

Långtids- uppföljning efter barncancer

Nationellt vårdprogram

2025-04-29 Version: 4.1

Innehållsförteckning

Kapitel 1	12
Inledning.....	12
1.1 Vårdprogrammets giltighetsområde.....	12
1.2 Förändringar jämfört med tidigare version.....	13
1.2.1 Nyheter i denna reviderade version (4.0).....	13
1.3 Hur ska vårdprogrammet användas?	15
1.4 Vårdprogrammets målgrupper.....	15
1.5 Lagstöd	15
1.6 Evidensgradering	16
1.7 Förkortningsordlista.....	17
Kapitel 2	18
Mål med vårdprogrammet.....	18
Kapitel 3	20
Bakgrund och orsaker.....	20
Kapitel 4	24
Organisation	24
4.1 Ansvarsfördelning	24
4.2 Uppföljningsmottagningar efter barncancer	25
4.2.1 Uppföljningsmottagning för barn och unga under 18 års ålder, s.k. nyckelmottagning.....	25
4.2.2 Uppföljningsmottagning för vuxna efter barncancer	26
4.3 Uppnådda mål och kvarvarande brister.....	26
4.3.1 Uppnådda mål	26
4.3.2 Kvarvarande brister	27
Kapitel 5	28
Potentiella sena komplikationer av cancerbehandling – sammanfattning.....	28



Kapitel 6	34
Livet efter avslutad behandling	34
6.1 Risk- och skyddsfaktorer för framtida hälsa	34
6.1.1 Allmänt.....	34
6.1.2 Psykisk hälsa	35
6.1.3 Fysisk aktivitet	35
6.1.4 Kost, vikt och kosttillskott.....	35
6.1.5 Solvanor	36
6.1.6 Rökning och tobak	36
6.1.7 Alkohol.....	36
6.1.8 Övriga droger.....	36
6.1.9 Sexuell hälsa	37
6.1.10 Smärta.....	37
6.2 Målsättning.....	38
6.3 Uppföljning	38
6.4 Kunskapsunderlag	39
6.4.1 Levnadsvanor	39
6.4.2 Livet efter barncancer	39
Kapitel 7	41
Sena komplikationer i perifera nervsystemet	41
7.1 Riskfaktorer	41
7.2 Målsättning.....	41
7.3 Uppföljning före 18 års ålder	42
7.4 Uppföljning från 18 års ålder	42
7.5 Kunskapsunderlag	42
Kapitel 8	43
Neurologiska och kognitiva biverkningar – centrala nervsystemet (CNS)	43
8.1 Riskfaktorer.....	43
8.2 Målsättning.....	45
8.3 Uppföljning före 18 års ålder	45
8.3.1 Neurologi	46
8.3.2 Epilepsi	46
8.3.3 Kognitiva komplikationer.....	46
8.3.4 Övrigt.....	47
8.4 Uppföljning från 18 års ålder	47
8.4.1 Motorik och epilepsi	47
8.4.2 Kognitiva komplikationer	47

8.4.3	Övrigt.....	48
8.5	Kunskapsunderlag	48
Kapitel 9	50	
Hjärta	50	
9.1	Riskfaktorer.....	50
9.2	Målsättning.....	51
9.3	Uppföljning	51
9.4	Låg risk	52
9.4.1	Uppföljning före 18 års ålder.....	52
9.4.2	Uppföljning från 18 års ålder.....	53
9.5	Måttlig risk.....	53
9.5.1	Uppföljning före 18 års ålder.....	53
9.5.2	Uppföljning från 18 års ålder.....	53
9.6	Hög risk.....	54
9.6.1	Uppföljning före 18 års ålder.....	54
9.6.2	Uppföljning från 18 års ålder.....	55
9.6.3	Generella restriktioner	55
9.7	Kunskapsunderlag	56
Kapitel 10.....	58	
Kärl	58	
10.1	Riskfaktorer.....	58
10.2	Målsättning.....	58
10.3	Uppföljning	58
10.3.1	Uppföljning före 18 års ålder.....	59
10.3.2	Uppföljning från 18 års ålder.....	59
10.4	Handläggning av patienter med kärlstenoser	60
10.5	Kunskapsunderlag	60
Kapitel 11.....	61	
Hörsel och balans.....	61	
11.1	Riskfaktorer.....	61
11.2	Målsättning.....	62
11.3	Uppföljning före 18 års ålder	62
11.3.1	Hög risk för hörselnedsättning	62
11.3.2	Låg risk för hörselnedsättning.....	62
11.4	Uppföljning från 18 års ålder	63



11.5	Kunskapsunderlag	63
11.5.1	Hörsel	63
11.5.2	Balans	63
Kapitel 12		64
Lever, gallvägar och bukspottkörtel		64
12.1	Risikfaktorer för skador på levern	64
12.2	Risikfaktorer för skador på bukspottskörteln	65
12.3	Målsättning	65
12.4	Uppföljning före 18 års ålder	65
12.4.1	Vid normala värden	65
12.4.2	Vid avvikande värden	66
12.5	Uppföljning från 18 års ålder	66
12.6	Kunskapsunderlag	66
Kapitel 13		68
Njurar, urinvägar och urinblåsa		68
13.1	Risikfaktorer för påverkan på njurar, urinvägar och urinblåsa	68
13.2	Målsättning	69
13.3	Uppföljning	69
13.4	Uppföljning före 18 års ålder	70
13.4.1	Vid behandlingsavslut	70
13.4.2	År 1–5 efter behandlingsavslut	70
13.4.3	Efter 5 år från behandlingsavslut	70
13.5	Uppföljning från 18 års ålder	71
13.5.1	År 1–5 efter behandlingsavslut	71
13.5.2	Efter 5 år från behandlingsavslut	71
13.6	Kunskapsunderlag	71
Kapitel 14		74
Tänder, munhåla och spottkörtlar		74
14.1	Risikfaktorer	74
14.1.1	Påverkan på spottkörtlar och tänder	74
14.1.2	Påverkan på munhålan i övrigt	75
14.1.3	Allogen hematopoetisk celltransplantation (allogen HCT)	76
14.2	Målsättning	76
14.3	Uppföljning	76
14.3.1	Ekonomisk ersättning för tandvård	77
14.4	Kunskapsunderlag	78

Kapitel 15.....	80
Ögon och syn.....	80
15.1 Riskfaktorer.....	80
15.2 Målsättning.....	81
15.3 Uppföljning före 18 års ålder	81
15.4 Uppföljning från 18 års ålder	81
15.5 Kunskapsunderlag	82
Kapitel 16.....	83
Immunsystem	83
16.1 Riskfaktorer.....	83
16.2 Målsättning.....	84
16.3 Uppföljning	84
16.4 Kunskapsunderlag	85
Kapitel 17.....	87
Lungfunktion.....	87
17.1 Riskfaktorer.....	87
17.2 Målsättning.....	88
17.3 Uppföljning före 18 års ålder	88
17.3.1 Allogen HCT	89
17.4 Uppföljning från 18 års ålder	89
17.4.1 Allogen HCT	89
17.5 Kunskapsunderlag	90
Kapitel 18.....	92
Gastrointestinalkanalen	92
18.1 Riskfaktorer.....	92
18.2 Målsättning.....	93
18.3 Uppföljning	93
18.3.1 Uppföljning före 18 års ålder.....	93
18.3.2 Uppföljning från 18 års ålder.....	93
18.4 Kunskapsunderlag	93



Kapitel 19.....	95
Endokrinologi – hypotalamus, hypofys och tyreoidea	95
19.1 Riskfaktorer.....	95
19.1.1 Riskfaktorer för påverkan på hypofys och hypotalamus	95
19.1.2 Riskfaktorer för påverkan på tyreoideafunktion	96
19.1.3 Riskfaktorer för påverkan på paratyreoidea.....	96
19.2 Målsättning.....	96
19.3 Uppföljning före 18 års ålder	96
19.3.1 Kontroller	97
19.4 Uppföljning från 18 års ålder	98
19.4.1 Kontroller	99
19.4.2 Översikt: Risk beroende av behandlingstyp.....	100
19.4.3 Översikt: Typer av hormonbrist.....	101
19.5 Kunskapsunderlag	102
Kapitel 20.....	103
Gonadfunktion och fertilitet – flickor	103
20.1 Riskfaktorer.....	103
20.1.1 Riskfaktorer för utebliven pubertet, tidig menopaus och nedsatt fertilitet.....	103
20.1.2 Riskfaktorer för pubertetsstörningar med både för tidig och för sen pubertet	104
20.2 Målsättning.....	104
20.3 Uppföljning före 18 års ålder	104
20.3.1 Patienter som erhållit stråldos mot ovarier eller behandlats med alkyliserande cytostatika.....	105
20.3.2 Uppföljning hos barnendokrinolog	105
20.4 Uppföljning från 18 års ålder	105
20.4.1 Patienter som erhållit stråldos mot ovarier eller behandlats med alkyliserande cytostatika.....	106
20.4.2 Patienter som bör följas upp hos en reproduktionsmedicinsk specialist på universitetssjukhus	106
20.4.3 Observandum i samband med graviditet och reproduktionsmedicinska åtgärder..	106
20.5 Kunskapsunderlag	107
20.6 Cyklofosfamidekvivalent dos	110
Kapitel 21.....	111
Gonadfunktion och fertilitet – pojkar	111
21.1 Riskfaktorer.....	111
21.1.1 Riskfaktorer för nedsatt fertilitet.....	112
21.1.2 Riskfaktorer för primär och sekundär testosteronsvikt	112
21.1.3 Riskfaktorer för pubertetsstörningar med både för tidig och för sen pubertet	112

