REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

Remissrunda – Nationellt vårdprogram för långtids-uppföljning efter barncancer

Den nationella vårdprogramgruppen för långtidsuppföljning efter barncancer har reviderat det nationella vårdprogrammet. RCC är medvetna om att arbetssituationen under covid-19-pandemin är ansträngd för de personer som ska bedöma remissversionen. Vi bedömer att det ändå är angeläget att fortsätta att hålla vårdprogrammen uppdaterade och relevanta. Vi emotser tacksamt synpunkter på innehållet.

Ange vem som står bakom svaret, till exempel

- regionens formella remissvar
- en klinik
- en förening
- en enskild, sakkunnig person.

Remissvar skickas **senast 15 november 2021**

Skicka svaret till **rccsyd@skane.se**

Syftet med remissrundan är följande

1. Att ge profession och patienter tillfälle att kommentera och ge synpunkter på det medicinska innehållet i vårdprogrammet. Ge gärna konkreta förslag på ändringar och tillägg, t.ex. om det saknas relevanta behandlingsalternativ, om en rekommendation är svårtolkad eller om vi har värderat den vetenskapliga bakgrunden felaktigt.
2. Att ge regionernas linjeorganisationer och huvudmän möjlighet att analysera organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av ändringarna i vårdprogrammet och utifrån detta meddela om de ställer sig bakom vårdprogrammet.

Målsättningen med vårdprogrammet är att belysa den diagnostik, behandling, omvårdnad och uppföljning som är specifik och central för cancerformen, vilket innebär att vi inte belyser mer generella åtgärder, t.ex. rehabiliteringsåtgärder som tas upp i vårdprogrammet för rehabilitering.

Den bilagda nationella konsekvensbeskrivningen ger en översiktlig bild av vad som är reviderat och vilka konsekvenser vårdprogramgruppen bedömer att ändringarna kan medföra. Förändringar framgår också i vårdprogrammets inledningskapitel.

På vårdprogramgruppens vägnar,

Cecilia Petersen

Ordförande, vårdprogramgruppen för långtidsuppföljning efter barncancer

Regionala cancercentrum i samverkan
Sveriges Kommuner och Regioner | 118 82 Stockholm
Besök: Hornsgatan 20 | Telefon: 08-452 70 00
E-post: info@cancercentrum.se | www.cancercentrum.se

Konsekvensbeskrivning – nationellt vårdprogram långtidsuppföljning efter barncancer

Datum: 210419

Ordförande: Cecilia Petersen

Detta är en nationell konsekvensbeskrivning av vårdprogrammet. Den kan användas som underlag för regionala konsekvensbeskrivningar i samband med remissrundan.

Incidens och prevalens I dag lever drygt 11 000 personer i Sverige som har eller har haft cancer under barn- och ungdomsåren. I det antalet inkluderas både personer som nu är vuxna och utan behandling, färdigbehandlade individer som ännu ej fyllt 18 år samt barn som är under pågående behandling.
Antal patienter aktuella för behandling och uppföljning Det finns idag inga säkra eller ens ungefärliga siffror på hur många individer som erhållit specifika typer av cytostatikabehandlingar eller specifik strålbehandling, till exempel hur många kvinnor som fått strålbehandling mot bröstkörteln som barn. I Svenska Barncancerregistrets seneffektsregister, som inte är komplett när det gäller de som behandlats innan 1980, finns drygt 1700 individer som erhållit någon form av strålbehandling där troligen en signifikant andel riktats mot CNS, hals, bröstkorg eller buk och därför bör följas livslångt med kontroll av hypofysfunktion, thyroideafunktion, årlig screening avseende bröstcancer från 25 års ålder eller kontroll av metabola parametrar.
Huvudsakliga förändringar Vårdprogrammet i sin icke-reviderade form är ännu inte implementerat i hela landet, framför allt vad gäller neurorehabilitering vid förvärvad hjärnskada, fertilitetsbefrämjande åtgärder efter cancerbehandling för kvinnor som löper risk för tidig menopaus, endokrin uppföljning samt bröstcancerscreening från 25 års ålder för riskgrupper. Den aktuella revisionens huvudsakliga förändring är den basstandard för uppföljningsmottagningar både innan och efter 18 års ålder som tagits fram nationellt och beskrivs i kapitel 4 samt i bilagor 2 och 3.
Förändringar av verksamhet och organisation Denna uppdatering av vårdprogrammet innebär vissa förändringar i organisation eller verksamhet för de regioner som ännu inte helt byggt ut sina uppföljningsmottagningar för vuxna efter barncancer. Det har fastställts en nationell basstandard, beskriven i vårdprogrammet under ”Organisation” av en nationell arbetsgrupp på regeringens uppdrag och det är inte alla regioner som lever upp till denna standard. Det finns även en framtagen basstandard för uppföljning innan 18 års ålder, inkluderande optimering av informationsöverföring och överföring till vuxenvård, vilket kan kräva vissa

Regionala cancercentrum i samverkan
Sveriges Kommuner och Regioner | 118 82 Stockholm
Besök: Hornsgatan 20 | Telefon: 08-452 70 00
E-post: info@cancercentrum.se | www.cancercentrum.se

strukturförändringar på de barnonkologiska kliniker som ännu inte börjat med dessa mottagningar.

De regioner som inte implementerat det tidigare vårdprogrammet, till exempel när det gäller uppföljande kontroller vid bröstmottagning för kvinnor som erhållit stråldos mot bröstkörteln i barndomen, uppföljande kontroller av hypofysfunktionen för dem som löper risk för successiv hypofyssvikt, rehabilitering vid förvärvad hjärnskada samt fertilitetsbefrämjande åtgärder efter avslutad behandling, behöver bygga upp dessa vårdkedjor och tillse att uppdragsbeskrivningar klargör ansvarsområde.

Om vårdprogrammet implementeras fullt ut kommer det innebära krav på ökar samarbete mellan uppföljningsmottagningarna och andra vårdgivare. En förändrad organisation med utökat multidisciplinärt samarbete kring denna patientgrupp kan å andra sidan frigöra nya resurser pga. ökad effektivitet, där patienterna kan minska antalet läkarbesök hos olika specialister.

Ett nära samarbete med enhet för specialiserad cancerrehabilitering som beskrivs i basstandard för Uppföljningsmottagningar för Vuxna efter Barncancer kan öka individens arbetsförmåga.

Centralisering och decentralisering

Det ges inga rekommendationer om nivåstrukturering förutom att uppföljningsmottagningarna för vuxna efter barncancer finns på Universitetssjukhus samt att det rekommenderas kontakt med reproduktionsmedicinsk specialist på Universitetssjukhus för unga kvinnor med risk för tidig menopaus.

Ökade kostnader

Implementering av vårdprogrammet innebär ökade personalkostnader på de uppföljningsmottagningar för vuxna efter barncancer där det saknas antingen barnonkolog, onkolog, kurator eller vårdadministratör.

För de regioner som ännu inte implementerat att kvinnor med ökad bröstcancerrisk ska genomgå årlig undersökning med MRT bröst innebär det också sannolikt ökad kostnad för apparatur och personal på bröstmottagningar. Det rör sig dock om ett begränsat antal patienter per region, varför det sannolikt inte ökar kostnaderna på något märkbart sätt.

De regioner som ännu saknar möjlighet att kontrollera individer med risk för senare hypofyssvikt hos endokrinolog kan också få ökade kostnader om detta implementeras. Då patientunderlaget är litet så innebär det troligen ingen signifikant kostnadsökning på regionnivå.

Resurs- och kostnadsbesparande åtgärder

En förändrad organisation med utökat multidisciplinärt samarbete kring denna patientgrupp kan frigöra nya resurser pga. ökad effektivitet, där patienterna kan minska antalet läkarbesök hos olika specialister.

Att upptäcka sviktande hjärt- eller njurfunktion i tid så att sekundärpreventiva åtgärder kan startas kan göra att en individ lever längre och kan arbeta längre. Att tidigt upptäcka bröstcancer ökar överlevnaden och att i tid diagnostisera och behandla en endokrin svikt ökar medicinsk hälsa och livskvalitet.
Etiska aspekter Att uppföljning av risk för allvarliga hälsotillstånd inte följs likvärdigt inom landet är inte förenligt med jämlik vård. Att avstå från att optimera informationsöverföring till en ung individ som behandlats för cancer är inte förenligt med god vård. Att utnyttja vårdens resurser på det mest effektiva sättet är förenligt med god etik.

Långtids-uppföljning efter barncancer

Nationellt vårdprogram

Remissversion

REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

Innehållsförteckning

Kapitel 1
Inledning 9

1.1 Vårdprogrammets giltighetsområde 9
1.2 Förändringar jämfört med tidigare version 9
1.3 Hur ska vårdprogrammet användas? 12
1.4 Vårdprogrammets målgrupper 12
1.5 Lagstöd 12
1.6 Evidensgradering 13

Kapitel 2
Mål med vårdprogrammet 14

Kapitel 3
Bakgrund och orsaker 15

Kapitel 4
Organisation 17

4.1 Ansvarsfördelning 17
4.2 Uppföljningsmottagningar efter barncancer 18
4.2.1 Uppföljningsmottagning för barn och unga under 18 års ålder – basstandard 18
4.2.2 Uppföljningsmottagning för vuxna efter barncancer – basstandard 19
4.3 Uppnådda mål och kvarvarande brister 20
4.2.3 Uppnådda mål 20
4.2.4 Kvarvarande brister 21

Kapitel 5
Potentiella sena komplikationer av cytostatika – sammanfattning 22

Kapitel 6
Livet efter avslutad behandling – uppföljning, planering och cancerrehabilitering 25

6.1 Risk- och skyddsfaktorer för framtida hälsa 25
6.1.1 Allmänt 25
6.1.2 Psykisk hälsa 25
6.1.3 Fysisk aktivitet 26
6.1.4 Kost, vikt och kosttillskott 26
6.1.5 Solvanor 26
6.1.6 Rökning och tobak 27
6.1.7 Alkohol 27
6.1.8 Övriga droger 27
6.1.9 Sexualitet 27
6.1.10 Smärta 28
6.2 Målsättning 28
6.3 Uppföljning 28
6.4 Kunskapsunderlag 29
6.4.1 Levnadsvanor allmänt 29
6.4.2 Livet efter barncancer 29

Kapitel 7
Neurologiska och neurokognitiva biverkningar – perifera nervsystemet 30

7.1 Riskfaktorer 30
7.2 Målsättning 30
7.3 Uppföljning 30

Remissversion

7.4 Kunskapsunderlag 30

Kapitel 8
Neurologiska och neurokognitiva biverkningar – centrala nervsystemet (CNS) 32

8.1 Riskfaktorer 32
8.2 Andra faktorer med betydelse för kognitiva funktioner 33
8.3 Målsättning 33
8.4 Uppföljning före 18 års ålder 34
8.4.1 Neurologi 34
8.4.2 Epilepsi 34
8.4.3 Kognitiva komplikationer 34
8.4.4 Övrigt 35
8.5 Uppföljning från 18 års ålder 35
8.5.1 Motorik och epilepsi 35
8.5.2 Kognitiva komplikationer 35
8.5.3 Övrigt 35
8.6 Kunskapsunderlag 36

Kapitel 9
Hjärta och kardiotoxicitet 37

9.1 Riskfaktorer 37
9.2 Målsättning 37
9.3 Uppföljning 38
9.3.1 Grupp 1: Antracyklinbehandling med kumulativ dos ≤ 250 mg/m^2, ingen strålbehandling mot hjärtat 38
9.3.2 Grupp 2: Antracyklinbehandling med kumulativ dos > 250 mg/m^2, ingen strålbehandling mot hjärtat 38
9.3.3 Grupp 3: Antracyklinbehandling och strålbehandling med del av hjärtat i strålfältet till > 15 Gy eller vid helkroppsbestrålning oavsett dos 39
9.3.4 Grupp 4: Strålbehandling med del av hjärtat i strålfältet 39
9.4 Handläggning av patienter med avvikande fynd 39
9.5 Generella restriktioner 39
9.6 Kunskapsunderlag 39

Kapitel 10
Kärl 41

10.1 Riskfaktorer 41
10.2 Målsättning 41
10.3 Uppföljning 41
10.4 Handläggning av patienter med kärlstenoser 41
10.5 Kunskapsunderlag 41

Kapitel 11
Hörsel och balans 43

11.1 Riskfaktorer 43
11.2 Målsättning 43
11.3 Uppföljning före 18 års ålder 43
11.4 Uppföljning från 18 års ålder 44
11.5 Kunskapsunderlag 44
11.5.1 Hörsel 44
11.5.2 Balans 44

Kapitel 12
Lever och bukspottkörtel 45

12.1 Riskfaktorer 45
12.2 Målsättning 45

Remissversion

12.3 Uppföljning 45
12.3.1 Vid normala värden 46
12.3.2 Vid avvikelser 46
12.3.3 Vid bestående avvikelse 46
12.4 Kunskapsunderlag 46

Kapitel 13
Njurar, urinvägar och urinblåsa 47

13.1 Riskfaktorer 47
13.1.1 Cytostatika 47
13.1.2 Strålbehandling 48
13.1.3 Annan potentiellt nefrotoxisk läkemedelsbehandling 48
13.1.4 Kirurgi 48
13.1.5 Sammanfattning hög risk att utveckla njurpåverkan 49
13.2 Målsättning 49
13.3 Uppföljning 49
13.3.1 Vid avslutande av nefrotoxisk behandling 50
13.3.2 Upp till 5 år efter avslutad behandling, årligen 50
13.3.3 Över 5 år efter avslutad behandling, vid hög risk för renala komplikationer 50
13.3.4 Över 5 år efter avslutad behandling, vid måttlig risk för renala komplikationer 50
13.3.5 Efter nefrektomi, årligen 50
13.3.6 Efter rekonstruktiv urologisk kirurgi 50
13.4 Handläggning av patienter med avvikande fynd 51
13.5 Kunskapsunderlag 51

Kapitel 14
Tänder, munhåla och spottkörtlar 52

14.1 Riskfaktorer 52
14.1.1 Påverkan på spottkörtlar och tänder 52
14.1.2 Påverkan på munhålan i övrigt 53
14.1.3 Allogen stamcellstransplantation 53
14.2 Målsättning 53
14.3 Uppföljning 53
14.3.1 Ekonomisk ersättning för tandvård 54
14.4 Kunskapsunderlag 54

Kapitel 15
Ögon och syn 56

15.1 Riskfaktorer 56
15.2 Målsättning 56
15.3 Uppföljning före 18 års ålder 56
15.4 Uppföljning från 18 års ålder 57
15.5 Kunskapsunderlag 57

Kapitel 16
Blod, benmärg och immunsystem 58

16.1 Riskfaktorer 58
16.1.1 Riskfaktorer för infektioner och immundefekter 58
16.1.2 Riskfaktorer för sekundär MDS och AML 58
16.2 Målsättning 59
16.3 Uppföljning 59
16.4 Kunskapsunderlag 59

Kapitel 17
Lungfunktion 61

Remissversion

17.1 Riskfaktorer 61
17.2 Målsättning 61
17.3 Uppföljning före 18 års ålder 61
17.3.1 HSCT 62
17.4 Uppföljning från 18 års ålder 62
17.4.1 HSCT 62
17.5 Kunskapsunderlag 63

Kapitel 18
Gastrointestinalkanalen 64

18.1 Riskfaktorer 64
18.2 Målsättning 64
18.3 Uppföljning 64
18.4 Kunskapsunderlag 65

Kapitel 19
Endokrinologi – hypotalamus, hypofys och tyreoidea 66

19.1 Riskfaktorer 66
19.1.1 Riskfaktorer för påverkan på hypofys och hypotalamus 66
19.1.2 Riskfaktorer för påverkan på tyreoideafunktion 66
19.2 Målsättning 67
19.3 Uppföljning före 18 års ålder 67
19.3.1 Kontroller 67
19.4 Uppföljning från 18 års ålder 68
19.4.1 Kontroller 68
19.4.2 Översikt: Risk beroende av behandlingstyp 69
19.4.3 Översikt: Typer av hormonbrist 70
19.5 Kunskapsunderlag 71

Kapitel 20
Gonadfunktion och fertilitet – flickor 72

20.1 Riskfaktorer 72
20.1.1 Strålbehandling 72
20.1.2 Operation och lokalisation 72
20.1.3 Cytostatika 72
20.2 Målsättning 73
20.3 Uppföljning före 18 års ålder 73
20.3.1 Uppföljning hos barnonkolog 73
20.3.2 Uppföljning hos barnendokrinolog 74
20.4 Uppföljning från 18 års ålder 74
20.4.1 Uppföljning hos endokrinolog 74
20.4.2 Uppföljning hos reproduktionsmedicinsk specialist 74
20.4.3 Observandum i samband med graviditet och reproduktionsmedicinska åtgärder 75
20.5 Kunskapsunderlag 75
20.6 Klassificering av risker för infertilitet 76

Kapitel 21
Gonadfunktion och fertilitet – pojkar 77

21.1 Riskfaktorer 77
21.1.1 Strålbehandling 77
21.1.2 Operation och lokalisation 77
21.1.3 Cytostatika 77
21.2 Målsättning 78
21.3 Uppföljning före 18 års ålder 78

Remissversion

21.3.1 Uppföljning hos barnonkolog eller barnläkare ... 78
21.3.2 Uppföljning hos barnendokrinolog ... 79
21.4 Uppföljning från 18 års ålder ... 79
21.5 Kunskapsunderlag ... 80
21.6 Klassificering av risker för infertilitet ... 81
21.7 Cyklofosfamidekvivalent dos ... 81

Kapitel 22
Könsorgan och sexuell funktion ... 83

22.1 Riskfaktorer ... 83
22.1.1 Kirurgi ... 83
22.1.2 Strålbehandling mot lilla bäckenet ... 84
22.1.3 Strålbehandling mot hjärnan ... 84
22.1.4 Hormonell påverkan ... 84
22.1.5 Psykologisk påverkan ... 84
22.1.6 Cytostatikabehandling ... 84
22.1.7 Medfödda faktorer ... 85
22.1.8 Graft-versus-Host-reaktion (GvHD) ... 85
22.2 Målsättning ... 85
22.3 Uppföljning före 18 års ålder ... 85
22.4 Uppföljning från 18 års ålder ... 86
22.5 Kunskapsunderlag ... 86

Kapitel 23
Metabola syndromet ... 88

23.1 Riskfaktorer ... 88
23.2 Målsättning ... 88
23.3 Uppföljning före 18 års ålder ... 89
23.3.1 Generell uppföljning ... 89
23.3.2 Efter strålbehandling mot pankreassvans ... 89
23.3.3 Uppföljning hos barnendokrinolog ... 89
23.4 Uppföljning från 18 års ålder ... 90
23.4.1 Generell uppföljning ... 90
23.4.2 Efter stamcellstransplantation och bukbestrålning ... 90
23.5 Definition av metabolt syndrom enligt IDF ... 91
23.6 Kunskapsunderlag ... 92

Kapitel 24
Bröstkörtlar ... 94

24.1 Riskfaktorer ... 94
24.1.1 Brösthypoplasi ... 94
24.1.2 Sekundär bröstcancer ... 94
24.2 Målsättning ... 94
24.3 Uppföljning ... 95
24.3.1 Brösthypoplasi ... 95
24.3.2 Sekundär bröstcancer ... 95
24.4 Kunskapsunderlag ... 95
24.4.1 Brösthypoplasi ... 95
24.4.2 Sekundär bröstcancer ... 96

Kapitel 25
Skelett, muskulatur och mjukdelar ... 97

25.1 Riskfaktorer ... 97
25.2 Målsättning ... 98

Remissversion

25.3 Uppföljning före 18 års ålder 98
25.3.1 Riktlinjer för uppföljning vid tillväxtrubbning av skelett, muskel och mjukdelar 98
25.3.2 Riktlinjer för uppföljning av benmineralisering 99
25.3.3 Riktlinjer för uppföljning vid osteonekros 99
25.4 Uppföljning från 18 års ålder 100
25.4.1 Riktlinjer för uppföljning vid tillväxtrubbning av skelett, muskel och mjukdelar och efter amputation 100
25.4.2 Riktlinjer för uppföljning av bentäthet och osteoporos 100
25.5 Kunskapsunderlag 100

Kapitel 26
Hud 102

26.1 Riskfaktorer för hudcancer 102
26.1.1 Ärftliga faktorer och ultraviolett strålning 102
26.1.2 Strålbehandling 102
26.1.3 Cytostatikabehandling 103
26.1.4 Stamcellstransplantation 103
26.1.5 Kronisk GvHD i huden 103
26.2 Målsättning 104
26.3 Uppföljning 104
26.3.1 Generell information 104
26.3.2 Hudkontroller av särskilda riskgrupper 104
26.4 Kunskapsunderlag 104

Kapitel 27
Efterföljande cancer 106

27.1 Riskfaktorer 106
27.2 Målsättning 106
27.3 Uppföljning 107
27.4 Kunskapsunderlag 108

Kapitel 28
Nationellt kvalitetsregister 109

Kapitel 29
Referenser 110

Kapitel 30
Internationella uppföljningsrekommendationer 139

Kapitel 31
Förslag till fördjupning 140

Kapitel 32
Vårdprogramgrupp 141

32.1 Vårdprogramgruppens sammansättning 141
32.1.1 Ordförande 141
32.1.2 Övrig vårdprogramsgrupp 141
32.1.3 Adjungerade författare 141
32.2 Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen 143
32.3 Jäv och andra bindningar 143
32.4 Vårdprogrammets förankring 143

Bilaga 1
Riktlinjer för att utreda och rehabilitera barn med tumör i centrala nervsystemet 145

Bilaga 2
Sammanfattning av cancerbehandling 157

Remissversion

Bilaga 3
Basstandard för uppföljningsmottagningar för patienter under 18 år.....165

Bilaga 4
Basstandard för Uppföljningsmottagningar för vuxna efter barncancer 170

Remissversion

KAPITEL 1

Inledning

1.1 Vårdprogrammets giltighetsområde

Detta nationella vårdprogram inkluderar alla som fått cancerbehandling under barndomen och fram till 18 års ålder. Det gäller uppföljning efter barncancerbehandling, både för barn och ungdomar och för de som nu är vuxna. Detta är den andra revideringen av det nationella vårdprogrammet som beskriver långtidsuppföljning för denna grupp. Den första versionen publicerades 2016 och byggde på de uppföljningsrekommendationer som tidigare utarbetats av svenska arbetsgruppen för långtidsuppföljning efter barncancer (SALUB). Uppföljningsrekommendationerna publicerades på Barnläkarföreningens webbsida för första gången 2007 och reviderades därefter delvis 2010. SALUB är en arbetsgrupp inom sektionen för hematologi och onkologi (PHO) inom Barnläkarföreningen (BLF). Se mer under Vårdplaneringsgrupper.

Detta nationella vårdprogram utgör en basnivå för uppföljningen, så det finns inget hinder för att sätta in ytterligare insatser. Om patienten ingår i en vetenskaplig studie bör studiens rekommendationer följas.

Tidigare versioner:

Datum	Beskrivning av förändring
2016-04-21	Version 1.0 fastställd av RCC i samverkan
2019-05-22	Version 2.0 fastställd av RCC i samverkan
2019-06-11	Version 2.1: kompletterade referenser i kap. 27.1, korrigering av bilaga 1.
2021-xx-xx	

Tidigare vårdprogram publiceras inte men kan begäras ut från Regionala cancercentrum, e-post: info@cancercentrum.se.

1.2 Förändringar jämfört med tidigare version

De flesta ändringar i denna revision av vårdprogrammet rör uppdateringar av referenser eller formuleringar och förändrar inte rekommendationerna för patientens uppföljning. Några kapitel har reviderats mer, vilket specificeras nedan.

Nyheter i denna reviderade version (3.0):

- I kapitel 4, Organisation, redogörs för de mål som uppnåtts sedan det tidigare vårdprogrammet publicerades och de brister som kvarstår i långtidsuppföljningen efter barncancer. I kapitlet redogörs även för den nationella basstandard som definierats för uppföljningsmottagningar både före och efter 18 års ålder. Basstandarden har fastställts

Remissversion

av en nationell arbetsgrupp inom ramen för regeringens nationella satsning på barncancerområdet.

- Kapitel 6, Att leva efter avslutad behandling, omfattar omvårdnads- och stödinsatser för patienterna som är helt centrala för optimal uppföljning och rehabilitering. Där har ett kort avsnitt om kronisk smärta lagts till.
- I kapitel 9, Hjärta och kardiotoxicitet är stråldosen som motiverar fortsatt uppföljning av hjärtfunktionen sänkt från > 20 Gy till > 15 Gy. Det betonas att inte mer än 5 år ska gå mellan hjärtundersökningar i barndomen, att stråldos mot hjärtat kan ge både klaff- och hjärtsäckspåverkan och att individer med endast subklinisk hjärtsvikt ska följas hos en kardiolog. Doxorubicinekvivalens för olika antracyklinpreparat är uppdaterad.
- I kapitel 11, Hörsel och balans, är den stråldos mot innerörat som motiverar särskild observans sänkt från > 35 Gy till > 30 Gy.
- I kapitel 12, Lever och bukspottskörtel, rekommenderas kontroll av blodsocker efter stråldos mot bukspottskörteln, vilket sedan tidigare rekommenderas i kapitlet om metabolt syndrom. I kapitlet specificeras vilka stråldoser som innebär ökad risk för organpåverkan, och beskrivningen av möjliga sena komplikationer har utökats.
- Kapitel 13, Njurar, urinvägar och urinblåsa, har kompletterats med information om risk för påverkan på urinblåsans funktion och avflödeshinder i övre urinvägarna som riskfaktor för senare njurfunktionspåverkan. Text om urinprovskontroller med urinsticka samt urin-protein-profil i relation till U-kreatinin har redigerats. Kapitlet har också kompletterats med information om årliga blodtryckskontroller för individer med behandlingar som medför hög risk för njurpåverkan (blod- och urinprov som tidigare vart femte år).
- I kapitel 14, Tänder, munhåla och spottkörtlar, finns en ny rekommendation om antibiotikaprofylax vid ingrepp i lokalt strålbehandlat käkben.
- I kapitel 16, Blod, benmärg och immunsystem, har stråldosen mot mjälten som medför risk för funktionell hyposplenism sänkts från > 20 Gy till > 10 Gy.
- I kapitel 17, Lungfunktion, finns en rekommendation om ny spirometriundersökning vid lungtoxisk behandling inför att patienten överförs till vuxenvård.
- I kapitel 18, Gastrointestinalkanalen, finns förtydliganden om stråldoser och risk för sena komplikationer.
- I kapitel 19, Endokrinologi, finns förtydliganden om tillväxtkontroller för dem med risk för hypofyspåverkan samt tillägg om att busulfan är en riskfaktor för hypotyreos, att tyrosinkinashämmare kan påverka tillväxten och att retinoider kan orsaka för tidig slutning av tillväxtzonerna. Kapitlet innehåller även ett tillägg om föreslagna kontroller av paratyreoideafunktion.
- I kapitel 20, Gonadfunktion och fertilitet – flickor, finns tillagt ett observandum i samband med graviditet eller reproduktionsmedicinsk åtgärd eftersom det bör finnas information om eventuell risk för organfunktionspåverkan före en reproduktionsmedicinsk åtgärd. Vi rekommenderar samråd mellan en reproduktionsmedicinsk specialist och läkare på uppföljningsmottagningen. I kapitlet förtydligas även att kvinnor som löper risk för tidig menopaus bör remitteras till specialistläkare på universitetssjukhus.
- I kapitel 21, Gonadfunktion och fertilitet – pojkar, finns tillägg om riskfaktor för testosteronsvikt vid enbart cytostatikabehandling och om rekommenderat minskat antal gonadotropinanalyser för pojkar som inte löper risk för testosteronsvikt. Det rekommenderas även att erbjuda spermiebevaring i vuxen ålder för vissa grupper.

Remissversion

- I kapitel 22, Könsorgan och sexuell funktion, finns en rekommendation om bäckencancerrehabilitering och vaginala stavar för tonårsflickor som får strålbehandling mot lilla bäckenet. Vidare rekommenderas livslånga gynekologiska kontroller för kvinnor som genomgått allogen stamcellstransplantation, i enlighet med rekommendationer från Svensk förening för obstetrik och gynekologi.
- I kapitel 24, Bröstkörtlar, finns rekommendation om att överväga profylaktisk mastektomi för kvinnor som diagnostiserats med strålinducerad bröstcancer i ena bröstet. Rekommendationen harmonierar med vårdprogrammet för Hodgkins lymfom.
- I kapitel 25, Skelett, muskulatur och mjukdelar, finns tillägg om att cytostatikabehandling är en riskfaktor för sämre benhälsa. Det finns också en definition av behandlingar där uppföljningen bör innefatta bentäthetsmätning samt en rekommendation om att kontrollera vitamin D- och kalciumstatus hos alla barncancerpatienter.
- I kapitel 26, Hud, finns ny information om ökad risk för malignt melanom vid behandling med alkylerande cytostatika eller platinumderivat.
- Kapitel 27, Efterföljande cancer, innehåller ny information om att risken för sekundär leukemi är fyra gånger större i 20 år efter behandlingen för den första cancern. Det finns också en rekommendation om livslånga gynkontroller för kvinnor som har genomgått allogen stamcellstransplantation samt utökad information om risken för mag- och tarmtumörer och andra bukmaligniteter vid strålbehandling mot buken. Uppföljningsrekommendationerna är oförändrade.

Det är fortfarande flera regioner som inte följer rekommendationerna i vårdprogrammet i tillräckligt hög grad, så vi vill särskilt uppmärksamma innehållet i dessa kapitel:

- Kapitel 8, Neurologiska och neurokognitiva biverkningar – centrala nervsystemet. Uppföljningsrekommendationerna efterlevs i dag i varierande omfattning för patienter upp till 18 års ålder och i mycket begränsad omfattning efter 18 års ålder. Vi har uppdaterat bilaga 1, Riktlinjer för utredning och rehabilitering av barn med tumör i centrala nervsystemet, som är skriven av Svenska arbetsgruppen för rehabilitering efter barncancer (SAREB).
- Kapitel 20, Gonadfunktion och fertilitet – flickor. Möjligheterna att få fertilitetsbefrämjande åtgärder för kvinnor med risk för tidig menopaus efter barncancerbehandling är i dag inte helt likvärdiga i landet.
- Kapitel 24, Bröstkörtlar. Alla regioner har inte etablerat rutinen att unga kvinnor med ökad bröstcancerrisk ska följas av ett specialiserat bröstcancerteam, dvs. av en bröstmottagning.
- Kapitel 19, Endokrinologi. Alla regioner har inte implementerat uppföljning av hypofysfunktionen på endokrinmottagning för dem som fått strålbehandling mot hypofys och hypotalamus, utan att ha utvecklat hypofyssvikt före 18 års ålder.

Inom flera områden har vi sett att rekommendationerna för uppföljning efterlevs i olika grad i landets regioner. I vissa delar är rekommendationerna i vårdprogrammet i stort sett redan implementerade, men i andra kommer det att behövas större förändringar i arbetssätten.

Remissversion

1.3 Hur ska vårdprogrammet användas?

Vårdprogrammet är indelat i olika kapitel utifrån organ och kroppsliga funktioner. I kapitel 5 finns även en tabell med hänvisningar till olika kapitel utifrån olika typer av cytostatika.

1.4 Vårdprogrammets målgrupper

Uppföljning enligt vårdprogrammet involverar flera yrkesgrupper och specialiteter inom barn- och vuxensjukvård. Samarbete mellan dessa är en förutsättning för att patienterna ska få tillgång till lämplig uppföljning och optimal vård.

Vårdprogrammet riktar sig därför till alla vårdgivare som kommer i kontakt med patienter som behandlats för barn- och ungdomscancer. Det är till grundläggande nytta för medicinskt ansvariga inom barn- och vuxenonkologiska specialiteter som oftast planerar och till en början ansvarar för uppföljning efter behandling. Det har ett stort värde även för flera yrkesgrupper inom andra medicinska specialiteter med ansvar för att kontrollera och behandla sena komplikationer efter cancerbehandling, till exempel läkare inom de flesta vuxenmedicinska specialiteter inklusive primärvård samt sjuksköterskor och andra yrkesgrupper såsom psykologer, fysioterapeuter, dietister, logopeder, kuratorer och tandläkare.

1.5 Lagstöd

Vårdens skyldigheter regleras bland annat i **hälso- och sjukvårdslagen** (2017:30). Den anger att målet med hälso- och sjukvården är en god hälsa och en vård på lika villkor för hela befolkningen samt att hälso- och sjukvårdsverksamhet ska bedrivas så att kraven på en god vård uppfylls. God vård definieras enligt Socialstyrelsen som kunskapsbaserad, ändamålsenlig, säker, patientfokuserad, effektiv och jämlik. Vårdprogrammet ger rekommendationer för hur vården ska utföras för att uppfylla dessa kriterier. Dessa rekommendationer bör därför i väsentliga delar följas för att man ska kunna anse att sjukvården lever upp till hälso- och sjukvårdslagen.

Patientlagen (2014:821) anger att vårdgivaren ska erbjuda patienten anpassad information om bl.a. diagnosen, möjliga alternativ för vård, risk för biverkningar och förväntade väntetider samt information om möjligheten att själv välja mellan likvärdiga behandlingar (3 kap. 1–2 § patientlagen). Vårdgivaren ska enligt samma lag erbjuda en fast vårdkontakt och information om möjlighet att få en ny medicinsk bedömning, även inom en annan region. Vårdgivaren ska också informera om möjligheten att välja vårdgivare i hela landet inom allmän och specialiserad öppenvård. Enligt det s.k. **patientrörlighetsdirektivet** ska vårdgivaren också informera om patientens rättighet att inom hela EU/EES välja och få ersättning för sådan vård som motsvarar den som skulle kunna erbjudas i Sverige. Praktisk information om detta, till exempel hur och när ersättning betalas ut, finns hos Privatperson (forsakringskassan.se)

Enligt **vårdgarantin** (2010:349) är vårdgivaren skyldig att erbjuda patienter kontakt och åtgärder inom vissa tider. De standardiserade vårdförlopp som RCC har tagit fram och som regionerna har beslutat att följa anger kortare väntetider som dock inte är en del av vårdgarantin.

I hälso- och sjukvårdslagen anges också att hälso- och sjukvården har särskilda skyldigheter att beakta barn som anhöriga och ge dem information, råd och stöd (5 kap. 7 §).

Remissversion

1.6 Evidensgradering

Nationella vårdprogram bör i möjligaste mån evidensgraderas. Vi har valt att evidensgradera befintliga studier där så varit möjligt. Det finns dock mycket få studier som bidrar med stark evidens för en viss uppföljning eller intervention. Faktaunderlaget består därför av bästa tillgängliga evidens i kombination med den expertkonsensus som finns genom erfarenhet i den multiprofessionella och multidisciplinära vårdprogramgruppen.

I dag används flera system för evidensgradering i vården. I detta dokument används den modifierade version av GRADE-systemet som utvecklats av Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU). Läs mer om systemet i SBU:s metodbok.

Detta innebär att styrkan i behandlingsrekommendationerna graderas enligt följande:

- Starkt vetenskapligt underlag (++++). Rekommendationen bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- Måttligt starkt vetenskapligt underlag (+++). Rekommendationen bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med förekomst av enstaka försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- Begränsat vetenskapligt underlag (++). Rekommendationen bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- Otillräckligt vetenskapligt underlag (+). När vetenskapligt underlag saknas, tillgängliga studier har låg kvalitet eller studier av likartad kvalitet är motsägande anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Remissversion

KAPITEL 2

Mål med vårdprogrammet

Rekommendationer för långtidsuppföljning efter barncancer har funnits sedan 2007, men kunskapen om dem har varit begränsad utanför den del av vården som behandlar barncancer. Syftet med detta vårdprogram är att få en nationell samsyn inom alla delar av vården och en regional samverkan för långtidsuppföljning efter barncancer. Målet är att alla individer som har behandlats för cancer under barn- och ungdomsåren i hela Sverige ska erbjudas lämplig uppföljning och sjukvård av högsta internationella klass. Eventuella sena komplikationer ska följas upp och behandlas enligt de rekommendationer som finns inom respektive specialitet. Detta vårdprogram innehåller alltså inte rekommendationer för hur komplikationerna ska behandlas utan enbart för hur de ska monitoreras och diagnostiseras.

Målet är också att vårdprogrammet ska öka kompetensen och medvetenheten om denna patientgrupp. En skriftlig behandlingssammanfattning (se bilaga 2) med uppgifter om sjukdomshistoria, behandling och uppföljningsrekommendationer är mycket värdefull för patienter och föräldrar efter avslutad cancerbehandling. Målet är att man som överlevare efter barncancer ska vara välinformerad och delaktig i sin uppföljning.

I den nationella cancerstrategin som formulerades 2009 var ett av de fem huvudmålen ”att förlänga överlevnadstiden efter en cancerdiagnos och förbättra livskvaliteten efter en cancerdiagnos” [1]. Gruppen överlevare efter barncancer är viktig i detta hänseende med tanke på det långa liv som de har framför sig när barncancerbehandlingen är avslutad. Detta nämns även i regeringens Långsiktig inriktning för det nationella arbetet med cancervården - Regeringen.se och i den pågående satsning på barncancer som finns med i Överenskommelse, cancervård | SKR

Parallellt med vårdprogramsarbetet pågår ett arbete i det nationella kvalitetsregistret, för att få en fullständig registrering av de sena komplikationer som denna grupp av patienter har. Syftet är att kunna göra nationella sammanställningar, planera uppföljning och använda data vid arbete med nya behandlingsprotokoll för barncancer. Patienter och vårdgivare kan redan i dag få en sammanfattning av cancerbehandlingen ur registret, med information om vilken behandling som givits, vilka risker som finns och vad som behöver följas upp.

I kapitel 4 tar vi upp hur målen med vårdprogrammet har uppnåtts sedan 2019.

REMISSVERSION

KAPITEL 3

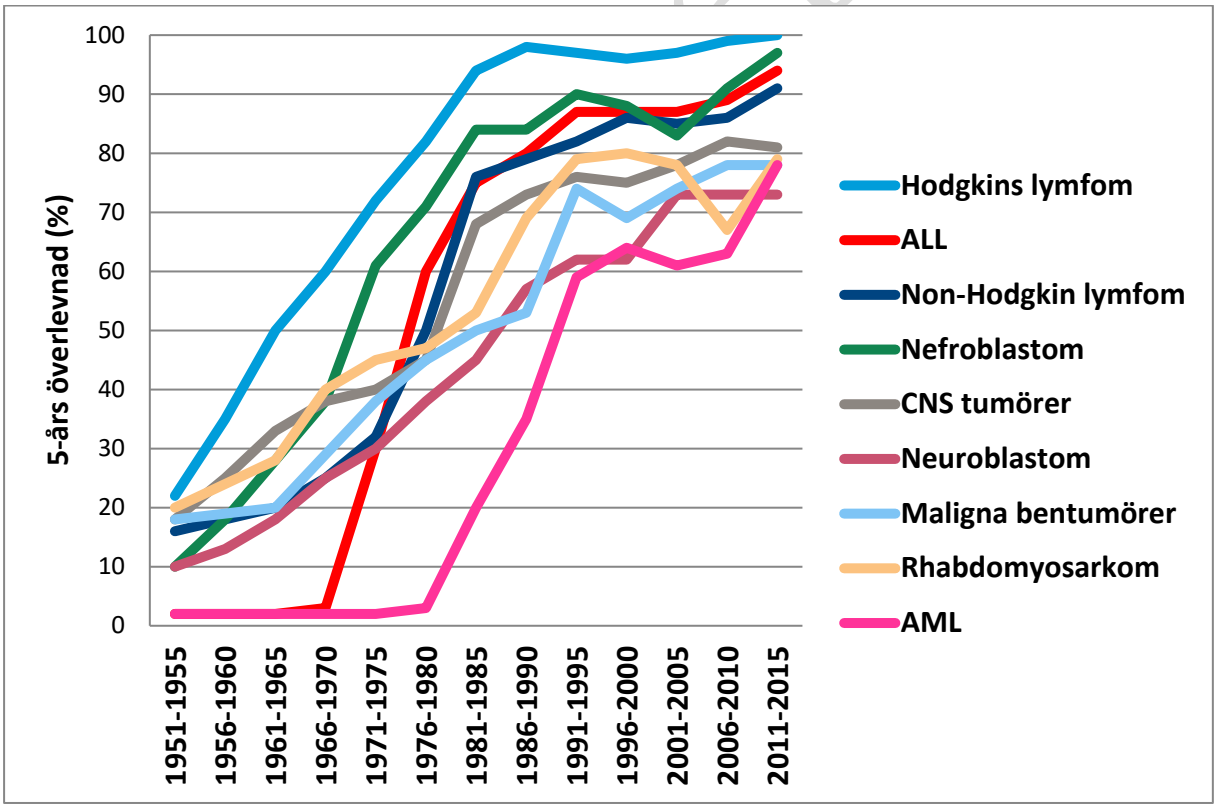
Bakgrund och orsaker

Varje år insjuknar i Sverige cirka 350 barn och ungdomar upp till 18 år i cancer, vilket motsvarar knappt 17 fall per 100 000 barn och unga årligen. Cancer hos barn är relativt jämnt fördelad mellan könen, men är något vanligare bland pojkar.

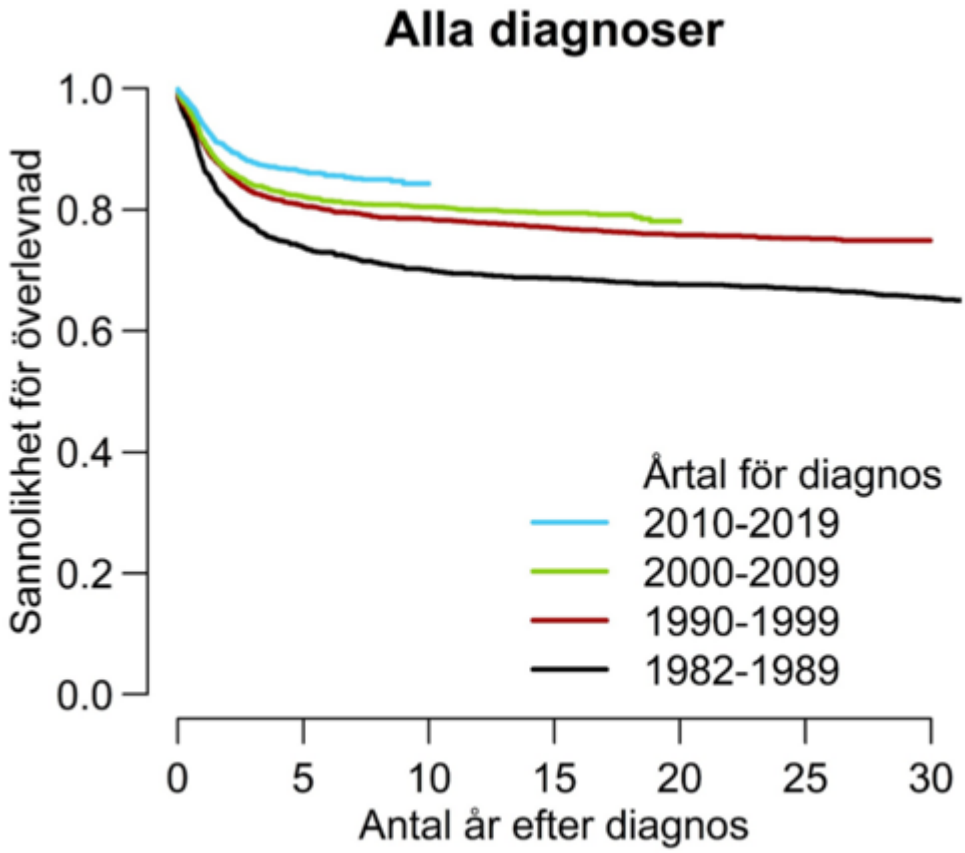
Omkring 35 procent utgörs av leukemi och lymfom, omkring 25 procent är hjärntumörer och resterande 40 procent utgörs av ett stort antal andra tumörformer. Förekomsten av olika tumörgrupper varierar mellan åldersgrupper, bland annat är leukemi vanligare i lägre åldrar och skelettumörer vanligare under tonåren.

Överlevnaden ökade kraftigt under framför allt 1970- och 1980-talet, men har under de senaste decennierna planat ut för de flesta diagnoserna [2]. Den relativa femårsöverlevnaden för pojkar och flickor är 82 respektive 84 procent. I takt med ökad överlevnad har också antalet individer i samhället som behandlats för barncancer ökat.

5-årsöverlevnad efter barncancer



Överlevnad beroende av diagnos och tid för insjuknande. Bild från Barncancerregistret. Överlevnadsdata för 2011–2015 är uppskattade utifrån barn som insjuknade 2011–2015. Data för barn som insjuknade 2014–2015 är under bearbetning.



Överlevnad upp till 30 år efter diagnos för grupper som diagnostiserades under olika tidsperioder. Bild från Svenska Barncancerregistret.

Det finns sex barnonkologiska centrum i Sverige, vilka organiserar cancervården av barn och ungdomar upp till 18 år. De finns i Göteborg, Linköping, Lund, Stockholm, Umeå och Uppsala. Barn under 18 år omfattas av den barnonkologiska sjukvården. Efter cancerbehandlingen följs tumörsjukdomen upp i ett antal år. Dessutom följer barnsjukvården upp möjliga komplikationer, som ibland uppträder sent, såsom försämrad tillväxt, försenad pubertet och organkomplikationer. I Sverige finns det i dag mer än 3 000 barn och ungdomar i skolåldern (0–19 år) som har eller har haft någon typ av cancer, varav cirka 650 med en tumör i hjärnan eller övriga centrala nervsystemet, och det är en grupp med ökad risk för kognitiva och neuropsykologiska resttillstånd. Dessa barn och ungdomar behöver rehabilitering, individanpassad skolgång och åtgärdsprogram för att få en fullgod utbildning. Rehabilitering för barn och även unga vuxna finns i mycket begränsad omfattning i dag, och Skolinspektionen har även påvisat att många skolor inte lever upp till kraven [3, 4].

I dag finns drygt 11 000 personer i Sverige som har eller har haft cancer under barn- och ungdomsåren. I det antalet ingår både personer som nu är vuxna och utan behandling och barn som är relativt nydiagnostiserade och har en pågående behandling [3]. Omkring 60–80 procent av alla som haft barncancer får sena komplikationer som ofta visar sig långt senare [5-7]. Detta ställer krav på att sjukvården har kunskap om och en organisation kring denna grupp av individer [8]. Dessutom finns ett ökat behov av kunskap om denna växande grupp i andra delar av samhället, till exempel Arbetsförmedlingen, Försäkringskassan, universitet och högskolor.

KAPITEL 4

Organisation

4.1 Ansvarsfördelning

Barnonkologin har ansvaret för att planera uppföljning under barn- och ungdomsåren, och uppföljningen kan ske i samråd med andra specialiteter inom barnmedicin och -kirurgi. Alla individer som har haft cancer som barn ska få kunskap om sjukdomen, den behandling som de har gått igenom och eventuella risker för sena komplikationer. Upprepad information bör ges under uppväxten. Vid 18 år ålder ska patienterna få grundlig muntlig information med chans att ställa frågor, information om eventuella forskningsstudier som de deltagit i under barndomen och en skriftlig sammanfattning av behandlingen med rekommendationer för uppföljning (bilaga 2). Inom ramen för regeringens nationella satsning på barncancerområdet har den nationella arbetsgruppen för barncancer tagit fram en basstandard för uppföljningsmottagningar med patienter under 18 års ålder, se avsnitt 4.2.1.

Överföringen från barnvård till vuxenvård är ett mycket viktigt tillfälle för att stärka unga människor att själva ta ansvar för sin hälsa. Erfarenhet har visat att de flesta unga personer även behöver ett nytt besök vid cirka 24–25 års ålder. De har då kommit in i ett nytt skede av livet och har nya frågor. Inom National Health Service (NHS) i Storbritannien har man delat in patienterna i tre olika riskgrupper baserat på behandling, kön, ålder och psykosociala behov. En stor grupp kan i stort sett klara sig själva genom att de får veta vilka risker som finns och vart de ska vända sig vid problem. En mellangrupp behöver glesa besök på en specialistmottagning kombinerat med besök inom andra delar av sjukvården, företrädesvis primärvård. En mindre grupp är i stort behov av sjukvård och behöver tillgång till ett multidisciplinärt team för att få rätt vård. NHS-utredningen är evidensbaserad och har även beaktat hälsoekonomiska aspekter.

Uppföljningsmottagningar för vuxna, med tillgång till multidisciplinära team, är en förutsättning för att denna patientgrupp ska få lämplig uppföljning och vård. Det finns nu sådana mottagningar etablerade vid varje universitetssjukhus där barnonkologi är representerad, även om innehållet och resurserna på mottagningarna skiljer sig åt. Det ska vara lätt för patienterna att få kontakt med dessa mottagningar för att ställa frågor och få återbesök eller råd om vart de kan vända sig. Patientgruppen behöver också tas på allvar när de söker vård för olika symtom, så andra vårdgivare behöver utbildning, råd och hjälp när de träffar patienter med barnonkologisk bakgrund. Uppföljningsmottagningarna bör därmed även fungera som kunskapscentrum för vårdpersonal. Förutsättningarna ser olika ut i Sverige beroende på geografi, befolkningsmängd och avsatta resurser med mera Organisationen varierar därför i olika delar av landet, men målet är att uppfylla en nationell basstandard för att säkra likvärdig vård. Inom ramen för regeringens nationella satsning på barncancerområdet har nationella arbetsgruppen för barncancer tagit fram en basstandard för uppföljningsmottagningar för vuxna efter barncancer, se avsnitt 4.2.2.

De grundläggande behov som bör tillgodoses för alla överlevare efter barncancer är

- strukturerad uppföljning efter barncancer under barndomen med god information till patient och föräldrar
- fungerande överföring från barnvård till vuxenvård, s.k. aktiv överlämning
- tillgång till skriftlig behandlingssammanfattning

Remissversion

- tillgång till en uppföljningsmottagning för vuxna efter barncancer
- tillgång till psykosocialt stöd.

En del individer har multipla och komplexa biverkningar, exempelvis de som behandlats för hjärntumör eller genomgått stamcellstransplantation. De bör ha tillgång till en multidisciplinär medicinsk mottagning.

4.2 Uppföljningsmottagningar efter barncancer

4.2.1 Uppföljningsmottagning för barn och unga under 18 års ålder – basstandard

Vid varje barnonkologiskt centrum bör det finnas en strukturerad uppföljningsmottagning för alla barn och ungdomar som avslutat sin onkologiska behandling. Mottagningens huvuduppgifter ska vara att optimera informationsöverföring till den unga patienten inför vuxenlivet och att identifiera behov av kompletterande psykosociala stödinsatser. Vid besöken görs en ordinarie medicinsk bedömning, men man kontrollerar också att patientens uppföljningsplan följs enligt rekommendationerna i detta vårdprogram.

Den kliniska mottagningsverksamheten byggs upp kring så kallade nyckelbesök med planerad längre tidsåtgång än ordinarie läkarbesök, och vanligen också teambesök med både läkare och sjuksköterska. Nyckelbesök planeras efter behandlingsavslut vid cirka 13, 17 och 18 års ålder, beroende på när behandlingen givits och med anpassning till individuellt uppföljningsbehov. Vid cancerbehandling i tonåren bör två nyckelbesök eftersträvas. Vid 18 års ålder ska patienten få en skriftlig behandlingssammanfattning med uppföljningsrekommendationer.

Uppföljningsmottagningen ska ha tydliga rutiner för provtagningar, undersökningar och besök med regionala länssjukhus. Enstaka nyckelbesök kan förläggas på länssjukhus om det finns tillräcklig kompetens.

Efter behandlingsavslut eller senast inför första nyckelbesöket ska detaljerade behandlingsdata registreras i Svenska Barncancerregistrets SALUB-del, det så kallade SALUB-registret. Inför nyckelbesöket vid 18 års ålder kompletteras registreringen med uppföljningsrekommendationer och en skriftlig behandlingssammanfattning genereras. Om nyckelbesök görs på länssjukhus ansvarar barncancercentrumet för registrering.

Mottagningen ska

- säkerställa medicinsk toxicitetsuppföljning upp till 18 år ålder enligt det nationella vårdprogrammet
- informera om genomgången behandling och eventuella risker för sena komplikationer
- informera om goda levnadsvanor
- identifiera ungdomar och familjer som behöver extra psykosocialt stöd
- identifiera ungdomar som behöver en neuropsykologisk eller neuropsykiatrisk utredning
- koordinera multidisciplinär överföringsmottagning för individer med komplexa behov
- färdigställa behandlingssammanfattning i Svenska Barncancerregistret

Remissversion

- remittera patienter till uppföljningsmottagning för vuxna efter barncancer och vid behov till andra vårdgivare, eller se till att länssjukhusen gör det.

Mottagningarnas arbete har följande målsättning:

- Alla barn och tonåringar som behandlats för cancer, och deras familjer, ska få en skriftlig uppföljningsplan vid behandlingsavslut. Planen ska innefatta kontroller av den maligna sjukdomen och uppföljning av organfunktioner enligt det nationella vårdprogrammet.
- Alla tonåringar ska få åldersanpassad information om genomgången behandling och eventuellt förväntade långtidsbiverkningar, information om och bedömning av levnadsvanor samt bedömning av behovet av kompletterande psykosocialt stöd. Det ska göras vid två till tre speciella så kallade nyckelbesök.
- Alla tonåringar ska erbjudas enskilt samtal med möjlighet att diskutera ämnen såsom alkohol, tobak, droger, fertilitet och sexuell hälsa.
- Tonåringar som behöver fortsatta sjukdomskontroller, eller har andra särskilda behov, ska få en aktiv överlämning till vuxenvården.

I bilaga 3, Basstandrad för uppföljningsmottagningar för patienter under 18 år finns hela dokumentet från den nationella arbetsgruppen för barncancer, inklusive en beskrivning av resurserna vid barncancercentrum och länssjukhus, en beskrivning av läkares och sjuksköterskors uppgifter vid uppföljningsmottagningen och en noggrann beskrivning av nyckelbesök.

4.2.2 Uppföljningsmottagning för vuxna efter barncancer – basstandard

Uppföljningsmottagning för vuxna efter barncancer (UFM) är en multidisciplinär mottagning som ska ha nära anknytning till rehabiliteringsteam. Mottagningen ska bemannas av läkare med barnonkologisk och onkologisk specialitet, koordinerande sjuksköterska, kurator och vårdadministratör. Det bör också finnas kompetens för vanligt förekommande utredningar, såsom neurokognitiv utredning och/eller annan funktionsbedömning, liksom ett upparbetat samarbete med olika medicinska och kirurgiska specialiteter för att upprätthålla kunskap om denna patientgrupp.

Dessutom behövs ett upparbetat samarbete med och tillgång till rehabiliteringsteam med specialkunskap om patienter med komplexa behov. Därför bör uppföljningsmottagningarna ha tillgång till fysioterapeut, arbetsterapeut, dietist, psykolog och neuropsykolog för specialistbedömning inför remittering till annan vårdgivare samt tillgång till kompetens för sexologisk rådgivning. Vidare bör de ha etablerade rutiner för att remittera patienter till rehabiliterande åtgärder hos annan vårdgivare, inklusive specialistenhet för bäckencancerrehabilitering.

Mottagningens uppgifter ska vara att:

- ge information och råd
- ansvara för uppföljning enligt det nationella vårdprogrammet
- göra medicinsk bedömning och vidareremittera för utredning
- skapa nätverk med relevanta medicinska specialiteter
- delta i aktiv överföring från barnonkologisk verksamhet

Remissversion

- registrera uppföljningsdata i kvalitetsregistret.

Mottagningen har inte uppgiften att driva medicinska utredningar, sjukskriva eller ge medicinsk behandling.