21.2	Målsättning.....	112
21.3	Uppföljning före 18 års ålder	113
21.3.1	Patienter som erhållit stråldos mot testiklar eller hypofys eller behandlats med cyklofosfamidekvivalent dos ≥ 4000 mg/m ²	113
21.3.2	Patienter som endast behandlats med cytostatika utan alkyliserande cytostatika eller med cyklofosfamidekvivalent dos < 4000 mg/m ²	113
21.3.3	Uppföljning hos barnendokrinolog	114
21.4	Uppföljning från 18 års ålder	114
21.5	Kunskapsunderlag	115
21.6	Cyklofosfamidekvivalent dos	117
Kapitel 22.....		118
Könsorgan och sexuell funktion		118
22.1	Riskfaktorer.....	118
22.2	Målsättning.....	119
22.3	Uppföljning före 18 års ålder	119
22.4	Uppföljning från 18 års ålder	120
22.5	Kunskapsunderlag	121
Kapitel 23.....		125
Metabola syndromet.....		125
23.1	Riskfaktorer.....	125
23.2	Målsättning.....	125
23.3	Uppföljning före 18 års ålder	126
23.3.1	Generell uppföljning.....	126
23.3.2	Efter strålbehandling mot pankreassvans.....	126
23.4	Uppföljning från 18 års ålder	126
23.4.1	Generell uppföljning.....	126
23.4.2	Efter helkroppsbestrålning eller bukbestrålning som innefattar pankreassvansen	127
23.5	Definition av metabolt syndrom enligt IDF	127
23.6	Kunskapsunderlag	129
Kapitel 24.....		130
Bröstkörtlar		130
24.1	Riskfaktorer.....	130
24.1.1	Brösthypoplasi.....	130
24.1.2	Sekundär bröstcancer.....	130
24.2	Målsättning.....	131



24.3	Uppföljning	131
24.3.1	Brösthypoplasi	131
24.3.2	Sekundär bröstcancer	131
24.3.3	Uppföljning före 18 år	132
24.3.4	Uppföljning från 18 års ålder	132
24.4	Kunskapsunderlag	132
24.4.1	Brösthypoplasi	132
24.4.2	Sekundär bröstcancer	132

Kapitel 25..... 134

Skelett, muskulatur och mjukdelar..... 134

25.1	Riskfaktorer	134
25.2	Målsättning	136
25.3	Uppföljning före 18 års ålder	136
25.3.1	Riktlinjer för uppföljning vid tillväxtrubbning av skelett, muskler och mjukdelar	136
25.3.2	Riktlinjer för uppföljning av benmineralisering	137
25.3.3	Riktlinjer för uppföljning vid osteonekros	138
25.4	Uppföljning från 18 års ålder	138
25.4.1	Riktlinjer för uppföljning vid tillväxtrubbning av skelett, muskel och mjukdelar och efter amputation	138
25.4.2	Riktlinjer för uppföljning av bentäthet och osteoporos	139
25.5	Kunskapsunderlag	139

Kapitel 26..... 141

Hud

26.1	Riskfaktorer för hudcancer	141
26.2	Målsättning	142
26.3	Uppföljning	142
26.3.1	Generell information	142
26.3.2	Hudkontroller av särskilda riskgrupper	143
26.4	Kunskapsunderlag	143

Kapitel 27..... 146

Efterföljande cancer

27.1	Riskfaktorer	146
27.2	Målsättning	148
27.3	Uppföljning	148
27.4	Uppföljning före 18 års ålder	148
27.5	Uppföljning från 18 års ålder	148

27.6	Ytterligare uppföljningsrekommendationer	149
27.7	Kunskapsunderlag	150
Kapitel 28		151
Nationellt kvalitetsregister		151
Kapitel 29		157
Referenser		158
Kapitel 30		196
Internationella uppföljningsrekommendationer		196
Kapitel 31		198
Förslag till fördjupning		198
31.1	Utbildning	198
Kapitel 32		199
Vårdprogramgrupp		199
32.1	Vårdprogramgruppens sammansättning	199
32.1.1	Ordförande	199
32.1.2	Övrig vårdprogramgrupp.....	199
32.1.3	Adjungerade författare	200
32.2	Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen.....	201
32.3	Jäv och andra bindningar	202
32.4	Vårdprogrammets förankring.....	202
Bilaga 1		204
Sammanfattning av cancerbehandling med uppföljningsrekommendationer		204
Bilaga 2		217
Basstandard för uppföljningsmottagningar för patienter under 18 år, s.k. nyckelmottagningar		217
Målsättning	218	
Mottagningens uppgifter	218	
Basstandard för resurser på barncancercentrum	219	
Basstandard för resurser på länssjukhus	219	
Läkares och sjuksköterskas uppgifter på barncancercentrum.....	220	



Läkarens uppgift på barncancercentrum	220
Sjuksköterskans uppgift på barncancercentrum	220
Läkarens och sjuksköterskans uppgifter på länssjukhus	221
Läkarens uppgifter på länssjukhus	221
Sjuksköterskans uppgifter på länssjukhus	221
Beskrivning av nyckelbesök	222
Nyckelbesök 1 (vid ca 13–14 års ålder)	222
Nyckelbesök 2 (vid ca 16–17 års ålder)	222
Nyckelbesök 3 (vid 18 års ålder)	223
Övrigt	223
Bilaga 3.....	224
Basstandard för uppföljningsmottagningar för vuxna efter barncancer	224
Bakgrund	224
Målsättning	224
Mottagningens uppgifter	225
Information.....	225
Rådgivning.....	225
Ansvar för uppföljning enligt vårdprogrammet	226
Medicinsk bedömning	226
Övrig utredning	226
Nätverk	226
Medicinsk utredning och behandling.....	226
Intyg	227
Rehabilitering.....	227
Kvalitetsregister	227
Aktiv överlämning från barn till vuxen	227
Beskrivning av nyckelbesök.....	228
Behovsanpassad uppföljning.....	228
Olika yrkeskategoriers roll på UFM.....	228
Olika yrkeskategoriers kompetenser på UFM.....	230

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 långtidsuppföljning efter barncancerbehandling, med fokus på risker för sena komplikationer både för barn och ungdomar och för de som nu är vuxna. Vårdprogrammet handlar inte om rehabilitering efter barncancer, utan för det hänvisas till vårdprogrammen Cancerrehabilitering och Cancerrehabilitering barn och ungdom.

Vårdprogrammet är utarbetat av den nationella arbetsgruppen och version 4.1 är fastställd av Regionala cancercentrum i samverkan 2025-04-29. Beslut om implementering tas i respektive region i enlighet med överenskomna rutiner. Stödjande Regionalt cancercentrum (RCC) är RCC Syd.

Den första versionen av vårdprogrammet publicerades 2016 och byggde på de uppföljningsrekommendationer som tidigare utarbetats av svenska arbetsgruppen för långtidsuppföljning efter barncancer (SALUB). Uppföljningsrekommendationerna publicerades på Barnläkarföreningens webbplats 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 på sidan [Vårdplaneringsgrupper på Barnläkarföreningens webbplats](#).

Detta nationella vårdprogram beskriver 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.

Tabell 1. 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.
2022-02-22	Version 3.0 fastställd av RCC samverkan.



2024-10-22

Version 4.0 fastställd av RCC i samverkan.

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

1.2 Förändringar jämfört med tidigare version

Version 4.1 2025-04-29

I den här revisionen har ett nytt avsnitt lagts till i kapitlet om kvalitetsregister. Det nya avsnittet [28.1 Tolkningsverktyg följsamhet med vårdprogram](#) är först och främst en hjälp till de som registrerar i kvalitetsregistret utifrån kapitel i vårdprogrammet.

Version 4.0 2024-10-22

De flesta ändringar i denna revision av vårdprogrammet rör uppdateringar av referenser eller formuleringar och förändrar endast marginellt rekommendationerna för patientens uppföljning. Redigeringar har också gjorts för att det ska bli tydligare vilka patientgrupper som bör följas avseende organfunktioner både före och från 18 års ålder. En del kapitel har också kortats ner vad gäller innehåll som berör rehabilitering med hänvisning till det nya vårdprogrammet cancerrehabilitering barn och ungdom.

Några kapitel har reviderats mer, vilket specificeras nedan.

Nyheter i denna reviderade version (4.0):

- Kapitel 5 Potentiella sena komplikationer av cytostatika – sammanfattning har utvidgats med tröskeldoser för strålbehandling. Kapitlet byter därför namn till [Potentiella sena komplikationer av cancerbehandling – sammanfattning](#).
- Kapitel 6 [Livet efter avslutad behandling](#) har förkortats betydligt då ämnet adresseras mer komplett i vårdprogrammet cancerrehabilitering barn och unga
- Kapitel 9 [Hjärta och kardiotoxicitet](#) innehåller en ny riskgruppering i enlighet med internationella riktlinjer, där fler individer rekommenderas hjärtuppföljning i vuxenlivet, vilket inkluderar uppföljning av kardiovaskulära riskfaktorer. Undersökning med arbets-EKG för att upptäcka kranskärlsjukdom har strukits.

- Kapitel 11 [Hörsel och balans](#) har fått en specificering av hög risk respektive låg risk samt minskande antal hörselkontroller efter behandlingsavslut.
- Kapitel 12 [Lever, gallvägar och bukspottkörtel](#) innehåller ny information kring uppföljning av förhöjt ferritin samt ändrad stråldos som innebär risk för leverpåverkan.
- Kapitel 13 [Njurar, urinvägar och urinblåsa](#) har förkortats betydligt. Rekommendationerna för kontroll av njurfunktionen har uppdaterats i enlighet med internationella riktlinjer, bland annat minskas antalet kontroller för individer som genomgått nefrektomi.
- I kapitel 17 [Lungfunktion](#) har rekommendationen med årlig klinisk lungkontroll under vuxenlivet tagits bort för vissa grupper.
- I kapitel 19 [Endokrinologi](#) har årlig kontroll av hypofysprover under vuxenlivet begränsats till 15 år efter behandlingsavslut.
- I kapitel 20 [Gonadfunktion och fertilitet – flickor](#) är tabellen för riskstratifiering borttagen. Riskstratifieringen baseras i stället på stråldoser och cyklofosamid-ekvivalent dos.
- I kapitel 21 [Gonadfunktion och fertilitet – pojkar](#) är tabellen för riskstratifiering borttagen. Riskstratifieringen baseras i stället på stråldoser och cyklofosamid-ekvivalent dos.
- I Kapitel 23 [Metabola syndromet](#) har redigeringar gjorts för att tydliggöra vilka individer som bör följas utan att gå in på detaljer som beskrivs i andra kunskapsunderlag.

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.

Alla regioner har t.ex. fortfarande inte etablerat rutinen att unga kvinnor med ökad bröstcancerrisk ska följas av ett specialiserat bröstcancerteam, dvs. av en bröstmottagning eller motsvarande.

I flera regioner är uppföljningsmottagningarna för vuxna efter barncancer (UFM), otillräckligt resurssatta, exempelvis saknas på flera ställen vuxenonkolog, vuxenhematolog eller barnonkolog. Tillgången på



strålbehandlingsläkare för bedömning av doser mot riskorgan varierar också påtagligt mellan olika regioner.

1.3 Hur ska vårdprogrammet användas?

Vårdprogrammet är indelat i olika kapitel utifrån organ och kroppsliga funktioner. I kapitel 5 [Potentiella sena komplikationer av cancerbehandling](#) – sammanfattning finns även en tabell med hänvisningar till olika kapitel utifrån olika typer av cytostatika och stråldoser.

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, sjuksköterskor och tandläkare. Andra yrkesgrupper såsom psykologer, fysioterapeuter, arbetsterapeuter, dietister, logopeder, specialpedagoger och kuratorer har mer nytta av vårdprogrammet [Cancerrehabilitering för barn och ungdom](#).

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.

I hälso- och sjukvårdslagen anges också att hälso- och sjukvården har särskilda skyldigheter att beakta barn som närstående och ge dem information, råd och stöd (5 kap. 7 §). Sedan den 1 januari 2020 är också [Barnkonventionen](#) lag i Sverige.

Enligt **vårdgarantin** (9 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen) 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.

Patientlagen (2014:821) anger att vårdgivaren ska erbjuda patienten anpassad information om bland annat diagnosen, möjliga alternativ för vård, förväntade väntetider, risk för biverkningar och metoder för att förebygga sjukdom eller skada. Patienten har också rätt att få information om att hen har möjlighet att själv välja mellan likvärdiga behandlingar, att få en ny medicinsk bedömning och att få en fast vårdkontakt (3 kap. 1–2 §).

Enligt det så kallade **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 på sidorna om planerad vård utomlands hos [Försäkringskassan](#).

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 motsägende anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

1.7 Förkortningsordlista

Tabell 2. Förkortningar som förekommer i vårdprogrammet

Förkortning	Förklaring
allogen HCT	Allogen hematopoetisk celltransplantation
autolog HCT	Autolog hematopoetisk celltransplantation
BMI	Body Mass Index
cGvHD	Kronisk Graft-versus-host-sjukdom
CNS	Centrala nervsystemet
Gy	Gray, en enhet för att mäta stråldos
GvHD	Graft-versus-host-sjukdom
HCT	Hematopoetisk celltransplantation
TBI	Total Body Irradiation (helkroppsbestrålning)
UFM	Uppföljningsmottagning för vuxna efter barncancer

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. Vårdprogrammet innehåller rekommendationer för hur sena komplikationerna bör monitoreras för att kunna diagnostiseras. Konstaterade sena komplikationer bör följas upp och behandlas enligt rekommendationer inom respektive specialitet. Vårdprogrammet specificerar endast i undantagsfall ifall en patient bör utredas eller följas av primärvård eller specialistvård.

Målen med vårdprogrammet är att

- alla individer i Sverige som har behandlats för cancer under barn- och ungdomsåren ska erbjudas likvärdig uppföljning med information, undersökningar och förebyggande åtgärder i hela landet
- öka kompetensen och medvetenheten om denna patientgrupp generellt i sjukvården men också hos Arbetsförmedlingen och Försäkringskassan
- vuxna individer som överlevt barncancer ska vara välinformerade och delaktiga i sin uppföljning.

I den nationella cancerstrategin som formulerades 2009 och som är under revidering 2024 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 särskilt i den pågående satsning på barncancer som finns med i överenskommelsen för jämlik och effektiv cancervård. Man betonar här vikten av fortsatt implementering av det nationella vårdprogrammet och utveckling av kunskaps- och erfarenhetsutbyte om långtidsuppföljning. Se [Överenskommelse för jämlik och effektiv cancervård 2024 på SKR:s webbplats](#).

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.

Ur kvalitetsregistret genereras också den skriftliga behandlingssammanfattningen, se [bilaga 1](#), med uppgifter om sjukdomshistoria, behandling och uppföljningsrekommendationer som ges till patienter och vid behov även till vårdgivare.

För att sprida kunskap om sena komplikationer efter barncancer har en webbutbildning tagits fram som vänder sig till barnsjukvård, vuxensjukvård, försäkringskassa och skola. Se [Webbutbildning i ökad förståelse för sena komplikationer efter barncancer på RCC:s webbplats](#).

I kapitel 4 [Organisation](#) tar vi upp hur målen med vårdprogrammet har uppnåtts sedan 2022.

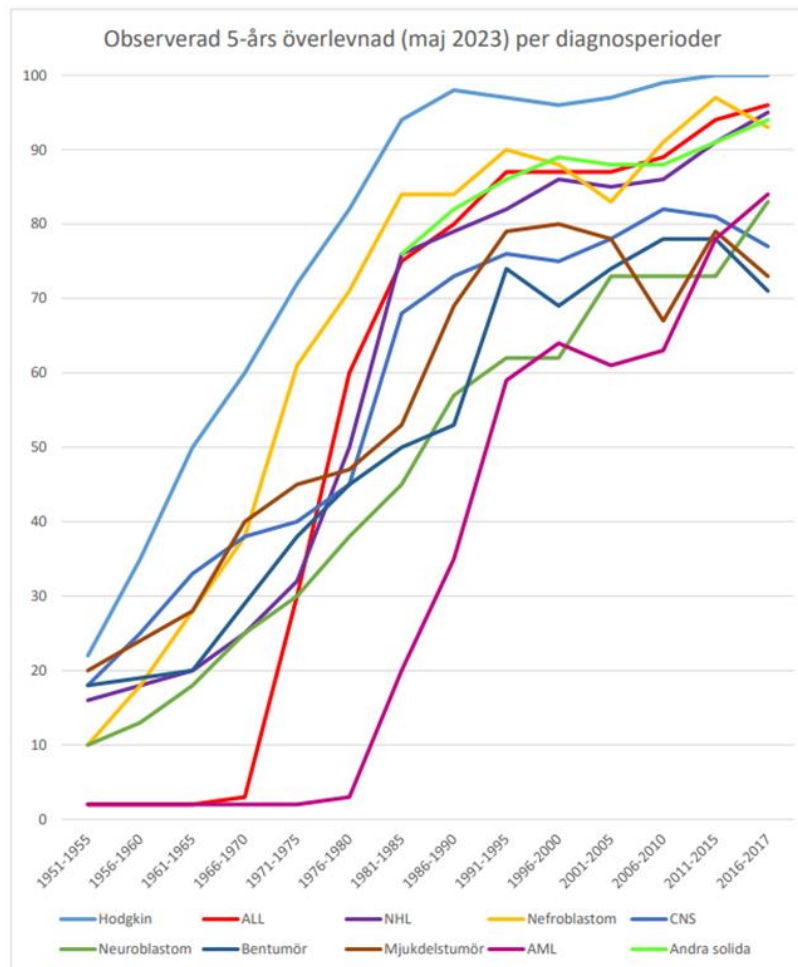
KAPITEL 3

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.

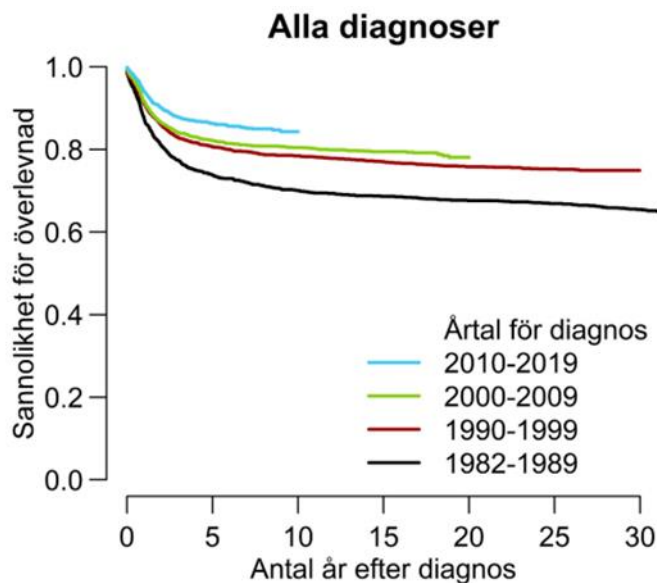
Omkring 35 procent utgörs av leukemi och lymfom, omkring 25 procent är hjärntumörer och resterande 40 procent utgörs av ett stort antal andra tumörformer. Förekomsten av olika tumörgrupper varierar mellan åldersgrupper, bland annat är leukemi vanligare i lägre åldrar och skelettumörer vanligare under tonåren. En viss andel av barncancer har en monogen ärftlig bakgrund. Olika referenser har rapporterat varierande förekomst på ca 10 procent [\[2-4\]](#).