Mottagningarnas arbete har följande målsättning:

- Alla barncancerpatienter ska vid 18 års ålder aktivt överföras till en uppföljningsmottagning för vuxna som haft barncancer.
- Alla patienter ska följas enligt rekommendationerna i det nationella vårdprogrammet och registreras i kvalitetsregistret SALUB-registret.
- Det ska finnas en struktur för återkommande överföring av kunskap till barnonkologiska kliniker.
- Alla vuxna som har behandlats för cancer före 18 års ålder ska få minst ett besök med muntlig och skriftlig information om genomgången behandling och eventuella förväntade sena komplikationer samt rekommendationer om lämplig uppföljning.
- Uppföljningsmottagningarna ska fungera som regionala kunskapscentrum för patienter, närstående, vårdinstanser och andra samhällsaktörer.
- Mottagningarna ska fortlöpande utveckla det nationella nätverket för uppföljningsmottagningar för vuxna efter barncancer, det s.k. UFM-nätverket.
- Alla mottagningar ska ha en koppling till ett specialistteam för cancerrehabilitering med kompetens för denna specifika patientgrupp.
- Alla mottagningar ska ha ett etablerat regionalt nätverk med andra relevanta medicinska specialiteter.
- Information om alla landets uppföljningsmottagningar ska finnas lättillgänglig på internet.

I bilaga 4, Basstandard för uppföljningsmottagningar för vuxna efter barncancer finns hela dokumentet från den nationella arbetsgruppen för barncancer, inklusive en beskrivning av uppgifter och resursbehov.

4.3 Uppnådda mål och kvarvarande brister

4.2.3 Uppnådda mål

De flesta barncancercentrum har etablerat en strukturerad uppföljning för patienter i tonåren, eller håller på att bygga upp en sådan. Majoriteten av alla 18-åringar som behandlats för barncancer med cytostatika eller strålbehandling får nu ett avslutande informationssamtal och antalet överlämnade behandlingssammanfattningar har ökat sedan det första vårdprogrammet publicerades 2016.

Uppföljningen för vuxna efter barncancer har förbättrats avsevärt sedan 2016. Mottagningarna i Lund och Göteborg har fått mer resurser, och nya mottagningar har etablerats i Umeå, Uppsala, Stockholm och Linköping.

Remissversion

4.2.4 Kvarvarande brister

Fortfarande finns brister i tillgången till psykosocialt stöd och rehabilitering efter avslutad behandling, både innan och efter 18 års ålder, men det pågår ett nationellt arbete för att förbättra situationen genom att definiera en basstandard för psykosocialt stöd samt att på sikt upprätta ett nationellt vårdprogram för rehabilitering efter barncancer.

Det är stor skillnad i bemanning och resurser mellan de olika uppföljningsmottagningarna för vuxna efter barncancer, och ingen mottagning lever i dagsläget upp till den basstandard som definierats av den nationella arbetsgruppen för barncancer. Alla mottagningar har ännu inte resurser för att ta emot alla patienter, och avtal mellan uppföljningsmottagningar och vissa regioner saknas.

Möjligheterna till fertilitetsbevarande åtgärd inom ramen för offentlig sjukvård för kvinnor som löper risk för behandlingsorsakad tidig menopaus varierar i landet.

Alla regioner har inte implementerat den bröstcancerscreening från 25 års ålder som föreskrivs i vårdprogrammet, med uppföljning via bröstmottagningar, eller den uppföljning inom vuxenendokrinologin som rekommenderas för riskgrupper.

Situationen för de patienter som har förvärvad hjärnskada till följd av cancersjukdom och -behandling är inte tillfredställande inom barnsjukvård, och inom vuxensjukvård är den mycket bristfällig. Vi ser där otillräckliga möjligheter till utredning och neurorehabilitering samt bristande kunskaper och förståelse inom skolan, arbetsförmedlingen och Försäkringskassa.

Situationen för personer som haft barncancer är således ännu inte tillfredsställande Sverige.

Remissversion

KAPITEL 5

Potentiella sena komplikationer av cytostatika – sammanfattning

Givet cytostatika	Potentiell komplikation	Kapitel
Alla	Nedsatt livskvalitet	6
	Påverkad tandutveckling och ökad karies	14
	Nedsatt immunitet mot vaccinpreventiva infektioner	16
	Sekundär malignitet	27
	Nedsatt gonadfunktion	20 + 21
Aktinomycin D (daktinomycin)	Levertoxicitet	12
Amsakrin	Potentiell hjärtpåverkan	9
Asparaginas	Nedsatt pancreasfunktion	12 + 23
BCNU (karmustin)	Nedsatt gonadfunktion	20 + 21
	Nedsatt lungfunktion	17
	Nedsatt njurfunktion	13
	Sekundär leukemi	16 + 27
Bleomycin	Nedsatt lungfunktion	17
	Hyperpigmentering	26
Busulfan	Nedsatt gonadfunktion	20 + 21
	Levertoxicitet	17
	Levertoxicitet	12
	Sekundär leukemi	16 + 27
	Bestående alopeci	26
CCNU (lomustin)	Nedsatt gonadfunktion	20 + 21
	Nedsatt lungfunktion	17
	Nedsatt njurfunktion	13
	Sekundär leukemi	16 + 27

Remissversion

Cisplatin	Perifer neuropati	7
	Hörselnedsättning	11
	Nedsatt njurfunktion	13
	Nedsatt gonadfunktion	20 + 21
Cyklofosfamid	Nedsatt gonadfunktion	20 + 21
	Urinblåsedysfunktion	13
	Sekundär leukemi och sekundära sarkom	16 + 27
	Bestående alopeci	26
Cytarabin	Ingen känd specifik sen komplikation	
Dakarbazin	Nedsatt gonadfunktion	20 + 21
	Sekundär leukemi	16 + 27
Daunorubicin	Nedsatt hjärtmuskelfunktion	9
	Sekundär cancer	27
Doxorubicin	Nedsatt hjärtmuskelfunktion	9
	Sekundär cancer	27
Epirubicin	Nedsatt hjärtmuskelfunktion	9
	Sekundär cancer	27
Etoposid	Sekundär leukemi	16 + 27
Fludarabin	Ingen känd specifik sen komplikation	
Hydroxyurea (hydroxikarbamid)	Ingen känd specifik sen komplikation	
Idarubicin	Nedsatt hjärtmuskelfunktion	9
Ifosfamid	Nedsatt gonadfunktion	20 + 21
	Nedsatt njurfunktion	13
	Urinblåsedysfunktion	13
	Potentiell hjärtpåverkan	9
	Sekundär leukemi	16 + 27
	Potentiellt nedsatt bendensitet	25
	CNS-påverkan	8
Karboplatin	Hörselnedsättning	11
	Nedsatt njurfunktion	13
Klorambucil	Nedsatt gonadfunktion	20 + 21
	Sekundär leukemi	16 + 27
Kortikosteroider	Nedsatt bentäthet	25

Remissversion

Melfalan	Nedsatt gonadfunktion	20 + 21
	Nedsatt njurfunktion	13
	Sekundär leukemi	16 + 27
Merkaptopurin	Ingen känd specifik sen komplikation	
Metotrexat	Neuropsykologisk dysfunktion	8
	Levertoxicitet	12
	Nedsatt njurfunktion	13
	Potentiellt nedsatt bentäthet	25
Metyl-CCNU (semustin)	Nedsatt gonadfunktion	20 + 21
	Nedsatt lungfunktion	17
	Nedsatt njurfunktion	13
	Sekundär leukemi	16 + 27
Mitoxantron	Nedsatt hjärtmuskelfunktion	9
Mustin	Nedsatt gonadfunktion	20 + 21
	Sekundär leukemi	16 + 27
Prokarbazin	Nedsatt gonadfunktion	20 + 21
	Sekundär leukemi	16 + 27
Teniposid	Sekundär leukemi	16 + 27
Tioguanin	Levertoxicitet	12
Tiotepa	Nedsatt gonadfunktion	20 + 21
	Sekundär leukemi	16 + 27
Vinblastin	Perifer neuropati	7
	Potentiell påverkan på muskel och skelett	25
	Potentiell påverkan metabolt syndrom	23
Vinkristin	Perifer neuropati	7
	Potentiell påverkan på muskel och skelett	25
	Potentiell påverkan metabolt syndrom	23

Remissversion

KAPITEL 6

Livet efter avslutad behandling – uppföljning, planering och cancerrehabilitering

För att personer som behandlats för cancer i barndomen ska kunna ta ansvar för och påverka sin hälsa är det är viktigt att de återkommande informeras om skydds- och riskfaktorer, som ett komplement till eventuell medicinsk uppföljning. Det gör att den enskilda personen blir mer delaktig och får bättre förutsättningar för ett så självständigt liv som möjligt.

6.1 Risk- och skyddsfaktorer för framtida hälsa

6.1.1 Allmänt

Under ungdomsåren grundlägger de flesta sin livsstil och sina hälsovanor, både goda och riskabla. Flera studier visar dock att unga med kronisk sjukdom sexdebuterar tidigare och oftare tar större risker på de flesta områden jämfört med andra jämnåriga [9, 10].Det innebär att vårdgivare som möter tonåringar och unga vuxna bör ta upp dessa frågor vid varje besök, och erbjuda enskilda samtal när mognadsgraden anses tillräcklig. Glöm inte att informera om tystnadsplikten, även i förhållande till vårdnadshavaren. Läs mer på Barn som söker hälso- och sjukvård – Meddelandeblad (socialstyrelsen.se)

Vårdgivare behöver kunskap om den biopsykosociosexuella utvecklingen under ungdomsåren för kunna skapa ökad delaktighet och göra vårdtagare motiverade att följa vårdens rekommendationer [11, 12]. Vården bör använda en kunskapsbaserad anamnesmetod för att försöka förstå ungdomens livssituation och kartlägga frisk- och riskfaktorer, se

HEEADSSS 3.0: The psychosocial interview for adolescents updated for a new century fueled by media (contemporarypediatrics.com)

Det är viktigt att uppmärksamma och ge beröm för goda beteenden och vanor.

För det långsiktiga resultatet är det också viktigt att vården under ungdomsåren följer WHO:s riktlinjer för ”ungdomsvänlig vård” [13-16].

6.1.2 Psykisk hälsa

Inom barnsjukvården ska psykosocialt stöd erbjudas kontinuerligt, även efter avslutad behandling. Insatserna ska vara åldersanpassade och även innefatta närstående (++++) [17].

För många är det tillräckligt att vid återbesök och uppföljande besök få möjlighet att ställa frågor och få förklarat för sig vad den tidigare cancersjukdomen och behandlingen innebär för framtiden. Några behöver mer ingående bearbetning. För barn, tonåringar och unga vuxna

Remissversion

rekommenderas i första hand en samtalskontakt inom barnsjukvården eller på primärvårdsnivå. Vid psykiska tillstånd som inte kan hanteras där behövs remiss till en specialist inom psykiatri [18].

Eftersom den psykiska hälsan ofta påverkar många andra områden är det viktigt att arbeta förebyggande med detta område (++++) [18, 19].

Vad gäller mental trötthet, hjärntrötthet och ökad känslighet för uttröttbarhet, se vidare kapitel 8 Neurologiska och neurokognitiva biverkningar – centrala nervsystemet (CNS).

6.1.3 Fysisk aktivitet

Att vara fysiskt aktiv har stor positiv påverkan på hälsan, för befolkningen i allmänhet och för canceröverlevare i synnerhet. Läs mer på: Fysisk aktivitet i sjukdomsprevention och sjukdomsbehandling | Fysisk aktivitet i sjukdomsprevention och sjukdomsbehandling (fyss.se)

Det är viktigt att komma igång med fysisk aktivet så tidigt som möjligt i anslutning till behandlingen och sedan fortsätta att vara aktiv. Kontakt med fysioterapeut bör erbjudas vid behov. Alla ska uppmuntras att vara aktiva på en normalnivå [20-22]. Intervention med fysisk aktivitet hos vuxna barncanceröverlevare kan förbättra både den fysiska och den psykiska hälsan [23]. När det gäller idrott på elitnivå kan det finnas vissa restriktioner och behov av regelbundna kontroller (se kapitel 9 Hjärta och kardiotoxicitet). För mer information om fysisk aktivitet vid cancer, se nationellt vårdprogram Cancerrehabilitering - RCC Kunskapsbanken (cancercentrum.se)

Det finns flera anledningar till att uppmuntra fysisk aktivitet för personer som haft barncancer:

- Lustfylld fysisk aktivitet stimulerar troligen hippocampus att producera nya stamceller, så att koncentrations- och inlärningsförmågan ökar [24].
- Fysisk aktivitet är extra viktigt för de individer som på grund av sin behandling har en ökad risk för osteoporos [25, 26].
- Fysisk aktivitet påverkar det endokrina systemet och endorfiner i kroppen, vilket i sin tur har en positiv effekt på den psykiska hälsan [27].
- En del grupper har en viss ökad risk för att utveckla diabetes och hjärt- och kärlsjukdomar pga. cancerbehandlingen, så fysisk aktivitet är viktigt även ur denna synpunkt [28].

6.1.4 Kost, vikt och kosttillskott

Sund kost, fysisk aktivitet och vikt hänger nära samman. Det är väl känt att fetma ökar risken för att utveckla diabetes och hjärt- och kärlsjukdom, se även avsnitt 6.1.3 Fysisk aktivitet [29]. Det finns inga vetenskapliga belägg för att rekommendera annan kost för denna grupp än för normalbefolkningen [30].

Behov av kosttillskott är ovanligt, men kan finnas till exempel för patienter med risk för osteoporos (se kapitel 25 Skelett, muskulatur och mjukdelar). Vad gäller kosttillskott vid specifik diet (t.ex. vegankost) gäller samma rekommendationer som för normalbefolkningen, se Kostråd (livsmedelsverket.se)[31].

6.1.5 Solvanor

Remissversion

Hudcancer är den cancerform som ökar mest i befolkningen, se Statistik om cancer - Socialstyrelsen. Canceröverlevare ska informeras om riskerna med att bränna sig i solen och vikten av att skydda sig [32]. Detta gäller speciellt för personer som fått strålbehandling eftersom sol i strålområdet ökar risken för sekundära tumörer ytterligare [33], se kapitel26 Hud.

6.1.6 Rökning och tobak

Rökning är den enskilt största orsaken till cancer och innebär även en ökad risk för flera andra sjukdomar (++++) [32-34]. Beroende på cancerbehandling kan det finnas en ytterligare ökad risk jämfört med normalbefolkningen [35]. Det är alltid viktigt att förhindra rökstart och erbjuda hjälp med att sluta röka. Se Nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor - Socialstyrelsen.

Evidensen för sambandet mellan snus och cancer är relativt svag, däremot finns indikationer på att snusning ökar risken för vissa andra sjukdomar [36, 37].

6.1.7 Alkohol

Det finns ett samband mellan alkoholförtäring och risk att utveckla cancer, oftast korrelerat med mängden som konsumeras [38, 39]

6.1.8 Övriga droger

Att använda droger innebär en allvarlig hälsorisk för alla. Frågan om droganvändande ska alltid ställas eftersom det dessutom kan vara ett symtom på psykisk ohälsa [40-43].

6.1.9 Sexualitet

Patienterna bör erbjudas återkommande enskilda samtal om fertilitet och sexualitet. En kunskapsbaserad psykosocial anamnes bör ingå i samtalet. Information om samtal enligt HEEADDSSS metod finns på: HEEADSSS 3.0: The psychosocial interview for adolescents updated for a new century fueled by media (contemporarypediatrics.com)

När patienter berättar om sin ungdomstid i vården efterlyser många just tillfällen att diskutera sexuell hälsa, och de önskar att vårdgivaren hade tagit initiativet eftersom de inte på egen hand klarat att ta upp ämnet [44].

Det är inte tillräckligt undersökt i hur stor utsträckning barncancerbehandling innebär komplikationer (fysiska och psykiska) som minskar möjligheten att få ett bra samliv och en god sexuell hälsa, men det finns rapporter om nedsatt sexuell funktion och upplevelse av att vara mindre attraktiv hos unga vuxna som överlevt barncancer [45, 46]. Remittera vid behov vidare till specialist.

Sexuella överförda sjukdomar medför ökad risk för infertilitet [47] och även sekundär malignitet. Informera om vikten av att använda kondom, och rekommendera vaccinering mot humant papillomvirus (HPV) [48].

Se även kapitel 22 Könsorgan och sexuell funktion.

Remissversion

6.1.10 Smärta

Det är rapporterat att vuxna som behandlats för barncancer har ökad risk för kronisk smärta [49]. Kronisk smärta inverkar negativt på psykisk och fysisk hälsa generellt. Patienter med smärtproblematik ska ha en fast vårdkontakt inom primärvården för vidare remittering till en specialenhet vid behov.

6.2 Målsättning

Målet med uppföljningen är optimal hälsa och tillgång till vård och stöd utifrån individuella behov. Personer som har behandlats för barncancer ska vara välinformerade för att kunna ta ansvar för sin hälsa och därigenom få så hög livskvalitet som möjligt. Detta förutsätter att de har kunskap om aktuella risk- och skyddsfaktorer och vet vilka livsstilsfaktorer som de själva kan påverka.

6.3 Uppföljning

Personer som har behandlats för barncancer bör få återkommande information om skydds- och riskfaktorer och det framtida behovet av att kontrollera organfunktioner, och minst vid följande tre tillfällen: i början av tonåren, vid avslut från barnklinik och i ung vuxen ålder, enligt en evidensbaserad brittisk modell. [50, 51]. Basstandard för uppföljningsmottagningar både före och efter 18 års ålder beskrivs i kapitel 4.

En skriftlig behandlingssammanfattning ska ges vid det avslutande besöket på barnonkologisk klinik vid 18 års ålder. Den genereras från kvalitetsregistret (se kapitel 28 Nationellt kvalitetsregister och bilaga 2 Sammanfattning av cancerbehandling) och är ett viktigt verktyg för att den enskilda personen bättre ska kunna ta ansvar för sin egen hälsa. Den fungerar också som underlag i framtida kontakter med vården[52]. Behandlingssammanfattningen kan även, i samförstånd med individen, distribueras till andra aktuella vårdkontakter såsom en primärvårdsenhet, för att förbättra omhändertagandet.

Skolhälsovården bör informeras för att kunna stödja eleven och anpassa de hälsosamtal som erbjuds alla elever i årskurs 4, årskurs 7 eller 8 och första året på gymnasiet.

En uppföljningsmottagning för vuxna efter barncancer bör finnas i varje region, för ett rutinmässigt mottagningsbesök i ung vuxen ålder enligt ovan samt för att kontrollera uppföljningsrekommendationer och ge fortsatt stöd och information i vuxenlivet. Basstandard för dessa uppföljningsmottagningar beskrivs i kapitel 4. Mottagningarna bör ha tillgång till ett multidisciplinärt rehabiliteringsteam.

För att skapa en sammanhållen vårdkedja för patienten och de närstående ska alla överlämningar mellan olika vårdgivare vara ”aktiva”. Aktiv överlämning innebär att den som har ansvaret för patienten tar kontakt, muntligt och skriftligt, med nästa instans. Den som aktivt överlämnar har fortsatt ansvar till dess att den mottagande instansen bekräftat att de etablerat kontakt med patienten. En 18-åring är autonom i juridisk mening men behöver ofta ett anpassat bemötande och omhändertagande i vuxenvården [53].

Det är mycket viktigt att barn- och vuxenklinikerna har god kännedom om varandra och följer riktlinjerna för ungdomsvänlig vård [54].

Inledda åtgärder och insatser inom omvårdnad, palliation och cancerrehabilitering ska följas upp, utvärderas och dokumenteras i Min vårdplan eller i behandlingssammanfattningen.

Remissversion

6.4 Kunskapsunderlag

6.4.1 Levnadsvanor allmänt

Enligt Världshälsoorganisationen (WHO) kan sunda levnadsvanor förebygga upp till 30 procent av all cancer i vuxen ålder [55]. Rökning är den enskilt största orsaken till cancer.

Det är mycket viktigt att alla verksamheter inom hälso- och sjukvården hanterar levnadsvanor på ett strukturerat sätt och att ämnet ingår som en självklar fråga i patientmötet. Arbetet bör bygga på Socialstyrelsens Nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor - Socialstyrelsen., Riktlinjerna inkluderar såväl hälsofrämjande och sjukdomsförebyggande som riskreducerande åtgärder.

6.4.2 Livet efter barncancer

Att som barn drabbas av cancer innebär en erfarenhet som andra jämnåriga inte har. För att citera en ung vuxen som behandlats för barncancer: ”Jag har en annan insida”. Erfarenhet av sjukdom och behandling kan ge både direkta och indirekta effekter fysiskt, psykiskt, interpersonellt och socialt, och kan inte minst påverka relationer, studier, framtida familjebildning och yrkesliv [56].

För att dessa ungdomar ska kunna ta ansvar för sin hälsa och framtid i övrigt, och göra välgrundade val, krävs att hälso- och sjukvården ger dem information anpassad till personens ålder, tidigare sjukdom och behandling. Förutom de områden som specificeras i detta kapitel bör den omfatta förmågor, eventuella begränsningar, förväntade sena komplikationer och framför allt vad man kan göra själv. Detta kan innebära att vården erbjuder hjälp och stöd för att personen ska få en hälsosam livsstil, informerar om vikten av regelbundna undersökningar och kontroller och erbjuder en neuropsykologisk utredning. Vården bör också ge stöd för att bearbeta tidigare erfarenheter och hitta strategier att hantera livet så som det gestaltat sig, vad gäller både synliga och osynliga erfarenheter [5, 56-58].

I samband med avslut från barnklinik är det lämpligt att upplysa om möjligheten att förlänga en eventuell barnförsäkring till vuxenförsäkring, då det oftast är möjligt utan någon förnyad hälsodeklaration.

Socialförsäkringsfrågor och ekonomi tas inte upp specifikt i detta vårdprogram, utan vi hänvisar till aktuella myndigheters webbplatser och till det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering. Flera olika ersättningar kan vara aktuella utifrån individuella omständigheter. I vårdprogrammet för cancerrehabilitering finns även möjlighet till fördjupning inom några av ovanstående områden[59].

Remissversion

KAPITEL 7

Neurologiska och neurokognitiva biverkningar – perifera nervsystemet

Bestående bortfallssymtom från perifera nervsystemet kan förekomma efter barncancerbehandling.

7.1 Riskfaktorer

Följande är riskfaktorer för neurologiska skador i perifera nervsystemet:

- Kirurgi som orsakat perifer nervskada.
- Cytostatikabehandling: Vinkaalkaloider medför ofta akut neuropati som kan bli bestående [60] [61]. Annan neurologisk sjukdom kan öka risken för bestående cytostatikaorsakad perifer neuropati, även vid lägre doser [62, 63]. Behandling med cisplatin kan hos barn i sällsynta fall ge en kronisk sensorisk neuropati [64]. Även behandling med talidomid kan ge neuropati [65].
- Strålbehandling: permanenta nervskador uppträder sällan vid doser under 55 Gy [66, 67].

7.2 Målsättning

Målet med uppföljningen är att hitta de individer som får en bestående symtomgivande perifer nervskada och ge lämplig behandling och uppföljning.

7.3 Uppföljning

Alla patienter som fått behandling med risk för perifer nervskada bör kontrolleras för senreflexer, motorik och känsel i samband med att behandlingen avslutas, och fortsatt under uppväxten och även i vuxen ålder. Vissa patienter får ett kvarstående reflexbortfall, vilket ofta inte ger framtida besvär. Vid symtom, till exempel svaghet, försämrad känsel, tendens till pes cavus alternativt droppfot, bör man göra en neurofysiologisk utredning med neurografi och elektromyografi samt bedömning av en fysioterapeut och/eller arbetsterapeut. Kvarstående kranialnervspåverkan, till exempel facialispares, bör bedömas av en plastikkirurg. Smärttillstånd vid kronisk neuropati är svårbehandlade och bör därför handläggas i samråd med en smärtklinik.

7.4 Kunskapsunderlag

Vid en perifer neuropati är det mest påtagliga motoriska inslaget en försvagning eller ett bortfall av perifera reflexer i benen, vilket medför en klumpig gång. Dessutom förekommer kranialnervspåverkan, där ptos och facialispares är det vanligaste symtomet, liksom sensorisk

Remissversion

påverkan i form av smärta och/eller parestesier. Neuropati orsakad av cytostatika kan bli bestående.

Remissversion

KAPITEL 8

Neurologiska och neurokognitiva biverkningar – centrala nervsystemet (CNS)

Neurologiska och kognitiva sena komplikationer är vanligast efter kirurgi och strålbehandling av hjärnan. Kognitiva sena komplikationer kan få mycket stor påverkan på framtida liv och livskvalitet.

8.1 Riskfaktorer

Barn som drabbats av hjärntumörer har störst risk att drabbas av sena komplikationer i centrala nervsystemet (CNS), men även behandling av andra typer av barncancer kan innehålla komponenter som ökar risken för skador på CNS.

Följande är riskfaktorer för neurologiska och kognitiva komplikationer i centrala nervsystemet:

- Tumör och kirurgi i CNS. En motorisk och/eller kognitiv skada kan orsakas av tumören själv och kan finnas redan vid diagnostillfället [68]. Tumörens lokalisation och kirurgi påverkar typen av motorisk skada. Kirurgi i storhjärnan och framför allt i temporalloberna ger risk för epilepsi [69]. Kirurgi i hypofys-hypotalamusområdet medför risk för störningar av aptit och törstkänsla samt psykologiska och endokrina komplikationer[70]. Kirurgisk behandling av tumörer i lillhjärnan innebär en ökad risk för kognitiva komplikationer såsom cerebellär mutismsyndrom som omfattar både mutism och affektiva problem [71, 72]. Det sistnämnda kan ge negativ påverkan på exekutiva, visospatiala och språkliga funktioner samt svårigheter med affektreglering Dessa komplikationer kan uppstå hos patienter som behandlats med enbart kirurgi, vilket innebär att man noggrant måste följa upp även patienter som bara genomgått kirurgi i lillhjärnan.
- Postoperativa komplikationer, CNS-infektioner och långvarigt förhöjt intrakraniellt tryck före eller efter diagnos av tumören ökar risken för bestående neurologiska och kognitiva svårigheter.
- Strålbehandling av CNS ger risk för kognitiva komplikationer. Låg ålder och hög stråldos är förknippat med störst risk. Tumörens lokalisation och den bestrålade volymen påverkar risken för bestående skada [73-75]. Även låga stråldoser vid leukemi och stamcellstransplantation (helkroppsbestrålning) kan ge bestående kognitiv påverkan [76].
- Cytostatikabehandling kan påverka risken för att utveckla kognitiva svårigheter. Typ av läkemedel och administrationssätt (framför allt intratekal behandling), kön och ålder spelar roll. Ökad risk har beskrivits framför allt vid metotrexatbehandling, både systemisk

Remissversion

och intratekal [77, 78]. Ifosfamid kan ge akut neurotoxicitet och i vissa fall kvarstående symtom.

- Kortikosteroidbehandling kan medföra ökad risk för kognitiva komplikationer vid långdragen behandling, såsom vid akut lymfatisk leukemi. Risken förefaller vara högre med dexametason än med prednisolon [79].

8.2 Andra faktorer med betydelse för kognitiva funktioner

Sensorineural hörselpåverkan kan försämras med tiden och påverka möjligheterna till inlärning.

Synpåverkan såsom nedsatt synskärpa, skelning, inskränkt synfält och syntolkningssvårigheter kan påverka möjligheterna till inlärning.

Psykiatriska tillstånd såsom beteendestörning, oro, ångest och depression kan uppkomma som en direkt följd av den organiska skadan eller vara en reaktion på en förändrad livssituation.

Mental trötthet (hjärntrötthet) är vanligt förekommande efter cancer och cancerbehandling och kan förekomma i kombination med fysisk trötthet. Hjärntröttheten karakteriseras av att den oftast kommer snabbt och oförutsett, och att den påtagligt kan försämra förmågan att utföra vardagliga aktiviteter, särskilt intellektuellt krävande aktiviteter. Den ackumuleras under dagen. Trötttheten kan minska av korta återhämtningspauser men kan i många situationer kräva lång återhämtning. Det är viktigt att den drabbade lär sig förebyggande och kompensatoriska strategier. Se https://www.gu.se/forskning/mental-trotthet-hjarntrotthet.

Smärttillstånd är vanligt bland dessa patienter och kan ytterligare försämra den kognitiva förmågan genom sekundär trötthet och nedsatt koncentrationsförmåga.

Kirurgi och strålbehandling av hjärnan kan även ge hormonpåverkan, se kapitel 19 Endokrinologi – hypotalamus, hypofys och tyreoidea, kapitel 20 Gonadfunktion och fertilitet – flickor och kapitel 21 Gonadfunktion och fertilitet – pojkar.

8.3 Målsättning

Målet med uppföljningen är att:

- tidigt identifiera patienter med manifesta besvär eller risk för neurologiska och neuropsykologiska skador, i syfte att förklara symtom och tidigt sätta in behandling och lämpliga stödåtgärder
- patienter ska utredas för kognitiva komplikationer och att utredningen upprepas vid lämpliga tidpunkter, t.ex. vid stadiebyten
- skolan sätter in åtgärder för att stödja individens möjlighet till optimal kognitiv utveckling
- patienterna får tillgång till en kontinuerlig vårdkontakt i syfte att anpassa stödet och behandlingen till förändrade behov
- patienter med en komplex symtombild ska få hjälp av ett lämpligt multidisciplinärt rehabiliteringsteam
- patienter som behöver det ska få en ny kognitiv utredning i vuxen ålder för att bedöma arbetsförmåga och behov av eventuella insatser.

Remissversion

8.4 Uppföljning före 18 års ålder

Det finns ett behov av specialiserade centrum för utredning och rehabilitering av förvärvad hjärnskada, för både barn och ungdomar.

8.4.1 Neurologi

Kvarstående motoriska symtom ska följas upp av ett multiprofessionellt team inom t.ex. barnrehabilitering. Kvarstående kranialnervspåverkan, t.ex. facialispares, bör bedömas av en plastikkirurg.

8.4.2 Epilepsi

Patienter som insjuknar med epilepsi ska följas upp av en barnneurolog.

8.4.3 Kognitiva komplikationer

Alla barn som behandlats för hjärntumör, oavsett behandling, bör genomgå en eller flera neuropsykologiska bedömningar, liksom barn med annan cancersjukdom som fått strålbehandling mot hjärnan och/eller cytostatika som kan ge kognitiv påverkan. Utredningen ska ligga till grund för det pedagogiska stöd och den studievägledning som barnet kan behöva i skolan. Beroende på resultatet upprepas utredningen med några års intervall, till exempel vid stadiebyten.

Kognitiva svårigheter blir oftast tydliga ett par år efter behandlingen och kan förvärras i takt med att kraven på barnets prestationer ökar med åldern.

Utredningen bör göras av team som omfattar följande kompetenser: barnneurolog, fysioterapeut, neuropsykolog, arbetsterapeut, kurator, logoped och specialpedagog. Teamets uppgift är att bedöma typ av svårigheter, behov av extra stöd i skolan och innehållet i dessa samt i vissa fall behov av särskild skolform. Teamet ska göra en aktiv överrapportering till pedagogisk personal och medicinsk elevhälsa på barnets skola. Vid behov kan teamet samarbeta med Specialpedagogiska myndigheten (SPSM).

I samband med gymnasieval bör man göra en ny utredning som kan ligga till grund för studievägledning och yrkesvägledning.

Inför körkortstillstånd kan patienten behöva en speciell utredning av färdigheter som är grundläggande för körkort samt skaffa en bedömning från en ögonklinik.

Förutom pedagogiskt stöd och studievägledning behöver patienten och familjen oftast någon form av psykologiskt stöd, åtminstone under en tid.

Smärttillstånd och psykiatriska tillstånd såsom beteendestörningar, impulsivitet och depression bör utredas och behandlas av en specialist, inkluderat ställningstagande till eventuell farmakologisk behandling.

För mer utförlig information om utredning och rehabilitering av barn med hjärntumör, se bilaga 1, Riktlinjer för att utreda och rehabilitera barn med tumör i centrala nervsystemet.

Remissversion

8.4.4 Övrigt

Bortfall av syn och hörsel bör följas inom respektive specialitet, se kapitel 11 Hörsel och balans respektive kapitel 15 Ögon och syn.

Observera att alla patienter inte själva påtalar symtomen, på grund av skadan i sig och påverkan på kognitiva funktioner.

Barn som löper risk för sena komplikationer i centrala nervsystemet har även ofta risk för endokrin problematik, vilket ska följas upp hos barnendokrinolog.

8.5 Uppföljning från 18 års ålder

Det är mycket viktigt med aktiv överlämning från barnvård till vuxenvård.

Det finns ett behov av specialiserade centrum för utredning och rehabilitering av förvärvad hjärnskada för barn och vuxna som behandlats för cancer i barndomen.

8.5.1 Motorik och epilepsi

Vid kvarstående motoriska symtom bör patienten följas upp via vuxenhabilitering eller motsvarande.

Patienter med epilepsi till följd av behandlingen eller tumören i sig bör fortsätta följas av neurolog.

Vid nytillkomna motoriska symtom eller epilepsi ska man utesluta återfall och sekundär cancer (se kapitel 27 Efterföljande cancer).

8.5.2 Kognitiva komplikationer

Unga vuxna ställs inför nya krav genom arbetsliv och studier, så många behöver en ny neuropsykologisk utredning i den åldern. Den ska ligga till grund för studievägledning och yrkesvägledning samt eventuellt en bedömning av arbetsförmågan. I utvalda fall behöver man ta ställning till farmakologisk behandling. Patienten kan också behöva rådgivning om risken för att utveckla utmattningssyndrom.

8.5.3 Övrigt

Patienterna bör ha en fast läkarkontakt. Dessutom behöver de tillgång till neuropsykologisk kompetens, rehabiliteringsmedicin och psykosocialt stöd för samtal och kontakter med arbetsförmedling och försäkringskassa.

Smärttillstånd och psykiatriska tillstånd såsom beteendestörningar, impulsivitet och depression bör utredas och behandlas av en specialist.

Bortfall av syn och hörsel bör följas inom respektive specialitet (se kapitel 11 Hörsel och balans respektive kapitel 15 Ögon och syn). Observera att alla patienter inte själva påtalar symtom, på grund av neuropsykologisk påverkan.

Patienter med endokrina problem eller risk för sådana ska följas upp hos en endokrinolog (se kapitel 19 Endokrinologi – hypotalamus, hypofys och tyreoidea).

Remissversion

8.6 Kunskapsunderlag

Den största riskgruppen för neurologiska och kognitiva sena komplikationer är barn med hjärntumörer [80]. Studier visar att denna grupp generellt har sämre livskvalitet än andra individer som haft cancer som barn, på grund av förekomsten av neurologiska och kognitiva komplikationer [19, 81-83]. Risk för komplikationer finns efter all behandling av CNS-tumörer inkluderat kirurgi, cytostatika och strålning, även om strålbehandling är en särskild riskfaktor. Strålbehandling mot hjärnan ges framför allt vid höggradiga CNS-tumörer, men ibland även vid leukemibehandling och som en del i helkroppsbestrålning inför stamcellstransplantation.

En central neurologisk skada kan ge bestående motoriska symtom såsom hemiplegi, ataxi och kranialnervsskada. Epilepsi har rapporterats hos upp till 25 % av de individer som behandlats för hjärntumör under barndomen. Epilepsi kan uppstå många år efter avslutad behandling och risken är oberoende av tumörtyp. Kirurgi och strålbehandling, framför allt i doser över 30 Gy, har visats dubblera risken för epilepsi hos de individer som behandlats för hjärntumör under barndomen [69]. Kognitiv påverkan förekommer i hög omfattning efter strålbehandling mot hjärnan under barndomen, men också sekundärt till kirurgi i hjärnan och till cytostatikabehandling [73-75, 78].

Kognitiva funktionsnedsättningar ingår i begreppet förvärvad hjärnskada och definieras som försämring av koncentration, uthållighet, minne, tempo, uppmärksamhet och flexibilitet. Ibland ses också ändringar av stämningsläge och beteende. Många med någon skada i dessa funktioner får också sociala problem i form av utanförskap och isolering [84, 85]. Graden av nedsatt funktion beror på den del av hjärnan som är skadad, omfattningen av skadan och barnets ålder och utvecklingsnivå vid insjuknandet, med ökad risk för generell nedsatt funktion på sikt om skadan inträffar i tidig ålder jämfört med skada hos äldre barn och tonåringar [73-75, 86]. Ökad uttröttbarhet, dvs. hjärntrötthet eller mental trötthet, är vanligt i samband med tumörbehandlingen, men även långt senare [87]. Ökande krav med åldern, till exempel med studier och i arbetsliv, kan utlösa problem i senare skeden. Hjärntrötthet leder också till sämre koncentrationsförmåga, inlärning och humör. Oro, ångest och depression kan leda till social isolering och medföra brist på social träning, och detta kan sekundärt leda till problem med det sociala samspelet [88]. Utan en speciell målriktad insats på detta område finns stor risk för att den sociala isoleringen tilltar med tiden [89].

Sömnsvårigheter är vanligt efter förvärvad hjärnskada med sämre sömn- och vakenhetsreglering, både svårigheter att somna och uppvaknanden under natten. Även depression kan orsaka sömnstörning och vice versa. Psykiatriska symtom såsom depression, ångest, beteendestörningar och psykoser är vanligare bland individer som behandlats för hjärntumörer än i övriga befolkningen [90].

Smärta är vanligt vid olika typer av förvärvad hjärnskada [82]. Smärtan kan vara ett akut symtom men kan också uppkomma senare i förloppet, och den kan i vissa fall utvecklas till ett kroniskt smärttillstånd. Smärta rapporteras oftast från huvudet (huvudvärk) men även från rygg och extremiteter.

Påverkan på synen med dubbelseende, syntolkningssvårigheter och synfältsdefekter är mycket vanligt efter kirurgi och/eller strålbehandling mot hjärnan [80]. Detta har konsekvenser för läsning, inlärning och förmågan att klara sig ute i samhället, till exempel i trafiken när man går, cyklar och/eller kör bil.

Remissversion

KAPITEL 9

Hjärta och kardiotoxicitet

Behandling med högre doser antracykliner i barndomen ger risk för nedsatt hjärtmuskelfunktion, och strålbehandling som omfattar hjärtat under barndomen ger ökad risk för koronarkärlssjukdom, klaffsjukdom och perimyokardfibros i vuxen ålder. Regelbundna kontroller beroende på dos är därför indicerade.

9.1 Riskfaktorer

Följande är riskfaktorer för kardiotoxicitet:

- Cytostatikabehandling med antracykliner

a. Dos per doseringstillfälle eller vecka (> 45 mg/m^2 kroppsyta)
b. Kumulativ dos > 250 mg/m^2 kroppsyta (++++). Däremot förefaller inte infusionstiden spela samma roll hos barn som hos vuxna.

- Olika typer av antracykliner beräknas ge olika risk för kardiotoxicitet. Doxorubicinekvivalenta doser: Doxorubicin (1); daunorubicin (0,6); epirubicin (0,8); idarubicin (5); mitoxantron (10,5) [91].
- Strålbehandling mot hjärtat ger risk för myokardfibros, klaff-, hjärtsäckspåverkan och koronarkärlsförändringar (+++).
- Övriga riskfaktorer:

a. Samtidig behandling med ifosfamid > 10 g/m^2 kroppsyta, amsakrin eller tyrosinkinashämmare kan potentiera effekten av antracykliner.
b. Stamcellstransplantation med helkroppsbestrålning (total body irradiation, TBI) (+++)
c. Individberoende faktorer (++)
d. Låg ålder vid behandling (+)
e. Etnicitet (+). Studier har visat på en viss ökad risk för kardiotoxicitet efter behandling med antracykliner hos afroamerikaner.
f. Ärftlighet för hjärtsjukdom, GUCH-patient (Grown-Up Congenital Heart disease) (++).
g. Hormonella faktorer (brist på tillväxthormon och könshormon).
h. Kardiovaskulära riskfaktorer såsom hypertoni, dyslipidemi och rökning.

9.2 Målsättning

Målet med uppföljningen är att i tid hitta de individer som kräver regelbunden bedömning och uppföljning hos en hjärtspecialist eller annan specialist, för att kunna erbjuda sekundärprevention efter genomgången behandling med potentiellt kardiotoxiska läkemedel och/eller strålbehandling mot hjärtat. Framför allt är målet att tidigt fånga upp dem med hjärtinfarktrisk (grupp 3 och 4) och/eller tecken på kardiomyopati.

Remissversion

9.3 Uppföljning

De rekommenderade uppföljningarna bör kunna göras av barnläkare före 18 års ålder. Det är en fördel om den ekokardiografiska uppföljningen av barn och ungdomar organiseras så att longitudinell jämförelse av bildmaterial är möjligt.

Under vuxenlivet fortsätter uppföljningen hos en kardiolog, hematolog eller onkolog, vid en uppföljningsmottagning eller inom primärvården inklusive mödrahälsovården. Regionala skillnader i sjukvårdsorganisationen kan påverka vart patienten ska remitteras eller aktivt överlämnas. De patienter som utvecklar tecken på subklinisk hjärtsvikt eller kliniska symtom på hjärtsvikt eller angina pectoris bör utredas, behandlas och följas hos en kardiolog. Alla patienter bör få rådgivning om generella risk- och skyddsfaktorer för hjärt- och kärlsjukdom (se kapitel 5 Potentiella sena komplikationer av cytostatika – sammanfattning, kapitel 6 Att leva efter avslutad behandling – uppföljning, planering och cancerrehabilitering, kapitel 10 Kärl och kapitel 23 Metabola syndromet). Uppföljningen baseras på den kumulativa dosen av antracykliner och/eller strålbehandling som patienten har fått och delas upp i fyra grupper, se avsnitten nedan.

Nedanstående rekommendationer gäller inte patienter som haft hjärtfunktionspåverkan under behandlingen. För dem behöver man planera en individuell uppföljning. I remissen till uppföljningsmottagning eller hjärtmottagning ska det framgå kumulativa doser av relevant behandling (cytostatika, stråldos m.m.) och om patienten hade någon hjärtpåverkan tidigare i förloppet.

9.3.1 Grupp 1: Antracyklinbehandling med kumulativ dos ≤ 250 mg/m^2, ingen strålbehandling mot hjärtat

- Ekokardiografi inom 6 månader efter avslutad antracyklinbehandling.
- Ekokardiografi i tidig pubertet (kan sammanfalla med undersökning ovan) och vid 18 års ålder (före överföring till vuxenklinik). Två ekokardiografier bör ha gjorts inom en 10-årsperiod.
- Ekokardiografi under vuxenlivet rekommenderas inte rutinmässigt.
- För kvinnor bör hjärtbedömning göras under graviditet (+).
- För båda könen bör individuell hjärtbedömning göras vid tävlingsidrott på elitnivå (+).
- Individuell hjärtbedömning vid tillväxthormonsbrist och/eller testosteronbrist, med eller utan substitution.

9.3.2 Grupp 2: Antracyklinbehandling med kumulativ dos > 250 mg/m^2, ingen strålbehandling mot hjärtat

- Ekokardiografi inom 6 månader efter avslutad antracyklinbehandling.
- Ekokardiografi efter 5 år, i tidig pubertet (kan sammanfalla med tidigare undersökning) och vid 18 års ålder (före överföring till vuxenklinik). Det bör inte gå mer än 5 år mellan undersökningarna. Ekokardiografi bör genomföras vart 5:e år under vuxenlivet (++++).
- För kvinnor bör hjärtbedömning göras under graviditet (++).
- För båda könen bör individuell hjärtbedömning göras vid tävlingsidrott på elitnivå (++).

Remissversion

9.3.3 Grupp 3: Antracyklinbehandling och strålbehandling med del av hjärtat i strålfältet till > 15 Gy eller vid helkroppsbestrålning oavsett dos

- Ekokardiografi inom 6 månader efter avslutad antracyklinbehandling.
- Ekokardiografi efter 5 år, i tidig pubertet (kan sammanfalla med tidigare undersökning) och vid 18 års ålder (före överföring till vuxenklinik). Det bör inte gå mer än 5 år mellan undersökningarna. Ekokardiografi och arbetsprov bör genomföras vart 5:e år under vuxenlivet (++++).
- För kvinnor bör hjärtbedömning göras under graviditet (++).
- För båda könen bör individuell hjärtbedömning göras vid tävlingsidrott på elitnivå (++).

9.3.4 Grupp 4: Strålbehandling med del av hjärtat i strålfältet

- Om patienten fått stråldos > 15 Gy eller helkroppsbestrålning oavsett dos bör en uppföljning med ekokardiografi och arbetsprov genomföras vart 5:e år (+++). Om strålbehandlingen givits tidigt i livet bör en första kontroll utföras före 18 års ålder.
- För kvinnor bör hjärtbedömning göras under graviditet (++).
- För båda könen bör individuell hjärtbedömning göras vid tävlingsidrott på elitnivå (++).

9.4 Handläggning av patienter med avvikande fynd

Patienter med avvikande fynd före 18 års ålder bör erbjudas fortlöpande kontroll hos en hjärtspecialist med tanke på risken för progressiv symtomutveckling över tid och eventuellt behov av behandling (++++). Denna uppföljningsstrategi planeras av specialisten. Övriga bör erbjudas regelbunden kontroll med eller utan ekokardiografi beroende på vilken av de fyra grupperna ovan som de tillhör. Detta bör organiseras utifrån patientens önskemål och övriga behov.

9.5 Generella restriktioner

Om ekokardiografi ger normalt resultat finns ingen anledning att ge restriktioner om dykcertifikat.

9.6 Kunskapsunderlag

Antracykliner har använts inom barncancervården under de senaste 50 åren, och cirka 60 % av alla barn med cancer får antracykliner som del i sin behandling. Kardiotoxiciteten beror sannolikt på flera faktorer, inkluderande individuell känslighet för toxicitet [92]. Med kumulativa doser > 300 mg/m^2 kroppsyta är risken nästan 10 % för att efter 20 år utveckla antracyklininducerad hjärtsvikt [93]. En närmast åttafaldig ökning i hjärt- och kärlkomplikationer jämfört med friska kontrollpersoner har kunnat visas i en retrospektiv CCSS-studie i USA [94]. Dessutom var totalt 5 % av alla hjärttransplantationer på grund av kardiomyopati hos barn i Storbritannien antracyklinutlösta [95]. Personer som har överlevt barncancer löper 15 gånger högre risk att utveckla hjärtsvikt och 7 gånger högre risk att dö i förtid av kardiella orsaker när man jämför med resten av befolkningen (enligt Recommendations for Cardiomyopathy Surveillance for survivors

Remissversion

of childhood cancer, Armenian 2015. Man har där även konstaterat högt prognostisk värde av screening med ekokardiografi, men lågt prognostiskt värde av screening med biomarkörer [natriuretiska peptider och troponin T]) [96]. I den populationsbaserade brittiska BCCSS-studien (British Childhood Cancer Survivor study) har man kunnat visa att risken för att barncanceröverlevare dör av kardiomyopati eller hjärtsvikt var 5,9 gånger högre är förväntat, och att risken för ischemisk hjärtsjukdom som dödsorsak var 2,5 gånger högre än förväntat. Hjärtsjukdom stod för 22 % av de extra dödsfall som konstaterades i gruppen över 60 års ålder som behandlats för cancer som barn [97].

Vuxna med tillväxthormonsbrist som debuterat under barndomen har en ökad risk för nedsatt hjärtfunktion, men risken kan minska efter tillväxthormonbehandling [98, 99]. Den ökade risken ses även bland vuxna personer som haft akut lymfatisk leukemi (ALL) som barn och behandlats med antracykliner samt har tillväxthormonsbrist [100]. Behandling med tillväxthormon kan förbättra hjärtmuskelfunktionen på kort sikt hos ALL-överlevare, men efter långtidsuppföljning kvarstår inte den positiva effekten [101, 102]. Det finns ett stort antal andra publikationer om kardiotoxicitet och antracykliner, med eller utan strålbehandling, och de har validerats [96, 103-112] som underlag för uppföljningsrekommendationer.

Remissversion

KAPITEL 10

Kärl

Strålbehandling som omfattar stora blodkärl kan ge livshotande sena komplikationer i form av stenoser, aneurysm och vaskulära malformationer.

10.1 Riskfaktorer

Strålbehandling med över 40 Gy mot en artär, t.ex. arteria carotis eller arteria subclavia [113-117], verkar innebära en 2–6 gånger ökad risk för symtomgivande kärlförändringar, med en absolut risk som sannolikt ligger under 10 %. Risken är dosberoende. Ingen av de studier som visat detta har utförts på enbart patienter som behandlats som barn.

10.2 Målsättning

Målet med uppföljningen är att hitta patienter med kärlförändringar för att förbygga stroke.

10.3 Uppföljning

Det finns inga klara internationella rekommendationer för vilka patienter som ska screenas för kärlförändringar, och inte heller hur detta bör göras. I riktlinjerna för uppföljning från Children's Oncology Group (COG) från 2013 [118] finns följande förslag: Patienter som fått över 40 Gy mot halsen kan undersökas med doppler 10 år efter strålbehandlingen och därefter vid symtom. Dessa individer bör därför följas kliniskt med palpation av pulsar, auskultation av arteria carotis, mätning av blodtryck i båda armarna, neurologstatus och klinisk undersökning av armarna för att upptäcka dålig färg eller kyla.

Patienter med patologiska fynd bör remitteras till en kärlkirurg eller annan lämplig specialist.

10.4 Handläggning av patienter med kärlstenoser

Om det är möjligt bör patienter med kärlstenoser opereras i förebyggande syfte. Man bör också undersöka om patienten har andra kända riskfaktorer för kärlsjukdom (övervikt, höga blodfettnivåer, hypertoni, diabetes, ärftlighet med mera) och i så fall vidta åtgärder och i förkommande fall remittera patienten till en lämplig specialist.

10.5 Kunskapsunderlag

Strålbehandling med stora kärl i strålfältet kan ge livshotande sena komplikationer i form av stenoser, aneurysm och vaskulära malformationer, vilket i sin tur kan orsaka stroke [119]. Anledningen är att stråldoser över en viss nivå kan orsaka olika typer av förändringar i kärlväggarna, vilket kan ge upphov till tromber [120]. Litteraturen ger inga data om incidensen av kärlförändringar hos dessa patienter.

Remissversion

När man överväger screening av dessa patienter är det viktigt att hålla i minnet att det kan vara tekniskt svårt att göra en endarterektomi inom det strålbehandlade området [121], vilket betyder att en emboli hos dessa personer är extra svår att behandla.

Remissversion

KAPITEL 11

Hörsel och balans

Behandling med vissa läkemedel och/eller strålbehandling mot örat eller huvudet kan ge hörselnedsättning och balanssvårigheter

Hörselnedsättningen drabbar oftast diskantområdet.

Låg ålder (under 5 år) vid behandling innebär en ökad risk.

11.1 Riskfaktorer

Följande är riskfaktorer för påverkan på hörsel och balans:

- Ålder under 5 år vid behandling, i synnerhet om barnet är under 1 år vid diagnos.
- Behandling med cisplatin eller karboplatin. Risken ökar med ökande kumulativ dos [111].
- Kombination av cisplatin eller karboplatin och strålbehandling, oberoende av dos.
- Strålbehandling med fält som inkluderar innerörat inklusive helkroppsbestrålning, med särskild observans vid lokala stråldoser över 30 Gy till innerörat [122-125].
- Behandling med andra ototoxiska läkemedel, framför allt aminoglykosider, och i synnerhet i kombination med någon av ovanstående faktorer.

11.2 Målsättning

Målet med uppföljningen är att identifiera individer med behandlingsutlöst hörsel- och/eller balanspåverkan och ge dem lämplig uppföljning och behandling via hörselvården och/eller audiologisk verksamhet.

11.3 Uppföljning före 18 års ålder

Tillgång till hörselmätning och om möjligt balanstest före behandlingsstart är mycket värdefullt som underlag för senare uppföljning.

De patienter som fått behandling som ger risk för hörsel- och balanspåverkan bör undersökas direkt efter avslutad behandling samt minst 1, 3 och 5 år efter avslutad behandling. Alla barn som behandlats vid låg ålder, och som endast har bedömts med hjärnstamsaudiometri eller OAE (otoakustiska emissioner), ska genomgå audiometri när de kan medverka. Detta brukar vanligtvis vara vid 3–4 års ålder. För att minimera risken att hörselnedsättning feltolkas som kognitiva problem rekommenderas test med talaudiometri och helst tal i brus.

- Om hörsel och balans är normal vid ovanstående kontroller görs ett nytt hörsel- och balanstest endast vid klinisk misstanke om hörselnedsättning eller balansstörning. Ungdomar med utvecklingsförsening eller annan neuropsykiatrisk diagnos kan behöva extra uppmärksamhet eftersom det finns risk för att de själva inte noterar eventuella symtom.

Remissversion

- Vid hörselnedsättning ≥18 dB inom frekvensområdet 1 000–8 000 Hz ska patienten alltid remitteras till en specialist för bedömning.
- Vid avvikande hörsel eller balans görs ett nytt hörsel- och balanstest enligt ansvarig audiologs bedömning [126].

11.4 Uppföljning från 18 års ålder

Det är mycket viktigt att remittera och aktivt överlämna patienter till vuxenvården om de har ett fortsatt behov av uppföljning pga. etablerad funktionspåverkan, har en kvarstående risk att utveckla sådan eller behöver fortsatta rehabiliteringskontakter.

11.5 Kunskapsunderlag

11.5.1 Hörsel

Vissa läkemedel som används vid behandling av cancer hos barn är kända för att kunna ge skador på innerörat och därmed försämrad hörsel och balans. Hörselnedsättning efter barncancerbehandling drabbar främst diskantområdet. Det kan räcka med små doser cytostatika, och hörselnedsättningen kan ibland uppträda veckor, månader eller flera år efter behandlingen. En nedsättning som debuterar i samband med behandlingen fortsätter ofta att försämras i många år fram till vuxenlivet [115]. Barn med hörselnedsättning efter cytostatikabehandling kan ha mycket svårt att uppfatta tal, särskilt i krävande lyssningsmiljöer. Effektiva hörapparater kan hjälpa vid denna typ av besvär [116] och underlätta i skolarbete och utveckling.

11.5.2 Balans

Postural kontroll, dvs. att hålla balansen stående och reagera på yttre stimuli, kräver att hjärnan kontinuerligt bearbetar information från de olika sensoriska systemen i kroppen. Sensoriska receptorer finns i muskler, senor och hud, och de ger information om kroppens position och rörelser. Denna sensoriska information är tillsammans med ögonen och innerörats balansreceptorer viktig för den posturala kontrollen. Många barn som behandlats för cancer har försämrad postural kontroll, särskilt när balansen provoceras. Ju yngre barnen är när de behandlas med cytostatika, desto sämre är den posturala kontrollen och anpassningen till balansstörningen. Och ju längre tid som har gått sedan behandlingen gavs, desto fler symtom uppstår [117]. Barn som fått cytostatika tycks vara mer beroende av visuell information för att hålla balansen [118].

Remissversion

KAPITEL 12

Lever och bukspottkörtel

Mycket lite är känt om sena leverkomplikationer efter cancerbehandling hos barn. Strålbehandling, extensiv kirurgi, kronisk Graft-versus-Host Disease, hepatiter och vissa cytostatika kan i vissa fall förstärka varandras leverskadliga effekt.

12.1 Riskfaktorer

Följande är riskfaktorer för skador på lever och bukspottkörtel:

- Cytostatika – aktinomycin D och doxorubicin – kan förvärra leverskadan om de ges samtidigt med strålbehandling. Antimetaboliter (6-merkaptopurin, 6-tioguanin och metotrexat) kan ge akut leverpåverkan (t.ex. veno-ocklusiv sjukdom (VOD), och vissa data pekar på att även kroniska besvär kan förekomma [127]. Busulfan, en alkylerare, kan även den ge VOD med risk för sena besvär [128].Asparginas kan orsaka akut pankreatit och i enstaka fall kronisk pankreatit. Det kan även orsaka pseudocystor i bukspottkörteln, som vanligen går i spontan regress. Vid kroniska tillstånd finns risk för diabetes mellitus [129] (se kapitel 23 Metabola syndromet).
- Strålbehandling i doser över 20 Gy i medeldos mot hela levern, eller över 40 Gy i medeldos mot halva levern, medför ökad risk för nedsatt funktion, med högre risk ju yngre barnet är vid strålbehandlingen [130, 131].
- Strålbehandling, inklusive helkroppsbestrålning, mot bukspottskörteln ökar risken för att utveckla diabetes mellitus [132]. Strålbehandling ökar också risken för fibros, cirros, gallstenar och fokal nodulär hyperplasi.
- När det gäller kirurgi kan partiell hepatektomi medföra ökad risk för leverpåverkan vid strålbehandling.
- I övrigt ökar risken ger framför allt kronisk GvHD och virusinfektion med hepatit efter transfusion ökad risk. Multipla transfusioner kan ge upphov till järninlagring i bl.a. levern.