Överlevnaden ökade kraftigt under framför allt 1970- och 1980-talet, men har under de senaste decennierna planat ut för de flesta diagnoserna [\[5\]](#). 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.

Figur 1. 5-årsöverlevnad efter barncancer

Behandlingsresultat (diagnosålder < 15 år) illustrerad som observerad 5-årsöverlevnad över tid (data från Cancerregistret för tidigare perioder och från Svenska Barncancerregistret från 1982). Figur från Svenska Barncancerregistrets årsrapport 2022 [Årsrapporter och publikationer – Svenska Barncancerregistret \(sbcr.se\)](#).

Figur 2. Överlevnad



Sannolikhet att överleva 0–30 år efter cancerdiagnos < 15 års ålder. Figur från Svenska Barncancerregistrets årsrapport 2022 [Årsrapporter och publikationer – Svenska Barncancerregistret \(sbcr.se\)](#).

Det finns 6 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. Behov av uppföljning av organfunktioner samt rehabiliteringsinsatser varierar stort mellan diagnosgrupperna beroende på sjukdomslokalisering och behandling. De barn och ungdomar som behandlats för tumör i hjärnan har t.ex. ökad risk för kognitiva och neuropsykologiska resttillstånd som kräver intensiv rehabilitering, individanpassad skolgång och åtgärdsprogram för att de ska få en fullgod utbildning. Rehabilitering för barn och ungdomar beskrivs i [Nationellt vårdprogram cancerrehabilitering för barn och ungdom](#).

I dag finns cirka 12 000 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 [6]. Omkring 60–80 procent av alla som haft barncancer får sena komplikationer som ofta visar sig långt senare [7-9]. Detta ställer krav



på att sjukvården har kunskap om och en organisation kring denna grupp av individer [\[10\]](#). 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 barnkirurgi. 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, se bilaga 1 Sammanfattning av cancerbehandling med uppföljningsrekommendationer. Speciella mottagningar för denna typ av uppföljning, så kallade nyckelmottagningar, finns etablerade på landets alla barncancercentrum.

Överföringen från barnsjukvård 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 3 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 [\[11\]](#).

Uppföljningsmottagningar för vuxna, med tillgång till multidisciplinära team, är en förutsättning för att denna patientgrupp ska få lämplig uppföljning och vård i vuxenlivet. 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.

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

- strukturerad uppföljning efter barncancer under barndomen med god information till patienter och föräldrar
- fungerande överföring från barnvård till vuxenvård, s.k. aktiv överlämning
- tillgång till skriftlig behandlingssammanfattning
- tillgång till en uppföljningsmottagning för vuxna efter barncancer
- tillgång till psykosocialt stöd.

En del individer har multipla och komplexa komplikationer, exempelvis de som behandlats för hjärntumör eller genomgått allogen celltransplantation (allogen HCT) eller högdosbehandling med stamcellsåterföring (autolog HCT). 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, s.k. nyckelmottagning

Nyckelmottagning är en mottagning vid ett barnonkologiskt centrum vars huvuduppgifter är att optimera informationsöverföring till den unga patienten inför vuxenlivet samt att identifiera behov av kompletterande psykosociala stödinsatser eller andra rehabiliteringsåtgärder. Vid besöken kontrolleras också att patientens uppföljningsplan följs enligt rekommendationerna i detta vårdprogram. Mottagningen bör ha möjlighet att remittera till multidisciplinärt rehabiliteringsteam.

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 åtminstone 2 nyckelbesök eftersträvas. Vid 18 års ålder ska patienten få en skriftlig behandlingssammanfattning med uppföljningsrekommendationer.

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

I [bilaga 2](#) beskrivs basstandarden för nyckelmottagningar för patienter under 18 år inklusive en beskrivning av resurserna vid barncancercentrum och länssjukhus, en beskrivning av läkares och sjuksköterskors uppgifter vid nyckelmottagningen och en noggrann beskrivning av nyckelbesök.

4.2.2 Uppföljningsmottagning för vuxna efter barncancer

Uppföljningsmottagning för vuxna efter barncancer (UFM) är en mottagning som fungerar som ett kunskapscentrum dit patienter och vårdgivare kan vända sig. Mottagningen har som uppgift att säkerställa uppföljning enligt vårdprogrammet efter 18 års ålder, ofta genom att remittera till annan vårdgivare eller samarbeta med specialistmottagningar. Mottagningen bör ha nära anknytning till ett multidisciplinärt rehabiliteringsteam.

Patienter erbjuds besök vid ca 25 års ålder eller tidigare vid behov. Vid besök på UFM ges ofta också en skriftlig behandlingssammanfattning. UFM bör också kunna erbjuda återbesök vid behov.

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

I [bilaga 3](#) beskrivs basstandarden för uppföljningsmottagningar för vuxna efter barncancer, inklusive en beskrivning av uppgifter och resursbehov.

4.3 Uppnådda mål och kvarvarande brister

4.3.1 Uppnådda mål

Alla barncancercentrum har etablerade nyckelmottagningar för uppföljning i tonåren. Majoriteten av alla 18-åringar som behandlats för barncancer med cytostatika eller strålbehandling får nu ett avslutande informationssamtal med skriftlig behandlingssammanfattning. De tidiga nyckelbesöken vid 13 och 17 års ålder erbjuds också på de flesta nyckelmottagningarna.



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.

Möjligheterna till fertilitetsbevarande åtgärder inom ramen för offentlig sjukvård för kvinnor som löper risk för behandlingsorsakad tidig menopaus bedöms nu som likvärdig i landet.

4.3.2 Kvarvarande brister

Det är stor skillnad i bemanning och resurser mellan de olika uppföljningsmottagningarna för vuxna efter barncancer, och ingen mottagning lever i dagsläget upp till vårdprogrammets basstandard som ursprungligen definierats av den nationella arbetsgruppen för barncancer. Vuxenspecialister saknas på vissa UFM och på andra finns inte barnonkologisk expertis. Tillgänglighet till kurator och multiprofessionellt rehabiliteringsteam skiljer sig åt mellan de olika regionernas UFM. Alla mottagningar har heller inte resurser för att ta emot alla patienter, och avtal mellan uppföljningsmottagningar och vissa regioner saknas. Multidisciplinär medicinsk mottagning för individer med multipla och komplexa sena komplikationer saknas i regel.

Den aktiva överlämningen mellan barn och vuxenvård bör utvecklas vidare, inte minst för individer med behov av kontakter med ett flertal vårdgivare fortsättningsvis i vuxenlivet.

Alla regioner har inte implementerat den bröstcancerscreening från 25 års ålder som föreskrivs i vårdprogrammet.

Situationen för de patienter som har förvärvat hjärnskada till följd av cancersjukdom och cancerbehandling är inte tillfredställande. Det handlar mycket om otillräckliga möjligheter till utredning och neurorehabilitering, vilket ju inte omfattar detta vårdprogram, samt svårigheter för vård, skola och omsorg att samarbeta kring individer med komplexa behov. Det finns också en del bristande kunskap och förståelse inom skolan, Arbetsförmedlingen och Försäkringskassan.

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

KAPITEL 5

Potentiella sena komplikationer av cancerbehandling – sammanfattning

Olika cytostatika har olika riskprofiler när det gäller potentiella sena komplikationer och en del av dessa är listade nedan. När systematiska genomgångar görs visar det sig ofta att det saknas evidens för att ge någon specifik uppföljningsrekommendation, vilket förstås inte betyder att ett preparat saknar en negativ effekt. Ett exempel är att en nylig genomgång av indikationer för fertilitetsbevarande åtgärder inte kunde finna några studier som evaluerade risken för prematur ovariell insufficiens efter behandling med Cisplatin, som ändå anses vara gonadotoxiskt [\[12\]](#) och som i listan nedan benämns som det.

När det gäller nya typer av preparat som används i cancerbehandling, exempelvis antikroppar och tyrosinkinasinhibitorer, så saknas ännu mer evidens och dessa listas inte här. Bevacizumab kan till exempel ge ovariell skada, men man tror att denna är övergående [\[13\]](#).

Även för strålbehandling är det svårt att ange exakta tröskeldoser för möjliga seneffekter. Det finns en stor individuell variation för olika individers känslighet, och sannolikt även en synergistisk effekt med andra tumörbehandlingar som kirurgi och läkemedel. Data specifikt för barn har saknats, och många rekommendationer har därför baserats på erfarenheter från vuxna. Ett internationellt samarbete för att samla data på just barn, Pediatric Tissue Effects in the normal Clinic – PENTEC [\[14\]](#), har därför inletts för att fortlöpande ta fram översiktsartiklar med god evidens.

Tabellen nedan är en sammanfattning av de stråldoser som anges i respektive kapitel, eller med hänvisning till PENTEC i de fall där en sammanställning finns. För vissa typer av seneffekter – som sekundär malignitet – är det viktigt

att komma ihåg att även mycket låga doser kan innebära en riskökning på lång sikt [15]. De doser som anges är bara riktvärden, och seneffekter kan följaktligen uppstå eller utebli oavsett dos. . Strålbehandling ökar generellt risken för sekundär malignitet, men anges i tabellen bara där det finns specifika uppföljningsrekommendationer. Rekommendationerna i detta vårdprogram syftar i huvudsak till att fånga en besvärande eller farlig komplikation i tid. Särskild uppmärksamhet krävs för de barn som strålbehandlats vid låg ålder och/eller mot stora volymer, som vid helkroppsbestrålning eller kraniospinal strålbehandling (TBI/TMI/CSI).

Tabell 3. Cytostatika

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
	Lungtoxicitet	17
	Levertoxicitet	12
	Sekundär leukemi	16 + 27
	Bestående alopeci	26
CCNU (lomustin)	Nedsatt gonadfunktion	20 + 21

Givet cytostatika	Potentiell komplikation	Kapitel
	Nedsatt lungfunktion	17
	Nedsatt njurfunktion	13
	Sekundär leukemi	16 + 27
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
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
Idarubicin	Nedsatt hjärtmuskelfunktion	9
	Sekundär cancer	27
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

Givet cytostatika	Potentiell komplikation	Kapitel
	Nedsatt njurfunktion	13
Klorambucil	Nedsatt gonadfunktion	20 + 21
	Sekundär leukemi	16 + 27
Kortikosteroider	Nedsatt bentäthet	25
Melfalan	Nedsatt gonadfunktion	20 + 21
	Nedsatt njurfunktion	13
	Sekundär leukemi	16 + 27
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

Tabell 4. Stråldoser – ungefärliga tröskeldoser för organfunktionspåverkan vid strålbehandling med hänvisning till kapitel och PENTEC referenser. Tröskeldoser enligt PENTEC kan skilja sig från rekommendationerna i enskilda kapitel i vårdprogrammet, var god se detaljer i respektive kapitel. Vid helkroppsbestrålning finns risk för generell påverkan på i princip samtliga organsystem vilket gör att särskild uppföljning krävs.

Organ och länk till kapitel	Maxdos	Medeldos >	Övrigt	Risk för	PENTEC-referenser
Kapitel 7 nervsystemet	55 Gy			nervskada	
Kapitel 8					[16]
<i>hjärna</i>		18 Gy		kognitiv påverkan, med ökad risk vid låg ålder, oberoende av dos	
<i>hjärna</i>	60 Gy		kärlpåverkan kan ses även vid lägre doser	stroke, radionekros	
Kapitel 9		15 Gy		kardiotoxicitet	[17]
Kapitel 10		40 Gy		stenos, kärlskada	[18]
Kapitel 11					
<i>cochlea</i>		30 Gy	medeldos > 10 Gy + platinabaserad cytostatika	hörselnedsättning	
Kapitel 12		20 Gy	> 40 Gy till > 1/3	leverpåverkan – cirros, fibros	[19]
Kapitel 12		20 Gy		diabetes	
Kapitel 13		15 Gy		njurfunktionsnedsättning	[20]
Kapitel 14		30 Gy	medeldos > 10 Gy mot munhåla/käkar + cytostatika	påverkad tandutveckling	[21]
Kapitel 14		35 Gy	påverkan kan ses vid lägre doser	nedsatt salivproduktion	[21]
Kapitel 15					[22]
<i>lins</i>		1–2 Gy		katarakt	
<i>retina</i>	50 Gy			synnedsättning	
<i>synnerv/chiasma</i>	55 Gy	50 Gy		synnedsättning	

Organ och länk till kapitel	Maxdos	Medeldos >	Övrigt	Risk för	PENTEC-referenser
Kapitel 16					
<i>mjälte</i>		10 Gy		immunsuppression, revaccination bör övervägas	
Kapitel 17		10–15 Gy		lungfunktionspåverkan	[23]
Kapitel 18					
<i>esofagus</i>		40 Gy		striktur	
<i>tunntarm</i>			> 50 Gy till > 5 % av tarmen	striktur	
<i>tjocktarm/ändtarm</i>		30 Gy		sekundär cancer	
Kapitel 19					[24]
<i>hypofys/hypotalamus</i>		30 Gy	påverkan kan ses vid lägre doser	hormonell påverkan	
<i>tyreoidea</i>		20 Gy	påverkan kan ses vid lägre doser	nedsatt funktion, risk för sekundär cancer vid lägre stråldoser	
Kapitel 20		5 Gy		infertilitet, förtida klimakterium	[25]
Kapitel 21		4 Gy	> 12 Gy ökar risken för hormonell påverkan	infertilitet, testosteronbrist	
Kapitel 22					
<i>vagina</i>		35 Gy	> 50 Gy postpubertalt	stenos, slemhinneskada	
<i>uterus</i>		20 Gy		tillväxthämning kan ses redan vid dos > 12 Gy med risk för graviditetskomplikationer	
Kapitel 24			10 Gy eller mer mot någon del av bröstet	sekundär cancer	
Kapitel 25		15 Gy		risk för tillväxthämning beroende på ålder vid behandling	
Kapitel 26			oavsett dos	sekundär cancer	

KAPITEL 6

Livet efter avslutad behandling

För att personer som behandlats för cancer i barndomen ska kunna ta ansvar för och påverka sin hälsa är det 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 sina levnadsvanor, både goda och riskabla. Flera studier visar dock att unga med kronisk sjukdom ofta tar större risker inom de flesta områden jämfört med andra jämnåriga, och sexualdebuterar tidigare [26, 27]. 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 sidan [Barn och unga i hälso- och sjukvården på Socialstyrelsens webbplats](#).

Vårdgivare behöver kunskap om den biopsykosociosexuella utvecklingen under ungdomsåren för kunna skapa ökad delaktighet och göra vårdtagare motiverade att följa vårdens rekommendationer [28, 29]. Vården bör använda en kunskapsbaserad anamnesmetod för att försöka förstå ungdomens livssituation och kartlägga frisk- och riskfaktorer, se artikeln [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” [30-33].



Unga vuxna som behandlats under sena tonår kan ha haft svårt att skapa egna mönster för sina dagliga aktiviteter då behandlingen givits under en period i livet när man normalt börjar skapa sådana aktivitetsmönster. Det kan leda till att man får svårt att klara struktur och organisation för dagliga aktiviteter när man flyttar hemifrån, studerar eller ska börja arbeta, se vidare i [Nationellt vårdprogram cancerrehabilitering för barn och ungdom](#).

6.1.2 Psykisk hälsa

Inom barnsjukvården ska psykosocialt stöd erbjudas kontinuerligt, även efter avslutad behandling. Insatserna ska vara åldersanpassade och även innefatta närstående (++++) [34]. Psykisk hälsa och rehabiliteringsåtgärder beskrivs mer i [Nationellt vårdprogram cancerrehabilitering för barn och ungdom](#).

Patienter bör tillfrågas om psykisk hälsa i samband med besök på uppföljningsmottagningar för vidare remittering vid behov.

Vad gäller mental trötthet, hjärntrötthet och ökad känslighet för uttrötthet, se vidare kapitel 8 [Neurologiska och neurokognitiva biverkningar – centrala nervsystemet \(CNS\)](#) samt [Nationellt vårdprogram cancerrehabilitering för barn och ungdom](#).

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 på Fyss webbplats](#) och [Levnadsvanor \(1177 för vårdpersonal\)](#).

För mer information om fysisk aktivitet vid cancer, se nationellt vårdprogram [Nationellt vårdprogram cancerrehabilitering för barn och ungdom](#) och [Nationellt vårdprogram cancerrehabilitering](#).

6.1.4 Kost, vikt och kosttillskott

Att ha hälsosamma vanor har positiv påverkan på hälsan. En del barncancerbehandlingar ökar också risken för obesitas [35] Patienter bör tillfrågas om kostvanor i samband med uppföljande besök enligt nationellt vårdprogram vid ohälsosamma levnadsvanor – prevention och behandling, se [Levnadsvanor \(1177 för vårdpersonal\)](#). Det finns inga vetenskapliga belägg för att rekommendera annan kost för denna grupp än för normalbefolkningen [36].

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 sidorna om [kostråd på Livsmedelsverkets webbplats](#) [37].

6.1.5 Solvanor

Hudcancer är den cancerform som ökar mest i befolkningen, se [Statistik om cancer på Socialstyrelsens webbplats](#). Canceröverlevare ska informeras om riskerna med att bränna sig i solen och vikten av att skydda sig [38]. Detta gäller speciellt för personer som fått strålbehandling eftersom sol i strålområdet ökar risken för sekundära tumörer ytterligare [39], se kapitel 26 [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 (+++++) [39, 40]. Beroende på cancerbehandling kan det finnas en ytterligare ökad risk jämfört med normalbefolkningen [41].

Det är alltid viktigt att förhindra rökstart och erbjuda hjälp med att sluta röka. Se Socialstyrelsens [Nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor – information till patienter](#) samt läs mer i [nationellt vårdprogram vid ohälsosamma levnadsvanor – prevention och behandling \(1177 för vårdpersonal\)](#).

Evidensen för sambandet mellan snus och cancer är relativt svag, däremot finns indikationer på att snusning ökar risken för vissa andra sjukdomar [42].

6.1.7 Alkohol

Det finns ett samband mellan alkoholförtäring och risk att utveckla cancer, oftast korrelerat med mängden som konsumeras [43, 44]. Läs mer i [nationellt vårdprogram vid ohälsosamma levnadsvanor – prevention och behandling \(1177 för vårdpersonal\)](#).

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 symptom på psykisk ohälsa [45-48].



6.1.9 Sexuell hälsa

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 i artikeln [HEEADDSSS 3.0: The psychosocial interview for adolescents updated for a new century fueled by media \(contemporarypediatrics.com\)](#). För mer information, se [Nationellt vårdprogram cancerrehabilitering för barn och ungdom](#).

Sexuellt överförda sjukdomar medför ökad risk för infertilitet [49] och även sekundär malignitet. Informera om vikten av att använda kondom, och rekommendera vaccinering mot humant papillomvirus (HPV) [50].

Se även kapitel 22 [Könsorgan och sexuell funktion](#).

6.1.10 Smärta

Långvarig smärta hos vuxna överlevare av cancer i barndomen är vanligt förekommande [51].