12.2 Målsättning

Målet med uppföljningen är att man vid behandlingens avslut ska kunna identifiera de individer som behöver specifik uppföljning. Allmän information om övervikt, drogmissbruk och alkoholkonsumtion kan vara av värde.

12.3 Uppföljning

Direkt efter avslutad behandling tas följande prover: levertransaminaser (aspartataminotransferat, ASAT, och alaminaminotransferat, ALAT), bilirubin, alkaliskt fosfatas (ALP) och hepatitantikroppar. Ferritin kan övervägas vid multipla transfusioner. Vid strålbehandling mot bukspottskörteln kan blodsocker (+/- HbA1c) kontrolleras när behandlingen avslutas och därefter var femte år.

Remissversion

12.3.1 Vid normala värden

Om värdena är normala görs en ny provtagning endast vid klinisk misstanke om leverpåverkan, t.ex. hepatomegali, ikterus eller ascites. Man kan överväga att kontrollera leverstatus vart femte år efter strålbehandling mot levern eller efter hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT). Beakta också möjligheten att patienter som utvecklat diabetes mellitus har exokrin påverkan på bukspottskörteln.

12.3.2 Vid avvikelser

Förnyad provtagning görs 1–2 gånger per år beroende på avvikelse.

12.3.3 Vid bestående avvikelse

Vid bestående avvikelse från normala värden tas kontakt med hepatolog för att ta ställning till leverbiopsi.

12.4 Kunskapsunderlag

Akut leverpåverkan är relativt vanligt förekommande vid barncancerbehandling, men den är mycket sällan kronisk. Det är viktigt att komma ihåg att patienter vars leverfunktion är påverkad av hepatit är extra känsliga för hepatotoxisk behandling. Det kommer också mer och mer information om sena leverkomplikationer [127-130, 133-136]. En delstudie i ALiCCS–projektet (Adult Life after Childhood cancer in Scandinavia) visade bl.a. att 2 % av 32 839 stycken ettårsöverlevare hade varit inlagda på sjukhus åtminstone en gång för en leveråkomma, efter en medianuppföljningstid på 10 år. Det var vanligast efter levertumör eller leukemi som primärdiagnos. Virushepatit stod för 43 % av alla inläggningar men risken avtog för de som behandlats efter 1990 [137].

Remissversion

KAPITEL 13

Njurar, urinvägar och urinblåsa

Bland barn är det sällsynt med kronisk påverkan på njurfunktionen efter cancerbehandling, och det ses hos någon till några procent av gruppen. Dock kan viss behandling (ifosfamid, cisplatin, strålbehandling och nefrektomi) vara förknippad med en ökad risk, framför allt vid en befintlig njurskada (t.ex. obstruktiv nefropati och urinvägsinfektioner) eller behandling med andra njurskadliga mediciner.

13.1 Riskfaktorer

Följande är riskfaktorer för påverkan på njurar, urinvägar och urinblåsa:

- Cytostatikabehandling
- Strålbehandling
- Annan potentiellt nefrotoxisk läkemedelsbehandling
- Kirurgi

Dessa faktorer behandlas närmare nedan.

13.1.1 Cytostatika

Cytostatikabehandling innebär risk för nedsatt njurfunktion:

- Hög risk
  - Ifosfamidbehandling kumulativ dos > 80 g/m^2 kroppsyta [138, 139].
  - Cisplatinbehandling kumulativ dos > 200 mg/m^2 [140].
  - Semustin > 1 200 mg/m^2.
  - HSCT.

- Övriga riskfaktorer
  - Kombination av ifosfamid och cisplatin: ytterligare ökad risk.
  - Låg ålder (under 5 år har förts fram) vid behandling med ifosfamid, medan högre ålder har förts fram som riskfaktor vid behandling med platinaderivat [139].
  - Metotrexat, nitrosurea, karboplatin och melfalan kan ge njurpåverkan, vilket på sikt kan komplicera annan nefrotoxisk behandling.

Ifosfamidbehandling kan orsaka proximal tubulär påverkan med minskad resorption av glukos, elektrolyter, fosfat och lågmolekylära proteiner. Vidare kan patienterna utveckla acidos och nedsatt koncentrationsförmåga av urin med polyuri, och de rubbningarna kan kräva substitutionsbehandling. Behandling med cisplatin kan leda till renal magnesiumförlust.

Behandling med cyklofosfamid eller ifosfamid kan orsaka hemorragisk cystit, även om det är ovanligt om patienten fått adekvat profylax med mesna. Hemorragisk cystit kan i vissa fall leda till fibrosutveckling i blåsan, med tillhörande problem. Se även kapitel 22 Könsorgan och sexuell

Remissversion

funktion. I sällsynta fall kan en hemorragisk cystit leda till sekundär cancer [141]. Det föreligger även risk för neurogen blåsfunktion/blåsatoni. Vid behandling med vinkristin är det vanligare med perifer neuropati, men blåsatoni förekommer och kan vara både övergående och kronisk, med livslångt behov av ren intermittent kateterisering (RIK) eller annan blåstömningsmetod [142, 143].

13.1.2 Strålbehandling

Strålbehandling innebär risk för nedsatt njurfunktion:

- Hög risk
  - Strålbehandling> 15 Gy i medeldos (mot båda njurar eller en kvarvarande).
  - Helkroppsbestrålning.

- Övriga riskfaktorer
  - Ålder < 2 år vid behandling.
  - Behandling med nefrotoxiska läkemedel före, under och efter strålbehandling.
  - Unilateral njurbestrålning > 25 Gy i medeldos innebär stor risk för att njurfunktionen på sikt slås ut helt. För att den kvarvarande njurens funktion ska vara tillräcklig bör två tredjedelar av den ha fått < 10 Gy.
  - Strålbehandling mot en njure och ipsilaterala arteria renalis kan ge stenos av njurartären med hypertoni som följd, så kallad Goldblatt-effekt.

Latensperioden kan vara mer än 10 år.

Det ovanstående innebär att risken för allvarlig sen komplikation är liten om båda njurarna bestrålas med en dos på < 15 Gy, given i 7–8 fraktioner, om inte patienten samtidigt fått behandling med nefrotoxiska läkemedel.

Strålbehandling mot urinblåsan kan leda till fibrosutveckling med risk för cancerutveckling, men även till blåsdysfunktion och striktur av uretärostierna [144].

13.1.3 Annan potentiellt nefrotoxisk läkemedelsbehandling

Risken för nedsatt njurfunktion ökar också om patienten behandlats med antibiotika (aminoglykosid, vankomycin, amfotericin m.fl.) eller andra potentiellt nefrotoxiska läkemedel (t.ex. NSAID-preparat).

13.1.4 Kirurgi

Patienter med bara en kvarvarande njure löper ökad risk för kliniskt betydelsefull njurskada vid exempelvis återkommande urinvägsinfektion eller behandling med potentiellt nefrotoxiska läkemedel (gentamycin, NSAID med mera). Detta måste särskilt beaktas om den kvarvarande njuren har strålbehandlats. Alla patienter med bara en njure ska följas upp, med fokus att förebygga utveckling av proteinuri och hypertoni.

Efter en nefrektomi kan risken för hypertension och/eller påverkad glomerulär infiltrationshastighet (GFR) bli mer framträdande med åren, enligt en studie [145]. En annan studie på nefrektomerade patienter med Wilms tumör fann inte eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2 kroppsyta, vare sig de fått strålbehandling eller inte, men däremot fann man förhöjd blodtrycksnivå i båda grupperna [146].

Remissversion

Efter nefrektomi finns risk för hyperfiltration i den kvarvarande njuren, vilket kan medföra proteinuri, hypertension och gradvis försämrad njurfunktion [147].

Cancer i urinblåsa eller prostata kan, både för sig och tillsammans med kirurgi, leda till olika grader av påverkan på urinvägarna. När behandlingen för cancersjukdomen leder till cystektomi anläggs oftast en ureterostomi med risk för striktur och påverkan på de övre urinvägarna. För att uppnå kontinens krävs ofta komplicerad kirurgi med behov av livslång uppföljning av en urolog.

Annan kirurgi i lilla bäckenet eller på spinalkanalen kan leda till att patienten utvecklar vesikoureteral reflux, neurogen blåsa eller hydronefros.

Vid kirurgi för tumörer i lilla bäckenet, exempelvis sakrococcygeala teratom, finns risk för neurogen blåsrubbning, delvis på grund av tumörväxten men troligen även till följd av den kirurgiska behandlingen.

13.1.5 Sammanfattning hög risk att utveckla njurpåverkan

Följande innebär hög risk för nedsatt njurfunktion:

- Behandling med ifosfamid, cisplatin och semustin (doser enligt ovan) samt HSCT.
- Strålbehandling > 15 Gy i medeldos (mot båda njurar eller en kvarvarande) samt helkroppsbestrålning.
- Avflödeshinder i de övre urinvägarna efter exempelvis anläggning av ureterostomi

13.2 Målsättning

Målet med uppföljningen är att identifiera de patienter som har utvecklat eller kommer att utveckla en njurfunktionspåverkan, nedsatt blåsfunktion och/eller avflödeshinder, samt att bland dem som vid 18 års ålder har normal njurfunktion identifiera dem som efter en lång latensperiod löper risk att få nedsatt njurfunktion. Allmänt kan det vara av värde att vara försiktig med potentiellt nefrotoxiska läkemedel/kontraströntgenundersökningar om det finns alternativ.

13.3 Uppföljning

Undersökningarna analyserar både glomerulär och tubulär njurfunktion med metoder som finns tillgängliga på alla kliniker, åtminstone på länssjukhusnivå.

Kom ihåg att s-kreatininvärdet varierar med muskelmassan, och s-cystatin C kan påverkas av cellsönderfall och kortikosteroider. Vid påverkad utveckling och tillväxt bör man också vara försiktig med att tolka provsvaret.

Alla urinprov bör tas som morgonprov för att undvika ortostatisk proteinuri.

Vid misstanke om avflödeshinder från de övre urinvägarna ska man följa upp patienten med njurfunktionsprover och med bilddiagnostik, främst ultraljud av njurar/urinvägar samt funktionsundersökning i form av njurskintigrafi (DMSA) eller MAG3-renografi.

Vid misstanke om neurogen blåsstörning är urodynamiska undersökningar av stort värde: flödesmätning inklusive resurinkontroll samt cystometri. [148].

I avsnitten nedan beskrivs uppföljningsrekommendationer efter nefrotoxisk behandling, nefrektomi och rekonstruktiv urologisk kirurgi.

Remissversion

13.3.1 Vid avslutande av nefrotoxisk behandling

När den nefrotoxiska behandlingen avslutas ska man kontrollera följande:

- Njurfunktion: S-kreatinin och/eller S-cystatin-C inklusive uppskattad filtration, regelrätt filtrationsmätning (iohexol- eller Chrome EDTA-clearance), S-elektrolytstatus (Ca, PO4, Na, K, Alb, Mg), S-syra-basstatus, urinsticka samt urin-proteinprofil i relation till u-kreatinin.
- Övrigt: blodtryck, längd och vikt.

13.3.2 Upp till 5 år efter avslutad behandling, årligen

Varje år i upp till 5 år efter avslutad behandling bör man kontrollera följande:

- Njurfunktion: S-Kreatinin och/eller S-Cystatin-C inklusive uppskattad filtration, urinsticka samt urin-proteinprofil i relation till u-Kreatinin.
- Övrigt: blodtryck, längd och vikt (tills patienten är färdigvuxen).

13.3.3 Över 5 år efter avslutad behandling, vid hög risk för renala komplikationer

Mycket lite är känt om sena komplikationer från njurar och urinvägar på längre sikt, när det är mer än 5 år sedan behandlingen avslutades. Vid höga doser ifosfamid (> 80 g/m^2 kroppsyta), och vid samtidig behandling med cisplatin och/eller strålbehandling mot njurarna, finns dock stor risk för renala komplikationer (enligt avsnitt 13.1). Då kan följande uppföljning möjligen vara rimlig vart 5:e år:

- S-Kreatinin och/eller S-cystatin-C inklusive uppskattad filtration, urinsticka och urin-proteinprofil. Det är rimligt att kontrollera blodtrycket årligen eller i samband med besök på en uppföljningsmottagning utöver vart 5:e år.

13.3.4 Över 5 år efter avslutad behandling, vid måttlig risk för renala komplikationer

Patienter med måttlig risk för renala komplikationer ska informeras om att vara observanta på symtom som kan röra njurar eller urinvägar (till exempel dysuri, polyuri, urinretention, hematuri, ödem, urinvägsinfektion och högt blodtryck). Riktad anamnes bör tas vid besök på uppföljningsmottagning. För barn som ännu inte är färdigvuxna kan man överväga årliga kontroller upp till 18 års ålder.

13.3.5 Efter nefrektomi, årligen

För patienter som genomgått nefrektomi bör man årligen kontrollera följande:

- Blodtryck, prov med urinsticka för protein- och glukosuri samt S-kreatinin och/eller S-cystatin-C inklusive uppskattad filtration.

13.3.6 Efter rekonstruktiv urologisk kirurgi

Patienter som genomgått urologisk kirurgi, exempelvis ureterostomi, blåsaugmentation eller blåsrekonstruktion, ska vid 15–18 års ålder remitteras från barnkirurg till en urologisk klinik för specifik uppföljning

Remissversion

13.4 Handläggning av patienter med avvikande fynd

Vid något patologiskt fynd gör man en utvidgad provtagning. Patienten bör därefter erbjudas fortlöpande kontroll hos en barnnefrolog eller njurmedicinare med tanke på risken för bestående skador och progressiv sjukdomsutveckling samt eventuellt behov av behandling. Vidare uppföljningsstrategi planeras av barnnefrologen eller njurmedicinaren.

13.5 Kunskapsunderlag

Den glomerulära filtrationen ökar kraftigt efter födseln, och den kroppsytenormerade filtrationen når före två års ålder en jämn nivå som kvarstår till vuxen ålder. För den tubulära funktionen gäller att både reabsorption och sekretion, liksom koncentrationsförmågan, är låg vid födseln och sedan ökar efter några veckor till månader beroende på filtrerat ämne. Varje njure innehåller ungefär en miljon nefron, vilket medför en stor reservkapacitet. Kronisk njurpåverkan kan omfatta glomerulär och tubulär funktion samt påverkan på blodtrycket och på renal endokrin kontroll. Behandling med ifosfamid och cisplatin samt strålbehandling och nefrektomi är de mest kända orsakerna till njurpåverkan [134, 138, 140, 141, 149-151].

Remissversion

KAPITEL 14

Tänder, munhåla och spottkörtlar

Munhålan påverkas av cytostatika och strålbehandling på flera sätt, med bland annat infektioner, störd tandutveckling, muntorrhet, karies och trismus samt risk för Graft-versus-Host Disease (GvHD) efter en stamcellstransplantation. En del effekter är akuta och övergående medan andra är långvariga, ibland livslånga. Effekterna är oftast inte livshotande men kan ha stor negativ inverkan på livskvaliteten.

14.1 Riskfaktorer

Följande är riskfaktorer för problem med tänder, munhåla och spottkörtlar:

- Strålbehandling
- Cytostatika
- Allogen stamcellstransplantation

14.1.1 Påverkan på spottkörtlar och tänder

Både cytostatika och strålbehandling kan orsaka skador på spottkörtlarna, vilket resulterar i minskad sekretion och förändrad sammansättning av saliven [152]. Det är dock ovanligt att samtliga spottkörtlar inkluderas i strålfältet, vilket begränsar sena biverkning.

Efter strålbehandling får saliven också ett lägre pH-värde, vilket gynnar den kariesframkallande mikrofloran. Salivsekretionen är mest nedsatt under de första månaderna efter behandlingen. Därefter kan man förvänta sig en successiv återhämtning, även om en del individer kan besväras av salivdysfunktion livet ut [152]. Om cytostatika och strålbehandling kombineras blir salivdysfunktionen än mer påtaglig och risken för irreversibla skador ökar [153]. Behandling kan dessutom påverka mineralisering och rotutveckling samt öka risken för karies [154, 155].

Tandskador blir mer uttalade hos yngre patienter och vid högre doser av både cytostatika och strålbehandling. Vid stamcellsbehandling verkar helkroppsbestrålning ha mer skadlig effekt än endast cytostatikabehandling [155]. Fraktionerad behandling medför en lägre risk för salivdysfunktion jämfört med singeldosbehandling [156].

Komplikationer efter olika stråldoser:

- > 4 Gy kan orsaka skador på tänderna (olika delar av tänderna beroende på ålder vid behandling). Ju yngre patienten är vid cancerbehandling, desto högre risk för mer omfattande skador.
- > 10 Gy kan skada mogna ameloblaster.
- > 30 Gy orsakar totalt upphävd tandutveckling.
- 10–18 Gy i kombination med cytostatika kan troligen orsaka störningar i rotutvecklingen [152].

Remissversion

14.1.2 Påverkan på munhålan i övrigt

Strålbehandling lokalt mot käkbenet medför en minskad kärlgenomblödning och förlust av celler i det parodontala membranet, vilket gör patienten ännu mer mottaglig för parodontal sjukdom [157]. Strålbehandling lokalt mot käkbenet medför även en nedsatt läkningsförmåga. Detta kan leda till att benvävnaden dör (osteonekros), vilket ibland uppstår spontant i särskilt känsliga områden men vanligen till följd av att man drar ut tänder eller utför andra kirurgiska ingrepp i munnen [157]. Läkningsförmågan blir allt sämre med tiden och därför bör man utföra nödvändiga ingrepp så snart som möjligt efter avslutad strålbehandling.

Lokal strålbehandling mot käkled och/eller tuggmuskulatur kan leda till ärrbildning i och minskad genomblödning av vävnaderna. Detta orsakar i sin tur trismus (begränsad förmåga att gapa) och i vissa fall temporomandibulär dysfunktion [158]. Graden av trismus beror av inkluderad volym och given stråldos [159]. Musculus pterygoideus verkar vara särskilt känslig [158].

Inför strålbehandling eller intensiv cytostatikabehandling bör man alltid avlägsna eventuell tandställning och piercing samt sanera infektionsfocin. Annars finns risk för skador i slemhinnan pga. skav eller akutisering av infektioner vid sänkt immunförsvar.

14.1.3 Allogen stamcellstransplantation

Munhålan är näst efter huden den vanligaste lokalisationen för GvHD, som kan uppstå efter allogen stamcellstransplantation. I munslemhinnan uppstår oftast en lichenoid vävnadsreaktion med allt från stramhet och strävhet till rodnader och sår samt risk för fibros i bindväven med minskad munöppning som konsekvens [160]. Siccasyndromet är inte ovanligt [161, 162]. Risken för sekundär malignitet i munslemhinnan är stor, och den ökar ju längre tid som gått efter transplantationen [163].

14.2 Målsättning

Målet med uppföljningen är att

- kontrollera munhygien, kostvanor, salivfunktion, karies, apikala förändringar, gingivit, tandsten, frakturer och vassa kanter, slemhinneförändringar (infektioner, atrofier och GvHD), käkledsbesvär, bettutveckling och följsamhet till förebyggande åtgärder
- tidigt diagnostisera tandutvecklingsstörningar
- sätta in förebyggande åtgärder.

14.3 Uppföljning

En tandläkare eller pedodontist bör kontrollera patienten 6 och 12 månader efter avslutad behandling, och därefter på individuell indikation. Barn som genomgått stamcellstransplantation bör dessutom kontrolleras en första gång redan efter 3 månader.

Barn som genomgått cytostatika- eller strålbehandling före 12 års ålder bör undersökas med panoramaröntgen av en tandläkare 3 år efter avslutad behandling för att utreda tandutvecklingen.

Tandställning kan återsättas efter 1–2 år, och uppehållet verkar inte påverka slutresultatet av tandregleringen. Ny tandreglering ska påbörjas tidigast 2 år efter avslutad behandling, och då efter en panoramaröntgen.

Remissversion

Följande åtgärder kan förebygga komplikationer:

- Som kariesförebyggande åtgärder bör extra fluor insättas (sköljning, tabletter eller tuggummi) med rekommendationer om lämplig kost och god munhygien.
- Muntorrhet kan minskas genom salivstimulerande eller saliversättande medel.
- Förebyggande åtgärder för att minska utvecklingen av trismus bör sättas in vid strålbehandling mot spottkörtlar och tuggmuskulatur. Risken är troligen störst vid doser över 40 Gy, men gränsen kan vara lägre för barn [159, 164].
- Vid blodiga ingrepp i munhålan kan antibiotikaprofylax övervägas. Det är speciellt viktigt under närmaste året efter behandlingen, på grund av risk för ökad infektionskänslighet, och vid ingrepp i lokalt strålat käkben. Se Stramas riktlinjer för antibiotikaprofylax i tandvården.

Vid symtom från munhålan (muntorrhet, sveda, sårigheter, svullnad eller beläggningar på munslemhinnan) som upptäcks mellan kontrollerna bör man snarast kontakta en tandläkare eller pedodontist som kan sätta in lämplig behandling.

14.3.1 Ekonomisk ersättning för tandvård

Kontroller och tandvård utförs kostnadsfritt av tandläkare eller pedodontist upp till och med 23 års ålder, i vissa regioner till ännu högre ålder. Organisationen för vuxentandvården varierar i landet, men alla större sjukhus har en specialinriktad avdelning för medicinsk tandvård. Vuxna patienter betalar enbart sjukvårdstaxa för tandvård före och under cancerbehandling (Led i sjukvårdsbehandling, LIS). För fortsatt rehabilitering, kontroller och tandbehandling kan patienten söka ”Särskilt tandvårdsstöd” (STB) eller möjligen ”Tandvård till hälso- och sjukvårdsavgift för långvarig sjukdom”, se Försäkringskassan. Möjligheten till ersättning är i dag begränsad. Patientens medicinska status avgör om tandvården ska ske inom medicinsk tandvård eller allmäntandvården.

14.4 Kunskapsunderlag

De permanenta tändernas utveckling startar intrauterint och är fullt avslutad först vid 18–25 års ålder. Vid födseln är alla tandanlag klara, utom för andra molarerna (6 månaders ålder) och tredje molarerna (6 års ålder). Kalcifieringen är avslutad vid 3 års ålder, utom för visdomständerna (7–10 år). Mineraliseringen av kronorna startar vid födseln och är i stort sett färdig vid cirka 8 års ålder (visdomständerna 12–16 år). Dentin pålagras emellertid in mot pulpan i ytterligare ett antal år. Rotutvecklingen fortgår till omkring 16 års ålder (visdomständerna 18–25 år) [165].

Skador som uppstår innan tandanlagen är kompletta kan orsaka avsaknad av tänder (agenesi). Skador under kalcifieringen leder till små eller missbildade tänder (mikrodonti). Emaljskador kan vara att emaljen är ruggig, vilket gör att bakterier lättare får fäste, eller att emaljskiktet generellt är tunnare än normalt så att tänderna blir mer känsliga för bakterieplack [152, 166].

Både stråk- och cytostatikabehandling kan orsaka störningar i den kraniofaciala vertikala utvecklingen, vilket medför en lägre ansiktshöjd [166]. Risken är större ju yngre barnet är [166]. Troligen är detta en effekt av en störd tandutveckling.

Saliven har en skyddande effekt på tänderna och smörjer och skyddar munslemhinnan. En skyddande hinna av proteiner bildas på tänderna, vilket bl.a. förhindrar tandsten. Saliven remineraliserar även tänderna och bidrar till att upprätthålla den ekologiska balansen i munhålan

Remissversion

[167]. Slemhinneytan skyddas mot infektioner genom att saliven tillför immunoglobuliner och icke-specifika antimikrobiella system. Den skyddas även indirekt genom att man sväljer [168, 169].

En följd av salivdysfunktion är muntorrhet, som kan leda till svårigheter att äta, svälja och prata. Samtidigt ökar risken för smakförändringar, trauma och sår i munslemhinnan, sveda, bakteriella infektioner, svampinfektioner och matsmältningsproblem [170].

Salivdysfunktion ökar också risken för karies [154, 171]. Hos patienter som enbart fått cytostatikabehandling har studier visat att risken för karies minskar med åren, troligen tack vare individualiserade profylaxprogram for patienterna [172-174]. Risken att drabbas av karies är störst under första året efter diagnos och om barnet hade eller hade haft karies vid behandlingsstarten.

Gingivit är en annan komplikation till salivdysfunktion. Den ogynnsamma mikrofloran som då uppstår har länkats till parodontal sjukdom [152].

Remissversion

KAPITEL 15

Ögon och syn

Cytostatikabehandling har långsiktigt ingen direkt toxisk effekt på ögonen. Strålbehandling inklusive behandling med radioaktiva isotoper kan däremot ge syn- och ögonproblem på flera sätt. Barn som behandlats för bilateralt retinoblastom har en klart förhöjd risk att utveckla andra tumörer.

15.1 Riskfaktorer

Följande är riskfaktorer för skador på ögon och för synproblematik:

- Strålbehandling mot ögonregionen, helkroppsbestrålning och isotopbehandling. En mycket låg stråldos på 1–2 Gy mot själva linsen är en riskfaktor för grå starr (katarakt). Risken ökar med högre stråldos. Medelhöga stråldoser (10–40 Gy) innebär risker för skador på ögonlocken, konjunktiva och kornea. Det kan även skada tårkörtlarna med torra ögon som följd. Mycket höga doser (> 50 Gy) kan ge skador på näthinnan och/eller synnerven [175, 176]].
- Barn som behandlats för dubbelsidiga retinoblastom har en förhöjd risk för att få andra tumörer senare i livet, i första hand osteosarkom, mjukdelssarkom och melanom. En del av dessa är relaterade till tidigare tumörbehandling [177].
- Cytostatika kan påverka ögonmuskler, med ögonmuskelpares som följd, vilket vanligen är övergående. Se kapitel 7 Neurologiska och neurokognitiva biverkningar – perifera nervsystemet.
- Förhöjt intrakraniellt tryck kan ge synnervspåverkan, och kirurgi i hjärnan kan ge synproblematik beroende på lokalisation. Se kapitel 8 Neurologiska och neurokognitiva biverkningar – centrala nervsystemet (CNS).

15.2 Målsättning

Målet med uppföljningen är att

- alla barn med retinoblastom följs enligt det nuvarande vårdprogrammet av St Eriks Ögonsjukhus tillsammans med lokal ögonklinik samt kontrolleras av onkolog för att upptäcka sekundära tumörer
- identifiera de patienter som har eller riskerar att utveckla förändringar som kräver kontroll och/eller behandling hos ögonläkare.

15.3 Uppföljning före 18 års ålder

Stråldos mot ögat ska dokumenteras i journalen och en uppföljningsplan ska upprättas av den uppföljande läkaren i samråd med en ögonläkare.

Remissversion

De patienter som inte haft denna primära kontakt med en ögonläkare ska av den läkare som ansvarat för den onkologiska behandlingen remitteras till ögonläkare för kontroll.

- Kontroller ska göras 1 gång per år eller 1 gång vartannat år upp till 8 års ålder pga. risken för att utveckla katarakt och strålningsretinopati, som vid fördröjd upptäckt riskerar att ge en icke korrigerbar synnedsättning. Efter 8 års ålder kan kontrollernas glesas ut. Ungdomar med utvecklingsförsening eller annan neuropsykiatrisk diagnos kan behöva extra uppmärksamhet eftersom det finns risk för att de själva inte noterar eventuell synnedsättning.
- Patienter med svår synskada bör få rehabilitering och hjälpmedel via en syncentral.

15.4 Uppföljning från 18 års ålder

Från 18 års ålder räcker det med anamnes och rutinkontroller av synskärpan, med remiss till en ögonmottagning vid tecken på nedsatt synskärpa. Patienterna ska fortlöpande tillfrågas om symtom på synnedsättning och om de har torra och irriterade ögon.

Individer med uppföljningsbehov utöver det som etableras med ögonläkare ska remitteras till vuxenvården för fortsatt uppföljning enligt ovanstående riktlinjer. Den regionala sjukvårdsorganisationen styr vilken vårdnivå som är aktuell för detta.

15.5 Kunskapsunderlag

Cytostatikabehandling har långsiktigt ingen direkt toxisk effekt på ögonen. Strålbehandling inklusive behandling med radioaktiva isotoper kan däremot ge syn- och ögonproblem på flera sätt. Linsen i ögat är strålkänslig, och en mycket liten stråldos på 1–2 Gy mot själva linsen kan påskynda utvecklingen av grå starr (katarakt), vilket leder till praktiska problem redan i ungdomsåren. Risken ökar med högre stråldos. Mycket höga doser kan ge skador på näthinnan och/eller synnerven, men detta är ovanligt och utgör ett litet praktiskt problem.

Medelhöga stråldoser mot ögonlocken kan påverka Meiboms körtlar i ögonlocken. Dessa körtlar producerar ett sekret som tillsammans med tårvätskan minskar friktionen i ögat, vilket ger symtom i form av torra ögon som lätt blir irriterade. De som löper ökad risk i vuxen ålder är patienter som har strålbehandlats mot skalle, ögon eller ögonlock, eller som fått helkroppsbestrålning som en del av en stamcellstransplantation.

Remissversion

KAPITEL 16

Blod, benmärg och immunsystem

Patienter som genomgått cytostatikabehandling i barndomen har ökad risk för infektioner och för ovanliga diagnoser såsom myelodysplastiskt syndrom (MDS) och akut myeloisk leukemi (AML). Risken ökar med intensiteten av behandlingen och typen av ingående preparat.

16.1 Riskfaktorer

Nedan behandlas riskfaktorer för infektioner och immundefekter samt MDS och AML.

16.1.1 Riskfaktorer för infektioner och immundefekter

Följande är riskfaktorer för infektioner och immundefekter:

- Cancersjukdomar, i fallande ordning:
  - leukemi
  - lymfom (Hodgkins och Non-Hodgkins lymfom)
  - solida tumörer
  - hjärntumörer

  Observera att de som fått intensiv cytostatikabehandling och steroidbehandling hamnar i samma riskgrupp som patienter med leukemi.
- Högdos cytostatikabehandling eller intensiv cytostatikabehandling.
- Strålbehandling, helkroppsbestrålning.
- Ålder: Tonåringar kan ha sämre förmåga till immunrekonstitution. Små barn kan sakna grundimmunitet.
- Särskilda behandlingar:
  - splenektomi eller bestrålning mot mjälten
  - lungbestrålning
  - immunologiska behandlingar såsom antikroppar mot B- eller T-lymfocyter, t.ex. rituximab och alemtuzumab.
- Primära immundefekter före cancersjukdom, t.ex. Downs syndrom, Fanconis anemi och Ataxia telangiectasia.

16.1.2 Riskfaktorer för sekundär MDS och AML

Följande är riskfaktorer för sekundär MDS och AML:

- Alkylerande cytostatika såsom cyklofosfamid, ifosfamid, mekloretamin, melfalan, busulfan, nitrosurea, klorambucil och dakarbazin.

Remissversion

- Topoisomeras II-hämmande cytostatika såsom etoposid, teniposid och antracykliner [178, 179].

16.2 Målsättning

Målet med uppföljningen är att

1. identifiera individuella risker och vid behov vidta särskilda åtgärder (utredning och vaccination)
2. ge individer som genomgått barncancerbehandling information om risk för och symtom på infektioner och MDS eller AML.

16.3 Uppföljning

Tidig omvaccination mot allt i det allmänna vaccinationsprogrammet för barn görs enligt nationellt PM anpassat till den givna onkologiska behandlingen(inom 24 månader efter avslutad behandling). Se Vårdprogram PHO - BLF's sektion för Pediatrisk hematologi och onkologi (barnlakarforeningen.se)

I samband med kontakter och besök för uppföljning efter behandling tas en systematisk infektionsanamnes och vaccinationsskydd efterfrågas. Patienten och de närstående ska också få information om de förhöjda riskerna för infektion och MDS eller AML.

Individer med primära immundefekter och individer som behandlats med CAR-T-celler ska följas upp av läkare med särskilt intresse, erfarenhet och kompetens beträffande dessa sjukdomar och behandlingar.

Splenektomerade patienter ska följas enligt speciella vårdriktlinjer [180]. Bukbestrålade patienter kan vara funktionellt aspleniska och ska följas på samma sätt. Doser från åtminstone 10–20 Gy kan ge en klar mjältfunktionspåverkan [122, 181].

- Lungbestrålade patienter ska vaccineras mot pneumokocker och årligen mot influensa. Riskökningen är mer relaterad till strålad volym än till stråldosen.
- Rökprevention är viktigt för att minska infektionskänsligheten och dessutom en viktig cancerförebyggande åtgärd.

Patienter som behöver uppföljning och behandling efter 18 års ålder ska aktivt överföras till vuxenvården med tydliga anvisningar om planerad uppföljning enligt ovanstående riktlinjer. Regionala skillnader i sjukvårdsorganisationen kan påverka vart patienten ska remitteras eller aktivt överlämnas. Patienter som behöver omvaccination eller boostdoser får i nuläget ofta bekosta vaccinationerna själva eftersom detta behov inte omfattas av vare sig primärvårdens eller specialistklinikernas uppdrag.

16.4 Kunskapsunderlag

Ett väl fungerande immunsystem är livsviktigt och defekter ökar förekomsten av sjukdomar såsom infektioner, cancer och autoimmuna och degenerativa sjukdomar (metabola eller vaskulära). Immunologisk påverkan är den enskilt viktigaste orsaken till akut sjuklighet och dödlighet bland barncancerpatienter [182, 183].

Remissversion

Immunförsvaret har stor förmåga att återhämta sig efter avslutad behandling (immunrekonstitution):

- Fagocytantalet normaliseras inom den första månaden.
- B-lymfocyterna återhämtar sig inom 3–6 månader, men med avvikande fördelning mellan naiva celler och minnesceller.
- Immunglobulinnivåerna är låga vid behandlingsslut, men stiger inom 3–6 månader.
- T-lymfocytantalet är normalt efter 6–12 månader. T-hjälparcellerna (CD4+) återhämtar sig långsammare än de cytotoxiska T-cellerna (CD8+).
- Efter en hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) är återhämtningsprocessen mer utdragen och ibland ofullständig.

Den allmänna uppfattningen har varit att immunsystemet normaliseras utan sena komplikationer efter barncancerbehandling, men den utmanas av nya data som visar onormal fördelning av B-lymfocyter och T-lymfocyter och låga antikroppsnivåer [184, 185]. En studie visade att allvarliga infektioner och infektionsrelaterade dödsfall är vanligare bland individer som fått cancerbehandling som barn [186]. Den ökade risken gäller särskilt för pneumoni, hepatit och sinuit. Det finns också enstaka rapporter om att autoimmuna sjukdomar skulle vara vanligare efter barncancer [187].

De flesta får ett sämre vaccinationsskydd efter behandlingen. Det är motiverat med extra vaccinationer med de vaccin som ingår i det allmänna vaccinationsprogrammet pga. låga nivåer av antikroppar, och i vissa fall total utsläckning av det immunologiska minnet [188-190]. HPV-vaccin är en cancerpreventiv åtgärd som bör rekommenderas till alla kvinnliga överlevare. Åtgärden motiveras även av att mer multivalenta vacciner håller på att introduceras. Dessutom finns en ökad risk för HPV-relaterad cancer efter HSCT, bäckenbestrålning och Hodgkins lymfom samt hos patienter med kvarstående immunsuppression [191] . Det finns evidens för att HPV-vaccination även till män är en cancerpreventiv åtgärd.

Efter HSCT är infektioner en av de viktigaste sena komplikationerna, och dessa patienter ska följa särskilda riktlinjer för infektionsövervakning och omvaccinationer.

Sena skador på benmärgen kan leda till hypoplastisk anemi, MDS och AML hos individer som behandlats med vissa typer av cytostatika (alkylerare och topoisomerashämmare), en måttlig till hög dos helkroppsbestrålning och/eller transplantation av hematopoetiska celler [179, 192-195]. Latenstiden till MDS eller AML har rapporterats vara 6 månader–5 år [178, 179]. Efter 15 år är risken fortsatt något förhöjd men på en mycket låg nivå (0,02 fall per 1 000 personår) [194].

Remissversion

KAPITEL 17

Lungfunktion

Sena lungkomplikationer gäller framför allt restriktiv lungfunktionsinskränkning, men även obstruktiv lungfunktionsinskränkning samt diffusionspåverkan. Vissa symtom kan utvecklas efter mycket lång latenstid, bl.a. långdragen hosta, ansträngningsutlöst dyspné och återkommande luftvägsinfektioner. Riskfaktorer är framför allt strålbehandling mot torax, behandling med lungskadliga cytostatika (framför allt bleomycin), metastaskirurgi och stamcellstransplantation. Den viktigaste förebyggande åtgärden är att patienten aldrig börjar röka, alternativt slutar röka.

17.1 Riskfaktorer

Följande är riskfaktorer för påverkad lungfunktion:

- Strålbehandling
  - mot hela lungorna med > 10–15 Gy
  - mot del av lungorna om lungmedeldosen är ≥ 15 Gy
  - helkroppsbestrålning [196-198].
- Lungtoxiska cytostatika (bleomycin, busulfan, karmustin ≥ 600 mg/m^2 kroppsyta eller lomustin)
- Metastaskirurgi i torax
- Stamcellstransplantation (HSCT).

17.2 Målsättning

Målet med uppföljningen är att:

- identifiera patienter med ökad risk för lungfunktionsnedsättning (se riskfaktorer)
- ge råd om rökning
- sätta in behandling när det är indicerat.

17.3 Uppföljning före 18 års ålder

Patienter under 18 år ska följas upp hos en barnonkolog:

- De patienter som fått potentiellt lungskadlig behandling (se riskfaktorer ovan) ska följas upp årligen, med särskilt fokus på
  - långdragen hosta (oavsett om produktiv eller torrhosta)
  - ansträngningsutlöst dyspné
  - återkommande luftvägsinfektioner.

  Observera att lungskadan kan debutera efter lång tid.

- För samtliga patienter som fått potentiellt lungskadlig behandling rekommenderas kontroll med statisk och dynamisk spirometri samt diffusionskapacitet (> 5–6 års ålder),

Remissversion

helst årligen men åtminstone i 2 år efter avslutad behandling och när patienten överförs till vuxenvård. Om det gått mer än 2 år sedan behandlingen avslutades, utan kontroll med spirometri, rekommenderas en kontroll enligt ovan, exempelvis när patienten överförs till vuxenvården. Många med en lungskada som påvisas med spirometri upplever inte själva några påtagliga symtom [199].

- Vid misstanke om lungpåverkan bör följande utredning övervägas:
  - statisk och dynamisk spirometri, diffusionskapacitet och lungröntgen.
  - vid misstanke om bronkiolitis obliterans eller lungparenkymskada såsom lungfibros krävs högupplöst datortomografi (HR-CT). Vanlig lungröntgen har i dessa sammanhang dålig sensitivitet och specificitet.
- Vid symtomatisk lungfunktionsnedsättning ska man konsultera en lungspecialist.
- Efter bleomycinbehandling bör man överväga spirometri inför narkos, för att identifiera en lungpåverkan som i sig kan medföra postoperativa komplikationer. Sedan länge diskuteras att syrgas kan förvärra lungfibros som är orsakad av bleomycin men även att det finns en risk för akut lungskada i samband med narkos. Det nuvarande kunskapsläget ger ingen bortre gräns då spirometri inför längre narkos inte anses vara nödvändig [200, 201]. För dykning med tuber krävs en särskild läkarbedömning [202].
- Influensavaccination bör erbjudas inför varje infektionssäsong och patienterna bör även ha fullgott vaccinationsskydd mot pneumokocker.
- Den absolut viktigaste förebyggande åtgärden är att de patienter som fått strålbehandling eller lungskadliga cytostatika aldrig röker [35].
- Ungdomar med utvecklingsförsening eller annan neuropsykiatrisk diagnos kan behöva extra uppmärksamhet eftersom det finns risk för att de själva inte noterar eventuella lungsymtom.

17.3.1 HSCT

Efter HSCT rekommenderas kontroll med dynamisk och statisk spirometri och diffusionskapacitet (> 5–6 års ålder), som minimum 3, 6, 12 och 24 månader efter transplantationen. Vissa transplantationscentrum rekommenderar spirometri även 60 och 120 månader efter HSCT. Vid pulmonell GvHD gör man en individuell bedömning.

17.4 Uppföljning från 18 års ålder

För de individer som har utvecklat en lungfunktionsnedsättning föreslås uppföljning hos en lungspecialist. Övriga rekommenderas årliga uppföljningar i primärvården enligt ovanstående riktlinjer.

17.4.1 HSCT

Patienter som genomgått HSCT remitteras vid 18 års ålder till ett transplantationscentrum för vuxna, för fortsatt uppföljning. Kontroll med dynamisk och statisk spirometri och diffusionskapacitet rekommenderas enligt avsnitt 17.3.1 ovan.

Remissversion

17.5 Kunskapsunderlag

En betydande del av lungans utveckling sker efter födelsen, och den fortsätter att växa till upp till drygt 20 års ålder, med minskande takt. Hur lungfunktionen påverkas av yttre faktorer beror därför på både typen av skada och när den inträffar.

Både cytostatika och strålbehandling kan ge såväl akuta som sena lungbiverkningar [203]. Risken att dö i en lungkomplikation är nio gånger högre hos långtidsöverlevare efter barncancer jämfört med övriga befolkningen, och lungkomplikation är den näst vanligaste icke-maligna dödsorsaken [204].

Sena pulmonella komplikationer kännetecknas framför allt av restriktiv lungfunktionsinskränkning och mer sällan av obstruktiv lungfunktionsinskränkning. Undantaget är efter behandling med bleomycin och efter genomgången HSCT, då patienten även kan ha en diffusionsskada [205-207].

Strålbehandling mot torax medför risk för strålpneumonit, förutom risk för hämmad tillväxt av bröstkorgen och kotpelaren. För all strålbehandling beror risken för komplikationer på barnets ålder samt bestrålad volym, fraktionsstorlek och slutdos [208, 209].

Det saknas data för exakt vilka dosnivåer som kräver särskild uppföljning. Risken för strålpneumonit ökar betydligt om medeldosen till lungorna överstiger 20 Gy, eller om ≥ 30 % av den totala lungvolymen bestrålas med > 20 Gy (vid konventionell fraktionering med 2 Gy/dag). Genomgången strålpneumonit ökar sannolikt risken för senare lungfibros – ett kroniskt och irreversibelt tillstånd som orsakar restriktiv lungfunktionsinskränkning och nedsatt diffusionskapacitet. Stråldoser < 15 Gy mot torax innebär en låg risk för att utveckla lungfibros. Lungfibros kan dock utvecklas efter en lång latenstid, och det har visats att incidensen av lungfibros, liksom långdragen (icke-produktiv) hosta och ansträngningsutlöst dyspné, fortsätter att stiga i mer än 25 år efter strålbehandlingen [210]. Bland riskfaktorerna finns, förutom strålbehandling, ett antal lungtoxiska **cytostatika**, företrädesvis bleomycin [205] och alkylerare såsom karmustin [211] och lomustin samt busulfan och melfalan givet i samband med HSCT [212]. **Metastaskirurgi** kan leda till minskade lungvolymer och nedsatt diffusionskapacitet. Reduktion av lungvolym är relaterat till antalet torakotomier [213].

Incidensen av **pneumoni** ökar efter barncancerbehandling, framför allt bland patienter som röker eller tidigare hade rökt [186].

Efter **HSCT** tillkommer lungtoxiska faktorer: helkroppsbestrålning, cytostatika (busulfan eller melfalan) och GvHD samt lunginfektioner i samband med starkt nedsatt immunförsvar. Efter HSCT kan patienter utveckla både obstruktiv och restriktiv lungfunktionsnedsättning. Den vanligaste orsaken till obstruktiv lungsjukdom hos dessa patienter är bronkiolitis obliterans [206, 214].

Rökning är definitivt olämpligt för denna patientkategori och patienterna bör informeras noga om riskerna samt erbjudas rökavvänjning om de redan röker [35, 215].

Strålbehandling av lungorna innebär även en ökad risk för **lungcancer** [216]. Rökning ökar denna risk betydligt (se även kapitel 27 Efterföljande cancer).

Remissversion

KAPITEL 18

Gastrointestinalkanalen

I samband med stråle- och cytostatikabehandling är det vanligt med akuta symtom från gastrointestinalkanalen (GI-kanalen), såsom illamående, kräkning eller ändrade avföringsvanor. Långtidsbiverkningar från gastrointestinalkanalen förekommer framför allt efter en kombination av kirurgi och strålbehandling mot buken samt vid Graft-versus-Host-reaktion (GvHD) efter stamcellstransplantation. Besvären kan härröra från övre delen av GI-kanalen (matstrupen/magsäcken) eller från nedre delen (tarmen) [217, 218]. Det är sannolikt att långtidsbiverkningarna är underdiagnostiserade.

Dessutom finns en ökad risk för sekundära maligniteter i GI-kanalen efter cancerbehandling i barndomen [219, 220].

18.1 Riskfaktorer

Följande är riskfaktorer för biverkningar i gastrointestinalkanalen:

- Graft-versus-Host-reaktioner efter stamcellstransplantation.
- Omfattande eller upprepade kirurgiska ingrepp.
- Strålbehandling, där dos och bestrålad volym avgör riskökningen [221, 222].
  - Esofagus: striktur/fibros. Dosnivåer saknas, men maxdos < 50 Gy innebär sannolikt en låg risk.
  - Magsäck: Risk för sår/perforation om dosen var > 45 Gy till hela magsäcken.
  - Tarm: Doser > 30 Gy i en stor del av tunntarmen medför ökad risk för sena komplikationer, och > 40 Gy innebär hög risk.

I dagsläget saknas evidens för långtidsbiverkningar efter enbart cytostatikabehandling.

18.2 Målsättning

Uppföljningens mål är att i samråd med kirurg och onkolog identifiera individer som riskerar sena komplikationer i gastrointestinalkanalen utifrån behandlingen som de fått.

18.3 Uppföljning

Vid uppföljningsbesöken ställs riktade frågor om tarmfunktion och kosthållning. Dessutom rekommenderas följande:

- Barn under 18 år bör följas med längd- och viktkurvor årligen. Pubertetsutvecklingen bör följas regelbundet.
- Patienter med symtom som talar för sena komplikationer bör utredas i samråd med en gastroenterolog eller kirurg. Dietist kopplas in vid behov.
- Patienter med verifierade sena komplikationer bör följas upp av en lämplig specialist utifrån symtombilden.

Remissversion

- Vid uppföljning av patienter som fått strålbehandling mot buken bör man göra noggrann anamnes om ändrade avföringsvanor och/eller blod i avföringen pga. ökad risk för malignitet. Rekto- och koloskopi bör utföras vid ovanstående symtom.

18.4 Kunskapsunderlag

Kombinationsbehandling med cytostatikabehandling, kirurgi och strålbehandling ökar risken för sena komplikationer, där kombinationen av de två senare är förenad med störst risk. De flesta publicerade studier gäller vuxna patienter och inte barn och ungdomar [131]. Populationen inom barnonkologin är liten och bör kunna identifieras redan i samband med primär behandling eller återfallsbehandling.

Strålbehandling skadar tarmslemhinnan och tarmväggen, vilket kan leda till fibros och sekundär strikturering, men den påverkar också lymfflödet (sekundär lymfangiektasi med ökat läckage in i tarmlumen). Detta förstärks av eventuell tidigare kirurgi med sammanväxningar som kan ge ileus och av eventuella effekter av tarmresektioner. Symtomen kan uppstå akut, men de kan även debutera flera år efter behandlingen [223-225].

Noggrann planering av strålfält kan eventuellt begränsa långtidsbiverkningar [226].

Efter strålbehandling mot buk och bäcken ses ökad risk för kolorektal cancer (se kapitel 27 Efterföljande cancer).

För ytterligare fördjupning i ämnet finns följande vårdprogram: Bäckencancerrehabilitering - RCC Kunskapsbanken (cancercentrum.se) och Tarmsvikt (svenskgastroenterologi.se)

Remissversion

KAPITEL 19

Endokrinologi – hypotalamus, hypofys och tyreoidea

- Kirurgi i och/eller strålbehandling mot hypofys- och hypotalamusområdet ger hög risk för hypofyssvikt. Hög stråldos och låg ålder vid strålbehandling ger ökad risk för hormonbortfall. Risken för hormonpåverkan ökar med tiden och kan uppstå många år efter behandling. Behovet av hormonsubstitution är livslångt.
- Tyreoidea är ett mycket strålkänsligt organ, vilket gör att även en mycket låg stråldos kan ge underfunktion.

19.1 Riskfaktorer

19.1.1 Riskfaktorer för påverkan på hypofys och hypotalamus

Följande är riskfaktorer för hypofys- och hypotalamussvikt:

- Kirurgisk behandling för tumörer i hypofys- och hypotalamusområdet, t.ex. kraniofaryngiom, ger hög risk för multipel hypofysär hormonsvikt inkluderande diabetes insipidus samt hypotalamuspåverkan i form av störningar av energibalans, aptitreglering, dygnsrytm m.m. Störningar i osmoreceptorfunktionen kan förekomma och orsaka bristande törstkänsla, vilket gravt komplicerar samtidig diabetes insipidus [227, 228].
- Strålbehandling mot hypofys- och hypotalamusområdet, epifarynx eller skallbasen medför risk för påverkan på hypotalamus och hypofys [229].
- Den totala dosen mot hypofys- och hypotalamusområdet avgör graden av hormonpåverkan. Vid hög totaldos är risken stor för snabb utvecklad hypofyssvikt, framför allt tillväxthormonsbrist. Vid låga stråldoser kan hormonbortfallen visa sig först efter en längre tid.
- Vid fraktionering av stråldosen ger en högre stråldos per fraktion högre risk för hormonell påverkan.
- Låg ålder vid strålbehandling ger ökad risk för hormonbortfall.
- Hormonbortfall under barndomen är irreversibelt.
- Enbart strålbehandling orsakar inte diabetes insipidus.

19.1.2 Riskfaktorer för påverkan på tyreoideafunktion

Barn som behandlats med strålbehandling mot huvud och hals, helkropp eller spinalt eller med radioaktiv isotop (såsom MIBG) löper stor risk för att utveckla underfunktion av tyreoidea. Denna kan uppstå många år efter strålbehandlingen [230-232].

Remissversion

19.2 Målsättning

Målet med uppföljningen är att

- tidigt identifiera barn och ungdomar som riskerar att få endokrina hormonbortfall, så att substitutionsbehandling kan startas i tid för att normalisera tillväxt och pubertet
- fortsätta behandla manifesta hormonbrister och systematiskt monitorera för hormonbrister i vuxen ålder.

19.3 Uppföljning före 18 års ålder

Alla barn och ungdomar som behandlats med strålbehandling mot CNS följs initialt hos en barnonkolog eller barnneurolog. Det inkluderar de barn som fått strålbehandling mot epifarynx, skallbas eller tyreoidea eller helkroppsbestrålning. Kontroll av tyreoideafunktionen bör påbörjas senast 1 år efter avslutad behandling. 1–2 år efter behandlingsavslut (tidigare om puberteten startat) rekommenderas en bedömning hos en barnendokrinolog med planering av fortsatta kontroller. De barn som opererats på grund av hypofysnära tumörer såsom kraniofaryngiom bör redan före operationen bedömas endokrinologiskt, och efter ska de följas upp av en barnendokrinolog för att upptäcka hormonbristsymtom och hypotalamisk aptitstörningsreglering. Nedsatt tillväxthastighet kan vara ett tecken på hormonbrist, men kan även orsakas av dålig nutrition, lokal stråleffekt på skelettet (t.ex. kotpelaren), övrig medicinsk behandling med t.ex. kortison eller tyrosinkinashämmare, eller behandling med retinoider som kan orsaka för tidig slutning av tillväxtzonerna [229].

19.3.1 Kontroller

Längd och vikt bör registreras 1–2 gånger per år tills barnet betraktas som färdigvuxet, om tumören fanns nära hypotalamus och hypofys eller om strålbehandlingen var >18 Gy mot det området [229]. Längdtillväxt måste alltid bedömas i förhållande till pubertetsstadium. Under puberteten är en längdacceleration förväntad, se kapitel 20 Gonadfunktion och fertilitet – flickor och kapitel 21 Gonadfunktion och fertilitet – pojkar. Om det är svårt att mäta längden kan man använda armspannsmåttet, som väl speglar kroppslängden. Måtten kan läggas in på den vanliga längdkurvan.

Pubertetsbedömning enligt Tanner hos flickor bör göras, med skattning av bröstutveckling och pubesbehåring samt anamnestiska uppgifter om eventuell menarke. Hos pojkar mäter man testikelstorlek med orkidometer och skattar genitalstadium och pubesbehåring enligt Tanner . Observera att testiklar hos pojkar kan vara små pga. cytostatikapåverkan, så genitalutveckling och pubesbehåring måste bedömas samtidigt. Se kapitel 20 Gonadfunktion och fertilitet – flickor och kapitel 21 Gonadfunktion och fertilitet – pojkar.

Vid misstänkt hormonbrist kontrolleras blodprov för insulinliknande tillväxtfaktor i serum(S-IGF-1), follikelstimulerande hormon (FSH), luteiniserande hormon (LH), östradiol eller testosteron (känslig analysmetod), tyroxin (T4 fritt), tyreoideastimulerande hormon (TSH), könshormonbindande globulin (SHBG) och prolaktin. Fråga särskilt efter symtom på tillväxthormonsbrist och hypogonadism. Det kan behövas en kompletterande utredning med olika belastningar.

Efter hög stråldos > 30 Gy mot hypofys och hypotalamus: Man bör aktivt fråga efter symtom på kortisolbrist. Vid årlig provtagning med morgonkortisol (och helst även adrenokortikotropt hormon, ACTH) kan man diagnostisera en central ACTH-svikt som utvecklas långsamt. Låga

Remissversion

värden för dehydroepiandrosteron-sulfat (DHEAS) kan också vara ett tecken på ACTH-svikt. Om stråldosen är given direkt mot hypofys kan brist uppkomma tidigt, se tabell 1. Efter stråldos ≥24–30 Gy: starta screening för ACTH-brist 10 år efter strålbehandling, tidigare vid misstänkta symtom [229].

Efter kraniospinal strålbehandling eller helkroppsbestrålning: Sitthöjd mäts samtidigt som längd för att följa tillväxten i ryggen och bedöma kroppsproportionerna.

Efter strålbehandling mot tyreoidea: Undersökning med palpation av sköldkörteln på grund av ökad tumörrisk (se kapitel 27 Efterföljande cancer) och blodprov för TSH och T4 fritt görs minst en gång årligen. Vid omkontroll av förhöjt TSH, ta även prov för tyreoideaperoxidasantikroppar (TPO-ak).

I följande situationer bör barnet bedömas av en barnendokrinolog:

- 1–2 år efter behandling med helkroppsbestrålning eller strålbehandling mot CNS, tidigare om puberteten startat
- avplanande längdtillväxt, oavsett tid från behandling
- för tidig pubertet: pubertetstecken före 8 års ålder hos flickor och före 9 års ålder hos pojkar
- försenad pubertet, för att i god tid kunna bedöma en sen pubertet pga. hypofyssvikt: inga pubertetstecken vid 11–12 års ålder hos flickor (se även kapitel 21 Gonadfunktion och fertilitet – flickor) och vid 12–13 års ålder hos pojkar (se även kapitel 21 Gonadfunktion och fertilitet – pojkar), eller vid avstannad pubertetsutveckling
- symtom på annan endokrin dysfunktion, t.ex. kortisolsvikt
- vid förhöjt TSH och eller lågt T4 fritt .

19.4 Uppföljning från 18 års ålder

En vuxenendokrinolog bör följa upp vuxna som:

- fått strålbehandling mot hypofys och hypotalamus
- genomgått kirurgi i hypotalamus- och hypofysområdet
- behandlats mot hypofysnära tumörer
- redan utvecklat endokrin dysfunktion under barndomen.

En vuxenendokrinolog bör bedöma dessa patienter, men läkare på uppföljnings- eller vuxenmottagningen och den vårdcentral som patienten hör till bör känna till symtomen och den rekommenderade provtagningen vid misstanke om hypofyssvikt.