Smärtan kan vara relaterad till behandlingsåtgärder såsom läkemedelsinducerad långvarig neuropatisk smärta, strålinducerad smärta och kirurgiska ingrepp. Opioidbehandling vid cancer är vanligt förekommande och pågående eller tidigare opioidbehandling kan behöva tas hänsyn till vid framtida smärtbehandling. Att ha överlevt cancer kan för många vara förknippat med ökad ångest, oro och nedstämdhet samt associerat med existentiella frågor. Det är välkänt att det psykiska måendet interagerar med smärtupplevelse. Vid all erfarenhet av smärta finns risk för att vissa individer utvecklar en ökad smärtekänslighet. Denna ökade smärtekänslighet kan ha sin grund i en sensitisering (perifer och/eller central) samt förändrad smärttolerans. Då barnet ofta varit utsatt för upprepade smärtsamma procedurer finns också risk för sjukvårdsorsakad rädsla för smärtsamma procedurer. Screening av smärta hos långtidsöverlevare av cancer bör göras regelbundet, strukturerat och med validerade metoder. Detta är särskilt viktigt i transitionen från barn- och ungdomssjukvård in i vuxensjukvården. Vid förekomst av långvarig smärta förordas ett biopsykosocialt förhållningssätt med fast vårdkontakt och vid behov remiss till specialiserad smärtmottagning. För mer information, se [Nationellt vårdprogram cancerrehabilitering för barn och ungdom](#).

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 och åldersanpassad 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 [52, 53]. En uppföljningsmottagning under tonåren, en så kallad nyckelmottagning, bör finnas vid varje barncancercentrum för en strukturerad informationsprocess, kontroll av organfunktioner samt bedömning av ytterligare psykosocialt stöd eller annat rehabiliteringsbehov. För mer information om nyckelmottagningar, se kapitel 4 [Organisation](#) och bilaga 2 [Basstandard för uppföljningsmottagningar för patienter under 18 år, s.k. nyckelmottagningar](#).

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 1 [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 [54]. Behandlingssammanfattningen kan även, i samförstånd med individen, distribueras till andra aktuella vårdkontakter såsom en primärvårdsenhet för att förbättra omhändertagandet.

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

En uppföljningsmottagning för vuxna efter barncancer bör finnas i varje region, för ett rutinemässigt mottagningsbesök i ung vuxen ålder enligt ovan samt för att kontrollera uppföljningsrekommendationer och ge fortsatt stöd och information i vuxenlivet. För mer information om uppföljningsmottagningar se kapitel 4 [Organisation](#) och bilaga 3 [Basstandard för uppföljningsmottagningar för vuxna efter barncancer](#).



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”. Med aktiv överlämning menas att den som har ansvar för patienten tar kontakt med nästa instans. Muntligt eller skriftligt. Den som aktivt överlämnat en patient har fortsatt ansvar tills mottagande instans bekräftar att kontakt tagits med patienten. Aktiva överlämningar bör göras för alla patienter i cancervården som barn, ungdomar och vuxna. En 18-åring är autonom i juridisk mening men behöver ofta ett anpassat bemötande och omhändertagande i vuxenvården [55].

Det är mycket viktigt att barn- och vuxenklinikerna har god kännedom om varandra och följer riktlinjerna för ungdomsvänlig vård [56].

6.4 Kunskapsunderlag

6.4.1 Levnadsvanor

Enligt Världshälsoorganisationen (WHO) kan hälsosamma levnadsvanor förebygga upp till 30 procent av all cancer i vuxen ålder [57]. 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 [det nationella vårdprogrammet vid ohälsosamma levnadsvanor – prevention och behandling \(1177 för vårdpersonal\)](#) och Socialstyrelsens [Nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor – information till patienter](#). Riktlinjerna inkluderar såväl hälsofrämjande och sjukdomsförebyggande som riskreducerande åtgärder.

6.4.2 Livet efter barncancer

Att som barn insjukna i 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 [58].

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 deras 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 [7, 58-60].

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. Flera olika ersättningar kan vara aktuella utifrån individuella omständigheter. I vårdprogrammen för [Nationellt vårdprogram cancerrehabilitering för barn och ungdom](#) och [Nationellt vårdprogram cancerrehabilitering](#) finns även möjlighet till fördjupning inom några av ovanstående områden.



KAPITEL 7

Sena komplikationer i perifer nervsystemet

Bestående bortfallssymtom från perifer nervsystemet kan förekomma efter barncancerbehandling.

7.1 Riskfaktorer

Följande är riskfaktorer för neurologiska skador i perifer nervsystemet:

Kirurgi

- Kirurgi som orsakat perifer nervskada.

Cytostatikabehandling

- Vinkaalkaloider medför ofta akut neuropati som kan bli bestående [\[61\]](#) [\[62\]](#). Annan neurologisk sjukdom kan öka risken för bestående cytostatikaorsakad perifer neuropati, även vid lägre doser [\[63\]](#), [\[64\]](#). Behandling med cisplatin kan hos barn i sällsynta fall ge en kronisk sensorisk neuropati [\[65\]](#). Även behandling med talidomid kan ge neuropati [\[66\]](#). Uppkomst av cytostatikainducerad neuropati är dosberoende men det är fortfarande oklart om ålder, kön eller genetik påverkar risken för uppkomst. Samtidig användning av antimykotika som med azoler, t.ex. flukonazole, ökar koncentrationen av vinkaalkaloider och således risken för neuropati [\[67\]](#).

Strålbehandling

- Permanenta nervskador uppträder sällan vid doser under 55 Gy [\[68\]](#), [\[69\]](#).

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 före 18 års ålder

Alla patienter som fått behandling med risk för perifer nervskada bör kontrolleras för senreflexer, motorik och känsel i samband med att behandlingen avslutas och under uppväxten. 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 Uppföljning från 18 års ålder

Perifer nervskada som kvarstår efter behandling är irreversibel och det finns ingen behandling som förbättrar nervfunktionen per se. Behandlingen är således symtomatisk och består vid uttalade besvär framför allt av fysioterapi.

7.5 Kunskapsunderlag

Vid en perifer neuropati är det mest påtagliga motoriska inslaget en försvagning eller ett bortfall av perifera reflexer i benen, vilket medför en påverkad gångförmåga. Dessutom förekommer kranialnervspåverkan, där ptos och facialispares är det vanligaste symtomet, liksom sensorisk påverkan i form av smärta och/eller parestesier. Neuropati orsakad av cytostatika kan bli bestående.



KAPITEL 8

Neurologiska och kognitiva biverkningar – centrala nervsystemet (CNS)

Neurologiska och kognitiva sena komplikationer är vanligast efter kirurgi och strålbehandling av hjärnan. Även cytostatikabehandling, framför allt efter intratekal administration kan vara en riskfaktor. Kognitiva sena komplikationer kan få mycket stor påverkan på framtida liv och livskvalitet.

8.1 Riskfaktorer

Barn med hjärntumörer har störst risk att utveckla 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:

Kirurgi

- Både tumör och kirurgi i CNS var för sig är riskfaktorer för att utveckla sena komplikationer efter hjärntumörbehandling. En motorisk och/eller kognitiv skada kan orsakas av tumören själv och kan finnas redan vid diagnostillfället [70]. Tumörens lokalisation och kirurgi påverkar typen av motorisk skada. Kirurgi i storhjärnan och framför allt i temporalloberna ger risk för epilepsi [71]. Kirurgi i hypofys-hypotalamusområdet medför risk för störningar av aptit och törstkänsla samt psykologiska och endokrina komplikationer [72]. Kirurgisk behandling av tumörer i lillhjärnan innebär en ökad risk för kognitiva komplikationer såsom cerebellär mutismsyndrom som omfattar både mutism och affektiva problem [73, 74]. Det sistnämnda kan ge negativ påverkan på exekutiva, visospatila 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

- 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 [75-77]. Även låga stråldoser vid leukemi och allogen hematopoetisk celltransplantation (helkroppsbestrålning) kan ge bestående kognitiv påverkan [78].

Cytostatikabehandling

- Cytostatikabehandling kan påverka risken för att utveckla kognitiva svårigheter. Eftersom en hjärna under utveckling är mera känslig för cytostatika anses också lägre ålder vid behandlingen vara en riskfaktor [79]. Typ av läkemedel och administrationssätt (framför allt intratekal behandling), spelar roll. Ökad risk har beskrivits framför allt vid metotrexatbehandling, både systemisk och intratekal [80, 81]. Ifosfamid kan ge akut neurotoxicitet och i vissa fall kvarstående symtom.

Övrigt

- 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 [82].
- Sensorineural hörselpåverkan kan försämrats med tiden och påverka möjligheterna till inläring.
- Synpåverkan såsom nedsatt synskärpa, skelning, inskränkt synfält och syntolkningssvårigheter kan påverka möjligheterna till inläring.
- 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/fatigue) 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 försämma förmågan att utföra vardagliga aktiviteter, särskilt intellektuellt krävande aktiviteter.



Den ackumuleras under dagen. Tröttheten kan minska av korta återhämtningspauser men kan i många situationer kräva lång återhämtning. Det är viktigt att lära sig förebyggande och kompensatoriska strategier. Se sidan [Mental trötthet \(sahlgrenska.se\)](#) och [Nationellt vårdprogram cancerrehabilitering för barn och ungdom](#).

- Samspelet mellan faktorer före, under efter behandling är komplext vilket gör att det före behandlingen i många fall är svårt att prediktera hur stora komplikationerna av en viss behandling blir på neurologi och kognition [83].
- 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](#), kapitel 20 [Gonadfunktion och fertilitet – flickor](#) och kapitel 21 [Gonadfunktion och fertilitet – pojkar](#).