Vuxna som fått strålbehandling med tyreoidea i strålfältet, eller fått behandling med busulfan, bör följas upp av läkare på en uppföljningsmottagning eller av annan läkare, med noggranna uppföljningsinstruktioner (se 19.4.1 Kontroller).

19.4.1 Kontroller

Hypofys- och hypotalamussvikt
För att upptäcka hypofys- och hypotalamussvikt rekommenderas tidig morgonprovtagning för: IGF-1, LH, FSH, testosteron eller östradiol, SHBG, TSH, T4 fritt, trijodtyronin (T3 fritt), prolaktin och kortisol. Provtagning bör ske årligen.

Remissversion

Tyreoidea
Tyreoidea bör kontrolleras regelbundet med egenkontroller samt av en endokrinologiskt kunnig internmedicinare eller vuxenendokrinolog, genom att palpera tyreoidea och lymfkärl samt provta för TSH och T4 fritt. Uppföljningarna kan även göras på en uppföljningsmottagning eller hos någon annan läkare, med noggranna uppföljningsinstruktioner, och de bör fortsätta livet ut. Risken för primär hypotyreos är ökad men också risken för benigna och maligna förändringar i tyreoidea (se kapitel 27 Efterföljande cancer). Risk för tyreoideacancer kan inte uteslutas oavsett dos [233, 234].

Paratyreoidea
Paratyreoidea kan kontrolleras med provtagning av parathormon (PTH) och joniserat kalcium. Uppföljningarna kan göras på en uppföljningsmottagning eller av en endokrinolog eller endokrinologiskt kunnig internmedicinare. Det finns risk för hyperparatyreoidism.

19.4.2 Översikt: Risk beroende av behandlingstyp

Tabell 1. Sannolikhet för hormonpåverkan efter konventionell kraniell strålbehandling (med stråldos mot hypofys och hypotalamus) hos barn och ungdomar. Risken ökar med tiden.

Kraniell stråldos konventionell, fraktionerad	Exempel på diagnoser	Sannolikhet för hormonpåverkan i barndomen och vuxenlivet
TBI 10–12 Gy	Leukemi, lymfom	GH-brist, 30–35 %, störst risk under pubertet (högre risk om strålbehandling givits som singeldos) [235, 236].
18–24 Gy	Leukemi, lymfom	GH-brist, upp till 30 % hos barn, störst risk under pubertet För tidig pubertet hos flickor GH-brist vuxen, 30–50 % Nedsatt prolaktin-insöndring
30–50 Gy	Hjärntumör, ej hypofys	GH-brist, 30–100 % För tidig pubertet kan ses Gonadotropinbrist, > 20 % långsiktigt TSH-brist, < 10 % långsiktigt ACTH-brist, < 10 % långsiktigt Prolaktinstegring, 5–20 %, oftast kvinnor Nedsatt prolaktin-insöndring efter lång uppföljningstid hos vuxna
50–70 Gy	Nasofarynxtumör, skallbastumör Hjärntumör	GH-brist, nästan alla efter 5 år Gonadotropinbrist, 20–50 % långsiktigt TSH-brist, upp till 60 % långsiktigt ACTH-brist, 25 % långsiktigt Prolaktinstegring, 20–50 %, oftast kvinnor

Granskningsversion

		Nedsatt prolaktin-insöndring efter lång uppföljningstid hos vuxna
30–50 Gy	Hypofystumör	GH-brist, nästan alla efter 5 år Gonadotropinbrist, upp till 60 % efter 10 år TSH-brist, upp till 30 % efter 10 år ACTH-brist, upp till 60 % efter 10 år Prolaktinstegring, 20–50 %, oftast kvinnor Nedsatt prolaktin-insöndring efter lång uppföljningstid hos vuxna

TBI = helkroppsbestrålning, total body irradiation. GH = tillväxthormon.

Tabellen utgår från ”Endocrinopathy after childhood cancer treatment” Wallace, Kelnar, Karger [237]

19.4.3 Översikt: Typer av hormonbrist

Tabell 2: Konsekvens beroende av hormonbristtyp

Hormon	Konsekvens
Tillväxthormon (GH)	GHRH-neuronen i hypotalamus och de tillväxthormonproducerande cellerna i hypofysen är känsligast, varför GH är det första hormon som påverkas efter strålbehandlingen. Hög stråldos ger uttalad brist redan de närmaste åren efter strålbehandling medan lägre stråldos kan ge tillväxthormonsbrist först i vuxen ålder [238, 239], (tabell 1). Förutom dålig tillväxt under barndomen ger tillväxthormonsbrist även metabola problem med ökat BMI och biokemiska förändringar som vid metabola syndromet [100, 240-242]. (Se även kapitel 23 Metabola syndromet.)
Gonadotropiner (LH, FSH)	Gonadotropiner (LH och FSH) är mindre känsliga för strålbehandling och effekten är dosberoende [243]. Medelhöga doser kan ibland orsaka för tidig pubertet som bör blockeras i tid. Med tiden kan patienterna ändå utveckla gonadotropinbrist som då måste behandlas (tabell 1). Doser > 30 Gy ger ofta gonadotropinpåverkan långsiktigt. Viktigt att känna till är att cytostatikabehandling kan orsaka direkt gonadsvikt med utebliven pubertet (se kapitel 20 Gonadfunktion och fertilitet – flickor och 21 Gonadfunktion och fertilitet – pojkar).
Adrenokorti-kotropt hormon (ACTH)	ACTH är relativt okänsligt för strålbehandling men höga doser (tabell 1) innebär betydande risk för att utveckla ACTH-brist efter flera år [244].
Tyreoidea-stimulerande hormon (TSH)	TSH är det hormon som är minst känsligt för strålning [232, 245, 246] (tabell 1). Däremot är tyreoideakörteln mycket känslig för strålning (se ovan).
Prolaktin	Prolaktinsekretionen påverkas av strålbehandling, men den kliniska betydelsen är liten förutom för unga kvinnor som önskar amma [247].
Antidiuretiskt hormon (ADH)	ADH-brist efter kirurgi av hypofysnära tumörer, t.ex. kraniofaryngiom och germinom samt Langerhans cellhistiocytos kan ge ADH-brist. Tillståndet påverkas inte av strålbehandling.

19.5 Kunskapsunderlag

Tumörsjukdom i barndomen kan medföra endokrina komplikationer redan i ung ålder men även senare i livet. De endokrinologiska uppföljningarna behöver fortsätta i vuxen ålder.

Hos barn och ungdomar kan följande vara symtom på hormonbrist:

- Långsam längdtillväxt, bukfetma, trötthet och nedsatt ork i skolan. S-IGF-1 kan ligga inom nedre normalintervallet trots att patienten har en tillväxthormonsbrist, så var särskilt uppmärksam på om barnet inte får den förväntade tillväxtspurten under puberteten.
- Pubertetsstörning med för tidig eller försenad pubertet.
- Ökad trötthet och svårigheter att snabbt tillfriskna från infektioner, vilket kan tyda på ACTH-kortisolsvikt.
- Trötthet, frusenhet och långsam längdtillväxt kan bero på hypotyreos.

I vuxen ålder bör man vara särskilt uppmärksam på tecken på hormonbrist:

- Symtom på tillväxthormonsbrist: ofta subtila symtom såsom trötthet, initiativlöshet, nedstämdhet och bukfetma. Serum IGF-1 kan ligga inom normalområdet trots tillväxthormonsbrist efter strålbehandling mot CNS.
- Symtom vid hypogonadism: nedsatt libido, reducerad skäggväxt, oligomenorré eller amenorré och infertilitet.
- Symtom vid kortisolsvikt: trötthet, värk i kroppen, illamående och aptitlöshet.
- Symtom vid hypotyreos: trötthet, viktökning, frusenhet och långsamhet. Hypotyreosen kan vara primär (vanligt) eller sekundär (ovanligt) vid strålbehandling mot CNS och primär vid helkroppsbestrålning och spinal strålbehandling.

Hypofys- och hypotalamussvikt kan ha en negativ inverkan på skelett, aptitreglering, energibalans, metabol funktion, fertilitet, sexuell funktion och livskvalitet. Gonadsvikt ökar risken för minskad bentäthet och utveckling av osteoporos. Regelbunden uppföljning och testning vid behov är viktigt för att i tid upptäcka hormonsvikt och initiera substitutionsbehandling, så att dessa komplikationer kan minimeras. Hormonbristen kan utvecklas många år efter avslutad behandling och uppföljningen är livslång.

Remissversion

KAPITEL 20

Gonadfunktion och fertilitet – flickor

De flesta barncancerbehandlingar medför inte infertilitet. Beroende på typ av behandling kan det dock finnas risk för tidig menopaus.

Sen pubertet definieras som pubertetsstart efter 13 års ålder.

Pubertetsstart definieras som bröstutveckling Tannerstadium 2.

20.1 Riskfaktorer

Det finns en viss genetiskt betingad interindividuell variation när det gäller gonadernas känslighet för toxiska agens [248]. Vissa patienter kan därför få irreversibla skador även efter mildare behandling än det som anges nedan.

20.1.1 Strålbehandling

Ovariets germinalceller är mycket strålkänsliga och kan skadas redan av de låga stråldoser som ovarierna får vid t.ex. spinal bestrålning eller helkroppsbestrålning [249]. Unga flickor har större ovariereserv, vilket ger mindre risk för att ovariefunktionen ska slås ut direkt och totalt, men patienterna kan få kort tid med kvarstående funktion. Vid en signifikant germinalcellsskada har en pubertal individ alltid en klar ökning av basalt FSH – ända upp till menopausala nivåer [250-252].

Buk- och bäckenbestrålning som inkluderar uterus ökar risken för endometrie- och myometrieskador, med sämre förutsättningar för att bära fram en normal graviditet (se kapitel 22 Könsorgan och sexuell funktion). Höga stråldoser mot hypotalamus- och hypofysområdet kan medföra en sekundär sänkning av LH och FSH med utveckling av central hypogonadism i vuxen ålder. Lägre stråldoser kan orsaka en för tidig pubertetsutveckling (se kapitel 19 Endokrinologi – hypotalamus, hypofys och tyreoidea).

20.1.2 Operation och lokalisation

Tumörer i hypofys- och hypotalamusregionen kan orsaka både för tidig och för sen pubertet.

Unilateral ooforektomi kan marginellt förkorta den fertila perioden [253, 254].

20.1.3 Cytostatika

Behandling med alkylerande cytostatika (busulfan, melfalan, cyklofosfamid, ifosfamid, karmustin och lomustin) och prokarbazin reducerar antalet primordialfolliklar. Högdosbehandling med busulfan medför oftast en permanent ovarieskada, oavsett patientens ålder [250-252, 255].

Remissversion

Samtidig strålbehandling innefattande ovarier ger en synergistisk effekt på ovariet med ökad risk för gonadskada [249].

Man ser ingen tydlig påverkan på pubertetsutveckling, ägglossning eller menstruationer men får räkna med att flickor som genomgått behandling med gonadtoxisk cytostatika har färre primordialfolliklar, med risk för en kortare fertil period, tidigt uppträdande oligomenorré och tidig menopaus. Om menstruationerna inte återkommer inom två år efter avslutad behandling är risken stor att patienten har en uttalad ovarieskada.

Uterus tycks inte skadas av cytostatikabehandling.

En tabell över cancerbehandlande preparat, finns i avsnitt 20.6 Klassificering av risker för infertilitet.

20.2 Målsättning

Målet med uppföljningen är att

- tidigt upptäcka ovariesvikt och initiera hormonell substitutionsbehandling
- värdera risken för ovariesvikt och prematur menopaus
- ge individanpassad reproduktionsmedicinsk rådgivning
- erbjuda reproduktionsmedicinska åtgärder till individer med risk för behandlingsorsakad fertilitetspåverkan.

20.3 Uppföljning före 18 års ålder

Det är svårt att bedöma gonadfunktionen och risken för tidig menopaus, så bedömningen bör göras i samarbete mellan en barnonkolog, en barnendokrinolog och en reproduktionsmedicinsk specialist.

20.3.1 Uppföljning hos barnonkolog

Följande patienter bör följas upp hos en barnonkolog:

- Alla flickor som genomgått cancerbehandling:
  - Årlig bedömning av pubertetsutveckling och längdtillväxt från 7 års ålder till menarche.
- Flickor som genomgått gonadotoxisk behandling:
  - Årlig kontroll av pubertetsutveckling, nivåerna av LH och FSH från 9 års ålder, under pubertetsutveckling och vid 18 års ålder. Vid behov även SHBG och känsligt östradiol. Anti-Mülleriskt hormon (AMH) kan eventuellt användas för att bedöma ovariereserv i övre tonåren. Ett mycket lågt AMH minst 2 år efter avslutad cancerbehandling medför en hög risk för utebliven pubertet (se kunskapsunderlag nedan).
  - Regionerna bör ha rutiner för att flickor i övre tonåren bedöms av en reproduktionsmedicinsk specialist och får information om åtgärder för att bevara reproduktionsförmågan, såsom att frysförvara oocyter efter hormonstimulering. Tidpunkten för information och eventuell frysning måste individualiseras baserat på den reproduktionsmedicinska specialistens sammanlagda bedömning av risken för ovarialsvikt.

Remissversion

En barnonkolog bör ta upp fertilitetsfrågan redan när behandlingen startas och sedan upprepade gånger, minst i samband med pubertet och vid 18 års ålder eller i samband med det avslutande läkarbesöket på en barnonkologisk klinik [256].

20.3.2 Uppföljning hos barnendokrinolog

Följande patienter bör följas upp hos en barnendokrinolog:

- flickor med för tidig eller sen pubertet
- flickor med manifest eller övergående ovariesvikt
- flickor som genomgått stamcellstransplantation eller annan behandling som ger mycket hög risk för ovariesvikt (bör remitteras direkt efter avslutad behandling)
- flickor med hypofyssvikt.

20.4 Uppföljning från 18 års ålder

Flickor som fått gonadotoxisk behandling bör vid överföring till vuxenvården

- erbjudas remittering till en reproduktionsmedicinsk enhet vid ett universitetssjukhus för konsultation och ställningstagande till att monitorera tidig menopaus, i syfte att vidta fertilitetsbefrämjande åtgärder i tid
- informeras om att menstruationsrubbningar kan vara tecken på påverkan av ovariefunktionen eller äggreserven
- informeras om möjligheten att bli gravid kan vara högre i ung ålder och minska avsevärt med åldern.

20.4.1 Uppföljning hos endokrinolog

Kvinnor med hypofyssvikt bör följas upp hos en endokrinolog (se kapitel 19 Endokrinologi – hypotalamus, hypofys och tyreoidea).

20.4.2 Uppföljning hos reproduktionsmedicinsk specialist

Följande patienter bör följas upp hos en reproduktionsmedicinsk specialist:

- Kvinnor med manifest ovariesvikt, för behandling med hormonsubstitution och eventuell äggdonation om de vill bli gravida. Hormonsubstitutionen kan därefter skötas av en gynekolog i öppenvården.
- Patienter med risk för tidig menopaus bör remitteras till en specialistläkare inom reproduktionsmedicin på ett universitetssjukhus för att följa AMH-nivåer och ultraljudsundersöka ovarier för att bedöma ovariereserven och eventuellt sätta in någon fertilitetsbefrämjande åtgärd.
- Kvinnor som i sin behandling fått s.k. alkylerande cytostatika. De har en ökad risk för tidig menopaus, och regionerna bör ha rutiner för att de unga kvinnorna kallas till en specialistläkare inom reproduktionsmedicin på ett universitetssjukhus för att få information om åtgärder för att bevara reproduktionsförmågan, såsom att frysförvara oocyter efter hormonstimulering. Observera att även kvinnor med konstaterad infertilitet bör få ett samtal hos en reproduktionsmedicinsk specialist om alternativa möjligheter, exempelvis äggdonation. Tidpunkten för information och eventuell frysning måste

Remissversion

individualiseras baserat på den reproduktionsmedicinska specialistens sammanlagda bedömning av äggstocksreserven.

20.4.3 Observandum i samband med graviditet och reproduktionsmedicinska åtgärder

När det gäller kvinnor som haft behandling för barncancer och är gravida eller planeras för reproduktionsmedicinsk åtgärd bör man tänka på följande:

- Gravida kvinnor ska bedömas utifrån risken för organfunktionspåverkan (t.ex. hjärtmuskelpåverkan, se kap 9) och graviditetskomplikationer på grund av den tidigare barncancerbehandlingen. De ska följas på en mödravårdscentral som har tillgång till en specialist i obstetrik eller gynekologi. Överväg om patienten också behöver följas inom specialistmödravården. Se även kapitel 22 Könsorgan och sexuell funktion.
- Kvinnor som önskar reproduktionsmedicinsk åtgärd med frysbevaring av oocyter eller in vitro fertilisering bör bedömas av en reproduktionsmedicinsk specialist som har tillgång till information om kvinnans risk för organpåverkan under graviditet och hormonstimulering. Information fås från uppföljningsmottagningar efter barncancer. Innan en reproduktionsmedicinsk åtgärd utförs bör man samråda med läkare på uppföljningsmottagningen (till exempel vid risk för hjärtsvikt), och patienten bör få prekonceptionell rådgivning hos en specialist i obstetrik.

20.5 Kunskapsunderlag

Hos flickor startar puberteten med bröstutveckling (Tanner B 2-5) och en tillväxtspurt vid cirka 11 års ålder, följt av första mens, menarke, vid i genomsnitt 13 års ålder. Östrogenproduktion, pubertetsutveckling och fertilitet är beroende av fungerande folliklar.

Det är viktigt att veta när bröstkörteltillväxten startar (ibland svårt att bedöma på överviktiga flickor) och om det finns flytningar samt när menarke uppträder. Med för tidig pubertet avses utveckling före 8 års ålder och med sen pubertet menas att pubertetstecken saknas vid 13 års ålder. Tidpunkten för puberteten är ärftlig, så man bör ta uppgifter om övriga familjens pubertet. Hos en flicka utan gonadpubertet, dvs. ingen bröstutveckling, beror pubesbehåring och axillär behåring på androgena hormoner från binjurarna. Från puberteten bidrar även ovarierna till androgenproduktionen. Bestrålning av torax, inkluderande bröstkörtelanlagen, kan skada dessa anlag så att förmågan att svara på östrogenstimulation minskar (se kapitel 24 Bröstkörtlar).

Regelbundna menstruationer talar för ägglossning och fertilitet. För friska normala flickor kan det dröja flera år efter menarke innan ägglossningar och menstruationer blir regelbundna.

Majoriteten av cancerbehandlingarna till barn och ungdomar ger inte en omedelbar total ovariesvikt hos flickor. De flesta får tillbaka reproduktionsfunktionen, eller går i pubertet på normalt sätt om de är prepubertala vid behandlingen. Dock finns risk för en förkortad fertil period. Den kan variera från väldigt kort, vilket innebär menopaus redan under tonåren, till några års tidigare menopaus än normalt.

Normal pubertet och senare normala menstruationscykler och fertilitet styrs av gonadotropiner från hypofysen och östrogenproduktion från ovariet. Om gonadotropiner analyseras ska flickor och kvinnor som behandlas med p-piller göra uppehåll i 1–2 månader före provtagningen.

Remissversion

Det saknas internationell konsensus för att mäta AMH-värde hos kvinnor under 25 års ålder, men det kan vara värdefullt i kombination med vaginalt ultraljud för att bedöma ovarialreserven och framtida fertilitet. Ett omätbart AMH-värde kan sannolikt ge viss information om gonadskada och ökad risk för utebliven pubertet om det gått minst 2 år sedan avslutad cancerbehandling, men ännu finns det inte evidens för att rekommendera mätning som rutin i screeningprogram [257-259]. AMH påverkas inte nämnvärt av p-pilleranvändning eller hormonella förändringar under menstruationscykeln, och därför kan blodprovet tas när som helst i cykeln och även under p-pillerbehandling. I regel tyder ett högt AMH-värde på normal ovariereserv [260, 261]. De interindividuella variationerna är mycket stora när det gäller AMH-värde hos normala kvinnor, så det kan behövas konsekutiva värden över tid [262, 263].

Vid mycket hög risk för infertilitet kan man i vissa fall, inom ramen för forskning, göra en ovariebiopsi med kryopreservation innan cancerbehandlingen startas för att bevara fertilitet. Hormonstimulering med kryopreservation av oocyter är också en möjlig fertilitetsbefrämjande åtgärd efter avslutad cancerbehandling hos unga kvinnor utan partner men med hög risk för tidig menopaus [258, 264, 265].

Kvinnor som genomgått cancerbehandling under barndomen löper inte ökad risk att få barn med missbildningar. En viss ökad risk för missbildningar finns generellt efter in vitro-fertilisering [266, 267]. Endast individer som bär på en genetiskt ärftlig cancer har en känd ökad risk för att få barn som utvecklar cancer under barndomen.

20.6 Klassificering av risker för infertilitet

Tabellen nedan kommer från Vävnadsrådets dokument ”Åtgärder för att bevara reproduktionsförmågan hos unga – främjande av likvärdig vård av unga som riskerar behandlingsorsakad infertilitet”. En revidering är planerad. Vävnadsrådet - Nationella rådet för organ, vävnader, celler och blod (vavnad.se)

Denna tabell är baserad på en sammanställning av publikationer, varav många inte är evidensbaserade. Tröskelvärden för cytostatikakänslighet i tabellen kan ge en fingervisning men är svåra att fastställa, eftersom den interindividuella variationen kan vara betydande. Tabellen är i här reviderad vad gäller gränsen mellan intermediär risk och hög risk av cyklofosfamid, från 9 g/m^2 till 6 g/m^2 kroppsyta, utifrån nya internationella riktlinjer [268].

Låg risk	Intermediär risk	Hög risk	Mycket hög risk
Vinkristin Metotrexat Aktinomycin D Bleomycin Merkaptopurin Vinblastin Fluorouracil (5-FU)	Cisplatin Karboplatin Cyklofosfamid < 6 g/m^2 Ifosfamid < 60 g/m^2 Lomustin < 360 mg/m^2	Cyklofosfamid > 6 g/m^2 Ifosfamid > 60 g/m^2 Prokarbazin Karmustin, ingen dosuppgift Lomustin > 360 mg/m^2 < 10 Gy mot ovarier	Strålbehandling mot gonader > 10 Gy mot ovarier Allogen HSCT Högdosbehandling med autolog stamcellsåterföring

Tabell över cancerbehandlande preparat och strålbehandlingar, med skattad risk för infertilitet pga. gonadskada.
(HSCT: hematopoetisk stamcellstransplantation; kortnamn på cancerbehandlande preparat;
Gy: Gray; en måttenhet för stråldos).

Remissversion

KAPITEL 21

Gonadfunktion och fertilitet – pojkar

De flesta barncancerbehandlingar medför inte infertilitet.

Sen pubertet definieras som pubertetsstart > 14 års ålder

Pubertetsstart definieras som testikelvolym > 4 ml och S-testosteron (morgonprov) > 1 mmol/L

Vid germinalcellsskada kan inte testikelstorleken användas för pubertetsgradering.

21.1 Riskfaktorer

Det finns en viss genetiskt betingad interindividuell variation i gonadernas känslighet för toxiska agens Vissa patienter kan därför få irreversibla skador även efter mildare behandling än det som anges nedan.

21.1.1 Strålbehandling

Direkt strålning av testiklarna leder med stor sannolikhet till permanent infertilitet. Strålbehandling mot buk, bäcken eller ljumskar kan också skada spermieproduktionen om inte testiklarna skyddats optimalt.

Stråldoser > 12 Gy mot testiklarna eller helkroppsbestrålning ger risk för testosteronsvikt (+). Strålbehandling mot andra delar av kroppen än testiklarna och hjärnan kan också öka risken om den kombineras med cytostatika [269, 270].

Stråldoser > 30 Gy mot hypofys- och hypotalamusområdet kan ge nedsatt FSH- och LH-produktion (+) många år efter avslutad behandling [237].

21.1.2 Operation och lokalisation

Tumörer och tumörkirurgi i hypofys- och hypotalamusområdet kan orsaka både för tidig och för sen pubertet. Unilateral orkidektomi efter spädbarnsåret minskar individens maximala spermieproduktion, men behöver inte medföra onormalt låg (dvs. < 15 x 10^6/ml) spermiekoncentration [271].

21.1.3 Cytostatika

Alkylerande cytostatika ger ökad risk för infertilitet [270] (++). Effekten är dosberoende men ingen tröskeldos är fastställd, [272, 273]. Konditionering inför HSCT bedöms som gonadotoxisk oavsett preparat. Permanent påverkan av spermatogenesen ses hos vuxna som har fått cisplatin i

Remissversion

doser som överstiger 600 mg/m^2 kroppsyta. För barn och unga finns inga pålitliga studier [269, 270]. En tabell över olika cancerpreparats risk för nedsatt fertilitet finns i avsnitt 21.6.

Det finns rapporter om att höga doser alkylerande cytostatika motsvarande cyklofosfamidekvivalent dos > 4 000 mg/m^2 kroppsyta medför risk för testosteronsvikt [274].

21.2 Målsättning

Målet med uppföljningen är att

- i tid upptäcka patienter med testosteronsvikt och initiera hormonell substitutionsbehandling
- ge en individanpassad reproduktionsmedicinsk rådgivning.

21.3 Uppföljning före 18 års ålder

21.3.1 Uppföljning hos barnonkolog eller barnläkare

Alla pojkar som löper risk för behandlingsorsakad fertilitetspåverkan eller testosteronsvikt ska få information om detta under tonåren.

Följande patienter ska följas upp av en barnonkolog eller barnläkare:

- Alla pojkar som genomgått medicinsk cancerbehandling:
  - Årlig bedömning av pubertetsutveckling och längdtillväxt från 8 års ålder tills puberteten är påbörjad.
- Pojkar som genomgått gonadotoxisk behandling med risk för fertilitetspåverkan:*
  - Årlig bedömning av pubertetsutveckling och längdtillväxt från 8 års ålder tills puberteten är påbörjad.
  - Kontroll av LH, FSH, SHBG och S-testosteron i fastande morgonprov (före klockan 10) vid 18 års ålder.
  - Testikelstorlek vid genomgången pubertet (bedömd med Praders orkidometer) bör dokumenteras i journalen för att införas i Svenska Barncancerregistret.
- Pojkar som genomgått gonadotoxisk behandling med risk för testosteronsvikt:**
  - Årlig bedömning av pubertetsutveckling och längdtillväxt från 8 års ålder tills puberteten är genomgången.
  - Årlig kontroll av LH, FSH, SHBG och S-testosteron i fastande morgonprov (före klockan 10) under pubertetsutvecklingen och vid 18 års ålder.
  - Testikelstorlek vid genomgången pubertet (bedömd med Praders orkidometer) bör dokumenteras i journalen för att införas i Svenska Barncancerregistret.

* Alkylerande cytostatika samt konditionering inför stamcellstransplantation och strålbehandling mot testikel eller testikelnära område.

**Helkroppsbestrålning och strålbehandling mot testikel eller testikelnära område. Cyklofosfamidekvivalent dos > 4 000 mg/m^2 kroppsyta.

Remissversion

21.3.2 Uppföljning hos barnendokrinolog

Följande patienter ska följas upp hos en barnendokrinolog:

- Pojkar med sen eller avstannad pubertetsutveckling.
- Pojkar med förhöjda LH-nivåer, under pubertetsutveckling eller postpubertalt.
- Pojkar som fått strålbehandling > 12 Gy mot testikel eller helkroppsbestrålning, remitteras direkt efter avslutad behandling.
- Pojkar som genomgått strålbehandling mot hjärnan eller skallbasområdet, remitteras direkt efter avslutad behandling.

21.4 Uppföljning från 18 års ålder

Män över 18 års ålder följs upp på olika sätt när det gäller fertilitet och testosteronbrist.

Uppföljning när det gäller risk för nedsatt fertilitet:

- Barnonkolog bör ta upp fertilitetsfrågan under tonåren och vid det avslutande läkarbesöket på barnonkologisk klinik.
- Män som vill ha en spermaanalys, eller har genomgått gonadotoxisk behandling med risk för fertilitetspåverkan* eller strålbehandling med > 30 Gy mot hypofys- och hypotalamusområdet, bör erbjudas remiss för spermaanalys (analys av två stycken prov vid avvikelser) samt en andrologisk eller reproduktionsmedicinsk rådgivning.
- Män som har atrofiska testiklar (≤ 12 ml, höga gonadotropiner eller spermiekoncentration < 2 x 10^6/ml i minst två upprepade spermaprover bör erbjudas frysbevaring av spermier. Män som löper risk för senare gonadotropinsvikt bör också erbjudas detta.
- Inför remittering bör patienten informeras om följande:
  - Spermieproduktionen kan återhämta sig lång tid efter en cytostatikaorsakad skada.
  - Vid azoospermi (inga spermier i ejakulatet) kan det ändå finnas spermier i testikeln, vilka kan användas vid assisterad befruktning.
  - Man bör alltid använda preventivmedel om man vill undvika oönskad graviditet, oavsett resultatet av spermaanalysen.
  - Normal spermiekvalitet är ingen garanti för fertilitet.
  - Män som genomgått cancerbehandling under barndomen löper endast en marginellt ökad risk för att få barn med medfödda missbildningar [275].

Uppföljning när det gäller risk för testosteronbrist:

- FSH, LH, testosteron och SHBG i fastande morgonprov kontrolleras inför det avslutande läkarbesöket på en barnonkologisk klinik.
- Män med lågt testosteronvärde och/eller förhöjt LH-värde bör remitteras till en endokrinolog eller androlog för att ta ställning till androgensubstitution och fortsatt uppföljning.
- Män med normala hormonnivåer som genomgått gonadotoxisk behandling med risk för testosteronsvikt** eller strålbehandling med > 30 Gy mot hypofys-hypotalamusområdet ska
  - informeras om risken för att utveckla testosteronsvikt
  - uppmanas att vid symtom (minskad libido, erektil dysfunktion, håglöshet, humörsvängningar, minskad muskelmassa, viktuppgång) kontakta sjukvården för eventuell hormonsubstitution.

Remissversion

* Alkylerande cytostatika samt konditionering inför stamcellstransplantation och strålbehandling mot testikel eller testikelnära område.

**Helkroppsbestrålning och strålbehandling mot testikel eller testikelnära område. Cyklofosfamid ekvivalent dos > 4 000 mg/m^2 kroppsyta.

21.5 Kunskapsunderlag

Testikeln hos en vuxen man producerar spermier och manligt könshormon. Båda dessa funktioner regleras av hypotalamus och hypofys via gonadotropinerna LH (luteiniserande hormon) och FSH (follikelstimulerande hormon). LH stimulerar testikelns Leydigceller till testosteronproduktion och FSH reglerar germinalepitelet. När en pojkes pubertet startar med att hypofysen frisätter gonadotropiner stimuleras testosteronproduktionen så att spermieproduktionen startar och ger testikeltillväxt. Patologiskt förhöjda LH- och FSH-nivåer signalerar gonadskada genom utebliven feedback från Leydigceller respektive germinalepitel. Testosteron driver pubertetsutvecklingen och har avgörande betydelse för libido, sexuell funktion, hjärnans utveckling, muskeltillväxt, ämnesomsättning och benmärgsfunktion.

Pubertetsbedömning inkluderar att utvärdera genitalutveckling, pubesbehåring och testikelstorlek mätt med Praders orkidometer. Testikelstorlek > 4 ml och S-testosteron > 1 mmol/L i morgonprov är de tidigaste tecknen på pubertetsstart, vilket i genomsnitt infaller vid 11,5 års ålder. Testikelstorleken kan dock inte användas som pubertetsgradering vid skadat germinalepitel.

Tidig pubertet definieras som start före 9 års ålder och sen pubertet som start efter fyllda 14 år. Sen pubertet är relativt vanligt hos friska pojkar medan tidig pubertet oftare signalerar patologi. Eftersom åldern för pubertetsstart är ärftligt styrd bör pojkens pubertetsutveckling bedömas i relation till familjens pubertetsåldrar.

Tidiga pubertetstecken är förutom ökande testikelstorlek även tillväxt av penis och skrotum med förtunning av skrotalhuden. Isolerad axill- och/eller genitalbehåring, utan samtidig tillväxt av penis och testiklar, beror nästan alltid på en normal androgenproduktion från binjurarna och är inte ett tecken på central pubertetsstart.

Senare i pubertetsutvecklingen, vid testikelstorlek kring 8–10 ml, infaller tillväxtspurten som är beroende av både könshormon och tillväxthormon (GH). Vid en testikelstorlek på 6–8 ml kan spermier återfinnas i ejakulat [276]. Normal testikelstorlek för en vuxen man är > 12 ml (alt. ≥ 15 ml) [277].

Spermatogenesen är mer känslig för cancerbehandlingens negativa effekt än Leydigcellsfunktionen. Även om testikelvolymen är normal kan det finnas risk för påverkad spermiefunktion.

Män som har genomgått cancerbehandling under barndomen löper endast en marginellt ökad risk (cirka 3,2–4 %) för att få barn med medfödda missbildningar [275].

Pojkar som har uppnått tillräcklig kroppslig och psykisk mognad före cancerbehandlingen, inklusive testikelstorlek om minst 6 ml, bör ha erbjudits frysbevaring av spermier innan behandlingen startar.

Remissversion

21.6 Klassificering av risker för infertilitet

Tabellen nedan kommer från Vävnadsrådets ”Åtgärder för att bevara reproduktionsförmågan hos unga – främjande av likvärdig vård av unga som riskerar behandlingsorsakad infertilitet”. En revidering är planerad. Dokument - Vävnadsrådet (vavnad.se)

Denna tabell är baserad på en sammanställning av publikationer, varav många inte är evidensbaserade. Tröskelvärden för cytostatikakänslighet i tabellen kan ge en fingervisning men är svåra att fastställa, eftersom den individuella variationen kan vara betydande. Tabellen är här reviderad vad gäller gränsen mellan intermediär risk och hög risk av cyklofosfamid, från 7,5 g/m² till 4 g/m² kroppsyta, utifrån nya internationella riktlinjer [268].

Låg risk	Intermediär risk	Hög risk	Mycket hög risk
Vinkristin Metotrexat Aktinomyocin D Bleomycin Merkaptopurin Vinblastin Fluorouracil (5-FU)	Cisplatin < 600 mg/m² Karboplatin Cyklofosfamid < 7,5 g/m² Ifosfamid < 60 g/m² Karmustin < 1 g/m² Lomustin < 500 mg/m²	Cyklofosfamid > 4 g/m² Ifosfamid > 60 g/m² Prokarbazin Cisplatin > 600 mg/m² Karmustin > 1 g/m² Lomustin > 500 mg/m² < 4 Gy mot testis	Strålbehandling mot gonader > 4 Gy mot testis Allogen HSCT Högdosbehandling med autolog stamcellsåterföring

Tabell över cytostatika och strålbehandling med skattad risk för infertilitet pga. gonadskada.
(HSCT: hematopoetisk stamcellstransplantation;ccnuc kortnamn på cytostatika; Gy: Gray; måttenhet för stråldos).

21.7 Cyklofosfamidekvivalent dos

Tabellen nedan visar olika alkylerande preparats cyklofosfamidekvivalens

Preparat	mg/m2
Cyklofosfamid	1
Ifosfamid	0,244
Prokarbazin	0,857
Klorambucil	14,286
Karmustin	15
Lomustin	16
Melfalan	40
Tiotepa	50
Mustin	100
Busulfan	8,823

[278]

En nätbaserad funktion för kalkylering av cyklofosfamidekvivalent dos (CED) finns publicerad på Fertility Risk Calculator - Fertility Preservation Program in Pittsburgh (fertilitypreservationpittsburgh.org)

Remissversion

KAPITEL 22

Könsorgan och sexuell funktion

Könsorgan och sexualitet kan påverkas direkt av en cancerbehandling, men även indirekt genom hormonella och psykosociala faktorer som är sekundära till behandlingen. Sexuell dysfunktion kan ge försämrad livskvalitet, ångest och depression.

22.1 Riskfaktorer

Följande är riskfaktorer för könsorganens funktion och den sexuella funktionen:

- Kirurgi
- Strålbehandling mot lilla bäckenet
- Strålbehandling mot hjärnan
- Hormonell påverkan
- Psykologisk påverkan
- Cytostatikabehandling
- Medfödda faktorer
- Graft-versus-Host-reaktion

De beskrivs närmare nedan.

När det gäller cancersjukdomens och behandlingens effekt på gonadfunktionen, inklusive könshormonproduktion och fertilitet, som kan påverka sexualfunktionen, se kapitel 20 Gonadfunktion och fertilitet – flickor och kapitel 21 Gonadfunktion och fertilitet – pojkar.

22.1.1 Kirurgi

Kirurgi i lilla bäckenet eller spinalt kan påverka sexuell funktion för både män och kvinnor, och det gäller även påverkan på det sympatiska och parasympatiska nervsystemet. Hos kvinnor kan urogenital kirurgi såsom hysterektomi och vaginal kirurgi påverka fertilitet och sexuell funktion [279-281].

Urogenital kirurgi kan påverka urogenitalia med exempelvis påverkad blåsfunktion med trängnings- och tömningsproblem och inkontinens samt ejakulationsstörningar hos män [282] och försämrad lubrikation hos kvinnor [279].

Utseendemässiga förändringar efter kirurgi, både i urogenitalområdet (t.ex. borttagande av testikel) och på andra lokalisationer (t.ex. amputationer och ärr), kan ge förändrad kroppsuppfattning med nedsatt självförtroende och nedstämdhet som följd, vilket i sin tur kan påverka sexualiteten [45].

Remissversion

22.1.2 Strålbehandling mot lilla bäckenet

Strålbehandling mot lilla bäckenet kan försämra hormonproduktion och fertilitet hos både kvinnor och män (se kapitel 20 Gonadfunktion och fertilitet – flickor och kapitel 21 Gonadfunktion och fertilitet – pojkar.

Hos kvinnor finns risk för vaginala biverkningar såsom torra slemhinnor, dyspareuni, postkoital blödning och vulvasmärta [279]. Risk för vaginal stenos finns efter stråldos > 35 Gy prepubertalt och > 50 Gy postpubertalt [283, 284].

Buk- och bäckenbestrålning som inkluderar uterus ökar risken för endometrie- och myometrieskador, med sämre förutsättningar för en normal graviditet. Stråldoser > 30 Gy innebär hög risk för nedsatt kärlförsörjning i uterus, och sannolikt redan doser > 20 Gy [285, 286].

Vid helkroppsbestrålning och/eller låg ålder vid strålbehandlingen kan uterus påverkas av stråldoser ned till 1 Gy [281, 287-290].

Stråldos mot det manliga könsorganet kan ge dysfunktion av Leydigceller och testosteronbrist, som i sin tur kan ge erektil dysfunktion (se kapitel 21 Gonadfunktion och fertilitet – pojkar). Detsamma gäller för strålbehandling mot andra delar av kroppen än testiklarna och hjärnan om den kombineras med cytostatika [269]. Spermieproduktionen påverkas av lägre stråldoser.

22.1.3 Strålbehandling mot hjärnan

Strålbehandling mot hjärnan ger risk för hormonpåverkan (se kapitel 19 Endokrinologi – hypotalamus, hypofys och tyreoidea) och kognitiva problem som kan påverka möjligheterna att ha sociala kontakter och finna en partner [291, 292]. Stråldoser > 30 Gy mot hypofys- och hypotalamusområdet kan ge nedsatt LH-produktion, vilket kan leda till testosteronbrist.

22.1.4 Hormonell påverkan

Östrogenbrist hos kvinnor kan ge symtom i form av torra slemhinnor och dyspareuni [293]. Hos män kan brist på testosteron [294] påverka libidot och ge erektil dysfunktion.

22.1.5 Psykologisk påverkan

Infertilitet kan ge psykologisk påverkan på den sexuella funktionen. Cancerbehandling under tonåren kan påverka självbilden och minska det sexuella självförtroendet [46, 295, 296].

22.1.6 Cytostatikabehandling

Alkylerande behandling kan påverka fertilitet och östrogenproduktion. Det finns också rapporter om att höga doser alkylerande cytostatika medför risk för testosteronsvikt [274]. Cytostatikabehandling i kombination med strålbehandling kan öka risken (se kapitel 20 Gonadfunktion och fertilitet – flickor och kapitel 21 Gonadfunktion och fertilitet – pojkar

I studier av sexualitet har kvinnor som enbart fått cytostatikabehandling inte nämnvärt skiljt sig från andra jämförbara kvinnor vad gäller sexuell funktion [57, 297]. Hos män finns rapporter om ökad frekvens av sexuell dysfunktion jämfört med befolkningen i övrigt [298]. Det finns dock få studier om sexualitet efter cytostatikabehandling vid barncancer, och fortsatt forskning är viktig.

Remissversion

22.1.7 Medfödda faktorer

Flickor med Wilms tumör har ökad risk för medfödda uterusanomalier [299-301].

22.1.8 Graft-versus-Host-reaktion (GvHD)

De studier om GvHD som finns är framför allt utförda på kvinnor och män som är stamcellstransplanterade i vuxen ålder, och det är oklart i vilken utsträckning de som behandlats under barndomen har problem.

Hos vuxna kvinnor är GvHD relativt vanligt efter allogen stamcellstransplantation och debuterar vanligen inom första året efter transplantation, men det finns rapporter om debut upp till 8 år efteråt. GvHD i vulva och vagina hos vuxna är vanligare än på andra ställen i kroppen, så det är viktigt att undersökning utförs. GvHD medför slemhinnepåverkan med smärta, sår och dyspareuni som följd. Det finns även risk för att utveckla synekier och vaginal stenos [302, 303].

Hos män kan GvHD yttra sig som icke-infektiös balanit, sår och fimos. Erektionsproblematik rapporteras vara vanligare hos män med GvHD jämfört med andra [304].

22.2 Målsättning

Målet med uppföljningen är att

- identifiera individer med risk att utveckla sexuell dysfunktion
- undersöka om sexuell dysfunktion är ett tecken på behandlingskrävande könshormonbrist
- i multiprofessionella och multidisciplinära team erbjuda medicinsk och psykosocial hjälp till de som utvecklat sexuell dysfunktion.

22.3 Uppföljning före 18 års ålder

Tonåriga barncancerpatienter ska följas upp ett ungdomsvänligt sätt (Youth Friendly Health Service), vilket innefattar sekretess och miljö samt personalens kunskap, skicklighet, värderingar och samarbete med ungdomar [305].

Tonårsflickor som strålbehandlats mot lilla bäckenet bör erbjudas dilatationsbehandling med vaginala stavar samt kontakt med bäckencancerrehabilitering i nära anslutning till avslutad strålbehandling.

Alla barncancerpatienter bör under tonårstiden aktivt bjudas in till ett enskilt samtal om sexuell hälsa.

Patienter som löper risk för behandlingsorsakad påverkan på sexuell funktion bör informeras om denna risk under tonåren. Det gäller alltså de med:

- spinal kirurgi eller spinal tumörlokalisation
- strålbehandling mot lilla bäckenet eller gonader inklusive helkroppsbestrålning
- annan risk för nedsatt könshormonproduktion.
- bör informeras om denna risk under tonåren

Patienter som löper risk för behandlingsorsakad påverkan på könsorganen bör aktivt tillfrågas om besvär.

Remissversion

Flickor med risk för GvHD bör undersökas med inspektion av vulva och vid äldre ålder gynekologiskt, enligt rutin för vuxna kvinnor se Vulvovaginala sjukdomar| SFOG. Tecken på GvHD bör bedömas och behandlas av en gynekolog med specialintresse av GvHD-sjukdom och behandlas i samråd med en barnonkolog.

Pojkar med risk för GvHD bör rutinmässigt genomgå genital undersökning och remitteras till en barnurolog eller hudläkare vid behov.

Gonadfunktion bör följas upp som rekommenderat i kapitel 20 Gonadfunktion och fertilitet – flickor och kapitel 21 Gonadfunktion och fertilitet – pojkar.

Vid sexuella problem eller biverkan från könsorgan och/eller urinvägar bör patienten erbjudas bedömning hos en gynekolog, urolog eller barnmorska med specialkunskap om biverkningar efter cancerbehandling samt vid behov av en uroterapeut.

De patienter som har biverkningar från könsorgan och/eller sexuella problem bör erbjudas psykosocialt stöd och kontakt med en sexolog.

22.4 Uppföljning från 18 års ålder

Patienter som fått strålbehandling mot bäckenet bör bedömas och få behandling, rådgivning och rehabilitering av en gynekolog, urolog, barnmorska eller androlog och sexolog med specialkunskap om biverkningar efter strålbehandling.

Kvinnor med GvHD eller risk för utveckling av GvHD-reaktion bör följas årligen med undersökning och cytologi hos en gynekolog med specialintresse. Män med GvHD, eller risk för att utveckla GvHD, bör följas årligen med undersökning och eventuell biopsi av en hudläkare eller urolog med specialintresse. Tecken på GvHD bör behandlas i samråd med en hematolog för både kvinnor och män.

Alla allogent stamcellstransplanterade, även patienter utan GvHD, har ökad risk för epiteliala maligniteter och kvinnor ska ha livslång uppföljning med gynekologiska kontroller och cellprov. Se Svensk förening för obstetrik och gynekologi Vulvovaginala sjukdomar| SFOG

Gravida kvinnor som tidigare fått strålbehandling mot bäckenet ska följas inom specialistmödravården.

Alla patienter med biverkningar från könsorgan efter barncancerbehandling bör bedömas av en gynekolog alternativt urolog eller androlog med specialkunskap om biverkningar efter cancerbehandling.

De patienter som har biverkningar från könsorgan och/eller sexuella problem bör erbjudas psykosocialt stöd och sexuell rehabilitering (se definition i kapitlets kunskapsunderlag).

För att diagnostisera sexuell ohälsa på ett systematiskt sätt kan man använda en checklista för kvinnor respektive män, se mer på Funktionsbesvär efter cancer i bäckenet – RCC (cancercentrum.se).

22.5 Kunskapsunderlag

Cancerbehandling i barndomen kan påverka könsorgans- och pubertetsutvecklingen. Den psykologiska utvecklingen och sexuella identiteten kan påverkas sekundärt [295, 296]. Forskning har visat att cirka 30 % av vuxna som har behandlats för barncancer har symtom på sexuell dysfunktion, och anger försämrad livskvalitet, ångest och depression som följd [296, 306].

Remissversion

WHO definierar sexuell hälsa som fysiskt, emotionellt, mentalt och socialt välbefinnande, vilket inkluderar sexuellt intresse, lust, upphetsning, prestationsförmåga och generell tillfredsställelse [307]. Sexuell funktion är relaterat till allmän hälsa, och eftersom många av de individer som haft barncancer har biverkningar efter behandling och sjukdom finns risk för påverkan även på den sexuella funktionen [293, 296].

Cancerdiagnos och -behandling före puberteten kan påverka tillväxt, sekundära könskaraktäristika, fertilitet och psykosexuell utveckling. Cancerdiagnos under tonårstiden kan också påverka fertilitet och psykosexuell utveckling [295, 308] [46] [309].

Sexuell rehabilitering innebär samordnade åtgärder för att patienten ska få bästa möjliga sexuell**a** funktion och sexuellt välbefinnande, vid nedsättning eller förlust av sexuell funktion eller sexuellt välbefinnande efter en skada eller sjukdom. Sexuell rehabilitering är multidisciplinär och ska utgå från individens behov genom tydliga målriktade insatser. Man ska beakta och säkra patientens inflytande vid insatsernas planering, genomförande och uppföljning, läs mer om definition av sexuell rehabilitering under aktuell medlemsinformation från 20180914 på Svensk Förening för Sexologi (svensksexologi.se).

Remissversion

KAPITEL 23

Metabola syndromet

Individer som genomgått behandling för cancersjukdom i barndomen har ökad risk att utveckla insulinresistens, glukosintolerans, fetma, hypertoni och dyslipidemi. Dessa faktorer ingår i det metabola syndromet som är förenat med en ökad risk för kardiovaskulär sjukdom och diabetes typ 2.

23.1 Riskfaktorer

Följande är riskfaktorer för metabolt syndrom:

- Strålbehandling mot eller kirurgi i hypofys- och hypotalamusområdet (vilket kan ge endokrina bristtillstånd såsom tillväxthormonsbrist, hypogonadism och hypotyreos), som är den främsta enskilda riskfaktorn (se kapitel 19 Endokrinologi – hypotalamus, hypofys och tyreoidea).
- Strålbehandling som innefattar pankreassvansen (där majoriteten av betacellerna finns) ökar risken för diabetes [310]. Strålbehandling mot gonader kan ge brist på östrogen eller testosteron (se kapitel 20 Gonadfunktion och fertilitet – flickor och kapitel 21 Gonadfunktion och fertilitet – pojkar).
- Hematopoetisk stamcellstransplantation, i synnerhet de som fått helkroppsbestrålning.
- Fysisk inaktivitet och ohälsosamma kostvanor är exempel på livsstilsfaktorer [311, 312].
- Genetisk predisposition kan spela roll men behandlingsrelaterade faktorer förefaller överväga [313].
- Behandling med vissa cytostatika:
  - Vinkaalkaloider kan ge neuropati och motorisk dysfunktion (se kapitel 7 Neurologiska och neurokognitiva biverkningar – perifera nervsystemet och kapitel 8 Neurologiska och neurokognitiva biverkningar – centrala nervsystemet (CNS)).
  - Antracykliner kan ge nedsatt hjärtmuskelfunktion (se kapitel 9 Hjärta och kardiotoxicitet) [314].
  - Alkylerande cytostatika kan ge östrogenbrist (se kapitel 20 Gonadfunktion och fertilitet – flickor).
  - Njurtoxiska cytostatika kan ge ökad risk för hypertoni (se kapitel 13 Njurar, urinvägar och urinblåsa).
  - Asparaginas kan orsaka akut pankreatit, vilket kan orsaka kronisk pankreatit och pseudocystor. Det kan i sin tur leda till insulinberoende diabetes mellitus [129].

23.2 Målsättning

Målet med uppföljningen är att

- identifiera patienter med ökad risk för metabolt syndrom, och därmed diabetes och kardiovaskulära sjukdomar
- ge råd om kost, motion och rökning

Remissversion

- sätta in behandling i de fall där sådan är indicerad.

23.3 Uppföljning före 18 års ålder

23.3.1 Generell uppföljning

Samtliga patienter som genomgått cancerbehandling i barndomen bör följas på detta sätt:

- Vikt, längd, kroppsmasseindex (BMI), åldersrelaterat midjemått och blodtryck bör kontrolleras minst årligen tills puberteten är genomgången. Efter genomgången pubertet fortsätter de som har riskfaktorer för metabolt syndrom att kontrolleras årligen.
- Anamnes när det gäller ärftlighet för hjärt- och kärlsjukdom, diabetes och fetma.
- I tonåren bör man kontrollera blodlipider hos individer med obesitas eller om det finns ärftlighet för tidig hjärt- och kärlsjukdom. Vid patologiska blodlipider bör patienten remitteras till en barnendokrinolog.
- Om BMI är över gränsen för övervikt eller midjemåttet över 90:e percentilen, bör patienten få rådgivning om kost och fysisk aktivitet alternativt remitteras till en barnmedicinsk mottagning eller överviktsenhet.
- Patienten bör få information om att undvika rökning.
- Alla familjer med barn som haft cancer bör få information om vikten av hälsosam kost och motion.

Denna uppföljning kan göras inom ramen för övriga kontroller, t.ex. av den endokrinolog, barnonkolog eller läkare som patienten träffar för övrig uppföljning.

När det gäller att behandla metabola syndromet finns inga specifika riktlinjer för denna patientkategori. Behandlingen bör följa generella riktlinjer.

23.3.2 Efter strålbehandling mot pankreassvans

Efter strålbehandling mot buken innefattande pankreassvansen bör patienten, från tonåren och framåt, kontrolleras vartannat år med fp-glukos alternativt HbA1C. Vid värden i övre normalområdet bör man överväga en oral glukosbelastning, i synnerhet efter HSCT [315].

23.3.3 Uppföljning hos barnendokrinolog

Följande patienter bör ha kontakt med en barnendokrinolog:

- Alla som genomgått strålbehandling mot centrala nervsystemet i barndomen ska under barndomen följas upp för att kontrollera tillväxt och pubertetsutveckling och vid behov utredas av en barnendokrinolog, se kapitel 19 Endokrinologi – hypotalamus, hypofys och tyreoidea.
- Vid patologiska blodlipider bör patienten remitteras till en barnendokrinolog.
- Patienter med endokrina komplikationer bör kontrolleras av en barnendokrinolog för att upptäcka tecken på metabolt syndrom.

Remissversion

23.4 Uppföljning från 18 års ålder

För vuxna patienter (≥ 18 år) kan kontrollerna göras hos en specialist eller i primärvården beroende på risken att utveckla metabola syndromet.

När det gäller att behandla metabola syndromet finns inga specifika riktlinjer för denna patientkategori. Behandlingen bör följa de generella riktlinjerna nedan.

23.4.1 Generell uppföljning

Patienter som genomgått cancerbehandling i barndomen bör följas på detta sätt:

- Kontroll i primärvården av vikt, längd, BMI, midjemått och blodtryck hos dem som har riskfaktorer. Alla informeras om kost och motion vid överföring till vuxenvård, och regelbundet efter det.
- Patienterna ska få information om att inte börja röka, eller få hjälp att sluta om de redan börjat (se kapitel 5 Potentiella sena komplikationer av cytostatika – sammanfattning, kapitel 6 Att leva efter avslutad behandling – uppföljning, planering och cancerrehabilitering).
- Om midjemåttet ligger över gränsvärdet (> 80 cm för kvinnor, > 94 cm för män) kontrolleras fB-glukos, fS-insulin, fP-kolesterol (total, low-density lipoprotein – LDL, high-density lipoprotein – HDL), fS-triglycerider och blodtryck.
- Patienter med fler än två komponenter i syndromet, eller andra riskfaktorer såsom hjärtpåverkan eller hypertoni, bör remitteras till primärvården eller en internmedicinsk klinik. Patienter med fetma bör erbjudas remiss till en överviktsenhet. Rökare bör erbjudas hjälp med rökavvänjning.

23.4.2 Efter stamcellstransplantation och bukbestrålning

Patienter som fått bukbestrålning bör årligen kontrollera vikt, BMI, midjemått och blodtryck. Om midjemåttet ligger över gränsvärdet (> 80 cm för kvinnor, > 94 cm för män) kontrolleras fB-glukos, fS-insulin, OGTT (oralt glukostoleranstest), fP-kolesterol (total, LDL, HDL), fS-triglycerider och blodtryck.

- Patienter som fått helkroppsbestrålning kan ha metabola riskfaktorer trots normalt BMI och midjemått, och de bör därför följas upp årligen för metabola variabler enligt ovan.
- Patienter med fler än två komponenter i syndromet, eller andra riskfaktorer såsom hjärtpåverkan eller hypertoni, bör remitteras till en internmedicinsk klinik. Patienter med fetma bör erbjudas remiss till en överviktsenhet. Rökare bör erbjudas hjälp med rökavvänjning.

Remissversion

23.5 Definition av metabolt syndrom enligt IDF

Den internationella diabetesfederationen IDF definierar metabolt syndrom så här:

Vuxna samt barn ≥ 16 år

- Bukfetma
  Midjemått > 94 cm för män, > 80 cm för kvinnor
- och två av följande kriterier:
  – Förhöjd koncentration av triglycerider
  ≥ 1,7 mmol/L (eller behandling av avvikande blodfetter)
  – Minskad koncentration av HDL-kolesterol
  < 1,0 mmol/L (män)
  < 1,3 mmol/L (kvinnor)
  eller behandling av avvikande blodfetter
  – Förhöjt blodtryck
  Systoliskt: ≥ 130 mmHg
  eller
  Diastoliskt: ≥ 85 mmHg
  (eller behandling för redan diagnostiserad hypertoni)
  – Förhöjt fasteblodsocker
  fP-glukos ≥ 5,6 mmol/L
  eller tidigare diagnostiserad diabetes typ 2

Barn 10–15 år

- Fetma definierat som midjemått > 90:e percentilen (eller vuxendefinitioner)
- Triglycerider > 1,7 mmol/L
- Blodtryck systoliskt > 130 mm Hg eller diastoliskt > 85 mm Hg
- fP-glukos > 5,6 mmol/L (oral glukosbelastning rekommenderas) eller känd diabetes typ 2.