8.2 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.

8.3 Uppföljning före 18 års ålder

Det finns ett behov av specialiserade centrum för utredning och rehabilitering av förvärvad hjärnskada, för både barn och ungdomar, se [Nationellt vårdprogram cancerrehabilitering för barn och ungdom](#).

8.3.1 Neurologi

Kvarstående motoriska symtom ska följas upp av ett multiprofessionellt team inom till exempel barnrehabilitering. Kvarstående kranialnervspåverkan, till exempel facialis pares, bör bedömas av barnneurolog, logoped och plastikkirurg.

8.3.2 Epilepsi

Patienter som insjuknar med epilepsi ska följas upp av barnneurolog.

8.3.3 Kognitiva komplikationer

Alla barn som behandlats för hjärntumör, oavsett behandling, bör genomgå en eller flera neuropsykologiska bedömningar. Barn som fått cytostatika som är kända för att kunna ge kognitiv påverkan ska också utredas om misstanke uppstår. 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 intervaller, till exempel vid studiebyten.

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

Kognitiv funktionsnedsättning omfattar också språk och kommunikationsförmåga, till exempel benämning, minne för hört eller läst språk och förmågan att föra ett samtal.

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 skolmyndigheten (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 i [Nationellt vårdprogram cancerrehabilitering för barn och ungdom](#).

8.3.4 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.

8.4 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 för vuxna som behandlats för cancer i barndomen.

8.4.1 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](#).

8.4.2 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.

8.4.3 Övrigt

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

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 tyreoida](#).

8.5 Kunskapsunderlag

Den största riskgruppen för neurologiska och kognitiva sena komplikationer är barn med hjärntumörer [84]. 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 [85-88]. 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 hematopoetisk celltransplantation (HCT).

En central neurologisk skada kan ge bestående motoriska symtom såsom hemiplegi, ataxi och kranialnervsskada. Epilepsi har rapporterats hos upp till 25 procent 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 [71]. Kognitiv påverkan förekommer i hög omfattning efter strålbehandling mot hjärnan under barndomen, men också sekundärt till kirurgi i hjärnan och till cytostatikabehandling [75-77, 81].



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 [89, 90]. 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 [75-77, 91]. Ökad uttrötthet, dvs. hjärntrötthet eller mental trötthet, är vanligt i samband med tumörbehandlingen, men även långt senare [92]. Ökande krav med åldern, till exempel med studier och i arbetsliv, kan utlösa problem i senare skeden. Hjärntrötthet leder också till sämre koncentrationsförmåga, inläring 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 [93]. Utan en speciell målriktad insats på detta område finns stor risk för att den sociala isoleringen tilltar med tiden [94].

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 [95].

Smärta är vanligt vid olika typer av förvärvad hjärnskada [86]. 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 [84]. Detta har konsekvenser för läsning, inläring och förmågan att klara sig ute i samhället, till exempel i trafiken när man går, cyklar och/eller kör bil.

KAPITEL 9

Hjärta

Behandling med antracykliner eller strålbehandling som omfattar hjärtat i barndomen ger ökad risk för nedsatt hjärtmuskelfunktion senare i livet. Strålbehandling som omfattar hjärtat under barndomen ger dessutom ökad risk för koronarkärslsjukdom och klaffsjukdom i vuxen ålder. Regelbundna kontroller beroende på dos är därför indicerade.

9.1 Riskfaktorer

Följande är riskfaktorer för kardiotoxicitet:

Cytostatikabehandling

- Cytostatikabehandling med antracykliner ger ökad risk för kardiomyopati.
- Kumulativ dos > 100 mg/m² (++++). 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) [96] [97-99]. Siffran för Mitoxantron bygger på mycket osäkra data men individer exponerade för Mitoxantron kommer i princip alltid kategoriseras som hög risk.
- Dos per doseringstillfälle eller vecka (> 45 mg/m² kroppsytta).

Strålbehandling

- Strålbehandling mot hjärtat, inklusive helkroppsbestrålning, ger risk för kardiomyopati, klaff-, hjärtsäckspåverkan och koronarkärlsförändringar [97, 99] (+++).

Övriga riskfaktorer

- Kardiiovaskulära riskfaktorer såsom obesitas, otillräcklig fysisk aktivitet, alkohol, ohälsosam kost, hypertoni, dyslipidemi, diabetes och rökning [97-99] (++++).
- Kvinnligt kön och yngre ålder vid behandling verkar vara kopplat till högre risk [97].
- Nya läkemedel som introducerats kan behöva adderas när kunskapsläget stärkts.



För total beräknad riskprofil rekommenderas att riskkalkylatorn från Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) används [Cardiovascular Risk Calculator](#) som finns på CCSS webbplats.

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 risk för kardiomyopati och hjärtinfarkt.

9.3 Uppföljning

Upp till 18 år genomförs de rekommenderade uppföljningarna av barnläkare.

Under vuxenlivet fortsätter den rekommenderade screeningen inom specialistvården eller inom primärvården inklusive mödrahälsovården. Regionala skillnader i sjukvårdsorganisationen kan påverka vart patienten ska remitteras eller aktivt överlämnas. De patienter som utvecklar hjärtsjukdom bör utredas, behandlas och följas hos en kardiolog.

Alla patienter bör få rådgivning om generella risk- och skyddsfaktorer för hjärt- och kärlsjukdom eftersom risken med dessa är ännu större hos dem med behandlingsorsakad risk för kardiotoxicitet (se kapitel 5 [Potentiella sena komplikationer av cytostatika – sammanfattning](#), kapitel 6 [Livet efter avslutad behandling](#), kapitel 10 [Kärl](#) och kapitel 23 [Metabola syndromet](#)).

I remissen till uppföljningsmottagning bör det framgå kumulativa doser av relevant behandling (cytostatika, stråldos, strålfält med mera) och om patienten hade någon hjärtpåverkan tidigare i förloppet.

Utifrån given behandling kan individerna delas in i tre olika riskgrupper för kardiotoxicitet.

Tabell 5. Riskgrupper för kardiotoxicitet

	Antracyklin-behandling (mg/m ²) ^d	Strålbehandling mot hjärtat (medeldos, Gy)	Antracyklinbehandling (mg/m ²) och strålbehandling mot hjärtat (medeldos, Gy)
Hög risk	≥ 250	>15 ^a	≥ 100 och ≥ 5 ^b
Måttlig risk	100 till 249	5 till 15 ^b	≥ 100 och > 0 till < 5 ^c
Låg risk	> 0 till < 100	> 0 till < 5 ^c	> 0 till < 100 och > 0 till < 5 ^c

^a Eller maximal stråldos > 30 Gy mot område som inkluderar del av hjärtat om information om medeldos till hjärtat inte finns tillgänglig.

^b Eller maximal stråldos 15 till < 30 Gy mot område som inkluderar del av hjärtat om information om medeldos till hjärtat inte finns tillgänglig.

^c Eller maximal stråldos > 0 till < 15 Gy mot område som inkluderar del av hjärtat om information om medeldos till hjärtat inte finns tillgänglig.

^d Avser doxorubicinekvivalent dos.

9.4 Låg risk

9.4.1 Uppföljning före 18 års ålder

Ekokardiografi bör göras inom 6 månader efter avslutad antracyklinbehandling.

Därefter är regelbunden uppföljning med ekokardiografi inte motiverat, i frånvaro av kardiovaskulära biverkningar under behandlingen och i frånvaro av bestående kardiovaskulära riskfaktorer som tex hypertoni

Övriga riskfaktorer för hjärt- och kärlsjukdom bör kontrolleras genom regelbundna kontroller av levnadsvanor enligt nationellt vårdprogram vid ohälsosamma levnadsvanor – prevention och behandling ([Levnadsvanor - 1177 för vårdpersonal](#)) samt fysisk aktivitet, BMI, midjemått och blodtryck. Lipidstatus och HbA1c bör kontrolleras om indikerat enligt kapitel 23 [Metabola syndromet](#).



9.4.2 Uppföljning från 18 års ålder

Övriga riskfaktorer för hjärt- och kärlsjukdom bör kontrollera åtminstone en gång i vuxen ålder genom kontroll av levnadsvanor enligt nationellt vårdprogram vid ohälsosamma levnadsvanor – prevention och behandling ([Levnadsvanor – 1177 för vårdpersonal](#)) samt BMI, blodtryck, lipidstatus och HbA1c.

Ekokardiografi under vuxenlivet rekommenderas inte rutinmässigt.

För kvinnor kan ekokardiografi göras under graviditet.

Individuell hjärtbedömning vid tillväxthormonbrist och/eller testosteronbrist, med eller utan substitution.

9.5 Måttlig risk

9.5.1 Uppföljning före 18 års ålder

Övriga riskfaktorer för hjärt- och kärlsjukdom bör kontrolleras genom regelbundna kontroller av levnadsvanor enligt nationellt vårdprogram vid ohälsosamma levnadsvanor – prevention och behandling ([Levnadsvanor – 1177 för vårdpersonal](#)) samt BMI, midjemått och blodtryck, se kapitel 23 [Metabola syndromet](#). Lipidstatus och HbA1c bör kontrolleras om indikerat enligt kapitlet Metabola syndromet.

Ekokardiografi bör göras inom 6 månader efter avslutad antracyklinbehandling.

Ekokardiografi bör därefter upprepas vart femte år i frånvaro av fynd som kan motivera tätare uppföljning, företrädesvis med ekokardiografi i anslutning till 18-årsbesök.

Samtliga ekokardiografier bör innehålla information om ejektionsfraktionen i vänster kammare (LVEF) och kan kompletteras med information om Global Longitudinal Strain och/eller NT-proBNP [[100](#)].