Midjemått, gränsen för fetma, barn 9–15 år (Ortega) [316]

Ålder	90:e percentil flickor	90:e percentil pojkar
9,0–9,5 år	63,2 cm	63,2 cm
9,5–10,0 år	64,5 cm	64,2 cm
10,0–10,5 år	65,9 cm	65,2 cm
10,5–10,9 år	67,4 cm	66,2 cm
15,0 år	78,0 cm	82,3 cm

Remissversion

Barn 6–9 år

- Fetma definierat som midjemått > 90:e percentilen.

Metabolt syndrom kan inte diagnostiseras, men patienten bör kontrolleras ytterligare vid familjeanamnes med metabolt syndrom, diabetes typ 2, dyslipidemi, hjärt- och kärlsjukdom, hypertension eller fetma.

Midjemått, gränsen för fetma, barn 6–9 år (Nagy)[317]

Ålder	90:e percentil flickor	90:e percentil pojkar
6,0–6,5	57,0 cm	57,6 cm
6,5–7,0	57,8 cm	58,5 cm
7,0–7,5	58,7 cm	59,4 cm
7,5–8,0	59,7 cm	60,3 cm
8,0–8,5	60,8 cm	61,2 cm
8,5–9,0	61,9 cm	62,2 cm

23.6 Kunskapsunderlag

Individer som genomgått behandling för cancersjukdom i barndomen har en ökad risk att utveckla insulinresistens, glukosintolerans, fetma, hypertoni och dyslipidemi [318-323]. Dessa faktorer ingår i det metabola syndromet som är förenat med en ökad risk att utveckla kardiovaskulär sjukdom och diabetes typ 2 [324]. De kardiovaskulära riskfaktorerna kan förstärka andra behandlingsrelaterade riskfaktorer för att utveckla hjärtsjukdom (antracykliner eller strålning, se kapitel 9 Hjärta och kardiotoxicitet) [325].

Insulinresistens har stor betydelse för utvecklingen av övriga kardiovaskulära riskfaktorer. Resistensen leder till minskat glukosupptag i skelettmuskulatur, ökad nedbrytning av glykogen i levern och nedbrytning av fettväv, vilket leder till förhöjda blodsockernivåer och avvikande blodfettnivåer (förhöjda triglycerider, förhöjt LDL-kolesterol och sänkt HDL-kolesterol). När pankreas förmåga till insulinfrisättning inte längre kan kompensera insulinresistensen utvecklas glukosintolerans och typ 2-diabetes [324].

Orsaken till den ökade förekomsten av insulinresistens och metabola syndromet efter barncancerbehandling är inte fullständigt klarlagd men uppfattas som multifaktoriell, omfattande behandlingar som leder till störningar i energibalansen på både central och perifer nivå samt endokrina störningar (tillväxthormonsbrist, testosteron- och östrogenbrist och hypotyreos) [320, 326, 327]. Utvecklingen av fetma är troligen viktig, men unga canceröverlevare har risk för nedsatt insulinkänslighet även efter justering för fetma [323]. Vanliga markörer såsom BMI kan vara vilseledande eftersom man efter behandling för barncancer ofta ser en avvikande kroppsammansättning med relativt högre fettmassa med central distribution, kombinerat med lägre muskelmassa [242, 320, 323]. Det är därför viktigt att understryka att även normalviktiga

Remissversion

individer kan utveckla metabola syndromet och att mått på bålfetma (midjemått) ingår i uppföljningen. Stamcellstransplanterade patienter som fått helkroppsbestrålning har speciellt hög risk för att utveckla metabola syndromet och bör därför monitoreras med provtagning för metabola riskfaktorer.

IDF har utarbetat internationella definitioner både för alla vuxna och för barn och ungdomar. Hos barn är metabola syndromet sällan utvecklat i sin helhet, men varje riskfaktor ökar risken för kardiovaskulär sjukdom och diabetes typ 2 [328].

Remissversion

KAPITEL 24

Bröstkörtlar

Strålbehandling mot hela eller delar av bröstkörtlarna ger ökad risk för sekundär bröstcancer till samma nivå som vid BRCA-mutationer, och detta motiverar utökad bröstcancerscreening för denna grupp. Det finns även ökad risk för brösthypoplasi.

24.1 Riskfaktorer

Strålbehandling är en betydande riskfaktor för sena komplikationer i bröstkörtlarna. De olika komplikationerna beskrivs nedan.

24.1.1 Brösthypoplasi

Risken för brösthypoplasi är ökad för barn som fått strålbehandling innefattande bröstkörtlar innan puberteten startade. Risken är ökad även vid mycket låg stråldos (< 5 Gy) [329].

24.1.2 Sekundär bröstcancer

Risken för sekundär bröstcancer beror på följande faktorer:

- Stråldos: Risken för sekundär bröstcancer ökar linjärt med stråldos. Det finns dock ingen nedre dosnivå som är säker, och ingen övre dosplatå [330].
- Strålfältets storlek: Risken för sekundär bröstcancer är högre vid stora strålfält [113].
- Tid efter strålbehandling: Risken ökar ju längre tid som gått efter strålbehandling. Ingen platå har ännu identifierats [331].
- Hormonell status: De som strålbehandlats mot torax och kommit i prematur menopaus (t.ex. pga. cytostatikabehandling eller vid strålbehandling även mot ovarier) har lägre risk att utveckla sekundär bröstcancer än kvinnor med bevarad ovarialfunktion.
- Cytostatika: Enbart cytostatika ger ingen ökad risk. Vid strålbehandling kan vissa cytostatika eventuellt öka risken.

24.2 Målsättning

Målet med uppföljningen är att

- identifiera patienter med brösthypoplasi och erbjuda remiss för en plastikkirurgisk bedömning
- identifiera kvinnor med risk för sekundär bröstcancer pga. strålbehandling mot hela eller delar av bröstkörtelvävnaden
- erbjuda regelbunden screening med en lämplig metod för kvinnor som fått sådan strålbehandling, för att tidigt upptäcka sekundär bröstcancer.

Remissversion

24.3 Uppföljning

24.3.1 Brösthypoplasi

Vid brösthypoplasi efter avslutad pubertet rekommenderas remiss för plastikkirurgisk bedömning om patienten är besvärad av det.

Vid rekonstruktiv kirurgi på bröstkörtlar efter tidigare strålning mot området behövs i de flesta fall en autolog rekonstruktion, dvs. tillförsel av väl vaskulariserad vävnad till det strålade området [332]. Det finns ett antal olika tekniker för detta och vad som passar bäst får man diskutera, utifrån patientens förutsättningar, med en plastikkirurg som är väl förtrogen med dessa tekniker. Erfarenheten säger att enbart protesrekonstruktion vid tidigare strålbehandling är förenat med högre risk för komplikationer och ett icke optimalt resultat på lång sikt. I de flesta fall är det önskvärt att patienten har uppnått full bröstmognad före rekonstruktionen, för att få ett bra långsiktigt resultat. Patienten bör dock redan tidigare få tillfälle att prata med en plastikkirurg om lämplig metod och tidpunkt för rekonstruktion, eftersom dessa tillstånd ofta påverkar den psykosociala situationen.

24.3.2 Sekundär bröstcancer

Vid doser över 10 Gy mot hela eller delar av bröstkörtlarna ska patienten följas upp på följande sätt:

- Uppföljningen bör starta 8 år efter avslutad behandling, dock tidigast vid 25 års ålder.
- Patienten bör genomgå bilddiagnostik av brösten, varje år upp till 74 års ålder. Magnetresonanstomografi (MRT) av bröst bör utföras upp till cirka 40 års ålder, och därefter är mammografi oftast lika bra.
- Patienterna bör remitteras till, och sedan fortsätta följas hos, ett specialistteam bestående av specialintresserad bröstkirurg, onkolog, bröstsjuksköterska, bröstradiolog eller gynekolog, enligt samma rutin som för patienter med genetisk disposition för bröstcancer.

Kvinnor som diagnostiserats med strålinducerad bröstcancer i ena bröstet har klart ökad risk för att utveckla cancer även i det andra, om det också fått strålbehandling. Risken motsvarar den risk som en BRCA-muterad patient har att utveckla bröstcancer, och det kan vara motiverat att diskutera profylaktisk mastektomi. Se nationellt vårdprogram, Hodgkins lymfom - RCC Kunskapsbanken (cancercentrum.se) kapitel 18.

24.4 Kunskapsunderlag

24.4.1 Brösthypoplasi

Vid hypoplasi utvecklas inte bröstet mer än till det första pubertala stadiet (Tanner II) trots att det finns bröstvävnad. Detta kan förekomma sporadiskt i befolkningen [333]. Strålbehandling innan bröstkörteln är utvecklad ökar dock risken för senare brösthypoplasi, enligt en undersökning av patienter som strålbehandlats för hemangiom på bröstet (50 % risk) [329]. Bröstmissbildningar kan orsaka påtaglig genans och skapa störd kroppsuppfattning, vilket i sin tur kan leda till en känsla av utanförskap och dålig självkänsla [334, 335].

Remissversion

24.4.2 Sekundär bröstcancer

Bröstcancer är den vanligaste sekundära cancerformen hos kvinnor som behandlats för cancer under barndomen. Flera stora studier har visat en ökad risk för sekundär malignitet efter behandling av Hodgkins sjukdom [336], och given strålbehandling antas vara den främsta orsaken. Den kumulativa incidensen av bröstcancer vid 40–45 års ålder har rapporterats till 13–20 %, vilket är i nivå med patienter med BRCA-mutation vid samma ålder (BRCA – kumulativ incidens 10–19 % vid 40 års ålder) [331, 337]. Även efter strålbehandling av t.ex. Wilms tumör finns ökad risk (kumulativ incidens 14 % vid strålbehandling mot torax). Tidigare har rapporterats att strålbehandlingen ska ha givits efter pubertetsstart för att risken ska öka, men detta har ändrats efter en jämförande analys av grundrisken vid olika åldrar [338].

Tumörernas histologi, hormonreceptorstatus och status för HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) förefaller vara likartad som hos kvinnor som inte har fått strålbehandling. Trots detta har sämre överlevnadstal rapporterats, vilket bedömts bero på mer spridd sjukdom pga. sen upptäckt och mindre aggressiv behandling till följd av den tidigare genomförda behandlingen [331, 339, 340]. Det är därför angeläget att hitta dessa patienter tidigt.

Den vanligaste formen för bröstcancerscreening är mammografi. Metoden har en hög sensitivitet för bröstcancer men är inte idealisk för att kontrollera unga kvinnor med hög risk. Det beror på att mammografi framför allt fungerar bra i fettomvandlade bröst. Vid tätt parenkym, vilket ofta är fallet i yngre ålder, är sensitiviteten dock 15–20 % lägre [341] och ytterligare något lägre i bröstvävnaden hos högriskkvinnor. Ultraljud kan inte ersätta mammografi som screeningundersökning på grund av låg sensitivitet (43 %) [342, 343]. Om ultraljudet används som ett komplement till mammografi blir sensitiviteten några procentenheter högre än med enbart mammografi. Men metoden är tidskrävande och rekommenderas inte (se Nationella vårdprogrammet för bröstcancer). I stället rekommenderas MRT i kombination med mammografi [344].

Internationellt [343, 345] rekommenderas årlig screening med MRT av bröst för kvinnor med mer än 20 % livstidsrisk. MRT-sensitiviteten i denna grupp är 71–100 %. Mammografins sensitivitet är 16–40 % och både MRT:s och mammografins specificitet är cirka 97 % [346]. Detta gäller kvinnor med BRCA1- och BRCA2-mutationer samt ”riskanhöriga”. Vid dessa tillstånd kan kombinationen av mammografi och MRT upptäcka cancer i ett tidigare stadium [346, 347]. Evidens saknas för denna patientgrupp men trots detta förväntas MRT-screening ge samma fördelar som för kvinnor med ärftlig bröstcancer i familjen, framför allt om de är yngre och strålbehandlingen ägde rum för mindre än 30 år sedan. På grund av hög risk för sekundär bröstcancer vid stråldos > 10 Gy i denna grupp rekommenderas årlig MRT-screening utifrån konsensus bland experter [344, 348].

Remissversion

KAPITEL 25

Skelett, muskulatur och mjukdelar

Cancerbehandling i barndomen kan orsaka långvariga biverkningar i mjukdelar, muskulatur och skelett. Kirurgi och lokal strålbehandling är de vanligaste orsakerna till komplikationer i muskulatur och mjukdelar, men glukokortikoider och strålbehandling kan också orsaka biverkningar i skelettet. Långvariga smärtor, rörelsehinder och kosmetiska besvär kan leda till nedsatt livskvalitet.

25.1 Riskfaktorer

Följande är riskfaktorer för biverkningar på skelett, muskulatur och mjukdelar:

- Kirurgi:
  - Större kirurgi omfattande muskler och skelett eller amputation, kan påverka funktion och utseende.
- Strålbehandling:
  - Det finns risk för tillväxthämning av skelettet vid doser >15 Gy till tillväxtområden; icke förbenad epifysplatta är extra strålkänslig. Icke-homogen stråldos mot ryggkotor ökar risken för kyfos, lordos och skolios. Tillväxthämning av skelettet kan också orsaka benlängdsskillnader, bettstörningar och skelettdeformitet [152, 349-352].
  - Strålbehandling mot hypofysen och gonader kan orsaka hypofyssvikt och hypogonadism och således öka risken för nedsatt bentäthet.
  - Strålnekros och frakturrisk uppträder först vid förhållandevis höga doser (> 50 Gy) [67].
  - Muskelatrofier kan observeras vid doser över cirka 30 Gy [353].
  - Lymfödem är dosberoende och uppträder framför allt om extremitetens hela omkrets är strålbehandlad. Risken ökar om även kirurgi har utförts [353].
- Cytostatikabehandling:
  - Ifosfamid kan påverka skelettet genom förlust av fosfat och kalcium på grund av njurpåverkan (tubulär njurskada), vilket i sin tur ökar nedbrytningen av skelettet via parathormon (PTH).
  - Vinkaalkaloider ger risk för neuropati som sekundärt kan ge muskelatrofi och nedsatt bentäthet pga. inaktivitet (se kapitel 7 Neurologiska och neurokognitiva biverkningar – perifera nervsystemet).
  - Alkylerande cytostatika och antracykliner kan minska bentätheten [354-356].
- Behandling med glukokortikoider:
  - Nedsatt bentäthet är en välkänd biverkan efter långtidsbehandling och ökar risken för kotkompressioner och andra benbrott. Vid höga doser kan kotfrakturer uppstå inom några veckor. Mekanismen är ökad nedbrytning och minskad benuppbyggnad [357]. Risken för nedsatt bentäthet är störst under behandlingen och tidigt efter avslutad behandling [358].

Remissversion

  - Osteonekros förekommer hos barn som fått långvarig steroidbehandling och hos barn över 10 års ålder som får behandling för leukemi eller lymfom [359]. Osteonekros är vanligast i viktbärande skelettdelar såsom höftleder och knäleder. Multifokal lokalisation är vanlig [360-362]. Osteonekros kan orsaka svåra ledskador som gör att det blir nödvändigt med ledprotesoperation [363].
  - Långvarig behandling med glukokortikoider kan orsaka muskelatrofi [364].
- Allogen stamcellstransplantation (Allo-HSCT):
  - Ökad risk för nedsatt bentäthet och osteonekros [365, 366].
  - GvHD i sig kan också ge skleros i hud och bindväv med påverkan på ledrörlighet [367].
- Hormonbrist:
  - Tillväxthormon stimulerar i sig benuppbyggnad. Studierna ger dock motstridiga resultat för effekten på bentäthet och frakturrisk i vuxen ålder [368].
  - Försenad pubertetsutveckling kan minska bentätheten.
  - Brist på östrogen vid ovariesvikt hos vuxna kvinnor minskar bentätheten.
  - Hypogonadism hos pojkar minskar bentätheten. Se även kapitel 19 Endokrinologi – hypotalamus, hypofys och tyreoidea [357, 369].
- Grundsjukdomen:
  - Nedsatt benmineralisering redan vid diagnos förekommer vid akut lymfoblastisk leukemi. Detta anses bero på cytokinmedierad stimulering av osteoklastaktivitet [369].
- Låg ålder vid behandling ger ökad risk för allvarliga konsekvenser, eftersom vävnaderna hos små barn inte är färdigutvecklade.
- Risken för nedsatt bentäthet är sannolikt större hos pojkar [370].
- Långvarig immobilisering och nutritionssvårigheter kan minska bentätheten.
- Undervikt och lågt BMI ökar risken för benskörhet [370].
- Risken för nedsatt bentäthet i vuxen åldern är större om det finns underliggande ärftlighet för benskörhet.

25.2 Målsättning

Målet med uppföljningen är att:

- identifiera de barn och vuxna som behöver specifik uppföljning pga. risken för komplikationer i skelett, muskler och/eller mjukdelsvävnad. Detta bör ske i multidisciplinär samverkan för adekvat riskbedömning
- tidigt diagnostisera biverkningar i skelett, muskulatur och mjukdelar för att minska risken för svåra konsekvenser och förbättra livskvaliteten.

25.3 Uppföljning före 18 års ålder

25.3.1 Riktlinjer för uppföljning vid tillväxtrubbning av skelett, muskel och mjukdelar

Barn som strålbehandlats mot områden där tillväxtrubbningar kan orsaka biverkningar (t.ex. förkortad ryggrad, skolios, bettrubbningar, tandrubbningar och benlängdsskillnader) bör följas årligen, eventuellt oftare under puberteten, med kliniska kontroller tills de har vuxit färdigt. Vid klinisk misstanke om tillväxtstörningar eller funktionsnedsättningar remitteras för röntgenundersökning och specialistkonsultation (beroende av lokalisation).

Remissversion

I de flesta fall avvaktar man med rekonstruktiv kirurgi tills patienten har växt klart. Kirurgi kan vara mer komplicerat inom det strålbehandlade området. Bedömning och kirurgi bör utföras av en erfaren ortoped, plastikkirurg, kirurg inom öron-näsa-hals (ÖNH-kirurg) eller käkkirurg. Dessa patienter är ovanliga, så det är viktigt med erfarenhetsutbyte mellan universitetssjukhusen.

Patienterna bör följas av ett multidisciplinärt team bestående av barnonkolog, barnendokrinolog, ortoped, plastikkirurg, ÖNH-kirurg, tandläkare och fysioterapeut. Vid behov bör man tidigt ta kontakt med fysioterapeut, arbetsterapeut och yrkesvägledare. Patienten bör även få möjlighet till psykosocialt stöd.

25.3.2 Riktlinjer för uppföljning av benmineralisering

Följande patienter bör utredas med DXA (dual-energy x-ray absorptiometry) vid 13–15 års ålder, eller 2 år efter behandlingsavslut för de som behandlas i tonåren. Det gäller patienter med:

- allogen stamcellstransplantation
- hypogonadism
- upprepade frakturer, kotkompressioner och/eller lågenergifrakturer
- återfall av akut lymfatisk leukemi eller Non-Hodgkins lymfom
- kraftig undervikt/lågt BMI
- strålbehandling mot hjärnan.

Därefter ska de följas upp baserat på DXA-resultat och kliniska riskfaktorer.

Utredning med DXA bör övervägas enligt ovanstående om patienten fått långvarig behandling med glukokortikoider.

Observera att man måste ta hänsyn till pubertetsutveckling och kortvuxenhet vid bedömning av DXA-resultat. Resultatet bedöms så här:

- Om DXA ger z-score mindre än -1,0 bör patienten fortsätta följas upp.
- Vid z-score mindre än -2,0 bör patienten utredas och eventuellt behandlas av en barnendokrinolog med erfarenhet av behandling med benresorptionshämmare hos barn. Kontakt med en fysioterapeut bör etableras tidigt.
- Utredning och behandling av eventuell hormonell svikt bör utföras hos patienter med z-score mindre än -1,0.

Patienter med ökad risk för nedsatt bentäthet och med nytillkomna ryggsmärtor rekommenderas en röntgenundersökning av ryggraden för att utesluta kotkompressioner.

D-vitamin- och kalciumstatus bör kontrolleras hos alla och eventuella bristtillstånd substitueras enligt de gällande rekommendationerna.

Alla barn som behandlats för cancer bör uppmuntras till att vara fysiskt aktiva, äta kalcium- och D-vitaminrik kost och avstå från rökning.

25.3.3 Riktlinjer för uppföljning vid osteonekros

När det finns misstanke om osteonekros rekommenderas utredning med MRT av patienter med smärta i framför allt höft- eller knäleder. Osteonekros bör klassificeras enligt det system som är beskrivet av Niinimäki et al. [371]. Patienten bör handläggas av en ortoped som också planerar uppföljningen. Behandlingen är avlastning och antiinflammatoriska läkemedel. Dessutom kan

Remissversion

kirurgiska åtgärder vara nödvändiga. Bisfosfonater kan ha en smärtlindrande effekt, och behandlingen bör då ske efter barnendokrinologisk konsultation. Man bör också ta kontakt med en fysioterapeut [359].

25.4 Uppföljning från 18 års ålder

25.4.1 Riktlinjer för uppföljning vid tillväxtrubbning av skelett, muskel och mjukdelar och efter amputation

Vuxna patienter behöver fortsatt uppföljning av en eller flera specialister som får ta ställning till rekonstruktiva kirurgiska ingrepp. Kirurgi kan vara mer komplicerat inom det strålbehandlade området, så bedömning och kirurgi bör utföras av en erfaren ortoped, plastikkirurg eller ÖNH-kirurg. Patienter som amputerats eller som har tillväxtrubbningar i rörelseapparaten är ovanliga, så det är viktigt med erfarenhetsutbyte mellan universitetssjukhusen. Vid rekonstruktiv kirurgi av bröstkörtlar efter tidigare strålbehandling mot området behövs i de flesta fall en autolog rekonstruktion, dvs. tillförsel av väl vaskulariserad vävnad till det strålade området [332], se även kapitel 24 Bröstkörtlar. Detta kan vara nödvändigt även vid annan rekonstruktiv kirurgi.

Patienterna bör ha regelbunden kontakt med en erfaren fysioterapeut för träningsråd vid muskelatrofi, asymmetri m.m. Kontakt med en arbetsterapeut bör etableras vid behov. Patienter med proteser ska ha kontakt med en ortopedverkstad för protesinprovning, och andra patienter kan behöva kontakt för att t.ex. prova ut skoinlägg. Patienter som genomgått kirurgiska ingrepp i munhåla/ansiktsskelett eller som strålbehandlats mot område bör kontrolleras hos specialisttandläkare – se kapitel 14 Tänder, munhåla och spottkörtlar. Psykosocialt stöd och yrkesvägledning bör erbjudas vid behov.

Kvinnor som har fått bäckenbestrålning under barndomen ska bedömas när det gäller risken för att få förlossningsproblem pga. bäckentrångsel i samband med graviditet.

25.4.2 Riktlinjer för uppföljning av bentäthet och osteoporos

De som redan under barn- och ungdomsåren har diagnostiserats med nedsatt bentäthet bör i vuxen ålder genomgå bentäthetsmätning och värdering av risk för ytterligare frakturer. Den fortsatta uppföljningen bör individualiseras beroende på hur hög frakturrisken bedöms vara (se 25.3.2). I nuläget finns lite evidens som stödjer att behandling med bisfosfonater hos vuxna barncanceröverlevare minskar risken för försämrad bentäthet och frakturer.

Det saknas evidens för att rekommendera regelbunden bentäthetsmätning i vuxen ålder av alla som behandlats för barncancer, men en sådan mätning bör utföras vid nytillkomna fragilitetsfrakturer och följas av en individuell bedömning av risken för nya frakturer.

Det är viktigt att regelbundet träna med vikter, att undvika brist på D-vitamin och kalcium och att avstå från rökning och överkonsumtion av alkohol.

25.5 Kunskapsunderlag

Skelettet bildas och utvecklas olika i axialt skelett och långa rörben. Tillväxten sker i epifysplattorna, och epifyserna tillväxer även i sidled genom endokondral tillväxt. Tillväxten är störst vid födseln och vid pubertetens tillväxtspurt. När epifysen slutits upphör benets tillväxt. Benmassan byggs upp under puberteten och en bit in i 20-årsåldern, då man når sin högsta

Remissversion

benmassa (peak bone mass). För ett normalt mineraliserat skelett krävs inte bara att benuppbyggnaden under pubertet och tidig vuxenålder har varit optimal, utan också att det finns balans mellan nedbrytning och uppbyggnad av ben i vuxen ålder.

Tumörbehandling på skelett och mjukdelar kan få stora långsiktiga konsekvenser som inte går att värdera fullt ut förrän flera år efter behandlingen eller när barnet är färdigvuxet, ibland ännu senare. Sekundära symtom såsom smärta, gångrubbningar och psykologisk påverkan är inte ovanliga. I vissa situationer kan ortopediska eller kirurgiska åtgärder minska följderna.

Vid Late effect consensus conference 1995 presenterades ett förslag till gradering av strålbehandlingsorsakade skador på normalvävnad. Den kan appliceras i klinisk praxis och ligga till grund för registrering av graden av skada och ge riktlinjer vid uppföljning.

Modifierad LENT-SOMA* scale för växande skelett, mjukdelsvävnad och muskler [372]

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Growing bone	Mild curvature or Length discrepancy < 2cm	Moderate curvature or length discrepancy 2–5 cm	Severe curvature or length discrepancy > 5 cm	Epiphysidesis, severe sunctinal deform.
Edema	Present/asymt	Symtomatic	Secondary dysfunction	Total dysfunct.
Atrophy	< 10%	10–20%	20–30%	> 50%
Mobility and extremity function	Present/asymt	Symtomatic	Secondary dysfunction	Total dysfunct

*) LENT = late effect normal tissue, SOMA: Subjective, Objective, Management, Analytic, Summary

Prognostiserade eller noterade skador av grad 1 bedöms av den behandlande läkaren enligt LENT-SOMA i samband med rutinmässiga tumörkontroller. Vid behov görs specifika undersökningar eller konsultationer beroende på eventuella symtom eller den givna behandlingen. Biverkningar vid prognostiserade skador av grad 2–4 bedöms och följs specifikt varje år av ett specialistteam (se 25.3.1).

För deformiteter inom skalle eller ansikte föreslås följande klassificering av åtgärder:
I: Inga åtgärder behövs.
II: Det räcker med att åtgärda mjukdelar.
III: Benkirurgi med eller utan mjukdelsåtgärd behövs.
IV: Kan inte korrigeras helt och hållet, men man bör göra vad som är möjligt [373].

Remissversion

KAPITEL 26
Hud

Hudcancer av icke-melanomtyp är på lång sikt den vanligast förekommande sekundära maligniteten bland dem som behandlats för cancer som barn.

Risken gäller främst de som genomgått strålbehandling och/eller hematologisk stamcellstransplantation. Solkänslig hud och hög solexponering ökar riskerna ytterligare.

Kronisk GvHD i huden är ett mångfacetterat tillstånd som i sig medför en ökad hudcancerrisk och kan innebära en betydande sjuklighet.

26.1 Riskfaktorer för hudcancer

Följande är riskfaktorer för hudcancer:

- Ärftliga faktorer
- Ultraviolett (UV) strålning
- Strålbehandling
- Cytostatikabehandling
- Stamcellstransplantation
- Kronisk GvHD i huden

Hudcancer delas upp i icke-melanomtyp (främst skivepitelcancer och basalcellscancer) och malignt melanom. Risken för sekundär hudmalignitet bland dem som genomgått cancerbehandling som unga har i första hand kopplats till hudcancer av icke-melanomtyp och i betydligt mindre utsträckning till malignt melanom.

26.1.1 Ärftliga faktorer och ultraviolett strålning

De enskilt viktigaste riskfaktorerna för hudcancer av både icke-melanomtyp och malignt melanom är solkänslig hud, ljus eller rödlätt hårfärg och grå, blå eller grön ögonfärg i kombination med extensiv UV-exponering [374]. Familjärt melanom, inklusive patienter med nedärvd mutation i CDKN2A och ökat antal nevi, utgör endast 5–10 % av melanomfallen.

Patienter med vissa genetiska sjukdomar, t.ex. Blooms syndrom, Fanconis anemi, Xeroderma pigmentosum och Gorlins syndrom, har ökad risk att drabbas av hudcancer i unga år.

26.1.2 Strålbehandling

Strålning är den behandling som starkast relaterar till utveckling av sekundära hudtumörer [375-377]. Risken ökar ju större hudyta som exponerats för strålning samt vid höga stråldoser [378, 379]. Strålbehandlade hudytor har en flerfaldigt ökad risk att drabbas av basalcellscancer (30 gånger), skivepitelcancer (7 gånger) och malignt melanom (2 gånger) [33, 376]. Cirka 90 % av alla hudtumörer uppstår inom tidigare strålbehandlade hudområden, oftast många år efter

Remissversion

genomgången behandling. Majoriteten är lågrisktumörer som ger få återfall efter behandling [378].

Total kroppsbestrålning ger ökad risk för sekundär cancer och den vanligaste är basalcellscancer [380]. Risken är högst för patienter under 10 år och minskar med stigande ålder vid behandling.

Höga lokala stråldoser kan också orsaka kroniska strålskador i huden såsom fibros, atrofier, ökad kärlteckning (telangiektasier) och ibland permanent håravfall (alopeci), vilket kan innebära en betydande påverkan på livskvaliteten [381].

26.1.3 Cytostatikabehandling

Sambandet mellan strålbehandling och sekundär cancer är välbelagt, men det har saknats större studier som undersökt långtidseffekten av cytostatikabehandling i barndomen som enskild riskfaktor för hudcancerutveckling. Senare studier har påvisat en ökad risk för malignt melanom efter behandling med cytostatika(alkylerare och platinumderivat) [382, 383].

Cytostatikabehandling och annan immunmodulerande behandling kan hos vissa individer leda till plötslig uppkomst av multipla födelsemärken, s.k. eruptiva nevi [384]. Dessa är i sig inte maligna eller premaligna men antyder att immunsystemet har en reglerande funktion på melanogenesen.

Bestående alopeci har inte säkert kunnat kopplas till tidigare cytostatikabehandling men har beskrivits efter behandling med bland annat busulfan och cyklofosfamid [385].

Bleomycin kan i sällsynta fall ge strimformade hyperpigmenteringar i huden som liknar piskrapp, s.k. flagellat erytem. Dessa bleknar spontant med tiden [386].

26.1.4 Stamcellstransplantation

Stamcellstransplantation i ung ålder har förknippats med en ökad 20-årig kumulativ risk för basalcellscancer på 6,5 % och för skivepitelcancer på 3,4 % [387]. Risken är högre för personer som genomgått helkroppsbestrålning samt dem med ljus hudtyp och med kronisk hud-GvHD [193].

26.1.5 Kronisk GvHD i huden

Kronisk GvHD är den vanligaste senkomplikationen efter allogen hematologisk stamcellstransplantation (HSCT) (Skert et al., 2006). Risken för kronisk hud-GvHD efter HSCT beror bland annat på HLA-match (human leukocyte antigen), stamcellskälla, kön på donator och recipient och eventuell tidigare episod av akut GvHD [388, 389].

Kronisk GvHD [390] i huden kännetecknas av makulopapulösa eller lichenoida hudförändringar, torr hud, hypo- och hyperpigmentering, hudfibros (skleros), klåda, håravfall och nagelförändringar [391, 392].

Risken för hudcancer vid kronisk GvHD ökar exponentiellt med tiden och med användning av immunsuppressiv behandling, i synnerhet azatioprin i kombination med kalcineurinhämmare (ciklosporin och takrolimus) och systemiska steroider [393].

Remissversion

26.2 Målsättning

Målet med uppföljningen är att

- informera om en viss ökad risk för framtida hudcancer, främst hos dem som
  - genomgått strålbehandling
  - har kvarvarande immunsuppressiv behandling efter HSCT eller organtransplantation
  - har kronisk hud-GvHD
- informera om att risken är starkt relaterad till hudtyp och grad av solexponering och att ett förståndigt solbeteende är den enskilt viktigaste förebyggande faktorn som individen kan påverka. Se vidare Solens UV-strålning och risken för hudcancer | Cancerfonden

26.3 Uppföljning

Hittills saknas randomiserade kliniska studier eller fall-kontroll-studier som stödjer att regelbunden hudundersökning av en läkare minskar sjukligheten eller dödligheten i hudcancer bland dem som genomgått behandling för barncancer (Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers, 2013, [394].

Nedanstående information bör dock erbjudas samtliga patienter.

26.3.1 Generell information

- Risken att drabbas av hudcancer är särskilt hög hos dem med solkänslig hud och ljus hår- och ögonfärg.
- Det är viktigt att skydda sig mot solen med hjälp av skugga, kläder och solkräm med hög skyddsfaktor samt att undvika extensiv solexponering och att sola solarium.
- Patienten bör göra regelbundna självkontroller (eventuellt med hjälp av närstående) av huden för att upptäcka nytillkomna eller oklara hudförändringar.
- I samband med uppföljning kan den ordinarie vårdgivaren göra en översiktlig hudinspektion, främst av tidigare strålbehandlade hudområden. Remittera till hudläkare för bedömning vid behov.

26.3.2 Hudkontroller av särskilda riskgrupper

- Remiss till hudläkare bör erbjudas patienter som genomgått HSCT, organtransplantation eller helkroppsbestrålning samt de som har pågående immunsuppressiv behandling eller kronisk hud-GvHD.
- Hudläkaren bedömer om patienten tillhör en högriskgrupp för hudcancer och följer upp med kontroller med lämpligt intervall vid behov [395, 396].

26.4 Kunskapsunderlag

Basalcellscancer (basaliom) är den vanligaste formen av hudcancer och 2019 rapporterades ca 50 000 nya fall i Sverige. Basalcellscancer är en långsamt växande men lokalt destruktiv hudtumör som i princip aldrig ger upphov till metastaser. **Skivepitelcancer** är en av de snabbast ökande cancerformerna i Sverige, och 2019 diagnostiserades ca 8 000 nya fall av invasiv skivepitelcancer. Den högsta incidensen ses hos personer över 60 år och inom kroniskt solexponerad hud, främst i huvud- och halsområdet. Båda cancertyperna har stark koppling till UV-strålning och joniserande

Remissversion

strålning. En särskild högriskgrupp för hudcancer är patienter som är immunsupprimerade efter organtransplantation [397]. Hudcancer av icke-melanomtyp är även den vanligast förekommande sekundära maligniteten även bland dem som haft barncancer (42 %). Den kumulativa incidensen på 30 år av skivepitelcancer och basalcellscancer är 9,1 % [398].

Malignt melanom är den allvarligaste formen av hudcancer. År 2019 diagnostiserades cirka 4 500 nya fall av melanom och 474 personer avled. Melanomincidensen har ökat med mer än 5 % årligen under de senaste åren, se det nationella vårdprogrammet för malignt melanom och Strålsäkerhetsmyndigheten. Ökningen tros vara relaterad till ett ökat antal solresor, ändrade solvanor och solarieanvändning. Det är viktigt att ställa diagnosen tidigt och finna melanomen när de är tunna (≤ 1,0 mm tjocka) eftersom det innebär 95–98 % överlevnad. Melanom hos barn är extremt ovanligt och i Sverige registreras färre än 1 melanomfall per år hos barn yngre än 14 år. Melanom som uppstår hos barn under 10 års ålder är ofta snabbväxande, symmetriska och amelanotiska, vilket skiljer från dem från melanom hos vuxna. Läs mer om hudcancer på Regionalt cancercentrum Hudcancer - RCC (cancercentrum.se)

Risken för malignt melanom bland dem som haft barncancer visar en 35 års kumulativ risk på mindre än 1 % vilket är en cirka 2,5 gånger högre risk än för den generella populationen [399]. Mediantid från barncancerdiagnos till melanomdiagnos är 21 år. Risken för framtida melanom har kopplats både till strålbehandling och till en kombination av alkylerande och antimitotiska läkemedel [400].

Hud-GvHD delas in i olika svårighetsgrader beroende på omfattning och grad av skleros i huden. Behandlingen blir ofta långvarig. Ungefär 50 % av patienterna med svår kronisk GvHD är utan behandling efter 7 år, men 10 % kräver fortsatt behandling och 40 % får ett återfall eller dör under behandlingen [388].

Remissversion

KAPITEL 27

Efterföljande cancer

Före detta barncancerpatienter har en ökad risk att utveckla en ny primär cancer men den absoluta risken är liten. Strålbehandling och vissa typer av cytostatika står för den största risken. Med lämplig uppföljning och kontroll kan flera av sjukdomarna behandlas i tid. Den förhöjda risken kvarstår även efter fyllda 40 år.

27.1 Riskfaktorer

Följande är riskfaktorer för efterföljande cancer:

- cytostatikabehandling
- strålbehandling
- immunsuppression
- ärftlighet.

Vissa **cytostatika**, såsom alkylerande medel och epipodofylotoxiner, ökar risken för SMN (second malignant neoplasm), särskilt akut myeloisk leukemi och myelodysplastiskt syndrom (MDS). Behandling med alkylerare ökar risken för tyreoideacancer med 2,4 gånger för de som även fått strålbehandling mot tyreoidea i dos upp till 20 Gy. Intratekalt given cytostatika i högre doser ökar risken att utveckla meningeom hos barn som fått strålbehandling mot hjärnan. Nyare data pekar mot att doxorubicin kan öka risken för solida tumörer inklusive bröstcancer och att cyklofosfamid kan öka risken för efterföljande sarkom [401].

Av de behandlingsrelaterade riskfaktorerna är **strålbehandling** den i särklass viktigaste. Den relativa risken ökar redan vid låga stråldoser, under 1 Gy. Förutom stråldos och typ av bestrålad vävnad (tyreoidea, bröstkörtlar och benmärg) är också olika behandlingstekniker behäftade med olika risker för att utveckla SMN [402]. Cytostatikabehandling ökar den cancerogena verkan av strålbehandlingen. Lägre ålder och/eller kvinnligt kön vid strålbehandling innebär en ökad risk för SMN. Cirka 50–75 % av de sekundära tumörerna uppkommer i eller i kanten av den bestrålade volymen.

Immunsuppression ökar risken för lymfoproliferativ malignitet även lång tid efter immunsuppressiv behandling [402, 403].

Ärftlighet har också betydelse. Patienter med genetisk predisposition för att utveckla barncancer, exempelvis ärftligt retinoblastom, neurofibromatos typ 1 eller Li-Fraumenisyndrom, har även ökad risk att utveckla SMN, oberoende av behandling [404].

27.2 Målsättning

Målet med uppföljningen är ett begränsa risken för att patienterna utvecklar SMN genom sekundär prevention och att tidigt upptäckta uppkommen SMN.

Remissversion

27.3 Uppföljning

I uppföljningen ska patienten få allmänna råd om sund livsföring, i synnerhet att undvika rökning och överdriven solexposition, och i samband med läkarbesök ska man fråga om dessa råd följs. Vanliga screeningrekommendationer bör följas.

Uppföljningen bör utformas individuellt med hänsyn till ovanstående riskfaktorer och med vetskap om SMN:s naturalhistoria.

Generellt gäller att informera patienten om symtom på SMN och att efterfråga dessa vid kliniska kontroller. Vid fysikalisk undersökning bör huden alltid noga inspekteras samt brösten och sköldkörteln palperas med tanke på risken för SMN i dessa organ. Det tidigare bestrålade området bör ägnas särskild uppmärksamhet.

- **Bröstcancer:** Årlig screening bör starta 8 år efter avslutad strålbehandling som innefattar bröstvävnad eller tidigast vid 25 års ålder [344, 405]. Se kapitel 24 Bröstkörtlar.
- **Tyreoideacancer:** Patienterna bör göra egenpalpation av tyreoidea, och de uppföljande läkarna bör palpera tyreoidea och kontakta en endokrinolog eller kirurg om de känner en knuta eller en sidoskillnad [233, 234, 406].
- **CNS-tumörer:** Det finns inga övertygande bevis för nyttan av screening för meningiom eller gliom (de två vanligaste efterföljande tumörerna i CNS) hos asymtomatiska patienter. Det är dock mycket viktigt med medvetenhet hos vårdgivare om denna ökade risk hos patienter som blivit strålade mot hjärnan. Vid symptom ska remitteras för MRT-undersökning [407].
- **Bentumörer:** Särskild observans hos patient och vårdgivare på symptom eller tecken från rörelseapparaten är viktigt, framför allt efter högre stråldoser och hos patienter som är behandlade för retinoblastom (se kapitel 15 Ögon) eller ben- och mjukdelssarkom [408].
- **Mjukdelstumörer:** Särskild observans hos patient och vårdgivare på symptom eller tecken från rörelseapparaten är viktigt, framför allt efter högre stråldoser. Risken att utveckla malign perifer nervskidetumör är förhöjd efter hjärntumörer, Hodgkins lymfom och Wilms tumör. Risken att utveckla leiomyosarkom är förhöjd efter retinoblastom och Wilms tumör [409].
- **Hudtumörer:** Särskild observans hos patient och vårdgivare på hudförändringar inom det bestrålade området är viktigt. Risken för icke-melanom cancer är högre än för melanom. Se kapitel 26 Hud.
- **Mag- och tarmtumörer:** Särskild observans hos patient och vårdgivare på symptom eller tecken från magtarmkanalen är viktigt efter buk- och bäckenbestrålning. En studie har visat en kumulativ incidens av kolorektalcancer på 1,4 % vid 50 års ålder, vilket är jämförbart med en kumulativ incidens på 1,2 % för de som har minst två släktingar med kolorektalcancer [220]. En färsk studie från PanCareSurFup visar risken för mag- och tarmtumörer hos nästan 70 000 femårsöverlevare (se nedan) [410]. Uppgifterna nedan visar SIR, dvs. skillnaden mellan observerat och förväntat antal nya maligniteter:
  - Kolorektaltumörer: SIR 3,0. För Wilms tumör och Hodgkins lymfom var SIR 7.
  - Enbart kolontumörer: SIR 3,4
  - Enbart rektaltumörer: SIR 2,3
  - Levertumörer: SIR 8,1. För Wilms tumör var SIR 41.
  - Magsäckstumörer: SIR 2,9. För Wilms tumör och Hodgkins lymfom var SIR närmare 9.
  - Bukspottskörteltumörer: SIR 3,2. För Wilms tumör var SIR 17 och för Hodgkins lymfom var SIR 7.

Remissversion

- Tunntarmstumörer: SIR 11,3
- Matstrupstumörer: SIR 1,7
- Gallblåsetumörer: SIR 2,4

I Sverige finns i dag ingen rekommenderad uppföljning av sekundära mag- och tarmtumörer men i USA rekommenderar Children's Oncology Group en koloskopi 5 år efter diagnos, dock tidigast vid 30 års ålder, eller ett fekalt ockult blodtest vart 3:e år, för de som fått strålbehandling mot buk, bäcken eller ryggrad alternativt helkroppsbestrålning [411]. Av vikt är att 20 % av kolorektal cancer kan uppträda före 30 års ålder.

- **Gynekologisk cancer:** Alla som genomgått en allogen stamcellstransplantation har ökad risk för epiteliala maligniteter och ska följas genom hela livet med cellprov för HPV samt cytologi [412].
- **Leukemi:** En färsk studie, även den från PanCareSurFup, visar risken för en sekundär leukemi hos nästan 70 000 femårsöverlevare. Risken för att en överlevare efter barncancer ska utveckla leukemi var nästan 4 gånger högre än för befolkningen i övrigt. Vanligast var sekundär AML eller MDS, men även sekundär ALL var vanligare, och risken kvarstod i mer än 20 år efter den första cancern [413].

Generellt gäller att vara lyhörd för patientens symtom och snabbt utreda de som ger misstanke om tumörer. Framför allt gäller detta nytillkomna symtom i det strålbehandlade området.

Patienter med genetiskt ökad disposition för cancer bör utredas på en cancergenetisk mottagning och följas enligt aktuella rutiner.

27.4 Kunskapsunderlag

Flera studier har visat att patienter som haft barncancer löper större risk att utveckla en ny cancer (SMN) än individer utan tidigare cancersjukdom [414-417]. Den vanligaste SMN-formen hos kvinnor är bröstcancer, och för båda könen är de vanligaste formerna ben- och mjukdelssarkom, CNS-tumörer och tyreoideacancer. I absoluta tal handlar det dock endast om 1–3 extra cancerfall per 1 000 personer och år. Efter 20 års uppföljning är den kumulativa risken för SMN 3–7 %, vilket innebär en riskökning på upp till 6 gånger i populationsbaserade studier. Den ökade risken finns i alla åldersgrupper och kvarstår även efter fyllda 40 år [418]. Latenstiden mellan första och andra cancern är i medeltal 12 år, men tiden varierar kraftigt. Den är kortast för leukemi (5 år) och längst för bröstcancer (17 år) och tumörer i gastrointestinalkanalen (18 år) såsom SMN. Risken varierar kraftigt beroende på primärtumören och ett antal riskfaktorer [233, 234, 401, 403, 404, 407-409, 414-418].

Remissversion

KAPITEL 28

Nationellt kvalitetsregister

Svenska Barncancerregistret har successivt byggts upp. I början av 1970-talet omfattade det enbart barn med leukemi, och tio år senare tillkom en mer komplett registrering av samtliga solida tumörer och CNS-tumörer. Varje barnonkologisk arbetsgrupp sammanställer och publicerar årliga rapporter. En mer omfattande rapport sammanställdes 2013 under ledning av Göran Gustafsson [2]. Registerhållare för Svenska Barncancerregistret är i dag Päivi Lähteenmäki, barnonkolog, på barncancerforskningsenheten på Karolinska Institutet i Stockholm, där registret har sitt fysiska centrum. Registret är sedan 2013 ett nationellt kvalitetsregister och innefattar sedan november 2012 även SALUB-registret. I SALUB-registret finns detaljerad information om patientens cancerbehandling med kumulativa cytostatikadoser, och det finns möjlighet att registrera sena komplikationer och annan hälsodata i uppföljningsformulär. Patienten kan få en pdf-utskrift i form av en ”Sammanfattning av cancerbehandling” (bilaga 2) ur registret. Ett arbete pågår även för att registrera PROM (Patient Reported Outcome Measures) och PREM (Patient Reported Experience Measures). Under 2021 kommer Svenska Barncancerregistret att flyttas över till INCA-plattformen.

Alla individer som får strålbehandling före 18 års ålder registreras sedan 2008 i RADTOX-registret, efter föräldrarnas tillåtelse [209, 419]. Det är ett webbaserat register och ligger på samma plattform (CCEG) som övriga barncancerregister. Här registreras stråldata tillsammans med sparade dosplaner. Det innehåller dessutom data om symtom vid strålbehandlingens start. För att följa upp akuta och sena komplikationer används internationellt vedertagna formulär från Radiation Therapy Oncology Group och European Organisation for Research and Treatment of Cancer (RTOG/EORTC). Målet är att registrera akuta biverkningar direkt efter avslutad strålbehandling samt efter två till tre månader. Sena komplikationer ska sedan utvärderas efter 1, 3, 5 respektive 10 år och därefter vart 5:e eller vart 10:e år. För patienter över 18 år bör dessa registreringar samordnas med besök på en uppföljningsmottagning. Med hjälp av basdata i detta register kommer vi att kunna ställa biverkningar i relation till den typ av strålbehandling (fotoner, protoner, brakyterapi m.m.) som patienten fått.

Remissversion

KAPITEL 29

Referenser

1. Sveriges Riksdag. Betänkande av utredningen En nationell cancerstrategi. SOU 2009:11. 2009.
2. Gustafsson G HM, Kogner P,. Childhood cancer incidence and survival in Sweden. 1985–2010. The Swedish Childhood Cancer Registry; Svenska barnläkarföreningen, sektionen för onkologi och hematologi. The Swedish Childhood Cancer Registry; 2013.
3. Socialstyrelsen. Barns och ungas hälsa, vård och omsorg 2013. ISBN: 978-91-7555-042-8. 2013.
4. Berlin M HC. Framtida konsekvenser av sjukdom och skada under uppväxten. Underlagsrapport. Socialstyrelsen; 2013. 2013.
5. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. The New England journal of medicine. 2006;355(15):1572-82.
6. Geenen MM, Cardous-Ubbink MC, Kremer LC, van den Bos C, van der Pal HJ, Heinen RC, et al. Medical assessment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer. Jama. 2007;297(24):2705-15.
7. Phillips SM, Padgett LS, Leisenring WM, Stratton KK, Bishop K, Krull KR, et al. Survivors of childhood cancer in the United States: prevalence and burden of morbidity. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2015;24(4):653-63.
8. Lorenzi MF, Xie L, Rogers PC, Pritchard S, Goddard K, McBride ML. Hospital-related morbidity among childhood cancer survivors in British Columbia, Canada: report of the childhood, adolescent, young adult cancer survivors (CAYACS) program. International journal of cancer Journal international du cancer. 2011;128(7):1624-31.
9. Choquet M, Du Pasquier Fediaevsky L, Manfredi R. Sexual behavior among adolescents reporting chronic conditions: a French national survey. The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine. 1997;20(1):62-7.
10. Nylander C, Seidel C, Tindberg Y. The triply troubled teenager--chronic conditions associated with fewer protective factors and clustered risk behaviours. Acta paediatrica. 2014;103(2):194-200.
11. Christie D, Viner R. Adolescent development. Bmj. 2005;330(7486):301-4.
12. Berg K. Ungdomars hälsa, Studentlitteratur Studentlitteratur; 2014.
13. Hargreaves DS, McDonagh JE, Viner RM. Validation of You're Welcome quality criteria for adolescent health services using data from national inpatient surveys in England. The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine. 2013;52(1):50-7 e1.
14. Department of Health. Quality criteria for young people friendly health services 2011 [Available from: https://www.gov.uk/government/publications/quality-criteria-for-young-people-friendly-health-services.
15. World Health Organization. Core competencies in adolescent health and development for primary care providers 2015 [Available from:

Remissversion

https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/148354/9789241508315_eng.pdf?sequence=1.
16. World Health Organization. Global Standards for quality health care services for adolescents 2015 [Available from: https://apps.who.int/iris/handle/10665/183935.
17. Kazak AE, Abrams AN, Banks J, Christofferson J, DiDonato S, Grootenhuis MA, et al. Psychosocial Assessment as a Standard of Care in Pediatric Cancer. Pediatric blood & cancer. 2015;62 Suppl 5:S426-59.
18. Steele AC, Mullins LL, Mullins AJ, Muriel AC. Psychosocial Interventions and Therapeutic Support as a Standard of Care in Pediatric Oncology. Pediatric blood & cancer. 2015;62 Suppl 5:S585-618.
19. Zeltzer LK, Recklitis C, Buchbinder D, Zebrack B, Casillas J, Tsao JC, et al. Psychological status in childhood cancer survivors: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2009;27(14):2396-404.
20. Braam KI et al. Physical exercise training interventions for children and young adults during and after treatment for childhood cancer" The Chochrane Library 2013, Issue 4. 2013.
21. Schmitz KH et al. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors" Medicine &Science in Sports & Exercise, p 1409-1426. 2010.
22. Statens folkhälsoinstitut. Fysisk aktivitet. Kunskapsunderlag för Folkhälsopolitisk rapport. 2010.
23. Mizrahi D, Wakefield CE, Fardell JE, Quinn VF, Lim Q, Clifford BK, et al. Distance-delivered physical activity interventions for childhood cancer survivors: A systematic review and meta-analysis. Critical reviews in oncology/hematology. 2017;118:27-41.
24. Kalm M, Karlsson N, Nilsson MK, Blomgren K. Loss of hippocampal neurogenesis, increased novelty-induced activity, decreased home cage activity, and impaired reversal learning one year after irradiation of the young mouse brain. Experimental neurology. 2013;247:402-9.
25. Han JW, Kim HS, Hahn SM, Jin SL, Shin YJ, Kim SH, et al. Poor bone health at the end of puberty in childhood cancer survivors. Pediatric blood & cancer. 2015;62(10):1838-43.
26. Morseth B et al. Physical activity and bone: The importance of the various mechanical stimuli for bone mineral density. A review" . Norsk Epidemiologi 2011;20 (2): 173-178. 2011.
27. Dinas PC, Koutedakis Y, Flouris AD. Effects of exercise and physical activity on depression. Irish journal of medical science. 2011;180(2):319-25.
28. Slater ME, Steinberger J, Ross JA, Kelly AS, Chow EJ, Koves IH, et al. Physical Activity, Fitness, and Cardiometabolic Risk Factors in Adult Survivors of Childhood Cancer with a History of Hematopoietic Cell Transplantation. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2015;21(7):1278-83.
29. Wilson CL, Liu W, Yang JJ, Kang G, Ojha RP, Neale GA, et al. Genetic and clinical factors associated with obesity among adult survivors of childhood cancer: A report from the St. Jude Lifetime Cohort. Cancer. 2015.
30. Cancerfonden. Matvanor. Det sammanfattade kunskapsläget visar att hälsosamma matvanor minskar risken för att insjukna i cancer"Livsstil - matvanor" 2016 [Available from: https://www.cancerfonden.se/minska-

Remissversion

risken/matvanor?gclid=EAIaIQobChMIt6C5jaTd8QIVkZKyCh1Mggw3EAAYASAAEgKdlfD_BwE.
31. livsmedelsverket. Kostråd 2020 [Cited 2020-07-13]. Available from: https://www.livsmedelsverket.se/matvanor-halsa--miljo/kostrad?AspxAutoDetectCookieSupport=1.
32. Strålsäkerhetsmyndigheten. Swedish Radiation Safety Authority (2015) (http://www.stralsakerhetsmyndigheten.se). 2015.
33. Perkins JL, Liu Y, Mitby PA, Neglia JP, Hammond S, Stovall M, et al. Nonmelanoma skin cancer in survivors of childhood and adolescent cancer: a report from the childhood cancer survivor study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2005;23(16):3733-41.
34. US Department of Health and Human Services. "The Health Consequences of Smoking_50 Years of progress" (2014) US Department of Health and Human Services http://www.surgeongeneral.gov/library/reports/50-years-of-progress/. 2014.
35. Oancea SC, Gurney JG, Ness KK, Ojha RP, Tyc VL, Klosky JL, et al. Cigarette smoking and pulmonary function in adult survivors of childhood cancer exposed to pulmonary-toxic therapy: results from the St. Jude lifetime cohort study. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2014;23(9):1938-43.
36. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor – information till patienter 2020 [2021-08-13]. Available from: https://www.socialstyrelsen.se/regler-och-riktlinjer/nationella-riktlinjer/information-till-patienter/om-publicerade-riktlinjer/levnadsvanor/.
37. Folkhälsomyndigheten. Snusbruk och hälsorisker 2020 [2021-08-13]. Available from: https://www.folkhalsomyndigheten.se/livsvillkor-levnadsvanor/andts/utveckling-inom-andts-anvandning-och-ohalsa/skadeverkningar/tobak-och-liknande-produkter/snusbruk-och-halsorisker/.
38. Socialstyrelsen. "Cancer i siffror 2013, populärvetenskapliga fakta om cancer" https://www.google.com/search?q=Cancer+i+siffror+2013+(socialstyrelsen.se)&oq=Cancer+i+siffror+2013+(socialstyrelsen.se)&aqs=edge..69i57j0i333l3.1704j0j3&sourceid=chrome&ie=UTF-8. 2013.
39. World Health Organization. "World Cancer Report 2014" (2014) World Health Organization 2014.
40. C Nehlin Gordh. Alcohol Use and Secondary Prevention in Psychiatric Care 2012 [Cited 2021-06-07]. Available from: https://uu.diva-portal.org/smash/get/diva2:546736/FULLTEXT01.pdf.
41. Riksdagen. Bättre insatser vid missbruk och beroende, slutbetänkade av missbruksutredningen 2011 [Cited 2021-06-07]. Available from: https://www.regeringen.se/contentassets/0c778ea424b749b89225617e54558413/battre-insatser-vid-missbruk-och-beroende-del-1-av-2-forord-och-kapitel-1-12-bilaga-1-5-sou-201135.
42. Swedish National Institute of Public Health. National report (data 2012) to the EMCDDA" 2013.
43. Malmgren L, Ljungdahl S, Bremberg S. Psykisk ohälsa och alkoholkonsumtion - hur hänger det ihop? : en systematisk kunskapsöversikt över sambanden och förslag till förebyggande insatser. Östersund: Statens folkhälsoinstitut; 2008.

Remissversion

44. Olsson M, Jarfelt M, Pergert P, Enskär K. Experiences of teenagers and young adults treated for cancer in Sweden. Eur J Oncol Nurs. 2015;19(5):575-81.
45. Olsson M, Enskar K, Steineck G, Wilderang U, Jarfelt M. Self-Perceived Physical Attractiveness in Relation to Scars Among Adolescent and Young Adult Cancer Survivors: A Population-Based Study. Journal of adolescent and young adult oncology. 2018;7(3):358-66.
46. Olsson M, Steineck G, Enskar K, Wilderang U, Jarfelt M. Sexual function in adolescent and young adult cancer survivors-a population-based study. Journal of cancer survivorship : research and practice. 2018.
47. Paavonen J, Eggert-Kruse W. Chlamydia trachomatis: impact on human reproduction. Human reproduction update. 1999;5(5):433-47.
48. Klosky JL, Russell KM, Simmons JL, Foster RH, Peck K, Green DM, et al. Medical and sociodemographic factors associated with human papillomavirus (HPV) vaccination adherence among female survivors of childhood cancer. Pediatric blood & cancer. 2015;62(9):1630-6.
49. Tonning Olsson I, Alberts NM, Li C, Ehrhardt MJ, Mulrooney DA, Liu W, et al. Pain and functional outcomes in adult survivors of childhood cancer: A report from the St. Jude Lifetime Cohort study. Cancer. 2021;127(10):1679-89.
50. Healt & medicin. Models and care to achieve better outcomes for children and young people living with and beyond cancer NHS Improvement 2011. Available from: https://www.slideshare.net/NHSEngland/children-and-young-people-178169821.
51. Healt & medicin. Building the evidence: Developing the winning principles for children and young people, Children and Young People Cancer Survivorship NHS Improvement 2010 Available from: https://www.slideshare.net/NHSImprovement/building-the-evidence-developing-the-winning-principles-for-children-and-young-people.
52. Poplack DG, Fordis M, Landier W, Bhatia S, Hudson MM, Horowitz ME. Childhood cancer survivor care: development of the Passport for Care. Nature reviews Clinical oncology. 2014;11(12):740-50.
53. Berg Kelly K. Sustainable transition process for young people with chronic conditions: a narrative summary on achieved cooperation between paediatric and adult medical teams. Child: care, health and development. 2011;37(6):800-5.
54. Harden PN, Walsh G, Bandler N, Bradley S, Lonsdale D, Taylor J, et al. Bridging the gap: an integrated paediatric to adult clinical service for young adults with kidney failure. Bmj. 2012;344:e3718.
55. World Health Organization. Fact sheet 2015 [Cited 2021-06-087]. Available from: https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cancer.
56. Lown EA, Phillips F, Schwartz LA, Rosenberg AR, Jones B. Psychosocial Follow-Up in Survivorship as a Standard of Care in Pediatric Oncology. Pediatric blood & cancer. 2015;62 Suppl 5:S531-601.
57. Sundberg KK, Doukkali E, Lampic C, Eriksson LE, Arvidson J, Wettergren L. Long-term survivors of childhood cancer report quality of life and health status in parity with a comparison group. Pediatric blood & cancer. 2010;55(2):337-43.
58. E Suh mfl. Chronic Health Conditions and Premature Mortality in Long-term Survivors of Cancer Diagnosed Between the Age of 15 and 20 years: A Report from the Childhood Cancer Survivors Study", abstract 7th Biennial Cancer Survivorship Research 2014.

Remissversion

59. Regionalt Cancercentrum samverkan. Nationellt vårdprogram för Cancerrehabilitering 2018 [Available from: https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/cancerrehabilitering/.
60. Lehtinen SS, Huuskonen UE, Harila-Saari AH, Tolonen U, Vainionpaa LK, Lanning BM. Motor nervous system impairment persists in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. Cancer. 2002;94(9):2466-73.
61. Varedi M, Lu L, Howell CR, Partin RE, Hudson MM, Pui CH, et al. Peripheral Neuropathy, Sensory Processing, and Balance in Survivors of Acute Lymphoblastic Leukemia. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2018:Jco2017767871.
62. Trobaugh-Lotrario AD, Smith AA, Odom LF. Vincristine neurotoxicity in the presence of hereditary neuropathy. Medical and pediatric oncology. 2003;40(1):39-43.
63. Chauvenet AR, Shashi V, Selsky C, Morgan E, Kurtzberg J, Bell B, et al. Vincristine-induced neuropathy as the initial presentation of charcot-marie-tooth disease in acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group study. Journal of pediatric hematology/oncology. 2003;25(4):316-20.
64. Ness KK, Jones KE, Smith WA, Spunt SL, Wilson CL, Armstrong GT, et al. Chemotherapy-related neuropathic symptoms and functional impairment in adult survivors of extracranial solid tumors of childhood: results from the St. Jude Lifetime Cohort Study. Archives of physical medicine and rehabilitation. 2013;94(8):1451-7.
65. Liew WK, Pacak CA, Visyak N, Darras BT, Bousvaros A, Kang PB. Longitudinal Patterns of Thalidomide Neuropathy in Children and Adolescents. The Journal of pediatrics. 2016;178:227-32.
66. Burman C et al Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function.Int. J Radiation Oncology Biol. Phys1991, Vol. 21, pp. 123-135. 1991.
67. Enami B et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation . Inr J. Radiation Oncology tliol. Phys. 1991, Vol. 21, pp. 109-122. 1991.
68. Margelisch K, Studer M, Ritter BC, Steinlin M, Leibundgut K, Heinks T. Cognitive dysfunction in children with brain tumors at diagnosis. Pediatric blood & cancer. 2015;62(10):1805-12.
69. Packer RJ, Gurney JG, Punyko JA, Donaldson SS, Inskip PD, Stovall M, et al. Long-term neurologic and neurosensory sequelae in adult survivors of a childhood brain tumor: childhood cancer survivor study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2003;21(17):3255-61.
70. Gan HW BC, Spoudeas H,. Pituitary and Hypothalamic Tumor Syndromes in Childhood. [Updated 2014 Jun 15]. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279153/. 2000.
71. Albazron FM, Bruss J, Jones RM, Yock TI, Pulsifer MB, Cohen AL, et al. Pediatric postoperative cerebellar cognitive affective syndrome follows outflow pathway lesions. Neurology. 2019;93(16):e1561-e71.
72. Thieme A, Roeske S, Faber J, Sulzer P, Minnerop M, Elben S, et al. Validation of a German version of the Cerebellar Cognitive Affective/ Schmahmann Syndrome Scale: preliminary version and study protocol. Neurol Res Pract. 2020;2:39.
73. Mulhern RK, Merchant TE, Gajjar A, Reddick WE, Kun LE. Late neurocognitive sequelae in survivors of brain tumours in childhood. The Lancet Oncology. 2004;5(7):399-408.

Remiss version

74. Grill J, Renaux VK, Bulteau C, Viguier D, Levy-Piebois C, Sainte-Rose C, et al. Long-term intellectual outcome in children with posterior fossa tumors according to radiation doses and volumes. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1999;45(1):137-45.
75. Fouladi M, Gilger E, Kocak M, Wallace D, Buchanan G, Reeves C, et al. Intellectual and functional outcome of children 3 years old or younger who have CNS malignancies. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2005;23(28):7152-60.
76. Goldsby RE, Liu Q, Nathan PC, Bowers DC, Yeaton-Massey A, Raber SH, et al. Late-occurring neurologic sequelae in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2010;28(2):324-31.
77. Cheung YT, Krull KR. Neurocognitive outcomes in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated on contemporary treatment protocols: A systematic review. Neuroscience and biobehavioral reviews. 2015;53:108-20.
78. Peterson CC, Johnson CE, Ramirez LY, Huestis S, Pai AL, Demaree HA, et al. A meta-analysis of the neuropsychological sequelae of chemotherapy-only treatment for pediatric acute lymphoblastic leukemia. Pediatric blood & cancer. 2008;51(1):99-104.
79. Waber DP, McCabe M, Sebree M, Forbes PW, Adams H, Alyman C, et al. Neuropsychological outcomes of a randomized trial of prednisone versus dexamethasone in acute lymphoblastic leukemia: findings from Dana-Farber Cancer Institute All Consortium Protocol 00-01. Pediatric blood & cancer. 2013;60(11):1785-91.
80. Hjern A, Lindblad F, Boman KK. Disability in adult survivors of childhood cancer: a Swedish national cohort study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2007;25(33):5262-6.
81. Lannering B, Marky I, Lundberg A, Olsson E. Long-term sequelae after pediatric brain tumors: their effect on disability and quality of life. Medical and pediatric oncology. 1990;18(4):304-10.
82. Macartney G, VanDenKerkhof E, Harrison MB, Stacey D. Symptom experience and quality of life in pediatric brain tumor survivors: a cross-sectional study. Journal of pain and symptom management. 2014;48(5):957-67.
83. Roddy E, Mueller S. Late Effects of Treatment of Pediatric Central Nervous System Tumors. J Child Neurol. 2016;31(2):237-54.
84. Boman KK, Lindblad F, Hjern A. Long-term outcomes of childhood cancer survivors in Sweden: a population-based study of education, employment, and income. Cancer. 2010;116(5):1385-91.
85. Hornquist L, Rickardsson J, Lannering B, Gustafsson G, Boman KK. Altered self-perception in adult survivors treated for a CNS tumor in childhood or adolescence: population-based outcomes compared with the general population. Neuro-oncology. 2015;17(5):733-40.
86. Anderson V, Catroppa C, Morse S, Haritou F, Rosenfeld JV. Intellectual outcome from preschool traumatic brain injury: a 5-year prospective, longitudinal study. Pediatrics. 2009;124(6):e1064-71.
87. Armstrong TS, Cron SG, Bolanos EV, Gilbert MR, Kang DH. Risk factors for fatigue severity in primary brain tumor patients. Cancer. 2010;116(11):2707-15.

Remissversion

88. Tonks J, Slater A, Frampton I, Wall SE, Yates P, Williams WH. The development of emotion and empathy skills after childhood brain injury. Developmental medicine and child neurology. 2009;51(1):8-16.
89. Prigatano GP, Gupta S. Friends after traumatic brain injury in children. The Journal of head trauma rehabilitation. 2006;21(6):505-13.
90. Shah SS, Dellarole A, Peterson EC, Bregy A, Komotar R, Harvey PD, et al. Long-term psychiatric outcomes in pediatric brain tumor survivors. Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery. 2015;31(5):653-63.
91. Feijen EAM, Leisenring WM, Stratton KL, Ness KK, van der Pal HJH, van Dalen EC, et al. Derivation of Anthracycline and Anthraquinone Equivalence Ratios to Doxorubicin for Late-Onset Cardiotoxicity. JAMA Oncol. 2019;5(6):864-71.
92. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. Pharmacological reviews. 2004;56(2):185-229.
93. van Dalen EC, van der Pal HJ, Kok WE, Caron HN, Kremer LC. Clinical heart failure in a cohort of children treated with anthracyclines: a long-term follow-up study. European journal of cancer. 2006;42(18):3191-8.
94. Mertens AC, Yasui Y, Neglia JP, Potter JD, Nesbit ME, Jr., Ruccione K, et al. Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2001;19(13):3163-72.
95. Levitt G, Anazodo A, Burch M, Bunch K. Cardiac or cardiopulmonary transplantation in childhood cancer survivors: an increasing need? European journal of cancer. 2009;45(17):3027-34.
96. Armenian SH, Hudson MM, Mulder RL, Chen MH, Constine LS, Dwyer M, et al. Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. The Lancet Oncology. 2015;16(3):e123-36.
97. Fidler MM, Reulen RC, Henson K, Kelly J, Cutter D, Levitt GA, et al. Population-Based Long-Term Cardiac-Specific Mortality Among 34 489 Five-Year Survivors of Childhood Cancer in Great Britain. Circulation. 2017;135(10):951-63.
98. Amato G, Carella C, Fazio S, La Montagna G, Cittadini A, Sabatini D, et al. Body composition, bone metabolism, and heart structure and function in growth hormone (GH)-deficient adults before and after GH replacement therapy at low doses. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1993;77(6):1671-6.
99. ter Maaten JC, de Boer H, Kamp O, Stuurman L, van der Veen EA. Long-term effects of growth hormone (GH) replacement in men with childhood-onset GH deficiency. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1999;84(7):2373-80.
100. Link K, Moell C, Garwicz S, Cavallin-Stahl E, Bjork J, Thilen U, et al. Growth hormone deficiency predicts cardiovascular risk in young adults treated for acute lymphoblastic leukemia in childhood. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2004;89(10):5003-12.
101. Follin C, Thilen U, Ahren B, Erfurth EM. Improvement in cardiac systolic function and reduced prevalence of metabolic syndrome after two years of growth hormone (GH) treatment in GH-deficient adult survivors of childhood-onset acute lymphoblastic leukemia. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2006;91(5):1872-5.
102. Follin C, Thilen U, Osterberg K, Bjork J, Erfurth EM. Cardiovascular risk, cardiac function, physical activity, and quality of life with and without long-term growth

Remissversion

hormone therapy in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2010;95(8):3726-35.
103. Bryant J, Picot J, Levitt G, Sullivan I, Baxter L, Clegg A. Cardioprotection against the toxic effects of anthracyclines given to children with cancer: a systematic review. Health technology assessment. 2007;11(27):iii, ix-x, 1-84.
104. Fulbright JM. Review of cardiotoxicity in pediatric cancer patients: during and after therapy. Cardiology research and practice. 2011;2011:942090.
105. Kremer LC, van Dalen EC, Offringa M, Voute PA. Frequency and risk factors of anthracycline-induced clinical heart failure in children: a systematic review. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2002;13(4):503-12.
106. Kremer LC, van der Pal HJ, Offringa M, van Dalen EC, Voute PA. Frequency and risk factors of subclinical cardiotoxicity after anthracycline therapy in children: a systematic review. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2002;13(6):819-29.
107. Lipshultz SE, Adams MJ, Colan SD, Constine LS, Herman EH, Hsu DT, et al. Long-term cardiovascular toxicity in children, adolescents, and young adults who receive cancer therapy: pathophysiology, course, monitoring, management, prevention, and research directions: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2013;128(17):1927-95.
108. van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LC. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. The Cochrane database of systematic reviews. 2011(6):CD003917.
109. van Dalen EC, Michiels EM, Caron HN, Kremer LC. Different anthracycline derivates for reducing cardiotoxicity in cancer patients. The Cochrane database of systematic reviews. 2010(5):CD005006.
110. van Dalen EC, Raphael MF, Caron HN, Kremer LC. Treatment including anthracyclines versus treatment not including anthracyclines for childhood cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2011(1):CD006647.
111. van Dalen EC, van der Pal HJ, Caron HN, Kremer LC. Different dosage schedules for reducing cardiotoxicity in cancer patients receiving anthracycline chemotherapy. The Cochrane database of systematic reviews. 2009(4):CD005008.
112. Wittig A, Engenhart-Cabillic R. Cardiac side effects of conventional and particle radiotherapy in cancer patients. Herz. 2011;36(4):311-24.
113. De Bruin ML, Sparidans J, van't Veer MB, Noordijk EM, Louwman MW, Zijlstra JM, et al. Breast cancer risk in female survivors of Hodgkin's lymphoma: lower risk after smaller radiation volumes. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2009;27(26):4239-46.
114. Bowers DC, McNeil DE, Liu Y, Yasui Y, Stovall M, Gurney JG, et al. Stroke as a late treatment effect of Hodgkin's Disease: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2005;23(27):6508-15.
115. Hull MC, Morris CG, Pepine CJ, Mendenhall NP. Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. Jama. 2003;290(21):2831-7.
116. Shankar SM, Marina N, Hudson MM, Hodgson DC, Adams MJ, Landier W, et al. Monitoring for cardiovascular disease in survivors of childhood cancer: report from the

Remissversion

Cardiovascular Disease Task Force of the Children's Oncology Group. Pediatrics. 2008;121(2):e387-96.
117. Scott AS, Parr LA, Johnstone PA. Risk of cerebrovascular events after neck and supraclavicular radiotherapy: a systematic review. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2009;90(2):163-5.
118. Children's Oncology Group. The Children's Oncology Group 2013 [cited 2021-08-13]. Available from: https://childrensoncologygroup.org/.
119. Travis LB, Ng AK, Allan JM, Pui CH, Kennedy AR, Xu XG, et al. Second malignant neoplasms and cardiovascular disease following radiotherapy. Journal of the National Cancer Institute. 2012;104(5):357-70.
120. Morris B, Partap S, Yeom K, Gibbs IC, Fisher PG, King AA. Cerebrovascular disease in childhood cancer survivors: A Children's Oncology Group Report. Neurology. 2009;73(22):1906-13.
121. Narins CR, Illig KA. Patient selection for carotid stenting versus endarterectomy: a systematic review. Journal of vascular surgery. 2006;44(3):661-72.
122. Beyea JA, Lau C, Cooke B, Hall S, Nathan PC, Gupta S. Long-Term Incidence and Predictors of Significant Hearing Loss Requiring Hearing Assistive Devices Among Childhood Cancer Survivors: A Population-Based Study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2020;38(23):2639-46.
123. Bhandare N, Jackson A, Eisbruch A, Pan CC, Flickinger JC, Antonelli P, et al. Radiation therapy and hearing loss. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2010;76(3 Suppl):S50-7.
124. Hua C, Bass JK, Khan R, Kun LE, Merchant TE. Hearing loss after radiotherapy for pediatric brain tumors: effect of cochlear dose. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2008;72(3):892-9.
125. Jereczek-Fossa BA, Zarowski A, Milani F, Orecchia R. Radiotherapy-induced ear toxicity. Cancer treatment reviews. 2003;29(5):417-30.
126. Clemens E, van den Heuvel-Eibrink MM, Mulder RL, Kremer LCM, Hudson MM, Skinner R, et al. Recommendations for ototoxicity surveillance for childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCare Consortium. The Lancet Oncology. 2019;20(1):e29-e41.
127. De Bruyne R, Portmann B, Samyn M, Bansal S, Knisely A, Mieli-Vergani G, et al. Chronic liver disease related to 6-thioguanine in children with acute lymphoblastic leukaemia. Journal of hepatology. 2006;44(2):407-10.
128. Mulder RL, Bresters D, Van den Hof M, Koot BG, Castellino SM, Loke YKK, et al. Hepatic late adverse effects after antineoplastic treatment for childhood cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2019;4(4):Cd008205.
129. Raja RA, Schmiegelow K, Frandsen TL. Asparaginase-associated pancreatitis in children. British journal of haematology. 2012;159(1):18-27.
130. Jirtle RL et al. Radiation sensitivity of the liver. Adv Radiat Biol. 1990;14:269-311. 1990.
131. Bölling T, Willich N, Ernst I. Late effects of abdominal irradiation in children: a review of the literature. Anticancer research. 2010;30(1):227-31.
132. Friedman DN, Moskowitz CS, Hilden P, Howell RM, Weathers RE, Smith SA, et al. Radiation Dose and Volume to the Pancreas and Subsequent Risk of Diabetes Mellitus: A Report from the Childhood Cancer Survivor Study. Journal of the National Cancer Institute. 2020;112(5):525-32.

Remiss version

133. Castellino S, Muir A, Shah A, Shope S, McMullen K, Ruble K, et al. Hepato-biliary late effects in survivors of childhood and adolescent cancer: a report from the Children's Oncology Group. Pediatric blood & cancer. 2010;54(5):663-9.
134. Ehrhardt MJ, Skinner R, Castellino SM. Renal and Hepatic Health After Childhood Cancer. Pediatric clinics of North America. 2020;67(6):1203-17.
135. Hudson MM, Ness KK, Gurney JG, Mulrooney DA, Chemaitilly W, Krull KR, et al. Clinical ascertainment of health outcomes among adults treated for childhood cancer. Jama. 2013;309(22):2371-81.
136. Mulder RL, Kremer LC, Koot BG, Benninga MA, Knijnenburg SL, van der Pal HJ, et al. Surveillance of hepatic late adverse effects in a large cohort of long-term survivors of childhood cancer: prevalence and risk factors. European journal of cancer. 2013;49(1):185-93.
137. Bonnesen TG, Winther JF, Andersen KK, Asdahl PH, de Fine Licht S, Gudmundsdottir T, et al. Liver diseases in Adult Life after Childhood Cancer in Scandinavia (ALiCCS): A population-based cohort study of 32,839 one-year survivors. International journal of cancer Journal international du cancer. 2018;142(4):702-8.
138. Skinner R. Nephrotoxicity--what do we know and what don't we know? Journal of pediatric hematology/oncology. 2011;33(2):128-34.
139. Skinner R. Late renal toxicity of treatment for childhood malignancy: risk factors, long-term outcomes, and surveillance. Pediatric nephrology (Berlin, Germany). 2018;33(2):215-25.
140. Skinner R, Parry A, Price L, Cole M, Craft AW, Pearson AD. Persistent nephrotoxicity during 10-year follow-up after cisplatin or carboplatin treatment in childhood: relevance of age and dose as risk factors. European journal of cancer. 2009;45(18):3213-9.
141. Riachy E, Krauel L, Rich BS, McEvoy MP, Honeyman JN, Boulad F, et al. Risk factors and predictors of severity score and complications of pediatric hemorrhagic cystitis. The Journal of urology. 2014;191(1):186-92.
142. Citak EC, Oguz A, Karadeniz C, Karaoglan B, Tan MO, Okur V, et al. Vincristine-induced peripheral neuropathy and urinary bladder paralysis in a child with rhabdomyosarcoma. Journal of pediatric hematology/oncology. 2008;30(1):61-2.
143. El Hayek M, Trad O, Jamil A. Vincristine-induced urinary bladder paralysis. Journal of pediatric hematology/oncology. 2005;27(5):286-7.
144. Chargari C, Haie-Meder C, Guérin F, Minard-Colin V, de Lambert G, Mazeron R, et al. Brachytherapy Combined With Surgery for Conservative Treatment of Children With Bladder Neck and/or Prostate Rhabdomyosarcoma. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2017;98(2):352-9.
145. Cozzi DA, Ceccanti S, Cozzi F. Renal function up to the 5th decade of life after nephrectomy in childhood: A literature review. Nephrology (Carlton). 2018;23(5):397-404.
146. Green DM, Wang M, Krasin MJ, Davidoff AM, Srivastava D, Jay DW, et al. Long-term renal function after treatment for unilateral, nonsyndromic Wilms tumor. A report from the St. Jude Lifetime Cohort Study. Pediatric blood & cancer. 2020;67(10):e28271.
147. Srivastava T, Hariharan S, Alon US, McCarthy ET, Sharma R, El-Meanawy A, et al. Hyperfiltration-mediated injury in the remaining kidney of a transplant donor. Transplantation. 2018.
148. Hambraeus M, Hagander L, Stenström P, Arnbjörnsson E, Börjesson A. Long-Term Outcome of Sacrococcygeal Teratoma: A Controlled Cohort Study of Urinary Tract and

Remissversion

Bowel Dysfunction and Predictors of Poor Outcome. The Journal of pediatrics. 2018;198:131-6.e2.
149. Bonnesen TG, Winther JF, Asdahl PH, de Fine Licht S, Gudmundsdottir T, Sällfors Holmqvist A, et al. Long-term risk of renal and urinary tract diseases in childhood cancer survivors: A population-based cohort study. European journal of cancer. 2016;64:52-61.
150. Diller L, Chow EJ, Gurney JG, Hudson MM, Kadin-Lottick NS, Kawashima TI, et al. Chronic disease in the Childhood Cancer Survivor Study cohort: a review of published findings. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2009;27(14):2339-55.
151. Kooijmans EC, Bökenkamp A, Tjahjadi NS, Tettero JM, van Dulmen-den Broeder E, van der Pal HJ, et al. Early and late adverse renal effects after potentially nephrotoxic treatment for childhood cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2019;3(3):Cd008944.
152. Gawade PL, Hudson MM, Kaste SC, Neglia JP, Constine LS, Robison LL, et al. A systematic review of dental late effects in survivors of childhood cancer. Pediatric blood & cancer. 2014;61(3):407-16.
153. Kosuda S, Satoh M, Yamamoto F, Uematsu M, Kusano S. Assessment of salivary gland dysfunction following chemoradiotherapy using quantitative salivary gland scintigraphy. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1999;45(2):379-84.
154. Avsar A, Elli M, Darka O, Pinarli G. Long-term effects of chemotherapy on caries formation, dental development, and salivary factors in childhood cancer survivors. Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics. 2007;104(6):781-9.
155. Nasman M, Forsberg CM, Dahllof G. Long-term dental development in children after treatment for malignant disease. European journal of orthodontics. 1997;19(2):151-9.
156. Garming Legert K, Remberger M, Ringden O, Heimdahl A, Dahllof G. Salivary secretion in children after fractionated or single-dose TBI. Bone marrow transplantation. 2012;47(3):404-10.
157. Vissink A, Jansma J, Spijkervet FK, Burlage FR, Coppes RP. Oral sequelae of head and neck radiotherapy. Critical reviews in oral biology and medicine : an official publication of the American Association of Oral Biologists. 2003;14(3):199-212.
158. & Ami J. Shah & Sharon M, KEECAMMMHKPMSCKKRGMTG. Oral and dental late effects in survivors of childhood cancer: a Children's Oncology Group report Castellino. Support Care Cancer (2014) 22:2009–2019 DOI 10.1007/s00520-014-2260-x. 2014.
159. Goldstein M, Maxymiw WG, Cummings BJ, Wood RE. The effects of antitumor irradiation on mandibular opening and mobility: a prospective study of 58 patients. Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics. 1999;88(3):365-73.
160. Bassim CW, Fassil H, Mays JW, Edwards D, Baird K, Steinberg SM, et al. Oral disease profiles in chronic graft versus host disease. J Dent Res. 2015;94(4):547-54.
161. Socie G, Salooja N, Cohen A, Rovelli A, Carreras E, Locasciulli A, et al. Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation. Blood. 2003;101(9):3373-85.
162. Ringdén O DH. Clinical spectrum of graft-versus-hoost disease. In: Ferrara JLM, Deeg HJ, Burakoff S, editors. Graft vs Host Disease. Second Edition. New York; Marcel Dekker, inc., pp 525-559, . 1996.
163. Ringden O, Brazauskas R, Wang Z, Ahmed I, Atsuta Y, Buchbinder D, et al. Second solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation using reduced-intensity

Remissversion

conditioning. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2014;20(11):1777-84.
164. Effinger KE, Migliorati CA, Hudson MM, McMullen KP, Kaste SC, Ruble K, et al. Oral and dental late effects in survivors of childhood cancer: a Children's Oncology Group report. Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. 2014;22(7):2009-19.
165. Koch G PS. Pediatric dentistry : a clinical approach Copenhagen: Munksgaard, cop. 482 p. 2001.
166. Vesterbacka M, Ringden O, Remberger M, Huggare J, Dahllof G. Disturbances in dental development and craniofacial growth in children treated with hematopoietic stem cell transplantation. Orthodontics & craniofacial research. 2012;15(1):21-9.
167. Mandel ID. The role of saliva in maintaining oral homeostasis. Journal of the American Dental Association. 1989;119(2):298-304.
168. Pollock JJ, Denepitiya L, MacKay BJ, Iacono VJ. Fungistatic and fungicidal activity of human parotid salivary histidine-rich polypeptides on Candida albicans. Infection and immunity. 1984;44(3):702-7.
169. Ferguson DB. The physiology and biology of saliva. In: deBurgh Norman JE, McGurk M (Eds.) Color atlas and text of the salivary gland diseases, disorders and surgery. Mosby-Wolfe. Pp 40-48. 1995.
170. Screebny LM. Xerostomia: diagnosis, management and clinical complications. In: Edgar WM, O´Mullane DM (EDS.) Saliva and oral health 2nd ed. British Dental Journal, London. Pp 43-66. 1996.
171. Purdell-Lewis DJ, Stalman MS, Leeuw JA, Humphrey GB, Kalsbeek H. Long term results of chemotherapy on the developing dentition: caries risk and developmental aspects. Community dentistry and oral epidemiology. 1988;16(2):68-71.
172. Wogelius P, Dahllof G, Gorst-Rasmussen A, Sorensen HT, Rosthoj S, Poulsen S. A population-based observational study of dental caries among survivors of childhood cancer. Pediatric blood & cancer. 2008;50(6):1221-6.
173. Maguire A, Craft AW, Evans RG, Amineddine H, Kernahan J, Macleod RI, et al. The long-term effects of treatment on the dental condition of children surviving malignant disease. Cancer. 1987;60(10):2570-5.
174. Nunn JH, Welbury RR, Gordon PH, Kernahan J, Craft AW. Dental caries and dental anomalies in children treated by chemotherapy for malignant disease: a study in the north of England. International journal of paediatric dentistry / the British Paedodontic Society [and] the International Association of Dentistry for Children. 1991;1(3):131-5.
175. Singh AD PD, Seregard S, Macklis R,. : Ophthalmic Radiation Therapy. Techniques and Applications. Dev Ophthalmol. Basel, Karger, vol 52. 2013.
176. Jeganathan VS, Wirth A, MacManus MP. Ocular risks from orbital and periorbital radiation therapy: a critical review. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2011;79(3):650-9.
177. Wong JR, Morton LM, Tucker MA, Abramson DH, Seddon JM, Sampson JN, et al. Risk of subsequent malignant neoplasms in long-term hereditary retinoblastoma survivors after chemotherapy and radiotherapy. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2014;32(29):3284-90.
178. Pedersen-Bjergaard J, Philip P. Balanced translocations involving chromosome bands 11q23 and 21q22 are highly characteristic of myelodysplasia and leukemia following therapy with cytostatic agents targeting at DNA-topoisomerase II. Blood. 1991;78(4):1147-8.

Nordisk version

179. Thirman MJ, Larson RA. Therapy-related myeloid leukemia. Hematology/oncology clinics of North America. 1996;10(2):293-320.
180. Uhnoo I, Lepp T. [Life-threatening infection in splenectomised patients is preventable. But this requires better vaccination routines, education and antibiotic prophylaxis]. Lakartidningen. 2012;109(32-33):1406-10.
181. Weil BR, Madenci AL, Liu Q, Howell RM, Gibson TM, Yasui Y, et al. Late Infection-Related Mortality in Asplenic Survivors of Childhood Cancer: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2018;36(16):1571-8.
182. Molgaard-Hansen L, Mottonen M, Glosli H, Jonmundsson GK, Abrahamsson J, Hasle H, et al. Early and treatment-related deaths in childhood acute myeloid leukaemia in the Nordic countries: 1984-2003. British journal of haematology. 2010;151(5):447-59.
183. O'Connor D, Bate J, Wade R, Clack R, Dhir S, Hough R, et al. Infection-related mortality in children with acute lymphoblastic leukemia: an analysis of infectious deaths on UKALL2003. Blood. 2014;124(7):1056-61.
184. van Tilburg CM, van Gent R, Bierings MB, Otto SA, Sanders EA, Nibbelke EE, et al. Immune reconstitution in children following chemotherapy for haematological malignancies: a long-term follow-up. British journal of haematology. 2011;152(2):201-10.
185. Wiegering V, Frank J, Freudenberg S, Morbach H, Schlegel PG, Eyrich M, et al. Impaired B-cell reconstitution in children after chemotherapy for standard or medium risk acute precursor B-lymphoblastic leukemia. Leukemia & lymphoma. 2014;55(4):870-5.
186. Perkins JL, Chen Y, Harris A, Diller L, Stovall M, Armstrong GT, et al. Infections among long-term survivors of childhood and adolescent cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. Cancer. 2014;120(16):2514-21.
187. Price V, Barnes C, Canning P, Blanchette V, Greenberg M. Immune thrombocytopenia following successful treatment of cancer in children. Pediatric blood & cancer. 2006;46(3):372-6.
188. Brodtman DH, Rosenthal DW, Redner A, Lanzkowsky P, Bonagura VR. Immunodeficiency in children with acute lymphoblastic leukemia after completion of modern aggressive chemotherapeutic regimens. The Journal of pediatrics. 2005;146(5):654-61.
189. Patel SR, Ortin M, Cohen BJ, Borrow R, Irving D, Sheldon J, et al. Revaccination of children after completion of standard chemotherapy for acute leukemia. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2007;44(5):635-42.
190. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2014;58(3):309-18.
191. Klosky JL, Gamble HL, Spunt SL, Randolph ME, Green DM, Hudson MM. Human papillomavirus vaccination in survivors of childhood cancer. Cancer. 2009;115(24):5627-36.
192. Berger C, Trombert-Paviot B, Casagranda L, Mialou V, Frappaz D, Plantaz D, et al. Second malignant neoplasms following childhood cancer: a study of a recent cohort (1987-2004) from the childhood cancer registry of the Rhone-Alpes region (ARCERRA) in France. Pediatric hematology and oncology. 2011;28(5):364-79.

Remissversion

193. Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, Aljurf M, Atsuta Y, Bonfim C, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. Bone marrow transplantation. 2012;47(3):337-41.
194. Nottage K, Lanctot J, Li Z, Neglia JP, Bhatia S, Hammond S, et al. Long-term risk for subsequent leukemia after treatment for childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. Blood. 2011;117(23):6315-8.
195. Shao L, Wang Y, Chang J, Luo Y, Meng A, Zhou D. Hematopoietic stem cell senescence and cancer therapy-induced long-term bone marrow injury. Translational cancer research. 2013;2(5):397-411.
196. Armenian SH, Landier W, Francisco L, Herrera C, Mills G, Siyahian A, et al. Long-term pulmonary function in survivors of childhood cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2015;33(14):1592-600.
197. Dietz AC, Chen Y, Yasui Y, Ness KK, Hagood JS, Chow EJ, et al. Risk and impact of pulmonary complications in survivors of childhood cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. Cancer. 2016;122(23):3687-96.
198. Weiner DJ, Maity A, Carlson CA, Ginsberg JP. Pulmonary function abnormalities in children treated with whole lung irradiation. Pediatric blood & cancer. 2006;46(2):222-7.
199. Landier W, Armenian SH, Lee J, Thomas O, Wong FL, Francisco L, et al. Yield of screening for long-term complications using the children's oncology group long-term follow-up guidelines. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2012;30(35):4401-8.
200. Aakre BM, Efem RI, Wilson GA, Kor DJ, Eisenach JH. Postoperative acute respiratory distress syndrome in patients with previous exposure to bleomycin. Mayo Clin Proc. 2014;89(2):181-9.
201. Cersosimo RJ, Matthews SJ, Hong WK. Bleomycin pneumonitis potentiated by oxygen administration. Drug intelligence & clinical pharmacy. 1985;19(12):921-3.
202. van Hulst RA, Rietbroek RC, Gaastra MT, Schlosser NJ. To dive or not to dive with bleomycin: a practical algorithm. Aviation, space, and environmental medicine. 2011;82(8):814-8.
203. Huang TT, Hudson MM, Stokes DC, Krasin MJ, Spunt SL, Ness KK. Pulmonary outcomes in survivors of childhood cancer: a systematic review. Chest. 2011;140(4):881-901.
204. Mertens AC, Liu Q, Neglia JP, Wasilewski K, Leisenring W, Armstrong GT, et al. Cause-specific late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. Journal of the National Cancer Institute. 2008;100(19):1368-79.
205. De A, Guryev I, LaRiviere A, Kato R, Wee CP, Mascarenhas L, et al. Pulmonary function abnormalities in childhood cancer survivors treated with bleomycin. Pediatric blood & cancer. 2014;61(9):1679-84.
206. Nieder ML, McDonald GB, Kida A, Hingorani S, Armenian SH, Cooke KR, et al. National Cancer Institute-National Heart, Lung and Blood Institute/pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium First International Consensus Conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: long-term organ damage and dysfunction. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2011;17(11):1573-84.
207. Zorzi AP, Yang CL, Dell S, Nathan PC. Bleomycin-associated Lung Toxicity in Childhood Cancer Survivors. Journal of pediatric hematology/oncology. 2015;37(8):e447-52.

Remissversion

208. Venkatramani R, Kamath S, Wong K, Olch AJ, Malvar J, Sposto R, et al. Correlation of clinical and dosimetric factors with adverse pulmonary outcomes in children after lung irradiation. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2013;86(5):942-8.
209. Stoppel G, Eich HT, Matuschek C, Kortmann RD, Meyer F, Martinsson U, et al. Lung toxicity after radiation in childhood: Results of the International Project on Prospective Analysis of Radiotoxicity in Childhood and Adolescence. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2017;125(2):286-92.
210. Armstrong GT, Stovall M, Robison LL. Long-term effects of radiation exposure among adult survivors of childhood cancer: results from the childhood cancer survivor study. Radiation research. 2010;174(6):840-50.
211. O'Driscoll BR, Hasleton PS, Taylor PM, Poulter LW, Gattameneni HR, Woodcock AA. Active lung fibrosis up to 17 years after chemotherapy with carmustine (BCNU) in childhood. The New England journal of medicine. 1990;323(6):378-82.
212. Abid SH, Malhotra V, Perry MC. Radiation-induced and chemotherapy-induced pulmonary injury. Current opinion in oncology. 2001;13(4):242-8.
213. Denbo JW, Zhu L, Srivastava D, Stokes DC, Srinivasan S, Hudson MM, et al. Long-term pulmonary function after metastasectomy for childhood osteosarcoma: a report from the St Jude lifetime cohort study. Journal of the American College of Surgeons. 2014;219(2):265-71.
214. Abugideiri M, Nanda RH, Butker C, Zhang C, Kim S, Chiang KY, et al. Factors Influencing Pulmonary Toxicity in Children Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the Setting of Total Body Irradiation-Based Myeloablative Conditioning. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2016;94(2):349-59.
215. Hartmann-Boyce J, Stead LF, Cahill K, Lancaster T. Efficacy of interventions to combat tobacco addiction: Cochrane update of 2013 reviews. Addiction. 2014;109(9):1414-25.
216. Ibrahim EM, Kazkaz GA, Abouelkhair KM, Al-Mansour MM, Al-Fayea TM, Al-Foheidi M, et al. Increased risk of second lung cancer in Hodgkin's lymphoma survivors: a meta-analysis. Lung. 2013;191(1):117-34.
217. Goldsby R, Chen Y, Raber S, Li L, Diefenbach K, Shnorhavorian M, et al. Survivors of childhood cancer have increased risk of gastrointestinal complications later in life. Gastroenterology. 2011;140(5):1464-71.e1.
218. Robison LL, Hudson MM. Survivors of childhood and adolescent cancer: life-long risks and responsibilities. Nat Rev Cancer. 2014;14(1):61-70.
219. Hampton JS, Sharp L, Craig D, Rees CJ. Colorectal Cancer Screening and Surveillance for Non-Hereditary High-Risk Groups-Is It Time for a Re-Think? Curr Treat Options Gastroenterol. 2021:1-20.
220. Henderson TO, Oeffinger KC, Whitton J, Leisenring W, Neglia J, Meadows A, et al. Secondary gastrointestinal cancer in childhood cancer survivors: a cohort study. Annals of internal medicine. 2012;156(11):757-66, w-260.
221. Paulino AC, Simon JH, Zhen W, Wen BC. Long-term effects in children treated with radiotherapy for head and neck rhabdomyosarcoma. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2000;48(5):1489-95.
222. Shadad AK, Sullivan FJ, Martin JD, Egan LJ. Gastrointestinal radiation injury: symptoms, risk factors and mechanisms. World journal of gastroenterology : WJG. 2013;19(2):185-98.

Remiss version

223. Andreyev J. Gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy: a new understanding to improve management of symptomatic patients. The Lancet Oncology. 2007;8(11):1007-17.
224. Chater C, Saudemont A, Zerbib P. Chronic radiation enteritis. J Visc Surg. 2019;156(2):175-6.
225. Stacey R, Green JT. Radiation-induced small bowel disease: latest developments and clinical guidance. Ther Adv Chronic Dis. 2014;5(1):15-29.
226. Teo MT, Sebag-Montefiore D, Donnellan CF. Prevention and Management of Radiation-induced Late Gastrointestinal Toxicity. Clinical oncology. 2015;27(11):656-67.
227. De Vile CJ, Grant DB, Kendall BE, Neville BG, Stanhope R, Watkins KE, et al. Management of childhood craniopharyngioma: can the morbidity of radical surgery be predicted? Journal of neurosurgery. 1996;85(1):73-81.
228. Muller HL. Consequences of craniopharyngioma surgery in children. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2011;96(7):1981-91.
229. Sklar CA, Antal Z, Chemaitilly W, Cohen LE, Follin C, Meacham LR, et al. Hypothalamic-Pituitary and Growth Disorders in Survivors of Childhood Cancer: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2018;103(8):2761-84.
230. Caglar AA, Oguz A, Pinarli FG, Karadeniz C, Okur A, Bideci A, et al. Thyroid abnormalities in survivors of childhood cancer. Journal of clinical research in pediatric endocrinology. 2014;6(3):144-51.
231. Sanders JE, Hoffmeister PA, Woolfrey AE, Carpenter PA, Storer BE, Storb RF, et al. Thyroid function following hematopoietic cell transplantation in children: 30 years' experience. Blood. 2009;113(2):306-8.
232. Schmiegelow M, Feldt-Rasmussen U, Rasmussen AK, Poulsen HS, Muller J. A population-based study of thyroid function after radiotherapy and chemotherapy for a childhood brain tumor. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2003;88(1):136-40.
233. Kovalchik SA, Ronckers CM, Veiga LH, Sigurdson AJ, Inskip PD, de Vathaire F, et al. Absolute risk prediction of second primary thyroid cancer among 5-year survivors of childhood cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2013;31(1):119-27.
234. Veiga LH, Bhatti P, Ronckers CM, Sigurdson AJ, Stovall M, Smith SA, et al. Chemotherapy and thyroid cancer risk: a report from the childhood cancer survivor study. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2012;21(1):92-101.
235. Wilhelmsson M, Vatanen A, Borgstrom B, Gustafsson B, Taskinen M, Saarinen-Pihkala UM, et al. Adverse health events and late mortality after pediatric allogeneic hematopoietic SCT-two decades of longitudinal follow-up. Bone marrow transplantation. 2015;50(6):850-7.
236. Bakker B, Oostdijk W, Geskus RB, Stokvis-Brantsma WH, Vossen JM, Wit JM. Growth hormone (GH) secretion and response to GH therapy after total body irradiation and haematopoietic stem cell transplantation during childhood. Clinical endocrinology. 2007;67(4):589-97.
237. Gregory J.W. Endocrinopathy after Childhood Cancer Treatment Copyright 2009 by S. Karger AG, P.O. Box, CH–4009 Basel (Switzerland)2009 [Available from: https://www.karger.com/Article/Abstract/207610.

Remissversion

238. Darzy KH, Shalet SM. Hypopituitarism following Radiotherapy Revisited. Endocrine development. 2009;15:1-24.
239. Bjork J, Link K, Erfurth EM. The utility of the growth hormone (GH) releasing hormone-arginine test for diagnosing GH deficiency in adults with childhood acute lymphoblastic leukemia treated with cranial irradiation. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2005;90(11):6048-54.
240. Lustig RH, Post SR, Srivannaboon K, Rose SR, Danish RK, Burghen GA, et al. Risk factors for the development of obesity in children surviving brain tumors. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2003;88(2):611-6.
241. Follin C, Fjalldal S, Svard D, van Westen D, Gabery S, Petersen A, et al. Microstructure alterations in the hypothalamus in cranially radiated childhood leukaemia survivors but not in craniopharyngioma patients unaffected by hypothalamic damage. Clinical endocrinology. 2017;87(4):359-66.
242. Jarfelt M, Lannering B, Bosaeus I, Johannsson G, Bjarnason R. Body composition in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies. 2005;153(1):81-9.
243. Samaan NA, Vieto R, Schultz PN, Maor M, Meoz RT, Sampiere VA, et al. Hypothalamic, pituitary and thyroid dysfunction after radiotherapy to the head and neck. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1982;8(11):1857-67.
244. Littley MD, Shalet SM, Beardwell CG, Ahmed SR, Applegate G, Sutton ML. Hypopituitarism following external radiotherapy for pituitary tumours in adults. The Quarterly journal of medicine. 1989;70(262):145-60.
245. Livesey EA, Hindmarsh PC, Brook CG, Whitton AC, Bloom HJ, Tobias JS, et al. Endocrine disorders following treatment of childhood brain tumours. British journal of cancer. 1990;61(4):622-5.
246. Darzy KH, Aimaretti G, Wieringa G, Gattamaneni HR, Ghigo E, Shalet SM. The usefulness of the combined growth hormone (GH)-releasing hormone and arginine stimulation test in the diagnosis of radiation-induced GH deficiency is dependent on the post-irradiation time interval. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2003;88(1):95-102.
247. Follin C, Link K, Wiebe T, Moell C, Bjork J, Erfurth EM. Prolactin insufficiency but normal thyroid hormone levels after cranial radiotherapy in long-term survivors of childhood leukaemia. Clinical endocrinology. 2013;79(1):71-8.
248. Brooke RJ, Im C, Wilson CL, Krasin MJ, Liu Q, Li Z, et al. A High-risk Haplotype for Premature Menopause in Childhood Cancer Survivors Exposed to Gonadotoxic Therapy. Journal of the National Cancer Institute. 2018.
249. Chemaitilly W, Li Z, Krasin MJ, Brooke RJ, Wilson CL, Green DM, et al. Premature Ovarian Insufficiency in Childhood Cancer Survivors: A Report From the St. Jude Lifetime Cohort. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2017;102(7):2242-50.
250. Green DM, Kawashima T, Stovall M, Leisenring W, Sklar CA, Mertens AC, et al. Fertility of female survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2009;27(16):2677-85.
251. Lo Presti A, Ruvolo G, Gancitano RA, Cittadini E. Ovarian function following radiation and chemotherapy for cancer. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 2004;113 Suppl 1:S33-40.

Remissversion

252. Barton SE, Najita JS, Ginsburg ES, Leisenring WM, Stovall M, Weathers RE, et al. Infertility, infertility treatment, and achievement of pregnancy in female survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. The Lancet Oncology. 2013;14(9):873-81.
253. Lind T, Holte J, Olofsson JI, Hadziosmanovic N, Gudmundsson J, Nedstrand E, et al. Reduced live-birth rates after IVF/ICSI in women with previous unilateral oophorectomy: results of a multicentre cohort study. Human reproduction. 2018;33(2):238-47.
254. Thomas-Teinturier C, El Fayech C, Oberlin O, Pacquement H, Haddy N, Labbe M, et al. Age at menopause and its influencing factors in a cohort of survivors of childhood cancer: earlier but rarely premature. Human reproduction. 2013;28(2):488-95.
255. Morgan S, Anderson RA, Gourley C, Wallace WH, Spears N. How do chemotherapeutic agents damage the ovary? Human reproduction update. 2012;18(5):525-35.
256. Mulder RL, Font-Gonzalez A, van Dulmen-den Broeder E, Quinn GP, Ginsberg JP, Loeffen EAH, et al. Communication and ethical considerations for fertility preservation for patients with childhood, adolescent, and young adult cancer: recommendations from the PanCareLIFE Consortium and the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. The Lancet Oncology. 2021;22(2):e68-e80.
257. van Dorp W, Mulder RL, Kremer LC, Hudson MM, van den Heuvel-Eibrink MM, van den Berg MH, 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. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2016;34(28):3440-50.
258. Rodriguez-Wallberg KA, Oktay K. Fertility preservation medicine: options for young adults and children with cancer. Journal of pediatric hematology/oncology. 2010;32(5):390-6.
259. Steiner AZ. Clinical implications of ovarian reserve testing. Obstetrical & gynecological survey. 2009;64(2):120-8.
260. Wallace WH, Smith AG, Kelsey TW, Edgar AE, Anderson RA. Fertility preservation for girls and young women with cancer: population-based validation of criteria for ovarian tissue cryopreservation. The Lancet Oncology. 2014;15(10):1129-36.
261. Brougham MF, Crofton PM, Johnson EJ, Evans N, Anderson RA, Wallace WH. Anti-Mullerian hormone is a marker of gonadotoxicity in pre- and postpubertal girls treated for cancer: a prospective study. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2012;97(6):2059-67.
262. Galusca B, Jeandel L, Germain N, Alexandre D, Leprince J, Anouar Y, et al. Orexigenic neuropeptide 26RFa: new evidence for an adaptive profile of appetite regulation in anorexia nervosa. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2012;97(6):2012-8.
263. Hagen CP, Aksglaede L, Sorensen K, Main KM, Boas M, Cleemann L, et al. Serum levels of anti-Mullerian hormone as a marker of ovarian function in 926 healthy females from birth to adulthood and in 172 Turner syndrome patients. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2010;95(11):5003-10.
264. Nordic Network for Gonadal Preservation after Cancer Treatment. Recommendations on Fertility preservation for girls and young women with childhood cancer; 4th meeting of the t in Children and Young Adults, Helsinki 2nd November, 2011.

REMISSVERSION

265. Sveriges Kommuner och Landsting. Nationell vävnadsdokumentation. Åtgärder för att bevara reproduktionsförmågan hos unga – främjande av likvärdig vård av unga som riskerar behandlingsorsakad infertilitet.: SKL; [Available from: https://vavnad.se/organ/dokument/.
266. Kallen B, Finnstrom O, Lindam A, Nilsson E, Nygren KG, Otterblad PO. Congenital malformations in infants born after in vitro fertilization in Sweden. Birth defects research Part A, Clinical and molecular teratology. 2010;88(3):137-43.
267. Davies MJ, Moore VM, Willson KJ, Van Essen P, Priest K, Scott H, et al. Reproductive technologies and the risk of birth defects. The New England journal of medicine. 2012;366(19):1803-13.
268. Mulder RL, Font-Gonzalez A, Hudson MM, van Santen HM, Loeffen EAH, Burns KC, et al. Fertility preservation for female patients with childhood, adolescent, and young adult cancer: recommendations from the PanCareLIFE Consortium and the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. The Lancet Oncology. 2021;22(2):e45-e56.
269. Isaksson S, Bogefors K, Stahl O, Eberhard J, Giwercman YL, Leijonhufvud I, et al. High risk of hypogonadism in young male cancer survivors. Clinical endocrinology. 2018;88(3):432-41.
270. Skinner R, Mulder RL, Kremer LC, Hudson MM, Constine LS, Bardi E, 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. The Lancet Oncology. 2017;18(2):e75-e90.
271. World Health Organization. Sexual and Reproductive Health and Research2010.
272. Lopez Andreu JA, Fernandez PJ, Ferris i Tortajada J, Navarro I, Rodriguez-Ineba A, Antonio P, et al. Persistent altered spermatogenesis in long-term childhood cancer survivors. Pediatric hematology and oncology. 2000;17(1):21-30.
273. van Beek RD, Smit M, van den Heuvel-Eibrink MM, de Jong FH, Hakvoort-Cammel FG, van den Bos C, et al. Inhibin B is superior to FSH as a serum marker for spermatogenesis in men treated for Hodgkin's lymphoma with chemotherapy during childhood. Human reproduction. 2007;22(12):3215-22.
274. Chemaitilly W, Liu Q, van Iersel L, Ness KK, Li Z, Wilson CL, et al. Leydig Cell Function in Male Survivors of Childhood Cancer: A Report From the St Jude Lifetime Cohort Study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2019;37(32):3018-31.
275. Stahl O, Boyd HA, Giwercman A, Lindholm M, Jensen A, Kjaer SK, et al. Risk of birth abnormalities in the offspring of men with a history of cancer: a cohort study using Danish and Swedish national registries. Journal of the National Cancer Institute. 2011;103(5):398-406.
276. Hagenäs I, Jørgensen N, Rechnitzer C, Sommer P, Holm M, Schmiegelow K, et al. Clinical and biochemical correlates of successful semen collection for cryopreservation from 12-18-year-old patients: a single-center study of 86 adolescents. Human reproduction. 2010;25(8):2031-8.
277. Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S. Andrology [Elektronisk resurs] Male Reproductive Health and Dysfunction. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010.
278. Green DM, Nolan VG, Goodman PJ, Whitton JA, Srivastava D, Leisenring WM, et al. The cyclophosphamide equivalent dose as an approach for quantifying alkylating agent

Remissversion

exposure: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. Pediatric blood & cancer. 2014;61(1):53-67.
279. Spunt SL, Sweeney TA, Hudson MM, Billups CA, Krasin MJ, Hester AL. Late effects of pelvic rhabdomyosarcoma and its treatment in female survivors. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2005;23(28):7143-51.
280. Flamant F, Gerbaulet A, Nihoul-Fekete C, Valteau-Couanet D, Chassagne D, Lemerle J. Long-term sequelae of conservative treatment by surgery, brachytherapy, and chemotherapy for vulval and vaginal rhabdomyosarcoma in children. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1990;8(11):1847-53.
281. Piver MS, Rose PG. Long-term follow-up and complications of infants with vulvovaginal embryonal rhabdomyosarcoma treated with surgery, radiation therapy, and chemotherapy. Obstetrics and gynecology. 1988;71(3 Pt 2):435-7.
282. Raney B, Jr., Heyn R, Hays DM, Tefft M, Newton WA, Jr., Wharam M, et al. Sequelae of treatment in 109 patients followed for 5 to 15 years after diagnosis of sarcoma of the bladder and prostate. A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Committee. Cancer. 1993;71(7):2387-94.
283. Brand AH, Bull CA, Cakir B. Vaginal stenosis in patients treated with radiotherapy for carcinoma of the cervix. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2006;16(1):288-93.
284. Stinesen Kollberg K, Waldenstrom AC, Bergmark K, Dunberger G, Rossander A, Wilderang U, et al. Reduced vaginal elasticity, reduced lubrication, and deep and superficial dyspareunia in irradiated gynecological cancer survivors. Acta oncologica. 2015;54(5):772-9.
285. Munoz E, Fernandez I, Martinez M, Tocino A, Portela S, Pellicer A, et al. Oocyte donation outcome after oncological treatment in cancer survivors. Fertility and sterility. 2015;103(1):205-13.
286. Vernaeve V, Bodri D, Colodron M, Vidal R, Durban M, Coll O. Endometrial receptivity after oocyte donation in recipients with a history of chemotherapy and/or radiotherapy. Human reproduction. 2007;22(11):2863-7.
287. Signorello LB, Mulvihill JJ, Green DM, Munro HM, Stovall M, Weathers RE, et al. Stillbirth and neonatal death in relation to radiation exposure before conception: a retrospective cohort study. Lancet. 2010;376(9741):624-30.
288. Green DM, Peabody EM, Nan B, Peterson S, Kalapurakal JA, Breslow NE. Pregnancy outcome after treatment for Wilms tumor: a report from the National Wilms Tumor Study Group. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2002;20(10):2506-13.
289. Critchley HO, Wallace WH. Impact of cancer treatment on uterine function. Journal of the National Cancer Institute Monographs. 2005(34):64-8.
290. Winther JF, Boice JD, Jr., Svendsen AL, Frederiksen K, Stovall M, Olsen JH. Spontaneous abortion in a Danish population-based cohort of childhood cancer survivors. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2008;26(26):4340-6.
291. Wengenroth L, Rueegg CS, Michel G, Essig S, Ammann RA, Bergstraesser E, et al. Life partnerships in childhood cancer survivors, their siblings, and the general population. Pediatric blood & cancer. 2014;61(3):538-45.

Remissversion

292. Koch SV, Kejs AM, Engholm G, Moller H, Johansen C, Schmiegelow K. Marriage and divorce among childhood cancer survivors. Journal of pediatric hematology/oncology. 2011;33(7):500-5.
293. Ford JS, Kawashima T, Whitton J, Leisenring W, Laverdiere C, Stovall M, et al. Psychosexual functioning among adult female survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2014;32(28):3126-36.
294. Romerius P, Stahl O, Moell C, Relander T, Cavallin-Stahl E, Wiebe T, et al. Hypogonadism risk in men treated for childhood cancer. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2009;94(11):4180-6.
295. van Dijk EM, van Dulmen-den Broeder E, Kaspers GJ, van Dam EW, Braam KI, Huisman J. Psychosexual functioning of childhood cancer survivors. Psycho-oncology. 2008;17(5):506-11.
296. Zebrack BJ, Foley S, Wittmann D, Leonard M. Sexual functioning in young adult survivors of childhood cancer. Psycho-oncology. 2010;19(8):814-22.
297. Puukko LR, Hirvonen E, Aalberg V, Hovi L, Rautonen J, Siimes MA. Sexuality of young women surviving leukaemia. Archives of disease in childhood. 1997;76(3):197-202.
298. Sundberg KK, Lampic C, Arvidson J, Helstrom L, Wettergren L. Sexual function and experience among long-term survivors of childhood cancer. European journal of cancer. 2011;47(3):397-403.
299. Nicholson HS, Blask AN, Markle BM, Reaman GH, Byrne J. Uterine anomalies in Wilms' tumor survivors. Cancer. 1996;78(4):887-91.
300. Byrne J, Mulvihill JJ, Connelly RR, Austin DA, Holmes GE, Holmes FF, et al. Reproductive problems and birth defects in survivors of Wilms' tumor and their relatives. Medical and pediatric oncology. 1988;16(4):233-40.
301. Byrne J, Nicholson HS. Excess risk for Mullerian duct anomalies in girls with Wilms tumor. Medical and pediatric oncology. 2002;38(4):258-9.
302. Shanis D, Merideth M, Pulanic TK, Savani BN, Battiwalla M, Stratton P. Female long-term survivors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: evaluation and management. Seminars in hematology. 2012;49(1):83-93.
303. Smith Knutsson E, Bjork Y, Broman AK, Helstrom L, Levin Jakobsen AM, Nilsson O, et al. Genital chronic graft-versus-host disease in females: a cross-sectional study. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2014;20(6):806-11.
304. Mueller SM, Haeusermann P, Rovo A, Halter JP, Passweg J, Itin P, et al. Genital chronic GVHD in men after hematopoietic stem cell transplantation: a single-center cross-sectional analysis of 155 patients. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2013;19(11):1574-80.
305. World Health O. Adolescent friendly health services : an agenda for change. Geneva: World Health Organization; 2003.
306. Bober SL, Zhou ES, Chen B, Manley PE, Kenney LB, Recklitis CJ. Sexual function in childhood cancer survivors: a report from Project REACH. The journal of sexual medicine. 2013;10(8):2084-93.
307. Organization WH. Adolescent friendly services. An agenda for change. Tillgänlig https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67923/WHO_FCH_CAH_02.14.pdf;jsessionid=1B0C00D70863669D78E2F0C6F6D91E2D?sequence=1. 2020.
308. Armstrong GT, Chow EJ, Sklar CA. Alterations in pubertal timing following therapy for childhood malignancies. Endocrine development. 2009;15:25-39.

Remissversion

309. Ritenour CW, Seidel KD, Leisenring W, Mertens AC, Wasilewski-Masker K, Shnorhavorian M, et al. Erectile Dysfunction in Male Survivors of Childhood Cancer-A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. The journal of sexual medicine. 2016;13(6):945-54.
310. de Vathaire F, El-Fayech C, Ben Ayed FF, Haddy N, Guibout C, Winter D, et al. Radiation dose to the pancreas and risk of diabetes mellitus in childhood cancer survivors: a retrospective cohort study. The Lancet Oncology. 2012;13(10):1002-10.
311. Smith WA, Li C, Nottage KA, Mulrooney DA, Armstrong GT, Lanctot JQ, et al. Lifestyle and metabolic syndrome in adult survivors of childhood cancer: a report from the St. Jude Lifetime Cohort Study. Cancer. 2014;120(17):2742-50.
312. Tonorezos ES, Robien K, Eshelman-Kent D, Moskowitz CS, Church TS, Ross R, et al. Contribution of diet and physical activity to metabolic parameters among survivors of childhood leukemia. Cancer causes & control : CCC. 2013;24(2):313-21.
313. van Waas M, Neggers SJ, Uitterlinden AG, Blijdorp K, van der Geest IM, Pieters R, et al. Treatment factors rather than genetic variation determine metabolic syndrome in childhood cancer survivors. European journal of cancer. 2013;49(3):668-75.
314. Ness KK, Hudson MM, Ginsberg JP, Nagarajan R, Kaste SC, Marina N, et al. Physical performance limitations in the Childhood Cancer Survivor Study cohort. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2009;27(14):2382-9.
315. Wei C, Unsworth R, Davis N, Cox R, Bradley K, Stevens M, et al. Survivors of childhood leukaemia treated with haematopoietic stem cell transplantation and total body irradiation should undergo screening for diabetes by oral glucose tolerance tests. Diabet Med. 2016;33(10):1347-51.
316. Ortega FB, Ruiz JR, Vicente-Rodriguez G, Sjostrom M. Central adiposity in 9- and 15-year-old Swedish children from the European Youth Heart Study. International journal of pediatric obesity : IJPO : an official journal of the International Association for the Study of Obesity. 2008;3(4):212-6.
317. Nagy P, Kovacs E, Moreno LA, Veidebaum T, Tornaritis M, Kourides Y, et al. Percentile reference values for anthropometric body composition indices in European children from the IDEFICS study. International journal of obesity. 2014;38 Suppl 2:S15-25.
318. Friedman DN, Tonorezos ES, Cohen P. Diabetes and Metabolic Syndrome in Survivors of Childhood Cancer. Horm Res Paediatr. 2019;91(2):118-27.
319. Meacham LR, Chow EJ, Ness KK, Kamdar KY, Chen Y, Yasui Y, et al. Cardiovascular risk factors in adult survivors of pediatric cancer--a report from the childhood cancer survivor study. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2010;19(1):170-81.
320. Neville KA, Cohn RJ, Steinbeck KS, Johnston K, Walker JL. Hyperinsulinemia, impaired glucose tolerance, and diabetes mellitus in survivors of childhood cancer: prevalence and risk factors. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2006;91(11):4401-7.
321. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Yasui Y, Fears T, Stovall M, et al. Obesity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2003;21(7):1359-65.
322. Pluimakers VG, van Waas M, Neggers S, van den Heuvel-Eibrink MM. Metabolic syndrome as cardiovascular risk factor in childhood cancer survivors. Critical reviews in oncology/hematology. 2019;133:129-41.

Remissversion

323. Steinberger J, Sinaiko AR, Kelly AS, Leisenring WM, Steffen LM, Goodman P, et al. Cardiovascular risk and insulin resistance in childhood cancer survivors. The Journal of pediatrics. 2012;160(3):494-9.
324. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. Lancet. 2005;365(9468):1415-28.
325. Armstrong GT, Oeffinger KC, Chen Y, Kawashima T, Yasui Y, Leisenring W, et al. Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2013;31(29):3673-80.
326. Gurney JG, Ness KK, Sibley SD, O'Leary M, Dengel DR, Lee JM, et al. Metabolic syndrome and growth hormone deficiency in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. Cancer. 2006;107(6):1303-12.
327. Oudin C, Simeoni MC, Sirvent N, Contet A, Begu-Le Coroller A, Bordigoni P, et al. Prevalence and risk factors of the metabolic syndrome in adult survivors of childhood leukemia. Blood. 2011;117(17):4442-8.
328. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. Pediatric diabetes. 2007;8(5):299-306.
329. Furst CJ, Lundell M, Ahlback SO, Holm LE. Breast hypoplasia following irradiation of the female breast in infancy and early childhood. Acta oncologica. 1989;28(4):519-23.
330. Inskip PD, Robison LL, Stovall M, Smith SA, Hammond S, Mertens AC, et al. Radiation dose and breast cancer risk in the childhood cancer survivor study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2009;27(24):3901-7.
331. Henderson TO, Amsterdam A, Bhatia S, Hudson MM, Meadows AT, Neglia JP, et al. Systematic review: surveillance for breast cancer in women treated with chest radiation for childhood, adolescent, or young adult cancer. Annals of internal medicine. 2010;152(7):444-55; W144-54.
332. Gabriel A, Maxwell GP. Prepectoral Breast Reconstruction in Challenging Patients. Plastic and reconstructive surgery. 2017;140(6S Prepectoral Breast Reconstruction):14s-21s.
333. Hansson E, Freccero C. [Female breast deviations]. Lakartidningen. 2012;109(6):282-6.
334. Greydanus DE, Parks DS, Farrell EG. Breast disorders in children and adolescents. Pediatric clinics of North America. 1989;36(3):601-38.
335. Arca MJ, Caniano DA. Breast disorders in the adolescent patient. Adolescent medicine clinics. 2004;15(3):473-85.
336. Schellong G, Riepenhausen M, Ehlert K, Bramswig J, Dorffel W, German Working Group on the Long-Term Sequelae of Hodgkin's D, et al. Breast cancer in young women after treatment for Hodgkin's disease during childhood or adolescence--an observational study with up to 33-year follow-up. Deutsches Arzteblatt international. 2014;111(1-2):3-9.
337. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2007;25(11):1329-33.
338. Yasui Y, Liu Y, Neglia JP, Friedman DL, Bhatia S, Meadows AT, et al. A methodological issue in the analysis of second-primary cancer incidence in long-term survivors of childhood cancers. American journal of epidemiology. 2003;158(11):1108-13.
339. Elkin EB, Klem ML, Gonzales AM, Ishill NM, Hodgson D, Ng AK, et al. Characteristics and outcomes of breast cancer in women with and without a history of radiation for

Remissversion

Hodgkin's lymphoma: a multi-institutional, matched cohort study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2011;29(18):2466-73.
340. Sanna G, Lorizzo K, Rotmensz N, Bagnardi V, Cinieri S, Colleoni M, et al. Breast cancer in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma survivors. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2007;18(2):288-92.
341. Carney PA, Miglioretti DL, Yankaskas BC, Kerlikowske K, Rosenberg R, Rutter CM, et al. Individual and combined effects of age, breast density, and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mammography. Annals of internal medicine. 2003;138(3):168-75.
342. Zervoudis S, Iatrakis G, Tomara E, Bothou A, Papadopoulos G, Tsakiris G. Main controversies in breast cancer. World journal of clinical oncology. 2014;5(3):359-73.
343. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, Decker T, Federico M, Gilbert FJ, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. European journal of cancer. 2010;46(8):1296-316.
344. Mulder RL, Kremer LC, Hudson MM, Bhatia S, Landier W, Levitt G, et al. Recommendations for breast cancer surveillance for female survivors of childhood, adolescent, and young adult cancer given chest radiation: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. The Lancet Oncology. 2013;14(13):e621-9.
345. Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, Boetes C. Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. European radiology. 2008;18(7):1307-18.
346. Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC, Morakkabati-Spitz N, Wardelmann E, Fimmers R, et al. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2005;23(33):8469-76.
347. Morris EA, Liberman L, Ballon DJ, Robson M, Abramson AF, Heerdt A, et al. MRI of occult breast carcinoma in a high-risk population. AJR American journal of roentgenology. 2003;181(3):619-26.
348. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. CA: a cancer journal for clinicians. 2007;57(2):75-89.
349. Bolling T, Willich N, Ernst I. Late effects of abdominal irradiation in children: a review of the literature. Anticancer research. 2010;30(1):227-31.
350. Dorr W, Kallfels S, Herrmann T. Late bone and soft tissue sequelae of childhood radiotherapy. Relevance of treatment age and radiation dose in 146 children treated between 1970 and 1997. Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al]. 2013;189(7):529-34.
351. Pacheco R, Stock H. Effects of radiation on bone. Current osteoporosis reports. 2013;11(4):299-304.
352. Strenger V, Lackner H, Mayer R, Sminia P, Sovinz P, Mokry M, et al. Incidence and clinical course of radionecrosis in children with brain tumors. A 20-year longitudinal observational study. Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al]. 2013;189(9):759-64.
353. Raney RB, Asmar L, Vassilopoulou-Sellin R, Klein MJ, Donaldson SS, Green J, et al. Late complications of therapy in 213 children with localized, nonorbital soft-tissue sarcoma of the head and neck: A descriptive report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies

Remissversion

(IRS)-II and - III. IRS Group of the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. Medical and pediatric oncology. 1999;33(4):362-71.
354. Siebler T, Shalet SM, Robson H. Effects of chemotherapy on bone metabolism and skeletal growth. Hormone research. 2002;58 Suppl 1:80-5.
355. Mandel K, Atkinson S, Barr RD, Pencharz P. Skeletal morbidity in childhood acute lymphoblastic leukemia. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2004;22(7):1215-21.
356. Fan C, Foster BK, Wallace WH, Xian CJ. Pathobiology and prevention of cancer chemotherapy-induced bone growth arrest, bone loss, and osteonecrosis. Current molecular medicine. 2011;11(2):140-51.
357. van der Sluis IM, van den Heuvel-Eibrink MM. Osteoporosis in children with cancer. Pediatric blood & cancer. 2008;50(2 Suppl):474-8; discussion 86.
358. van der Sluis IM, van den Heuvel-Eibrink MM, Hählen K, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SM. Altered bone mineral density and body composition, and increased fracture risk in childhood acute lymphoblastic leukemia. The Journal of pediatrics. 2002;141(2):204-10.
359. Kunstreich M, Kummer S, Laws HJ, Borkhardt A, Kuhlen M. Osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 2016;101(11):1295-305.
360. Vora et al. Incidence and outcome of osteonecrosis in children and young adults with acute lymphoblastic leukaemia treated on a dexamethasone containing protocol: Results of the Medical Research Council UK trial ALL . Blood 2008 112:abstr 910. 2003.
361. Mattano LA, Jr., Sather HN, Trigg ME, Nachman JB. Osteonecrosis as a complication of treating acute lymphoblastic leukemia in children: a report from the Children's Cancer Group. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2000;18(18):3262-72.
362. Te Winkel ML, Pieters R, Wind EJ, Bessems JH, van den Heuvel-Eibrink MM. Management and treatment of osteonecrosis in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 2014;99(3):430-6.
363. Niinimäki TT, Ohtonen P, Harila-Saari AH, Niinimäki RA. Young patients with hematologic and lymphatic malignancies have an increased risk of hip and knee arthroplasty. Acta oncologica. 2016;55(5):567-71.
364. Klein GL. THE EFFECT OF GLUCOCORTICOIDS ON BONE AND MUSCLE. Osteoporos Sarcopenia. 2015;1(1):39-45.
365. Kuhlen M, Kunstreich M, Niinimäki R, Dunstheimer D, Lawitschka A, Bardi E, et al. Guidance to Bone Morbidity in Children and Adolescents Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2020;26(2):e27-e37.
366. Le Meignen M, Auquier P, Barlogis V, Sirvent N, Contet A, Simeoni MC, et al. Bone mineral density in adult survivors of childhood acute leukemia: impact of hematopoietic stem cell transplantation and other treatment modalities. Blood. 2011;118(6):1481-9.
367. Inamoto Y, Pidala J, Chai X, Kurland BF, Weisdorf D, Flowers ME, et al. Assessment of joint and fascia manifestations in chronic graft-versus-host disease. Arthritis & rheumatology. 2014;66(4):1044-52.
368. Högler W, Shaw N. Childhood growth hormone deficiency, bone density, structures and fractures: scrutinizing the evidence. Clinical endocrinology. 2010;72(3):281-9.

Remiss version

369. Vassilopoulou-Sellin R, Brosnan P, Delpassand A, Zietz H, Klein MJ, Jaffe N. Osteopenia in young adult survivors of childhood cancer. Medical and pediatric oncology. 1999;32(4):272-8.
370. van Atteveld JE, Pluijm SMF, Ness KK, Hudson MM, Chemaitilly W, Kaste SC, et al. Prediction of Low and Very Low Bone Mineral Density Among Adult Survivors of Childhood Cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2019;37(25):2217-25.
371. Niinimaki T, Niinimaki J, Halonen J, Hanninen P, Harila-Saari A, Niinimaki R. The classification of osteonecrosis in patients with cancer: validation of a new radiological classification system. Clinical radiology. 2015;70(12):1439-44.
372. Paulino AC. Late effects of radiotherapy for pediatric extremity sarcomas. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2004;60(1):265-74.
373. Allam KA, Lim AA, Elsherbiny A, Bradley JP, Kawamoto HK. Radiation-induced craniofacial deformities: a new classification and management algorithm. Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS. 2013;66(8):1088-95.
374. Green A, Whiteman D, Frost C, Battistutta D. Sun exposure, skin cancers and related skin conditions. Journal of epidemiology / Japan Epidemiological Association. 1999;9(6 Suppl):S7-13.
375. Armstrong GT, Liu W, Leisenring W, Yasui Y, Hammond S, Bhatia S, et al. Occurrence of multiple subsequent neoplasms in long-term survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2011;29(22):3056-64.
376. Teepen JC, Kok JL, Kremer LC, Tissing WJE, van den Heuvel-Eibrink MM, Loonen JJ, et al. Long-Term Risk of Skin Cancer Among Childhood Cancer Survivors: A DCOG-LATER Cohort Study. Journal of the National Cancer Institute. 2019;111(8):845-53.
377. Turcotte LM, Liu Q, Yasui Y, Arnold MA, Hammond S, Howell RM, et al. Temporal Trends in Treatment and Subsequent Neoplasm Risk Among 5-Year Survivors of Childhood Cancer, 1970-2015. Jama. 2017;317(8):814-24.
378. Thorsness SL, Freites-Martinez A, Marchetti MA, Navarrete-Dechent C, Lacouture ME, Tonorezos ES. Nonmelanoma Skin Cancer in Childhood and Young Adult Cancer Survivors Previously Treated With Radiotherapy. J Natl Compr Canc Netw. 2019;17(3):237-43.
379. Watt TC, Inskip PD, Stratton K, Smith SA, Kry SF, Sigurdson AJ, et al. Radiation-related risk of basal cell carcinoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. Journal of the National Cancer Institute. 2012;104(16):1240-50.
380. Schwartz JL, Kopecky KJ, Mathes RW, Leisenring WM, Friedman DL, Deeg HJ. Basal cell skin cancer after total-body irradiation and hematopoietic cell transplantation. Radiation research. 2009;171(2):155-63.
381. Kinahan KE, Sharp LK, Seidel K, Leisenring W, Didwania A, Lacouture ME, et al. Scarring, disfigurement, and quality of life in long-term survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2012;30(20):2466-74.
382. Turcotte LM, Liu Q, Yasui Y, Henderson TO, Gibson TM, Leisenring W, et al. Chemotherapy and Risk of Subsequent Malignant Neoplasms in the Childhood Cancer Survivor Study Cohort. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2019;37(34):3310-9.

Remissversion

383. Wood ME, Vogel V, Ng A, Foxhall L, Goodwin P, Travis LB. Second malignant neoplasms: assessment and strategies for risk reduction. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2012;30(30):3734-45.
384. Zattra E, Fortina AB, Bordignon M, Piaserico S, Alaibac M. Immunosuppression and melanocyte proliferation. Melanoma research. 2009;19(2):63-8.
385. Lawenda BD, Gagne HM, Gierga DP, Niemierko A, Wong WM, Tarbell NJ, et al. Permanent alopecia after cranial irradiation: dose-response relationship. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2004;60(3):879-87.
386. Changal KH, Raina H, Changal QH, Raina M. Bleomycin-induced Flagellate Erythema: A Rare and Unique Drug Rash. The West Indian medical journal. 2014;63(7).
387. Leisenring W, Friedman DL, Flowers ME, Schwartz JL, Deeg HJ. Nonmelanoma skin and mucosal cancers after hematopoietic cell transplantation. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2006;24(7):1119-26.
388. Flowers ME, Martin PJ. How we treat chronic graft-versus-host disease. Blood. 2015;125(4):606-15.
389. Goddard DS, Horn BN, McCalmont TH, Cordoro KM. Clinical update on graft-versus-host disease in children. Semin Cutan Med Surg. 2010;29(2):92-105.
390. Strong Rodrigues K, Oliveira-Ribeiro C, de Abreu Fiuza Gomes S, Knobler R. Cutaneous Graft-Versus-Host Disease: Diagnosis and Treatment. Am J Clin Dermatol. 2018;19(1):33-50.
391. Brown SJ, Jackson GH, Reynolds NJ, Lawrence CM. Chronic cutaneous graft-versus-host disease associated with multiple cutaneous squamous cell carcinomas. Clin Exp Dermatol. 2006;31(3):472-3.
392. Demarosi F, Soligo D, Lodi G, Moneghini L, Sardella A, Carrassi A. Squamous cell carcinoma of the oral cavity associated with graft versus host disease: report of a case and review of the literature. Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics. 2005;100(1):63-9.
393. Curtis RE, Metayer C, Rizzo JD, Socie G, Sobocinski KA, Flowers ME, et al. Impact of chronic GVHD therapy on the development of squamous-cell cancers after hematopoietic stem-cell transplantation: an international case-control study. Blood. 2005;105(10):3802-11.
394. Geller AC, Keske RR, Haneuse S, Davine JA, Emmons KM, Daniel CL, et al. Skin Cancer Early Detection Practices among Adult Survivors of Childhood Cancer Treated with Radiation. J Invest Dermatol. 2019;139(9):1898-905.e2.
395. Inamoto Y, Shah NN, Savani BN, Shaw BE, Abraham AA, Ahmed IA, et al. Secondary solid cancer screening following hematopoietic cell transplantation. Bone marrow transplantation. 2015.
396. Novartis. Hudkontroll efter transplantation. 2013.
397. Krynitz B, Edgren G, Lindelof B, Baecklund E, Brattstrom C, Wilczek H, et al. Risk of skin cancer and other malignancies in kidney, liver, heart and lung transplant recipients 1970 to 2008--a Swedish population-based study. International journal of cancer Journal international du cancer. 2013;132(6):1429-38.
398. Friedman DL, Whitton J, Leisenring W, Mertens AC, Hammond S, Stovall M, et al. Subsequent neoplasms in 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. Journal of the National Cancer Institute. 2010;102(14):1083-95.
399. Pappo AS, Armstrong GT, Liu W, Srivastava DK, McDonald A, Leisenring WM, et al. Melanoma as a subsequent neoplasm in adult survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. Pediatric blood & cancer. 2013;60(3):461-6.

Remissversion

400. Braam KI, Overbeek A, Kaspers GJ, Ronckers CM, Schouten-van Meeteren AY, Van Dulmen-Den Broeder E, et al. Malignant melanoma as second malignant neoplasm in long-term childhood cancer survivors: a systematic review. Pediatric blood & cancer. 2012;58(5):665-74.
401. Teepen JC, van Leeuwen FE, Tissing WJ, van Dulmen-den Broeder E, van den Heuvel-Eibrink MM, van der Pal HJ, et al. Long-Term Risk of Subsequent Malignant Neoplasms After Treatment of Childhood Cancer in the DCOG LATER Study Cohort: Role of Chemotherapy. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2017;35(20):2288-98.
402. Brodin NP, Munck Af Rosenschold P, Aznar MC, Kiil-Berthelsen A, Vogelius IR, Nilsson P, et al. Radiobiological risk estimates of adverse events and secondary cancer for proton and photon radiation therapy of pediatric medulloblastoma. Acta oncologica. 2011;50(6):806-16.
403. Taj MM, Hadzic N, Height SE, Wotherspoon A, Burke M, Hobson R, et al. Long-term outcome for immune suppression and immune related lymphoproliferative disorder: prospective data from the United Kingdom Children's Leukaemia and Cancer Group registry 1994-2004. Leukemia & lymphoma. 2012;53(5):842-8.
404. Malkin D, Nichols KE, Zelley K, Schiffman JD. Predisposition to pediatric and hematologic cancers: a moving target. American Society of Clinical Oncology educational book American Society of Clinical Oncology Meeting. 2014:e44-55.
405. Mulder RL, Hudson MM, Bhatia S, Landier W, Levitt G, Constine LS, et al. Updated Breast Cancer Surveillance Recommendations for Female Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer From the International Guideline Harmonization Group. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2020;38(35):4194-207.
406. Clement SC, Kremer LCM, Verburg FA, Simmons JH, Goldfarb M, Peeters RP, 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 treatment reviews. 2018;63:28-39.
407. Taylor AJ, Little MP, Winter DL, Sugden E, Ellison DW, Stiller CA, et al. Population-based risks of CNS tumors in survivors of childhood cancer: the British Childhood Cancer Survivor Study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2010;28(36):5287-93.
408. Fidler MM, Reulen RC, Winter DL, Allodji RS, Bagnasco F, Bardi E, et al. Risk of Subsequent Bone Cancers Among 69 460 Five-Year Survivors of Childhood and Adolescent Cancer in Europe. Journal of the National Cancer Institute. 2018;110(2).
409. Bright CJ, Hawkins MM, Winter DL, Alessi D, Allodji RS, Bagnasco F, et al. Risk of Soft-Tissue Sarcoma Among 69 460 Five-Year Survivors of Childhood Cancer in Europe. Journal of the National Cancer Institute. 2018;110(6):649-60.
410. Reulen RC, Wong KF, Bright CJ, Winter DL, Alessi D, Allodji RM, et al. Risk of digestive cancers in a cohort of 69 460 five-year survivors of childhood cancer in Europe: the PanCareSurFup study. Gut. 2020.
411. group Co. Survivorshipguidelines,2018.
412. gynekologi SFfoo. Riktlinjer för för gynekologi 2018 [
413. Allodji RS, Hawkins MM, Bright CJ, Fidler-Benaoudia MM, Winter DL, Alessi D, et al. Risk of subsequent primary leukaemias among 69,460 five-year survivors of childhood

Remiss version

cancer diagnosed from 1940 to 2008 in Europe: A cohort study within PanCareSurFup. European journal of cancer. 2019;117:71-83.
414. Olsen JH, Moller T, Anderson H, Langmark F, Sankila R, Tryggvadottir L, et al. Lifelong cancer incidence in 47,697 patients treated for childhood cancer in the Nordic countries. Journal of the National Cancer Institute. 2009;101(11):806-13.
415. Cardous-Ubbink MC, Heinen RC, Bakker PJ, van den Berg H, Oldenburger F, Caron HN, et al. Risk of second malignancies in long-term survivors of childhood cancer. European journal of cancer. 2007;43(2):351-62.
416. Neglia JP, Friedman DL, Yasui Y, Mertens AC, Hammond S, Stovall M, et al. Second malignant neoplasms in five-year survivors of childhood cancer: childhood cancer survivor study. Journal of the National Cancer Institute. 2001;93(8):618-29.
417. Reulen RC, Frobisher C, Winter DL, Kelly J, Lancashire ER, Stiller CA, et al. Long-term risks of subsequent primary neoplasms among survivors of childhood cancer. Jama. 2011;305(22):2311-9.
418. Turcotte LM, Whitton JA, Friedman DL, Hammond S, Armstrong GT, Leisenring W, et al. Risk of Subsequent Neoplasms During the Fifth and Sixth Decades of Life in the Childhood Cancer Survivor Study Cohort. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2015;33(31):3568-75.
419. Martinsson U, Kristensen, I., Svärd, A-M., Nilsson, K., Wickart-Johansson, G., Agrup, M., Haugen Cange, H., Belfrage, K., Lindh, J. Grade 3 and 4 Acute and Late Side Effects after Radiotherapy – Data from the Swedish RADTOX registry. Abstract ESLCCC Amsterdam 2014. 2014.
420. Kremer LC, Mulder RL, Oeffinger KC, Bhatia S, Landier W, Levitt G, et al. 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. Pediatric blood & cancer. 2013;60(4):543-9.
421. Christen S, Roser K, Mulder RL, Ilic A, Lie HC, Loonen JJ, et al. Recommendations for the surveillance of cancer-related fatigue in childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. Journal of cancer survivorship : research and practice. 2020;14(6):923-38.
422. Hjorth L, Arvidson J, Behrendtz M, Garwicz S, Jarfelt M, Lannering B, et al. [High survival after childhood cancer, sometimes at a high price]. Lakartidningen. 2010;107(42):2572-5.

Remiss version

KAPITEL 30

Internationella uppföljningsrekommendationer

Internationellt har frågan om långtidsuppföljning uppmärksammats under många år, och man har på flera ställen i världen nått längre när det gäller uppföljningsrekommendationer och organisation för denna patientgrupp.

I England finns sedan mitten av 1990-talet uppföljningsrekommendationer för personer som behandlats för barncancer. Man har inom National Health Service (NHS) upparbetat ett organisatoriskt system för långtidsuppföljning inom både barn- och vuxensjukvård. I Skottland har man tagit fram evidensbaserade uppföljningsrekommendationer vilka publicerades 2013. I Nordamerika publicerades de första uppföljningsrekommendationerna i början av 2000-talet, och de har sedan kontinuerligt uppdaterats av Children's Oncology Group (COG). Uppföljningsrekommendationer finns även i Nederländerna.

I Europa har European Network for Cancer Research in Children and Adolescents (ENCCA) och European Society for Paediatric Oncology (SIOPE) utarbetat en europeisk barncancerplan, i vilken ett av målen är att öka forskningen om sena komplikationer och livskvalitet efter behandling av cancer under barndomen och uppväxten. Dessutom arbetar PanCare, ett multidisciplinärt nätverk av medicinsk personal, överlevare och anhöriga från hela Europa, för optimal uppföljning efter cancer hos barn och ungdomar. PanCare har lett till två EU-projekt, PanCareSurFup och PanCareLife, som har fortsatt arbeta med uppföljningsrekommendationer. Sedan 2019 pågår ytterligare ett PanCare-lett projekt, PanCareFollowUp, som fortsatt att utveckla evidensbaserade riktlinjer tillsammans med the International Guideline Harmonization Group (IGHG) samt tagit fram egna pragmatiska riktlinjer för uppföljningar utan säker evidens. IGHG består av representanter för de europeiska och nordamerikanska grupperna och arbetar för att harmonisera uppföljningsrekommendationer [420]. Hittills finns, eller planeras, harmoniserade rekommendationer för kardiomyopati, sekundär bröstcancer, tyreoideacancer, manlig och kvinnlig gonadpåverkan, hörselpåverkan, uppföljning under graviditet [268, 421], fatigue och fertilitetsbevaring [96, 257, 270, 344, 406].

I december 2015 publicerades Psychosocial Standards of Care in Pediatric Oncology som beskriver och poängterar behovet av psykosocialt omhändertagande av patienter och närstående, under sjukdomstiden och uppföljningen.

Remissversion

KAPITEL 31

Förslag till fördjupning

Som fördjupning föreslås de internationella vårdprogram som refereras till i kapitel 30 Internationella uppföljningsrekommendationer [96, 257, 270, 344, 406], översiktsartiklar [2-5] och artikeln ”Hög överlevnad efter barncancer – ibland till ett högt pris” [422]. På hemsidan för International Guideline Harmonization Group (IGHG), www.ighg.org, beskrivs även vilka arbeten och publikationer som är planerade.

Remissversion

KAPITEL 32

Vårdprogramgrupp

32.1 Vårdprogramgruppens sammansättning

Den nationella arbetsgruppen består av två personer per regionalt cancercentrum som representerar barn- och vuxenonkologi samt en ordförande som utsetts av RCC i samverkan. Gruppen har eftersträvat multiprofessionalitet med representanter för de olika vårdnivåer som är engagerade i patientgruppen. Gruppen har inkluderatett stort antal adjungerade författare från olika medicinska specialiteter. Utöver detta har patientföreträdare deltagit.

32.1.1 Ordförande

Cecilia Petersen, med.dr, överläkare, Karolinska Universitetsjukhuset, RCC Stockholm/Gotland

32.1.2 Övrig vårdprogramsgrupp

Anna-Maja Svärd, överläkare, Norrlands universitetssjukhus, RCC Norr

Per-Erik Sandström, , överläkare, Norrlands universitetssjukhus, RCC Norr

Ulla Martinsson, med.dr, överläkare, Akademiska sjukhuset, RCC Mellansverige

Per Frisk, docent, överläkare, Akademiska sjukhuset, RCC Mellansverige

Stefan Söderhäll, med.dr, överläkare, Astrid Lindgrens barnsjukhus, RCC Stockholm/Gotland

Mikael Behrendtz, överläkare, Universitetssjukhuset i Linköping, RCC Sydöst

Måns Agrup, överläkare, Universitetssjukhuset i Linköping, RCC Sydöst

Thomas Björk Eriksson, docent, överläkare, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, RCC Väst

Lars Hjorth, docent, överläkare, Skånes universitetssjukhus, RCC Syd

Caroline Bogefors, med.dr, bitr. överläkare, Skånes universitetssjukhus, RCC Syd

Cecilia Follin, med.dr, leg. sjuksköterska, Skånes universitetssjukhus, RCC Syd

32.1.3 Adjungerade författare

Agneta Månsson Broberg, med.dr, överläkare, Karolinska Universitetssjukhuset

Alexander Giwercman, professor, överläkare, Skånes universitetssjukhus

Anders Wideskott, patientföreträdare

André Idegård, patientföreträdare

Ann Sörbo, med.dr, överläkare, Södra Älvsborgs sjukhus

Ann Thurin Kjellberg, docent, överläkare, Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Anna Börjesson, med.dr, överläkare, Skånes universitetssjukhus

Remissversion

Anna Hafström, docent, överläkare, Skånes universitetssjukhus
Anna Sällfors Holmqvist, docent, specialistläkare, Skånes universitetssjukhus
Annika Asketun, verksamhetsutvecklare, Regionalt cancercentrum sydöst
Annika Sjövall, docent, överläkare, Karolinska Universitetssjukhuset
Arja Harila-Saari, professor, överläkare, Uppsala universitet
Britt Eden Engström, docent, överläkare, Akademiska sjukhuset
Cecilia Langensköld, överläkare, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus
Charlotta All-Eriksson, med.dr, överläkare, St. Eriks sjukhus
Charlotte Höybye, docent, överläkare, Karolinska Universitetssjukhuset
Christina Jacobsson, leg. psykolog, BarnReHab Skåne
Christoffer Erstedt, läkare, Akademiska sjukhuset
Daniel Molin, docent, överläkare, Akademiska sjukhuset
Else Marie Rasmussen, med.lic., leg. sjuksköterska/sexolog, Skånes universitetssjukhus
Eva Marie Erfurth, professor, överläkare, Skånes universitetssjukhus
Hanna Eriksson, docent, specialistläkare, Karolinska Universitetssjukhuset
Hans Fors, med.dr, överläkare, Sahlgrenska universitetssjukhuset
Helena Magnusson, överläkare, BarnReHab Skåne
Helena Mörse, med.dr, överläkare, Skånes universitetssjukhus
Ingela Kristiansen, med. dr, överläkare, Akademiska barnsjukhuset
Ingrid Hagberg van´t Hooft, med.dr, leg. psykolog/leg. psykoterapeut, Karolinska Institutet
Ingrid Tonning Olsson, fil.dr, leg. psykolog, Skånes universitetssjukhus
Jens Böhmer, överläkare, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus
Johann Zdolsek, med.dr, överläkare, Universitetssjukhuset i Linköping
Johanna Hansson Wennerblom, med.dr, överläkare, Sahlgrenska Universitetssjukhuset
Johanna Mårtensson, leg. sjuksköterska, Skånes universitetssjukhus
Jon Sigurdsson, bitr. överläkare, Astrid Lindgrens Barnsjukhus
Karin Bergmark, med.dr, överläkare, Sahlgrenska universitetssjukhuset
Karin Garming Legert, med.dr, övertandläkare, Karolinska Institutet
Karin Mellström, patientföreträdare
Katrin Östlund, överläkare, Blekingesjukhuset
Kenny Rodrigez Wallberg, professor, överläkare, Karolinska Universitetssjukhuset
Lena Eskilson Falck, leg. kurator/leg. psykoterapeut, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus
Lisa Sartz, med.dr, överläkare, Skånes universitetssjukhus

Remissversion

Magnus Rizell, överläkare, Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Malin Lönnerblad, fil.dr, specialpedagog, Astrid Lindgrens barnsjukhus

Maria Elfving, docent, överläkare, Skånes universitetssjukhus

Maria Karlsson, med.dr, överläkare, Karolinska Universitetssjukhuset

Olof Ståhl, med.dr, överläkare, Skånes universitetssjukhus

Oskar Ragnarsson, docent, överläkare, Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Patrik Romerius, med.dr, överläkare, Skånes universitetssjukhus

Per Ljungman, professor, överläkare, Karolinska Universitetssjukhuset

Peter Barany, docent, överläkare, Karolinska Universitetssjukhuset

Sten-Erik Bergström, med.dr, överläkare, Astrid Lindgrens barnsjukhus

Trausti Oskarsson, barnonkolog, Astrid Lindgrens barnsjukhus

Ulrica Samuelsson, leg. kurator, H.K.H. Kronprinsessan Victorias barn- och ungdomssjukhus

32.2 Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen

Följande personer har medverkat till tidigare versioner av vårdprogrammet:

Anna Nilsson, Anne Wretman. Birgitta Lannering, Chichi Malmström, Cristina Eklund, Eva Nylander, Hasse Ejnell, Jacek Winiarski., Karin Leifland, Kirsti Pekkanen, Mariann Grufman, Marie Eliasson-Hofvander, Marie Eliasson-Hofvander, Stanislaw Garwicz, Stefan Sjöberg, Torben Ek, Ulf Thilén

32.3 Jäv och andra bindningar

Jävsdeklarationer från 2020–2021 finns från samtliga medlemmar i nationella vårdprogramgruppen. Kapitelförfattare och övriga ansvariga är utvalda så att de ska ha expertkunskap inom sina respektive områden. Utifrån befintliga jävsdeklarationer finns ingen relevant jävsproblematik för innehållet i kapitlen, inkluderande evidensgradering och slutsatser.

32.4 Vårdprogrammets förankring

Vårdprogrammet har utarbetats på uppdrag av RCC:s samverkansgrupp, vilken utsett Cecilia Petersen till vårdprogramgruppens ordförande.

Remissversionen av vårdprogrammet har publicerats öppet på cancercentrum.se. Remissversionen har gått till regionernas linjeorganisationer för kommentarer om organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av vårdprogrammet samt till specialist-, professions- och patientföreningar för övriga synpunkter på innehållet. Under remissrundan har nedan listade organisationer lämnat synpunkter på vårdprogrammets innehåll. Utöver dessa har svar inkommit från enskilda kliniker och enskilda företrädare för patienter och profession.

< Lista>

Remissversion

Efter en sammanställning av de inkomna synpunkterna, och en revidering som följd av den, har vårdprogrammet bearbetats och godkänts av vårdprogramgruppen och fastställts av RCC i samverkan.

Remissversion

BILAGA 1

Riktlinjer för att utreda och rehabilitera barn med tumör i centrala nervsystemet

Remissversion

Källa: Svenska arbetsgruppen för rehabilitering efter barncancer (SAREB)

Neurologiska och neurokognitiva biverkningar är vanligt efter behandling av tumör i centrala nervsystemet (CNS-tumör), med t.ex. kirurgi, cytostatika eller strålbehandling. Även andra barnonkologiska diagnoser och behandlingar kan ge neurologiska och neurokognitiva funktionsnedsättningar, till exempel CNS-återfall av ALL eller strålbehandling av skallbastumörer. Neurokognitiva biverkningar kan få mycket stor betydelse för patientens framtida liv och livskvalitet [1].

Information om neurokognitiva komplikationer och tillgängliga rehabiliteringsinsatser är viktiga för barn som behandlats för CNS-tumörer, men även för patienter som behandlats för andra typer av cancer med CNS-påverkan. För barn som behandlats för andra cancerformer kan behovet av rehabilitering vara mindre uppenbart och uppstå lång tid efter behandling, vilket medför en risk för att komplikationer inte uppmärksammas.

Multiprofessionell uppföljning bör även erbjudas till barn som genomgått annan barncancerbehandling med risk för neurokognitiv påverkan och uppvisar symtom på detta.

Konsekvenserna av behandling av CNS-tumör hos barn och ungdomar (i dokumentet används fortsättningsvis begreppet barn) blir oftast tydliga ett par år efter behandlingens slut och kan därefter se ut att förvärras eftersom hjärnan utvecklas och kraven på barnets prestationer ökar med åldern. De neurokognitiva svårigheter som är associerade med andra behandlingar som inneburit stråldos mot hjärnan utvecklas också långsamt och successivt. De vanligaste negativa konsekvenserna är kognitiva svårigheter, till exempel problem med uppmärksamhet, minne, processhastighet och exekutiva funktioner. Barnet kan också få problem med språkliga funktioner, grovmotorik och/eller finmotorik. Många besväras även av en uttalad uttröttbarhet eller hjärntrötthet och huvudvärksproblematik. Dessa konsekvenser kan hindra inlärning och psykosocial utveckling, och behöver därför upptäckas i tid så att rehabiliteringsåtgärder kan vidtas [1-4].

Många barn med CNS-tumör hade tidigare en negativ prognos, men i dag är det allt fler som överlever – med hjälp av långvariga, ofta årslånga och krävande behandlingar. Denna grupp av barn går i och ur olika behandlingar i perioder och har en osäker medicinsk situation, ofta med flera återfall i sjukdomen. Även dessa barn bör uppmärksammas eftersom de inte har möjlighet att avsluta sina behandlingar men behöver kontinuerliga uppföljningar för att kunna få rätt insatser utifrån var i den medicinska processen de befinner sig.

Tidig akut rehabilitering efter behandling

Preoperativ bedömning

För att identifiera riskfaktorer för senare svårigheter bör man helst göra undersökningarna och bedömningarna enligt nedan redan före operation av CNS-tumör. Den klinik där barnet vårdas (hos en barnonkolog eller barnneurolog) ansvarar för planeringen.

För preoperativ bedömning av specifik provtagning, medicinska insatser och eventuella studier, se lokala PM.

- **Konsultsjuksköterska** kontaktar familjen så snart som möjligt, gärna före eller i samband med operation. Konsultsjuksköterskan är ett stöd för barnet och dess familj under sjukdomstiden och vid uppföljningarna.
- **Kurator** finns för att ge krisstöd, ta upp social anamnes för att familjen helst ska få det stöd som behövs, ge familjen konkret information om föräldraförsäkring när ett barn blir svårt sjukt. Dessutom kan kuratorn ge praktisk hjälp med kontakt med myndigheter, försäkringsbolag och arbetsgivare. Kuratorn lämnar ut Barncancerfondens informationsmaterial ”Till dig som är arbetsgivare till föräldrar med cancersjukt barn”.
- **Syskonstödjare** finns på alla barncancercentrum för att ge stöd till eventuella syskon.
- **Barnneurolog, neurokirurg eller barnonkolog** bedömer förekomst av fokala neurologiska symtom, epilepsi, intrakraniell tryckstegring, shuntbehov och hormonella avvikelser.
- **Fysioterapeut** gör en motorisk funktionsbedömning.
- **Logoped** bedömer eventuell språkpåverkan och/eller sväljningsbesvär.
- **Ögonläkare** bedömer eventuell synpåverkan och/eller papillödem.
- **Audiolog** bedömer hörsel.
- **Neuropsykolog** utreder eventuell kognitiv påverkan. Tester bör om möjligt genomföras preoperativt för senare jämförelse.

Efter operation får familjen information om den fortsatta behandlingen och en planering för rehabilitering.

Postoperativ inneliggande rehabilitering

Beroende på tumörens art och lokalisation kan det bli aktuellt med ytterligare behandling i form av cytostatika och/eller strålbehandling. För andra barn är operation den enda behandlingen och rehabiliteringsplanen påbörjas direkt.

För alla gäller dock en **förnyad bedömning** av en neurolog och fysioterapeut för att kartlägga aktuell funktionsnivå och eventuella nytillkomna funktionsnedsättningar. Redan postoperativt kan barnet få problem med mental trötthet (hjärntrötthet).

Kontaktsjuksköterskan tar **kontakt med förskola eller skola** när familjen så önskar. Man kan besöka skolan eller förskolan efter diagnos och i samråd med familjen, och ibland tillsammans med en sjukhuslärare eller specialpedagog. Barncancerfonden har en metodhandbok och ett informationsmaterial om hur det kan vara när en elev fått cancer. Dessa hjälpmedel kan lämnas ut till skolan.

Remissversion

En fysioterapeut hjälper till vid **mobilisering** postoperativt och föräldrarna får rådgivning om hur de kan aktivera sitt barn.

Efter operation i bakre skallgropen bör man vara observant på eventuell **cerebellär mutism och ataxi** som kan drabba vissa barn. Om barnet får talstörningar bör man kontakta en logoped så snart som möjligt.

Stödinsatser och rehabilitering ska erbjudas under den pågående barnonkologiska behandlingen.

Rehabilitering efter postoperativ sjukhusvistelse

Efter operationen bör man planera för fortsatta insatser av fysioterapeut och arbetsterapeut, både på sjukhuset och i hemmet. Kontakt bör tas med hemortssjukhuset för samarbete om rehabilitering. Patienten och de närstående bör erbjudas fortsatt krisstöd eller psykosocialt stöd som kan ges av en kurator eller psykolog på barncancercentrumet eller på hemortens sjukhus. Det är viktigt med samverkan och informationsutbyte med hemortssjukhuset, till exempel under långvarig behandling och där överlämningarna mellan enheterna sker med s.k. aktiv överlämning. Läs mer om Aktiva överlämningar - RCC (cancercentrum.se)

Vissa patienter behöver fortsatt intensiv rehabilitering direkt efter sjukhusvistelsen, medan det för andra blir aktuellt med rehabiliteringsinsatser längre fram. Barn som behöver rehabilitering ska dock få tillgång till det, oavsett vilken cancerbehandling som ges. Rehabilitering kan också ges under pågående behandling.

Vid cancerbehandlingens slut bör därför teamet runt patienten på barncancercentrum göra en plan för fortsatt rehabilitering. Barnet och familjen bör då informeras om de rehabiliteringsinsatser som finns att tillgå, och eventuellt remitteras direkt. De aktuella rehabiliteringsinsatserna kan finnas inom eller utanför organisationen (till exempel på barncancercentrumet, på hemsjukhuset, inom lokal eller regional habilitering eller inom barn- och ungdomspsykiatrin

Om barnet planeras få behandling med protonstrålning via Skandionkliniken i Uppsala bör önskade rehabiliteringsinsatser specificeras i remissen (www.skandionkliniken.se).

Rehabiliteringsuppföljning efter avslutad medicinsk behandling

Rehabiliteringen har följande mål:

- Barn och ungdomar har god självbild och tilltro till sin förmåga inför vuxenlivet.
- Familjen kan hantera sin nya livssituation.
- Skolan är välinformerad och har förutsättningar för att ge bästa möjliga utbildning och det stöd som behövs.

Alla barn med CNS tumör bör 1–2 år efter diagnos genomgå en kortare screening eller en mer omfattande multiprofessionell utredning av funktioner och emotionell status. Vilka teammedlemmar som ingår vid screening eller utredning beror på barnets skadeprofil. Här inkluderas barn som behandlats med enbart kirurgi. De barn som har kvarvarande lång lågintensiv cancerbehandling bör också erbjudas rehabiliteringsåtgärder under denna tid. Denna screening eller utredning ska ligga till grund för rehabiliteringsåtgärder och det psykosociala och pedagogiska stöd som barnet kan behöva i hemmet och i skolan. Den multiprofessionella screeningen eller utredningen bör följas upp vid skolstart och sedan vid stadiebyten i skolan upp

Remissversion

till 18 års ålder. Barn som inte har möjlighet att avsluta sin behandling efter ett år bör utredas och följas upp vid stadiebyten upp till 18 års ålder utifrån medicinsk situation och behov.

Förutom multiprofessionell screening av barnets funktioner och emotionella status behövs också en kartläggning av familjens situation. Syftet är att utifrån resultatet kunna ge familjen någon form av psykosocialt stöd så att de kan anpassa sig till den förändring som det innebär att ett barn i familjen har behandlats för hjärntumör. Familjen har en erkänt viktig roll i rehabiliteringen av barn som är behandlade för hjärntumör, och därför är det viktigt att både barnen och föräldrarna får psykosocialt stöd. Föräldrarna kan ibland ha fått otillräcklig information om sena komplikationer och därför känna en osäkerhet när barnets svårigheter blir tydligare. Ekonomiska problem, ett bristande socialt nätverk och många kontakter med olika vårdgivare kan leda till en reaktion av sorg och förlust, och i förlängningen kronisk stress [5-7].Denna påverkan på föräldrarna är inte bara påfrestande för dem själva utan kan även ha en negativ inverkan på barnens utfall och fortsatta utveckling.

Beskrivning av multiprofessionell uppföljning

En multiprofessionell screening eller utredning utgår från barnets skadeprofil och bör omfatta barnneurologisk, neuropsykologisk, logopedisk, psykosocial (kurator) och specialpedagogisk bedömning samt vid behov bedömning av fysioterapeut och arbetsterapeut. Denna screening eller utredning bör omfatta följande utredningar:

Barnneurologisk utredning

Utredningen innefattar anamnes och neurologiskt status samt eventuellt kompletterande medicinska undersökningar. Det är viktigt att utesluta syn- och hörselskador, eftersom de kan förvärra neurologiska och neuropsykologiska störningar.

Neuropsykologisk utredning

Alla barn som har behandlats för hjärntumör bör genomgå en neuropsykologisk screening eller utredning enligt standardiserat nordiskt protokoll framtaget under år 2014 – 2015 av Nordiska nätverket för neuropsykologer som arbetar med barn med cancer, se protokoll Nordic protocol on neuropsychological follow-up of children treated for brain tumor. Vid screening eller utredning undersöks viktiga kognitiva funktioner som kan vara påverkade efter medicinsk behandling av hjärntumör. De kognitiva områden som kartläggs är kognitiv nivå (begåvning), minne och inlärning, koncentrations- och uppmärksamhetsförmåga, visuospatiala svårigheter, uttröttbarhet/hjärntrötthet och exekutiva förmågor. Även psykosociala funktioner och emotionell status hos barnet undersöks.

Logopedutredning

Utredningen innefattar en bedömning av skadans inverkan på barnets tal, ansikts- och munmotorik, ät- och sväljfunktioner, impressivt och expressivt språk samt social kommunikativ förmåga.

Specialpedagogisk utredning

En specialpedagog gör en pedagogisk kartläggning som innefattar tester i läshastighet, ordkunskap, läsförståelse och rättstavning samt tester i matematik. En kvalitativ bedömning av barnets färdigheter görs även i lärandesituationen.

Remissversion

Specialpedagogen bör även ha i uppdrag att ge barnets förskola eller skola förslag på pedagogiska åtgärder som kan underlätta inlärningen efter en behandlad CNS tumör. Det är viktigt att specialpedagogen tar hänsyn till övriga teamets resultat i utredningen när åtgärder upprättas, och helst även har fortsatt kontakt med förskolan eller skolan så att åtgärderna kan utvärderas kontinuerligt.

Psykosocial utredning

I samband med en planerad multiprofessionell uppföljning av barn med behandlad hjärntumör bör man återkommande kartlägga familjens psykosociala situation. I den uppföljningen bör faktorerna oro, ångest, depression, nedstämdhet och stress hos familjen bedömas. Vid behov bör man erbjuda stöd-, motivations- och krissamtal liksom rådgivning om gällande lagstiftning och möjligheter för barn och föräldrar att få hjälp. Genom kontinuerliga samtal under utredningsperioden får familjen mer kunskap om de svårigheter och stödbehov som kan uppkomma.

Arbetsterapeutisk utredning

En arbetsterapeutisk utredning går ut på att kartlägga och bedöma utförandet av vardagliga aktiviteter, vilket innefattar kognitiva och motoriska förmågor. Vid behov bedöms arm- och handfunktion, tidsuppfattning och visuella och visuospatiala funktioner.

Fysioterapeutisk utredning

En fysioterapeutisk utredning innefattar en motorisk bedömning av kroppsfunktion, kroppsstruktur, aktivitet och delaktighet. Bedömningen ger en uppfattning om barnets fysiska aktivitetsnivå och visar om individen når svenska rekommendationer om fysisk aktivitet för barn och ungdomar. Den som inte kan nå upp till rekommendationen pga. sjukdom eller funktionsnedsättning bör vara så aktiv som tillståndet medger. Fysioterapeuten bör också ge individuella råd om regelbunden anpassad fysisk aktivitet. Det är känt att fysisk aktivitet ger fysiska och mentala hälsovinster för barn och ungdomar.

Tidpunkter för utredning och stöd för barn med CNS-tumör

Utredningar och stöd bör erbjudas vid följande tidpunkter:

- Efter diagnos och efter avslutad behandling, men före den multiprofessionella utredningen, bör barnet och dess familj erbjudas fortsatt information och stöd av konsultsjuksköterska, kurator och psykolog och specialpedagog, för att barnet på ett optimalt sätt ska kunna komma tillbaka till sin skola och vardag. Teamet kan använda en pedagogisk enkät med standardiserade frågor till skolan för att följa upp den pedagogiska situationen.
- 1–2 år efter diagnos görs en kortare screening eller en mer omfattande multiprofessionell utredning av barnets funktioner och emotionella status. Vilka teammedlemmar som ingår vid screening eller utredning beror på barnets skadeprofil.
- Vid skolstart, stadiebyten eller vid behov upp till 18 år bör multiprofessionellt team göra en uppföljande multiprofessionell screening eller utredning, inkluderat bedömning av barnneurolog.
- Barn med långvarig cancerbehandling bör utredas och följas upp vid skolstarten och vid stadiebyten upp till 18 år utifrån medicinsk situation och behov.

Remissversion

Rehabiliteringsbehovet kan se olika ut beroende på till exempel diagnos, behandling, ålder och familjesituation. Efter utredningen är det viktigt att vid behov upprätta en individuell vårdplan eller rehabiliteringsplan. Målen ska vara tydliga och mätbara och följas upp regelbundet i dialog med barnet och familjen.



Rehabiliteringsåtgärder

Neurokognitiv rehabilitering

Neurokognitiv rehabilitering syftar till att förbättra kognitiva funktioner såsom uppmärksamhet och minne samt exekutiva, språkliga, känslomässiga, psykosociala och beteenderelaterade nedsättningar som orsakats av tumören och/eller behandlingen. Barnen behöver träna dessa funktioner och få kompensatoriska åtgärder för sina svårigheter. Dessutom behöver skola, förskola och fritidshem råd och stöd. Kognitiva funktioner tränas också när barnet successivt går tillbaka till sin skola eller förskola.

Mycket av den forskning som finns visar att barnen blir bättre på det som tränas, men svårigheten är att visa generalisering till andra områden. Därför är det viktigt att träningen är skräddarsydd och ingår i ett sammanhang där man ser till barnets och familjens hela situation.

I dagsläget finns det inte så många träningsprogram som är översatta till och utprovade på svenska. Ett av de få är Swedish Memory and Attention ReTraining (SMART). Metoden har visat en positiv effekt efter träning av uppmärksamhet och minnesfunktioner [8-11]. The Cognitive

Remediation Program, CRP [12], är en annan metod för att träna uppmärksamhet. Den är utprövad på barn med hjärntumör men har blygsam effekt och överföring på skolfärdigheter. Metoden är inte översatt till svenska.

Behandlingen för språkliga nedsättningar innefattar språklig träning med logoped, för det finns viss evidens för att träning av språk ger effekt. Kommunikationspartnerträning är en typ av rehabilitering som innebär att närstående till barn och ungdomar med kommunikationssvårigheter får träna kommunikationstekniker hos en logoped. Syftet är att de närstående ska lära sig tekniker som kan underlätta i samtalet med barnet eller ungdomen.

Träning av exekutiva funktioner med metakognition innebär att man kan reflektera och tänka om sitt eget tänkande. Cognitive Orientation to daily Occupational Performance (CO-OP) är ett metakognitivt träningsprogram som provats i Sverige. Metoden har visat positiv effekt [13].

Ett annat lovande metakognitivt träningsprogram som är anpassat till barn är Goal Management Training (GMT) [14, 15]. Det finns också evidens för att kompensation kan ha effekt när det gäller minnessvårigheter och bristande exekutiva funktioner, såsom planeringsförmåga och tidsuppfattning. Här använder man någon form av kalender (papperskalender eller digital) och påminnelser (papper, whiteboard eller digitalt). Dagbok kan också användas [16].

Mental trötthet kan lindras med mindfulnessträning, och hos vuxna finns evidens för positiv effekt [17]. Mindfulness och yoga har även provats på barn men evidensen är ännu svag.

Skolinterventioner

En genomgång [18] av olika interventioner som kan ske inom skolans ramar visar att det internationellt finns flera skolprogram som fokuserar på övergången från sjukhuset till skolan, och på samarbetet mellan familjen, skolan och sjukhuset för att ge en ökad kunskap om diagnosen och seneffekterna [19-21]. Tidigare forskningssammanfattningar har visat att några av skolprogrammen gett statistiskt signifikanta resultat när det gäller positiv attitydförändring, ökad specifik kunskap bland lärare och klasskamrater och lägre grad av nedstämdhet och ökad akademisk framgång för barnet med cancer, även om programmen behöver utvärderas mer [22, 23]. Programmens syfte är att öka kunskapen om seneffekter efter barncancer, och de har vänt sig till lärare och annan skolpersonal som arbetar med barn med cancer och genomförts via workshoppar, datorbaserade program och individuella program [19-21, 24, 25]. Resultaten visar att både workshoppar och datorbaserade program är tids- och kostnadseffektiva för detta syfte [24-26]. Dessutom finns andra typer av interventioner som har målet att barn med olika behov i skolan ska ha möjlighet att delta i den ordinarie undervisningen. Ett exempel är Universal Design for Learning (UDL) även om evidensen för denna metod fortfarande behöver stärkas [27]. Metoden är flexibel och kan möta olika behov, och därför passar den också bra för barn som behandlats för en hjärntumör [28].

Fysisk aktivitet

Fysisk aktivitet efter en hjärntumörsbehandling med strålning kan ha positiva effekter såsom minskad hjärntrötthet, ökad koordination och förbättrad reaktionstid [29-32]

Familjebehandling

Forskning visar att det finns ett behov av familjebehandling för att de drabbade familjerna ska kunna anpassa sig till sin nya livssituation efter behandlingen för hjärntumör. I nuläget finns dock

Remissversion

få studier av familjebehandlingar som kan visa någon evidens. De studerade behandlingsmetoderna handlar oftast om hela gruppen barn med förvärvade hjärnskador och inte specifikt barn som behandlats för hjärntumörer. Forskarna diskuterar den optimala tidpunkten för en sådan behandling och drar slutsatsen att det krävs en kompromiss mellan att behandla tidigt för att reducera problem som kommer efterhand och att behandla senare när familjen har fått nya erfarenheter och större insikt i de problem som kan uppstå. Enligt Wade och kollegor är det värdefullt att erbjuda familjebehandling även under den akuta fasen [33].

Studier har visat positiva resultat av det datorbaserade träningsprogrammet Family Problem Solving (FPS) som handlar om att förbättra föräldrarnas färdigheter och därigenom barnens utfall efter en traumatisk förvärvad hjärnskada [33, 34]. Metoden är dock inte översatt till svenska.

Brain Injury Family Intervention for adolescents (BIFI-A) är en annan familjefokuserad intervention för ungdomar 12–18 år [35] Metoden är utvecklad i Kanada för barn med förvärvad hjärnskada oavsett orsak, inklusive barn som behandlats för hjärntumörer, och den bygger på kognitiv beteendeterapeutisk metod (KBT) och familjeterapeutisk teori. BIFI-A finns översatt till svenska och har anpassats till svenska förhållanden. Metoden har utprövats i en pilotstudie på fem svenska familjer med barn som fått en förvärvad hjärnskada, och resultaten är positiva.

Överföring till vuxenlivet

Ungdomar som utvecklat en neurokognitiv funktionsnedsättning behöver fortsatt stöd efter 18 års ålder eller när de slutat gymnasiet. Ofta behöver de extra skolår för att klara sin gymnasieutbildning och kan då behöva ”aktivitetsersättning vid förlängd skolgång” som efter studentexamen kan övergå till en aktivitetsersättning. Under gymnasietiden ska även Arbetsförmedlingen kopplas in för att underlätta eventuella insatser i form av bland annat arbetsprövning och praktikplats (se Arbetsförmedlingens webbplats). Det rekommenderas att ungdomen fortsätter hålla kontakten med Försäkringskassan och Arbetsförmedlingen.

Vid eventuella fortsatta studier på högskola kan studenterna få anpassningar som de olika högskolorna står för, exempelvis anteckningshjälp. Många folkhögskolor har också anpassade utbildningar som kan vara lämpliga när man har en funktionsnedsättning.

Enheter för fortsatt rehabilitering efter 18 år bör finnas tillgängliga inom varje region. På många håll i Sverige finns seneffektmottagningen för unga vuxna som haft cancer före 18 års ålder, där de unga vuxna kan få visst stöd.

Nordic protocol on neuropsychological follow-up of children treated for brain tumor

Nedanstående text är citerad i sin helhet från Torhild Berntsen, Barneavdeling for nevrofag OUS, Oslo 19.06.15

The core test battery that was agreed upon after two consecutive meetings in a group of neuropsychologist from Finland, Sweden, Denmark and Norway in June 2014 and in March 2015. Agreement was reached also on inclusion criteria (se below) and time points for the assessments. Further plans for implementation and development will be discussed in upcoming meetings.

Remissversion

Diagnostic group

All children between the ages of 0-18 years with brain tumors are included. This implies that childrenare included regardless of degree of tumor malignancy and cause of tumor. Children with brain tumors due to Neurofibromatosis (NF) or Tuberous sclerosis (TS) are included when a diagnosis of brain tumor is noted in the child's medical chart.

Children with spinal tumors are excluded, except if the tumor infiltrates the medulla. Children with allform of leukemia are not included, even if they receive cranial radiation. Children with Neuroblastoma are excluded from the protocol.

Time points

All children should be assessed at three different time points:

- At time of diagnosis, to get a "baseline" estimation (either before surgery, if possible, or within three months after surgery/diagnosis)
- (Optional: 1 year after diagnosis – for children needing assessment. Included in protocol in some countries .)
- 2 years after diagnosis (+/- 3 months)
- 5 years after diagnosis (+/- 3 months)

Domain	Core battery (3 to 18 years)	Alternative	Est. time (min)
Motoric speed	Grooved Pegboard (from 5 years) or other pegboard test	Nepsy II: Visuo-motor Precision	4
Processing speed	Wechsler Coding (WPPSI-III, WISC-IV or WAIS-IV)		2
	Wechsler Symbol search (WPPSI-III, WISC-IV or WAIS-IV)		2
Verbal skills	Wechsler Vocabulary (WPPSI-III, WISC-IV and WAIS-IV)		7
	Wechsler Similarities (WPPSI-III, WISC-IV or WAIS-IV)		7
Fluid intelligence	Wechsler Matrix (WPPSI-III, WISC-IV or WAIS-IV)		7
	Wechsler Block Design (WPPSI-III, WISC-IV or WAIS-IV)		7
Working memory	< 6yrs: Numbers (Children's Memory Scale) > 6yrs: Digit span (WISC-IV or WAIS-IV)	Nepsy II: Sentence Repetition	2
Visual-motor integration	Beery-Buktenica VMI		5
Sustained attention	Conner's CPT III (available at MHS from May 1st 2014)		15
Executive functions	D-KEFS TMT D-KEFS Tower < 8 years: Nepsy II: Inhibition		7 8 5

Remissversion

Questionnaires	Core battery (2 to 18 years)	Alternative	Est. time (min)
Health related quality of life	Pediatric Quality of Life Inventory PedsQL	Strengths and Difficulties Questionnaire	5
Psychosocial functioning		Development and Well-being Assessment – when high scores on SDQ DAWBA	?
Executive function: Behavior	3-18 years: Behavior Rating Inventory of Executive Function Self-report from 11 years		1 5

The protocol constitutes a minimum of examinations. Extended examination and/or examinations atother timepoints are often needed, especially between baseline and the 2-year follow-up, e.g. if the child has cognitive difficulties at baseline or gets cognitive sequelae after surgery.

Implementation

The implementation has started in some of the countries, while others have a longer way to go before this is possible. Discussion on how to promote implementation will continue at the next meeting.

Oslo 19.06.15

Torbild Berntsen

Barneavdeling for nevrofag OUS

Remissversion

Referenser

1. Roddy E, Mueller S. Late Effects of Treatment of Pediatric Central Nervous System Tumors. J Child Neurol. 2016;31(2):237-54.
2. Ehrstedt C, Kristiansen I, Ahlsten G, Casar-Borota O, Dahl M, Libard S, et al. Clinical characteristics and late effects in CNS tumours of childhood: Do not forget long term follow-up of the low grade tumours. European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society. 2016;20(4):580-7.
3. Mulhern RK, Merchant TE, Gajjar A, Reddick WE, Kun LE. Late neurocognitive sequelae in survivors of brain tumours in childhood. The Lancet Oncology. 2004;5(7):399-408.
4. Van't Hooft I, Lindahl Norberg A, Björklund A, Lönnerblad M, Strömberg B. Multiprofessional follow-up programmes are needed to address psychosocial, neurocognitive and educational issues in children with brain tumours. Acta paediatrica. 2016;105(6):676-83.
5. Labrell F, Câmara-Costa H, Dufour C, Grill J, Dellatolas G, Chevignard M. Parental stress and paediatric acquired brain injury. Brain Inj. 2018;32(13-14):1780-6.

6. Yehene E, Brezner A, Ben-Valid S, Golan S, Bar-Nadav O, Landa J. Factors associated with parental grief reaction following pediatric acquired brain injury. Neuropsychol Rehabil. 2021;31(1):105-28.
7. Gan C. Solution-Focused Brief Therapy (SFBT) with individuals with brain injury and their families. NeuroRehabilitation. 2020;46(2):143-55.
8. Catroppa C, Stone K, Hearps SJ, Soo C, Anderson V, Rosema S. Evaluation of an attention and memory intervention post-childhood acquired brain injury: Preliminary efficacy, immediate and 6 months post-intervention. Brain Inj. 2015;29(11):1317-24.
9. Dvorak E, van Heugten C. A summary on the effectiveness of the Amsterdam memory and attention training for children (Amat-c) in children with brain injury. Brain Inj. 2018;32(1):18-28.
10. van 't Hooft I, Andersson K, Bergman B, Sejersen T, von Wendt L, Bartfai A. Sustained favorable effects of cognitive training in children with acquired brain injuries. NeuroRehabilitation. 2007;22(2):109-16.
11. van't Hooft I, Norberg AL. SMART cognitive training combined with a parental coaching programme for three children treated for medulloblastoma. NeuroRehabilitation. 2010;26(2):105-13.
12. Butler RW, Copeland DR, Fairclough DL, Mulhern RK, Katz ER, Kazak AE, et al. A multicenter, randomized clinical trial of a cognitive remediation program for childhood survivors of a pediatric malignancy. J Consult Clin Psychol. 2008;76(3):367-78.
13. Polatajko HJ, Mandich AD, Miller LT, Macnab JJ. Cognitive orientation to daily occupational performance (CO-OP): part II--the evidence. Phys Occup Ther Pediatr. 2001;20(2-3):83-106.
14. Krasny-Pacini A, Chevignard M, Evans J. Goal Management Training for rehabilitation of executive functions: a systematic review of effectiveness in patients with acquired brain injury. Disabil Rehabil. 2014;36(2):105-16.
15. Stubberud J, Holthe IL, Løvstad M, Schanke AK, Brandt A, Finnanger T. The feasibility and acceptability of goal management training of executive functions in children with spina bifida and acquired brain injury. Neuropsychol Rehabil. 2021;31(4):601-20.
16. Ho J, Epps A, Parry L, Poole M, Lah S. Rehabilitation of everyday memory deficits in paediatric brain injury: self-instruction and diary training. Neuropsychol Rehabil. 2011;21(2):183-207.
17. Johansson B, Bjuhr H, Rönnbäck L. Evaluation of an Advanced Mindfulness Program Following a Mindfulness-Based Stress Reduction Program for Participants Suffering from Mental Fatigue After Acquired Brain Injury. Mindfulness. 2015;6:227-33.
18. Lönnerblad M. Academic Performance in Swedish Ninth Grade Students Treated for Brain Tumours [Doctoral thesis, comprehensive summary]. Stockholm: Department of Special Education, Stockholm University; 2021.
19. Annett RD, Erickson SJ. Feasibility of a school reintegration programme for children with acute lymphoblastic leukaemia. Eur J Cancer Care (Engl). 2009;18(4):421-8.
20. Bruce BS, Newcombe J, Chapman A. School liaison program for children with brain tumors. J Pediatr Oncol Nurs. 2012;29(1):45-54.
21. Prevatt FF, Heffer RW, Lowe PA. A Review of School Reintegration Programs for Children with Cancer. Journal of School Psychology. 2000;38(5):447-67.
22. Helms AS, Schmiegelow K, Brok J, Johansen C, Thorsteinsson T, Simovska V, et al. Facilitation of school re-entry and peer acceptance of children with cancer: a review and meta-analysis of intervention studies. Eur J Cancer Care (Engl). 2016;25(1):170-9.

Remissversion

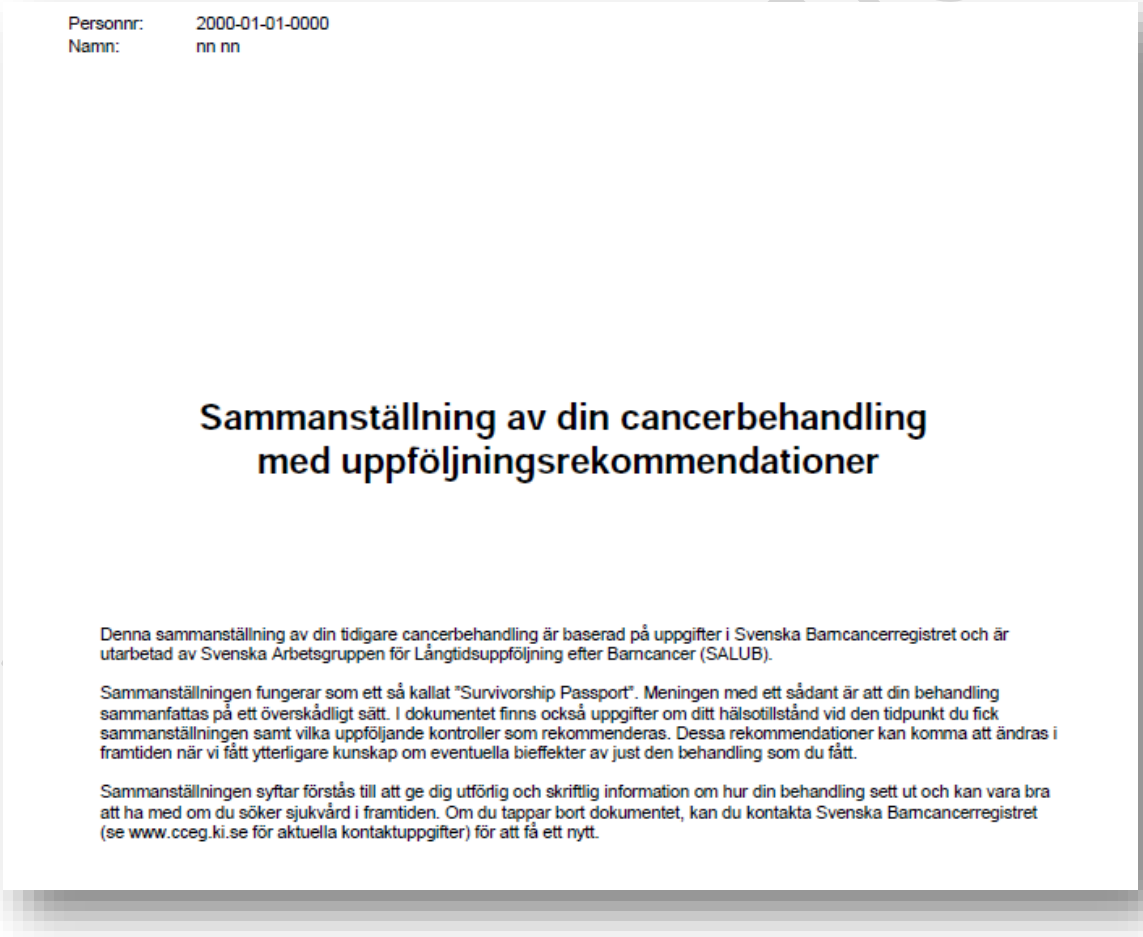
23. Thompson AL, Christiansen HL, Elam M, Hoag J, Irwin MK, Pao M, et al. Academic Continuity and School Reentry Support as a Standard of Care in Pediatric Oncology. Pediatric blood & cancer. 2015;62 Suppl 5(Suppl 5):S805-17.
24. Dubowy RL, Rieger BP, Songer NS, Kleinmann AE, Lewandowski LJ, Rogers CL, et al. Teaching teachers about childhood cancer: the effects of a web-based training program. Journal of pediatric hematology/oncology. 2006;28(11):729-33.
25. Ellis SJ, Drew D, Wakefield CE, Saikal SL, Punch D, Cohn RJ. Results of a nurse-led intervention: connecting pediatric cancer patients from the hospital to the school using videoconferencing technologies. J Pediatr Oncol Nurs. 2013;30(6):333-41.
26. Glang AE, McCart M, Slocumb J, Gau JM, Davies SC, Gomez D, et al. Preliminary Efficacy of Online Traumatic Brain Injury Professional Development for Educators: An Exploratory Randomized Clinical Trial. The Journal of head trauma rehabilitation. 2019;34(2):77-86.
27. Rao K, Ok MW, Bryant BR. A Review of Research on Universal Design Educational Models. Remedial and Special Education. 2014;35(3):153-66.
28. Barkon Beverly. Learning Profiles of Survivors of Pediatric Brain Tumors 2009 [cited 2021-08-20]. Available from: https://eric.ed.gov/?id=EJ871952.
29. Piscione PJ, Bouffet E, Timmons B, Courneya KS, Tetzlaff D, Schneiderman JE, et al. Exercise training improves physical function and fitness in long-term paediatric brain tumour survivors treated with cranial irradiation. European journal of cancer. 2017;80:63-72.
30. Riggs L, Piscione J, Laughlin S, Cunningham T, Timmons BW, Courneya KS, et al. Exercise training for neural recovery in a restricted sample of pediatric brain tumor survivors: a controlled clinical trial with crossover of training versus no training. Neuro-oncology. 2017;19(3):440-50.
31. Sabel M, Sjölund A, Broeren J, Arvidsson D, Saury JM, Blomgren K, et al. Active video gaming improves body coordination in survivors of childhood brain tumours. Disabil Rehabil. 2016;38(21):2073-84.
32. Sabel M, Sjölund A, Broeren J, Arvidsson D, Saury JM, Gillenstrand J, et al. Effects of physically active video gaming on cognition and activities of daily living in childhood brain tumor survivors: a randomized pilot study. Neurooncol Pract. 2017;4(2):98-110.
33. Wade SL, Carey J, Wolfe CR. An online family intervention to reduce parental distress following pediatric brain injury. J Consult Clin Psychol. 2006;74(3):445-54.
34. Narad ME, Raj S, Yeates KO, Taylor HG, Kirkwood MW, Stancin T, et al. Randomized Controlled Trial of an Online Problem-Solving Intervention Following Adolescent Traumatic Brain Injury: Family Outcomes. Archives of physical medicine and rehabilitation. 2019;100(5):811-20.
35. Gan C, Ballantyne M. Brain injury family intervention for adolescents: A solution-focused approach. NeuroRehabilitation. 2016;38(3):231-41.

Remissversion

BILAGA 2

Sammanfattning av cancerbehandling

I SALUB-registret finns detaljerad information om patientens cancerbehandling. När alla uppgifter om behandling och plan för uppföljning matats in i registret går det att ta ut en pdf-kopia till patienten och vårdgivaren. Här under följer ett exempel för att ge en bild av den typ av information som finns i sammanfattningen. Alla data är inte ifyllda i detta exempel.



Personnr: 2000-01-01-0000
Namn: nn nn

Sammanställning av din cancerbehandling med uppföljningsrekommendationer

Denna sammanställning av din tidigare cancerbehandling är baserad på uppgifter i Svenska Barncancerregistret och är utarbetad av Svenska Arbetsgruppen för Långtidsuppföljning efter Barncancer (SALUB).

Sammanställningen fungerar som ett så kallat "Survivorship Passport". Meningen med ett sådant är att din behandling sammanfattas på ett överskådligt sätt. I dokumentet finns också uppgifter om ditt hälsotillstånd vid den tidpunkt du fick sammanställningen samt vilka uppföljande kontroller som rekommenderas. Dessa rekommendationer kan komma att ändras i framtiden när vi fått ytterligare kunskap om eventuella bieffekter av just den behandling som du fått.

Sammanställningen syftar förstås till att ge dig utförlig och skriftlig information om hur din behandling sett ut och kan vara bra att ha med om du söker sjukvård i framtiden. Om du tappar bort dokumentet, kan du kontakta Svenska Barncancerregistret (se www.cceg.ki.se för aktuella kontaktuppgifter) för att få ett nytt.

Personnr: 2000-01-01-0000
Namn: nn nn

Diagnos 1

IIa2. Hodgkin-Nodular skleros

Hodgkin lymfom

Diagnosdatum: 2015-10-01

Stadium: 3

Personnr: 2000-01-01-0000
Namn: nn nn

Behandlingar

Behandling 1

Protokoll

CCG 501

Exempel på protokoll

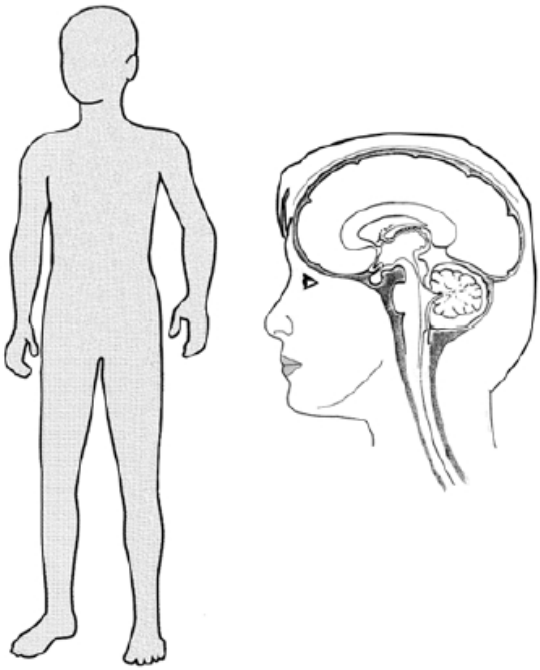
Start: 2015-06-14

Slut: 2016-01-19

Remiss.nu

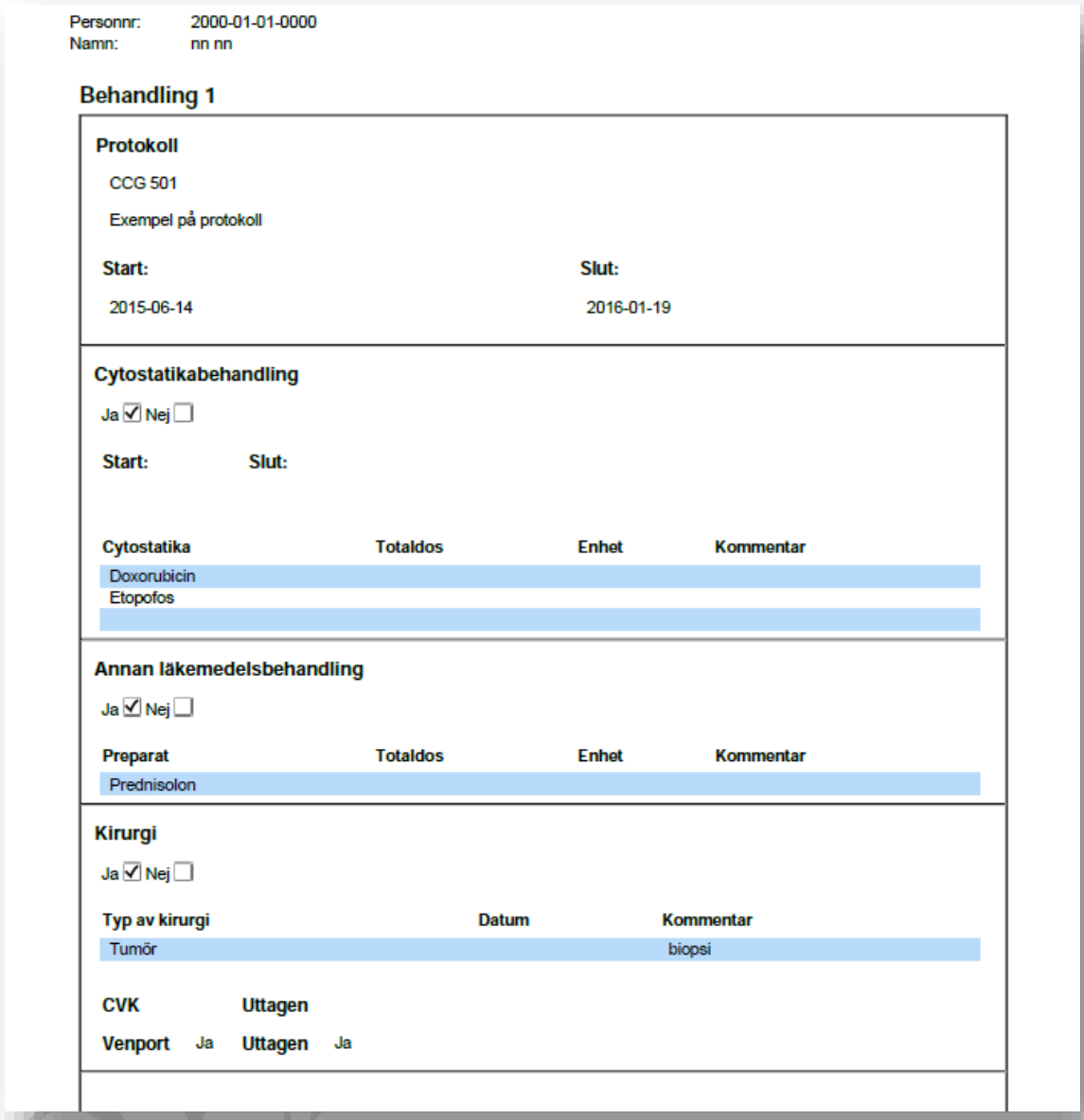
Personnr: 2000-01-01-0000
Namn: nn nn

Lokal(er) se fig.



Lokalisationsbeskrivning

Ren



Personnr: 2000-01-01-0000
Namn: nn nn

Behandling 1

Protokoll

CCG 501

Exempel på protokoll

Start: 2015-06-14 **Slut:** 2016-01-19

Cytostatikabehandling

Ja ☑ Nej ☐

Start: **Slut:**

Cytostatika	Totaldos	Enhet	Kommentar
Doxorubicin			
Etopofos			

Annan läkemedelsbehandling

Ja ☑ Nej ☐

Preparat	Totaldos	Enhet	Kommentar
Prednisolon			

Kirurgi

Ja ☑ Nej ☐

Typ av kirurgi	Datum	Kommentar
Tumör		biopsi

CVK **Uttagen**

Venport Ja **Uttagen** Ja

Personnr: 2000-01-01-0000
Namn: nn nn

Strålbehandling

Ja ☑ Nej ☐

Start: **Slut:**

Typ av bestrålning

Fotoner	☑
Protoner	☐
Gammakniv	☐
Brachyterapi	☐
Annan	☐

Lokal	Startdatum	Slutdatum	Dos/dag	Totaldos	Totaldos
xxx					
xxx					

Isotopbehandling

Ja ☐ Nej ☑

Dos mot riskorgan

Riskorgan	Min	Medel	Max	Mot del av organ(%)	Ingen dosuppgift
Spottkörtel vänster					☐
Spottkörtel höger					☐
Hjärta					☐

Stamcellsbehandling

Ja ☑ Nej ☐

Datum:

Givare

Egna	☑
Syskon	☐
Förälder	☐
Obesläktad	☐
Cord	☐

Förberedande behandling

Cytostatika	Totaldos	Enhet	Kommentar
Cyklofosfamid			

Annan behandling	Totaldos	Enhet	Kommentar
ATG-Fresenius			

Helkroppsbestrålning

Ja ☐ Nej ☑

Personnr: 2000-01-01-0000
Namn: nn nn

Kumulativa doser

Cytostatika	Totaldos	Enhet
	Ingen dosuppgift	
Cyklofosfamid	Ingen dosuppgift	
Doxorubicin	Ingen dosuppgift	
Etopofos	Ingen dosuppgift	
Prednisolon	Ingen dosuppgift	

Remissversion

Personnr: 2000-01-01-0000
Namn: nn nn

Kompliktioner/Uppföljning

	Aktuella uppgifter	Rekommenderad uppföljning
1. Psykosocialt	Ingen känd komplikation	
2. Tillväxt	Ingen känd komplikation	
3. Metabol funktion		
4. Pubertet/könshormon		
5. Sköldkörtel	hypothyreos	
6. Fertilitet		
	Fertilitetsbevarande åtgärd:	
	Ingen uppgift	
7. Hjärta		
8. Blodtryck		
9. Lungor		
10. Fysisk prestationsförmåga		
11. Njurar		
12. Urinblåsa		
13. Mage/tarm		
14. Lever		
15. Nervsystem		
16. Hörsel		
17. Syn		
18. Neuropsykologisk funktion		

Personnr: 2000-01-01-0000
Namn: nn nn

19. Skelett/mjukdelar

20. Mun/svalg/tänder

21. Bröst

22. Hud

23. Blodbild

24. Immunitet

25. Sekundär malignitet

26. Övrigt

Personnr: 2000-01-01-0000
Namn: nn nn

Remitterad till:

Datum: **Ort:**

Läkare: **Telefon:**

Att tänka på:

BILAGA 3

Basstandard för uppföljningsmottagningar för patienter under 18 år

Remissversion

Svenska arbetsgruppen för långtidsuppföljning efter barncancer (SALUB) (2021-02-11)

Vid varje barnonkologiskt centrum bör det finnas en strukturerad uppföljningsmottagning för alla barn och ungdomar som avslutat sin cancerbehandling. Mottagningens huvuduppgifter ska vara att optimera informationsöverföring till den unga patienten inför vuxenlivet och att identifiera behov av kompletterande psykosociala stödinsatser. Vid besöken gör man en ordinarie medicinsk bedömning och kontrollerar att patientens uppföljningsplan följs enligt det nationella vårdprogrammet för långtidsuppföljning efter barncancer.

Den kliniska mottagningsverksamheten byggs upp kring så kallade nyckelbesök med planerad längre tidsåtgång än ordinarie läkarbesök, och för de flesta också teambesök med både läkare och sjuksköterska. Nyckelbesök planeras efter behandlingsavslut vid ca 13, 17 och 18 års ålder, beroende på när behandlingen givits och vilket behov individen har. Vid cancerbehandling i tonåren bör två nyckelbesök eftersträvas. Vid 18 års ålder ska patienten få en skriftlig behandlingssammanfattning med uppföljningsrekommendationer.

Uppföljningsmottagningen ska etablera tydliga rutiner för provtagningar, undersökningar och besök tillsammans med regionala länssjukhus. Enstaka nyckelbesök kan förläggas på länssjukhuset om rätt kompetens finns tillgänglig där.

Efter behandlingens avslut, eller senast inför första nyckelbesöket, ska detaljerad behandlingsdata registreras i Svenska Barncancerregistrets SALUB-del, det så kallade SALUB-registret. Inför nyckelbesöket vid 18 års ålder kompletteras registreringen med uppföljningsrekommendationer och man tar fram en skriftlig behandlingssammanfattning. Om nyckelbesöket görs på ett länssjukhus är det barncancercentrum som ansvarar för registrering.

Målsättning

Detta är målet med uppföljningen:

- Alla barn och tonåringar som behandlats för cancer, och deras familjer, ska få en skriftlig uppföljningsplan vid behandlingsavslutet. Planen ska innefatta eventuella kontroller av den maligna sjukdomen samt uppföljning av organfunktioner enligt det nationella vårdprogrammet.
- Alla tonåringar ska få åldersanpassad information om genomgången behandling och möjliga sena komplikationer, information om och bedömning av levnadsvanor samt bedömning av behovet av kompletterande psykosocialt stöd. Det ska göras vid två till tre nyckelbesök.

- Alla tonåringar ska erbjudas enskilt samtal med möjlighet att diskutera ämnen såsom alkohol, tobak, droger, fertilitet och sexuell hälsa.
- Tonåringar ska aktivt överlämnas till vuxenvården om de behöver fortsatta sjukdomskontroller eller har andra särskilda behov utöver behovet av långtidsuppföljning efter sin cancer.

Mottagningens uppgifter

Detta är mottagningens uppgifter:

- Säkerställa medicinsk uppföljning upp till 18 år ålder enligt det nationella vårdprogrammet
- Informera patienten om genomgången behandling och eventuella risker för sena komplikationer
- Informera om goda levnadsvanor
- Identifiera ungdomar och familjer som behöver extra psykosocialt stöd
- Identifiera ungdomar som behöver en neuropsykologisk eller neuropsykiatrisk utredning
- Koordinera en multidisciplinär överföringsmottagning för individer med komplexa behov
- Färdigställa behandlingssammanfattningen i SALUB-registret.
- Remittera till en uppföljningsmottagning för vuxna efter barncancer och vid behov till andra vårdgivare, eller se till att läkare på länssjukhuset remitterar

Basstandard för resurser på barncancercentrum

Följande är basstandard för barncancercentrums resurser:

- Läkare som har god kunskap om uppföljningsrekommendationerna i vårdprogrammet samt behörighet till och utbildning i att registrera data i SALUB-registret
- Sjuksköterska med kunskap om uppföljningsrekommendationerna i vårdprogrammet som ansvarar för att koordinera uppföljningsbesök, följa upp psykosocial problematik och sköta kontakter med länssjukhus. Ansvaret för psykosocial uppföljning kan delegeras till en annan ansvarig sjuksköterska
- Resurs som registrerar behandlingsdata i SALUB-registret vid behandlingens avslut eller senast inför första nyckelbesöket
- Resurser som kontinuerligt utbildar personal på barncancercentrum och på länssjukhus, till exempel i form av auskultation
- Möjlighet till digitala gemensamma besök med länssjukhus
- Möjlighet till digitala konferenser med länssjukhus

Basstandard för resurser på länssjukhus

Följande är basstandard för länssjukhusens resurser:

- Läkare med kunskap om uppföljningsrekommendationerna i vårdprogrammet, samt med behörighet till SALUB-registret om nyckelbesök görs på ett länssjukhus
- Sjuksköterska med kunskap om uppföljningsrekommendationerna i vårdprogrammet
- Möjlighet till digitala gemensamma besök med barncancercentrum
- Möjlighet till digitala konferenser med barncancercentrum

Remissversion

- Kontaktsjuksköterska på dagvård/mottagning
- Paramedicinsk kompetens med dietist, sjukgymnast, psykosocialt team, sjukhuskola och lekterapi
- Tillgång till specialistbedömningar av ögonläkare, ÖNH-läkare, hudläkare, ortoped, logoped, nutritionsteam, uroterapeut, tarmterapeut samt andra specialister vid behov.

Läkares och sjuksköterskas uppgifter på barncancercentrum

Nedan beskriver vi läkares och sjuksköterskors uppgifter på barncancercentrum.

Läkarens uppgift på barncancercentrum

- Utforma en uppföljningsplan vid behandlingens avslut och bedöma tidpunkt och relevans för nyckelbesök
- Vid nyckelbesök:
  - Göra en medicinsk och psykosocial bedömning
  - Säkerställa korrekt uppföljning enligt det nationella vårdprogrammet, och i förekommande fall meddela respektive länssjukhus
  - Ge individ- och åldersanpassad patientinformation
  - Erbjuda enskilt samtal
- Slutföra den skriftliga behandlingssammanfattningen inför nyckelbesöket vid 18 års ålder

Sjuksköterskans uppgift på barncancercentrum

- Koordinera nyckelbesök och i möjligaste mån ordna så att patienten får träffa samma läkare vid nyckelbesöken vid 17 respektive 18 år
- Koordinera nyckelbesök i förhållande till övriga tumör- eller sjukdomskontroller
- Koordinera multidisciplinära överföringsmottagningar till vuxenvården för individer med komplex problematik och behov av multipla vårdkontakter i vuxenlivet
- Delta i teambesök med läkare
- Informera länssjukhus om undersökningar och prover inför och efter nyckelbesök
- Följa upp psykosocial problematik med överrapportering till konsultsjuksköterska, kontaktsjuksköterska eller kontaktsjuksköterska på länssjukhus
- Förbereda informationsmaterial till det avslutande nyckelbesöket

Läkares och sjuksköterskas uppgifter på länssjukhus

Nedan beskriver vi läkares och sjuksköterskors uppgifter på länssjukhus.

Läkarens uppgifter på länssjukhus

- Kontinuerligt följa upp patienten med tonvikt på helhetssyn
- Kontrollera och vid behov komplettera den information som barncancercentrum gett i samband med nyckelbesöken
- Göra en medicinsk bedömning, inkluderande tumör- eller leukemikontroller när så det är indicerat, och kontrollera pubertetsutveckling, tillväxt och kognitiva funktioner

Remissversion

- Säkerställa att uppföljningen följs i enlighet med uppföljningsplan från barncancercentrum
- Remittera patienten till andra vårdgivare såsom ögon-, öron-, hud- eller ortopedmottagning, logoped, nutritionsteam, obesitasteam, uroterapeut, tarmterapeut, ortopedtekniskt team samt andra specialister vid behov.
- Identifiera ungdomar och familjer som behöver extra psykosocialt stöd och starta insatser
- Uppdatera medicinsk information inför nyckelbesök vid barncancercentrum
- Vid behov ta emot enstaka nyckelbesök

Sjuksköterskans uppgifter på länssjukhus

- Ha regelbunden kontakt med sjuksköterska på barncancercentrums uppföljningsmottagning
- Ta emot information om vilka undersökningar eller provtagningar som ska göras samt meddela uppföljningsmottagningen när undersökningar och provtagningar är utförda inför nyckelbesök
- Planera för återbesök hos ansvarig läkare på länssjukhus
- Delta i teambesök med läkare
- Förmedla kontakt och samordna besök med övriga i teamet utifrån barnets behov, t.ex. dietist, sjukgymnast, psykosocialt team, sjukhuskola, lekterapi
- Göra skolbesök vid stadiebyte efter en individuell bedömning samt vid problem i skolsituationen
- Boka tid för förberedande undersökningar och provtagningar
- Ge påfyllningsvaccinationer samt utföra provtagning vid behov

Beskrivning av nyckelbesök

Nedan beskriver vi hur nyckelbesöken går till.

Nyckelbesök 1 (vid ca 13–14 års ålder)

Uppgifter för läkare som utbildats i nyckelbesök och SALUB-registrering:

- Dokumentera besöket i patientens journal med angivande av de detaljerade behandlingsdata som finns i SALUB-registret.
- Kontakta strålbehandlingsenhet för dosuppgifter om det är oklart vilka stråldoser som nått riskorgan
- Bedöma uppföljningsbehov före nyckelbesök 2, såsom rehabutredning, vaccinationsbehov och psykosocialt stöd
- Erbjuda enskilt samtal om fertilitet, sexualitet, rökning, alkohol och droger
- Planera nyckelbesök 2, och eventuella kontroller via den ordinarie barnonkologmottagningen däremellan

Uppgifter för sjuksköterska eller en separat registreringsresurs:

- Registrera behandlingsdata i SALUB-registret före besöket
- Vid behov korrigera behandlingsdata enligt läkares anteckningar i behandlingssammanfattningen efter besöket

Remissversion

Nyckelbesök 2 (vid ca 16–17 års ålder)

Uppgifter för läkare som utbildats i nyckelbesök och SALUB-registrering:

- Dokumentera besöket i patientens journal med angivande av de detaljerade behandlingsdata som finns i SALUB-registret, om det inte gjordes vid nyckelbesök 1, alternativt hänvisa till den anteckningen
- Planera undersökningar och prover inför nyckelbesök 3, såsom rehabiliteringsutredning, vaccinationsbehov och psykosocialt stöd
- Erbjuda enskilt samtal om fertilitet, sexualitet, rökning, alkohol och droger
- Färdigställa behandlingssammanfattningen med uppföljningsrekommendationer i SALUB-registret
- Planera nyckelbesök 3, och eventuella kontroller via den ordinarie barnonkologmottagningen däremellan

Uppgift för sjuksköterska:

- Bevaka undersökningar och prover inför nyckelbesök 3

Nyckelbesök 3 (vid 18 års ålder)

Uppgifter för läkare som utbildats i nyckelbesök och SALUB-registrering:

- Gå igenom behandlingssammanfattningen och uppföljningsrekommendationerna i detalj
- Remittera patienten till
  - en uppföljningsmottagning för vuxna efter barncancer
  - reproduktionsmedicin, vårdcentral eller annan specialistmottagning vid behov
  - Meddelar i förekommande fall länssjukhus via remiss eller journalkopia

Uppgifter för sjuksköterska:

- Färdigställa informationsmaterial i en mapp till patienten
- Informera om patientorganisationer såsom Maxa Livet och Ung Cancer
- Registrera behandlingssammanfattningen som utlämnad i SALUB-registret, och ange om sammanfattningen lämnades över vid läkarbesöket eller skickades hem till patienten efter revision

Övrigt

Läkare som har nyckelbesök ska ha fått utbildning i hur besöken går till, genom att närvara vid nyckelbesök hos en van kollega, samt ha fått träning i att hantera SALUB-registret.

Sjuksköterskor som deltar vid nyckelbesök ska ha erfarenhet av barnonkologisk vård och ska ha fått basal utbildning i vårdprogrammets uppföljningsrekommendationer.

Sjuksköterskor som koordinerar uppföljningsmottagningar ska beredas möjlighet att delta i nationella arbetsgrupper som hanterar uppföljning efter barncancer.

Vid nyckelbesök 2 och 3 strävar man efter att patienten ska få träffa samma läkare.

Läkarkontroller som eventuellt behövs mellan nyckelbesök sker på den ordinarie barnonkologmottagningen eller en mottagning på ett länssjukhus. Det är viktigt att den uppföljning som planerats från uppföljningsmottagningen kontrolleras och följs vid dessa besök.

Remissversion

BILAGA 4

Basstandard för Uppföljningsmottagningar för vuxna efter barncancer

Nationell arbetsgrupp för uppföljningsmottagningar för vuxna efter barncancer (2021-02-24)

Bakgrund

Resultaten efter behandling för cancer i barn- och ungdomsåren har blivit allt bättre sedan 1960-talet, och nu ligger femårsöverlevnaden på över 80 %. Med det har gruppen före detta barncancerpatienter vuxit, och den beräknades i februari 2021 omfatta drygt 10 000 individer med en medianålder av cirka 30 år. I den gruppen har runt 70 % någon form av sen komplikation av sin sjukdom och dess behandling, varav 25 % har en allvarlig eller rentav livshotande komplikation. Därför är det mycket viktigt med en strukturerad och målriktad uppföljning.

Målsättning

Detta är målet med uppföljning och nationell struktur:

- Alla barncancerpatienter ska vid 18 års ålder aktivt överföras till och tas emot av en uppföljningsmottagning för vuxna efter barncancer (UFM). Vid det besöket bör personal från båda ställen delta: både från UFM och från uppföljningsmottagningen för barn och unga på den barnonkologiska kliniken.
- Alla patienter ska följas enligt det nationella vårdprogrammet för långtidsuppföljning efter barncancer och registreras i SALUB-registret.
- Det ska finnas en struktur för att återkommande överföra kunskap från UFM till barnonkologiska kliniker, både medicinsk och psykosocial nyvunnen kunskap.
- Alla vuxna som har behandlats för cancer innan de fyllde 18 år ska få minst ett besök med muntlig och skriftlig information om behandlingen de fått och eventuellt möjliga sena komplikationer samt rekommendationer om lämplig uppföljning. Under besöket ska de även få information om goda levnadsvanor, en bedömning av sina levnadsvanor och en bedömning av om de eventuellt behöver kompletterande psykosocialt stöd.
- Alla landets sex UFM ska i sin region fungera som ett kunskapscentrum för patienter, närstående och olika vårdinstanser samt andra aktörer såsom Försäkringskassan, Arbetsförmedling, arbetsplatser, skolor och universitet.
- Alla UFM ska fortlöpande utveckla det nationella nätverket uppföljningsmottagningarna (UFM-nätverket).
- Alla UFM ska ha en koppling till ett specialistteam för cancerrehabilitering med kompetens för denna specifika patientgrupp.

Remissversion

- Alla UFM ska ingå i ett etablerat regionalt nätverk med andra relevanta medicinska specialiteter.
- Information om alla landets UFM ska finnas lättillgänglig på internet.

Mottagningens uppgifter

Information

Mottagningen ska ge information om genomgången barncancerbehandling och rekommenderad uppföljning. Informationen ska ges både muntligt och skriftligt till patienter. Om det behövs, och om patienten godkänner det, ska den även ges till närstående, andra vårdgivare eller andra aktörer såsom Försäkringskassan, arbetsgivare, Arbetsförmedlingen och utbildningsinstanser.

UFM bör fungera som ett kompetenscentrum för sjukvården och andra aktörer.

Rådgivning

I mottagningens uppgifter ingår rådgivning till patienter, närstående och övriga vårdgivare. Det kan även bli aktuellt med rådgivning till andra aktörer i frågor där den tidigare cancerbehandlingen och eventuella komplikationer kan ha betydelse.

Ansvar för uppföljning enligt vårdprogrammet

UFM bör ha det övergripande ansvaret för att patienten får den uppföljning som rekommenderas i det nationella vårdprogrammet. I vissa fall, beroende på sjukvårdsorganisationen, kan uppföljningen utföras av en annan vårdgivare, med återkoppling till UFM som registrerar data i SALUB-registret.

Medicinsk bedömning

Patientens allmänna hälsotillstånd bör bedömas i samband med besök på UFM, inklusive eventuella symtom som kan höra ihop med möjliga risker efter den genomgångna behandlingen. Om symtom behöver utredas kan viss provtagning utföras på UFM, men i första hand ska patienten remitteras till en annan vårdgivare.

Övrig utredning

Mottagningarna bör ha tillgång till kompetens för vanligt förekommande utredningar, såsom neurokognitiv utredning och/eller annan funktionsbedömning, och det bör finnas ett upparbetat samarbete mellan dessa enheter för att upprätthålla kunskap om denna patientgrupp.

Nätverk

Vid varje UFM bör det finnas ett nätverk av relevanta specialister med kunskap om möjliga komplikationer av barncancerbehandling, t.ex. inom endokrinologi, reproduktionsmedicin, kardiologi och neurologi. Se rubrik Olika yrkeskategorier kompetens för UFM. För patienter med komplexa behov bör man etablera ett multidisciplinärt samarbete kring varje enskild patient. För långväga patienter bör man om möjligt samordna besök hos andra specialistmottagningar.

Remissversion

Medicinsk behandling

Patienter som behöver medicinsk behandling ska remitteras till en lämplig vårdinstans.

Provtagning för att kontrollera vaccinationsbehov ska kunna göras på UFM, med remittering till en annan vårdgivare som utför vaccinationen.

Intyg

UFM kan inte ha den täta kontakt med patienter som krävs för sjukskrivning. Däremot kan mottagningen skriva ett läkarutlåtande om hälsotillstånd som beror på den tidigare barncancerbehandlingen, eller ett kompletterande läkarutlåtande. Det kan även vara aktuellt att skriva andra typer av intyg som rör den tidigare barncancerbehandlingen.

Rehabilitering

Psykosocial kompetens i form av kurator bör finnas tillgängligt på UFM, antingen kuratorskompetens som är specifikt knuten till mottagningen eller tillgång till konsulter via regelbundna multidisciplinära konferenser för att uppnå kontinuitet i arbetet med vuxna barncanceröverlevare.

För att upprätthålla kunskapen om denna patientgrupp är det viktigt med samarbete och tillgång till rehabiliteringsteam med specialkunskap om patienter med komplexa behov. Uppföljningsmottagningarna bör därför ha tillgång till fysioterapeut, arbetsterapeut, dietist, psykolog och neuropsykolog för specialistbedömning innan patienten remitteras till någon annan vårdgivare. Det bör också finnas tillgång till kompetens för sexologisk rådgivning samt etablerade rutiner för remittering till andra vårdgivare som kan ge rehabiliterande åtgärder, bland annat specialistenheter för bäckencancerrehabilitering.

Kvalitetsregister

UFM har ansvar för att registrera data i SALUB-registret.

Aktiv överlämning från barn till vuxen

UFM och uppföljningsmottagningarna för barn och unga har tillsammans ansvar för överföringsbesöket vid 18 års ålder. Det ska finnas etablerade samarbetsrutiner för att patienterna ska garanteras en aktiv överlämning samt för kunskapsöverföring mellan barn- och vuxenvård.

Uppföljning på UFM

Patientbesöken på UFM kan ha karaktären av nyckelbesök, det vill säga fokusera på en noggrann genomgång av behandlingen och uppföljningsrekommendationerna, men de kan även handla om behovsanpassad uppföljning av organfunktionsundersökningar, provtagning eller psykosocial uppföljning. Besöken kan vara enskilda hos läkare, sjuksköterska eller kurator eller ordnas som en multidisciplinär medicinsk mottagning för patienter med komplexa behov. Nyckelbesök bör vara teambesök med åtminstone läkare och sjuksköterska.

Remissversion

Beskrivning av nyckelbesök

Alla patienter ska erbjudas minst ett nyckelbesök kring 25 års ålder som en fortsättning på den strukturerad uppföljningen under barndomen, där patienterna ska ha erbjudits två till tre nyckelbesök under tonåren.

Patienter med större behov ska erbjudas besök tidigare än så. Äldre patienter som inte tidigare fått en behandlingssammanfattning ska också erbjudas nyckelbesök. Vid besöket planerar man den fortsatta uppföljningen.

Behovsanpassad uppföljning

Den fortsatta uppföljningen efter ett nybesök eller nyckelbesök planeras efter patientens individuella behov, oavsett ålder. När det gäller kontroll av organfunktioner ska man i möjligaste mån remittera patienten till en annan vårdgivare. UFM ska övergripande kontrollera att vårdkontakterna fungerar, vilket gör att man måste ha en administrativ bevakningsfunktion.

Olika yrkeskategoriers roll på UFM

Läkarens uppgifter

- Ansvara för att patienten följs upp enligt det nationella vårdprogrammet
- Ansvara för remittering till andra specialistkliniker och primärvård
- Vara delaktig i överföringen från barn- till vuxenklinik för patienter med komplexa behov
- Vara delaktig i det fortsatta och löpande omhändertagandet på UFM
- Initiera multidisciplinärt och multiprofessionellt teamarbete kring patienter med komplexa behov
- Informera och utbilda andra vård- och samhällsaktörer
- Initiera eller samarbeta inom forskning, kvalitetsarbete och utvärdering
- Ansvara för registrering i SALUB-registret
- Ansvara för kunskapsöverföring tillbaka till barnonkologin
- Hålla sig uppdaterad om nya forskningsrön inom området sena komplikationer

Sjuksköterskans uppgifter

- Delta i överföringen från barn- till vuxenklinik vid patientens 18-årsbesök
- Vara delaktig i det fortsatta och löpande omhändertagandet på UFM
- Ge information, stöd och råd till patienter och närstående samt uppmuntra egenvård och stödja självövervakning
- Vara tillgänglig på telefon eller via 1177.se på vardagar, med möjlighet att kontakta patienten i närtid
- Förbereda behandlingssammanfattningar (vilket kräver barnonkologisk kompetens) om det inte görs på barnkliniken
- Gå igenom rekvirerade journalhandlingar, och vid behov komplettera med exempelvis stråljournal eller annan nödvändig dokumentation inför besök
- Prioritera och planera patientbesök utifrån patientens behov och vårdnivå

Remissversion

- Utföra kliniskt arbete, t.ex. blodtrycks-, puls- och viktkontroller och provtagning samt ha enskilda patientbesök
- Samarbeta inom det tvärvetenskapliga teamet för att optimera helhetsvård, genom att delta vid patientbesök och samverka i teambesök med patient, läkare och eventuellt kurator
- Följa upp läkarbesök och teambesök via telefon, videobesök eller fysiskt besök
- Samverka med andra vård- och samhällsinstanser, t.ex. vid möten för att ta fram en samordnad individuell plan (SIP) tillsammans med kurator
- Organisera gruppträffar och utbildningstillfällen för patienter och deras närstående
- Informera och utbilda andra vård- och samhällsaktörer
- Initiera eller samarbeta inom forskning, kvalitetsarbete och utvärdering
- Hålla sig uppdaterad om nya forskningsrön inom området sena komplikationer

Kuratorns uppgifter

- Ge information och rådgivning om personliga, psykologiska, sociala och juridiska frågor
- Erbjuda sorterande samtal och ge råd om hur individen bäst kan få hjälp till en mer stabil psykosocial situation, bättre psykisk hälsa och ökad autonomi
- Hänvisa patienter till rätt instans i samhället, och om det behövs hjälpa till med att etablera sådan kontakt
- Göra en fördjupad psykosocial kartläggning och/eller bedömning för att komplettera läkarutlåtande om hälsotillstånd
- Föra målgruppens talan gentemot aktörer i samhället såsom andra vårdgivare, myndigheter och arbetsgivare
- Hålla sig uppdaterad om nya forskningsrön inom området

Vårdadministratörens uppgifter

- Vara en del i teamet, delta i möten och planeringsdagar samt föra mötesanteckningar
- Skriva diktat samt stötta läkare och teamet med kompetens inom diagnos- och åtgärdskodning
- Vid behov bemanna mottagningens telefon
- Stötta mottagningen med strukturer för att följa patienter, fortsatt planering och dokumentation samt hantera remisser, journalkopior, svar, sms-påminnelser, inkommande post mm.
- Stötta mottagningen med att planera scheman, läkarnas tidböcker, eventuella tidrapporter mm.
- Stötta mottagningen med enkätuppföljning av patientbesök, hantering av patienters e-postadresser, strukturering av enkätutskick mm.
- Stötta mottagningen med uttag av statistik.
- Stötta mottagningen i digitaliseringen inom sjukvården, kontakter med patienter via 1177.se, video- och telefonbesök som ersätter fysiska besök mm.
- Stötta mottagningen med beställningar och leveranser av material samt andra rent praktiska uppgifter

Remissversion

Olika yrkeskategoriers kompetenser på UFM

All personal på UFM måste ha förmåga att arbeta både självständigt och i team samt ha intresse för att arbeta med undervisning till patienter och andra vårdgivare, stötta närstående och samverka med andra vårdinstanser.

Läkares kompetens

- Den huvudansvariga läkaren ska ha specialistutbildning och lång klinisk erfarenhet samt stort intresse för patientgruppen och arbetet på UFM.
- Den grundläggande läkarbemanningen ska vara läkare med specialistutbildning inom barnonkologi och läkare med specialistutbildning inom onkologi med inriktning strålbehandling.
- Dessutom är det önskvärt med kompetens inom följande medicinska specialiteter: internmedicin, kardiologi, endokrinologi, reproduktionsmedicin, nefrologi, neurologi, psykiatri, gynekologi, andrologi, ortopedi, hematologi, rehabiliteringsmedicin m.fl. Mottagningen kan också ha ett upparbetat samarbete med sådana specialiteter, och ordna regelbundna multidisciplinära konferenser.

Sjuksköterskans kompetens

- Sjuksköterskor ska ha specialistutbildning, lång klinisk erfarenhet och stort intresse för patientgruppen och arbetet på UFM.
- De kan gärna ha specialistutbildning inom barnonkologi, men om det redan finns barnonkologisk kompetens på mottagningen fungerar det att ha en annan medicinsk specialitet, gärna bred internmedicinsk kunskap. Sjuksköterskor som saknar barnonkologisk utbildning eller erfarenhet behöver auskultera inom barnonkologi. De bör få möjlighet att gå den nationella utbildningen i barnonkologi.
- Sjuksköterskor på UFM ska ha kunskap om hur cancer och dess behandling påverkar den psykosociala och den medicinska utvecklingen hos barn och ungdomar.

Kuratorns kompetens

- Kuratorer på UFM ska ha klinisk erfarenhet av att arbeta med vuxna inom hälso- och sjukvård samt intresse för arbetet med patientgruppen. De ska ha en socionomexamen eller motsvarande.
- Det är en fördel med erfarenhet av och fördjupad kunskap i socialförsäkringsfrågor.
- Kuratorer får gärna vara legitimerade hälso- och sjukvårdskuratorer (verksamhet som kurator inom hälso- och sjukvården i minst fem år eller verksamhet som kurator inom hälso- och sjukvården i minst två samt relevant vidareutbildning).

Vårdadministratörens kompetens

- Vårdadministratörer bör vara utbildad medicinsk sekreterare eller vårdadministratör.
- De bör ha tidigare erfarenhet inom barnonkologi, onkologi eller annan specialistverksamhet, samt gärna utbildning eller kompetens inom diagnos- och åtgärdskodning.

Remissversion

Remissversion

REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

Regionala cancercentrum –regionernas nationella samverkan inom cancervården.
Med patienter och närstående för hela människan, i dagens och framtidens cancervård.
www.cancercentrum.se