9.5.2 Uppföljning från 18 års ålder

Övriga riskfaktorer för hjärtkärlsjukdom bör kontrolleras regelbundet under resten av vuxenlivet genom kontroll av levnadsvanor enligt nationellt vårdprogram vid ohälsosamma levnadsvanor – prevention och behandling ([Levnadsvanor – 1177 för vårdpersonal](#)) samt BMI, blodtryck, lipidstatus, och

HbA1c. Kontroller bör ske minst vart femte år. Vid avvikande fynd är det viktigt med optimering enligt gällande rekommendationer.

Vilo-EKG och ekokardiografi bör genomföras i samband med besök på Uppföljningsmottagningen, vid 23–25 års ålder. Därefter bör vilo-EKG och ekokardiografi göras vart femte år under resten av vuxenlivet. Anpassning av uppföljningsintervallet kan göras utifrån total riskprofil med hjälp av riskkalkylatorn från CCSS (se ovan).

Rutinmässig screening av kranskärslsjukdom rekommenderas inte [99]. Vid stråldos mot hjärtat ≥ 15 Gy och hög sammantagen riskprofil för kranskärslsjukdom enligt riskkalkylatorn från CCSS (se ovan) är det extra viktigt med riskfaktoroptimering.

För kvinnor bör ekokardiografi göras inför eller under tidig graviditet. Vid tidigare nedsatt hjärtfunktion bör fortsatta kontroller ske under graviditet oavsett funktion i tidig graviditet [97].

Individuell hjärtbedömning vid tillväxthormonbrist och/eller testosteronbrist, med eller utan substitution.

Samtliga ekokardiografier bör innehålla information om ejektionsfraktionen i vänster kammare (LVEF) och kan kompletteras med information om Global Longitudinal Strain och/eller NT-proBNP [100].

9.6 Hög risk

9.6.1 Uppföljning före 18 års ålder

Övriga riskfaktorer för hjärt- och kärlsjukdom bör kontrolleras genom regelbundna kontroller av levnadsvanor enligt nationellt vårdprogram vid ohälsosamma levnadsvanor – prevention och behandling ([Levnadsvanor – 1177 för vårdpersonal](#)) samt BMI, midjemått och blodtryck. Lipidstatus och HbA1c bör kontrolleras om indikerat enligt kapitel 23 [Metabola syndromet](#).

Ekokardiografi bör göras inom 6 månader efter avslutad antracyklin-behandling.

Ekokardiografi bör göras efter 5 år, i tidig pubertet (kan sammanfalla med tidigare undersökning) och vid 18 års ålder (före överföring till vuxenklínik). Det bör inte gå mer än 5 år mellan undersökningarna.



Samtliga ekokardiografier bör innehålla information om ejektionsfraktionen i vänster kammare (LVEF) och kan kompletteras med information om Global Longitudinal Strain och/eller NT-proBNP [100].

9.6.2 Uppföljning från 18 års ålder

Övriga riskfaktorer för hjärt- och kärlsjukdom bör kontrolleras regelbundet under resten av vuxenlivet genom kontroll av levnadsvanor enligt nationellt vårdprogram vid ohälsosamma levnadsvanor – prevention och behandling ([Levnadsvanor – 1177 för vårdpersonal](#)) samt BMI, blodtryck, lipidstatus och HbA1c. Kontroller bör ske minst vartannat år. Vid avvikande fynd är det viktigt med optimering enligt gällande rekommendationer.

Vilo-EKG och ekokardiografi bör genomföras regelbundet under resten av livet. I internationella riktlinjer rekommenderas kontroller vartannat år [97, 98]. Intervallet bör vara 2 år, men ställningstagande till glesare intervall kan tas beroende på total riskprofil som kan bedömas regelbundet med hjälp av riskkalkylatorn från CCSS (se ovan). Intervallet bör aldrig överstiga 5 år.

Rutinmässig screening av kranskärlssjukdom rekommenderas inte [99].

Vid stråldos mot hjärtat ≥ 15 Gy och hög sammantagen riskprofil för kranskärlssjukdom enligt riskkalkylatorn från CCSS (se ovan) är det extra viktigt med riskfaktoroptimering.

För kvinnor bör ekokardiografi göras inför eller under tidig graviditet (++) . Vid tidigare nedsatt hjärtfunktion bör fortsatta kontroller ske under graviditet oavsett funktion i tidig graviditet [97].

Samtliga ekokardiografier bör innehålla information om ejektionsfraktionen i vänster kammare (LVEF) och kan kompletteras med information om Global Longitudinal Strain och/eller NT-proBNP [100].

9.6.3 Generella restriktioner

Generellt finns ingen anledning till restriktioner när det gäller fysisk aktivitet, dykcertifikat eller körkortsintyg, om inte någon specifik hjärtsjukdom har diagnosticerats. Dock är det viktigt att bedöma om det finns några symptom eller subklinisk hjärtpåverkan för vuxna. Kardiologkontakt kan erbjudas individer med hög risk för kardiotoxicitet som avser börja med högintensiv fysisk aktivitet, vid hög sammantagen riskprofil och tidigare låg fysisk aktivitetsnivå [97].

9.7 Kunskapsunderlag

Det finns internationella riktlinjer för långtidsuppföljning av individer med ökad risk för kardiomyopati [97] och koronarkälssjukdom [99] efter behandling mot barncancer. De europeiska rekommendationerna kring kardionkologisk uppföljning ger även specifika rekommendationer kring uppföljning efter barncancer [98]. Efter att dessa rekommendationer publicerades kom dock en studie som konstaterade att även individer som behandlats med stråldos mot hjärtat på 5–15 Gy hade en ökad risk för hjärtsvikt [101]. Protokoll för rekommenderade metoder för kardiell uppföljning efter barncancerbehandling har publicerats [102].

Antracykliner har använts inom barncancervården under de senaste dryga 50 åren, och cirka 60 procent av alla barn med cancer får antracykliner som en del i sin behandling. Kardiotoxiciteten beror sannolikt på flera faktorer, inkluderande individuell känslighet för toxicitet [103]. Med kumulativa doser $> 300 \text{ mg/m}^2$ kroppsytan är risken nästan 10 procent för att efter 20 år utveckla antracyklininducerad hjärtsvikt [104]. En närmast åttafaldig ökning i hjärt- och kärlkomplikationer jämfört med friska kontrollpersoner har kunnat visas i en retrospektiv CCSS-studie i USA [105]. Dessutom var totalt 5 procent av alla hjärttransplantationer på grund av kardiomyopati hos barn i Storbritannien antracyklinutlösta [106]. 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 [97]. Man har där även konstaterat högt prognostiskt värde av screening med ekokardiografi, men lågt prognostiskt värde av screening med biomarkörer (natriuretiska peptider och troponin T) [107]. 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 än förväntat, och att risken för ischemisk hjärtsjukdom som dödsorsak var 2,5 gånger högre än förväntat. Hjärtsjukdom stod för 22 procent av de extra dödsfall som konstaterades i gruppen över 60 års ålder som behandlats för cancer som barn [108].

Vuxna med tillväxthormonbrist som debuterat under barndomen har en ökad risk för nedsatt hjärtfunktion, men risken kan minska efter tillväxthormonbehandling [109, 110]. Den ökade risken ses även bland vuxna personer som haft akut lymfatisk leukemi (ALL) som barn och behandlats med antracykliner samt har tillväxthormonbrist [111]. Behandling med tillväxthormon kan förbättra hjärtmuskelfunktionen på kort sikt hos ALL-överlevare, men efter långtidsuppföljning kvarstår inte den positiva effekten



[[112](#), [113](#)]. Det finns ett stort antal andra publikationer om kardiotoxicitet och antracykliner, med eller utan strålbehandling, och de har validerats [[107](#), [114-123](#)] som underlag för uppföljningsrekommendationer.

KAPITEL 10

Kärl

Strålbehandling som omfattar stora blodkärl kan ge livshotande sena komplikationer i form av stenoser, aneurysm och vaskulära malformationer. Strålbehandling mot hjärnan ökar risken för sena cerebrovaskulära komplikationer på grund av påverkan på både stora och små artärer.

10.1 Riskfaktorer

Strålbehandling

- med över 40 Gy mot en artär, t.ex. arteria carotis eller arteria subclavia [124-128], verkar innebära en 2–6 gånger ökad risk för symtomgivande kärlförändringar, med en absolut risk som sannolikt ligger under 10 procent. Risken är dosberoende. Ingen av de studier som visat detta har utförts på enbart patienter som behandlats som barn.
- mot hjärnan ökar risken för sena cerebrovaskulära komplikationer [129] och den kumulativa incidensen av stroke vid 45 års ålder har rapporterats vara ca 10 procent [130] [131]. Risken ökar med högre stråldos, strålning mot Circulus Willisii och ökar ytterligare vid andra samtidiga riskfaktorer för cerebrovaskulär sjukdom såsom hypertoni, diabetes, dyslipidemi och obesitas [129].

10.2 Målsättning

Målet med uppföljningen är att hitta patienter med kärlförändringar och att minska förekomsten av andra riskfaktorer 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 2023 [132] finns följande förslag: Patienter som fått över 40 Gy mot halsen bör årligen undersökas avseende blodtryck i båda armarna, palpation av pulsar i karotis och radialis, neurologiskt status och undersökning av armarna för att



upptäcka dålig färg eller kyla. Relevanta kärl kan även undersökas med doppler 10 år efter strålbehandlingen och därefter vid symtom.

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

Vad gäller screening för cerebrovaskulär sjukdom finns inga evidensbaserade riktlinjer. Nyligen publicerades ett amerikanskt konsensusdokument [129]. Man nådde där konsensus om att man bör screena för modifierbara riskfaktorer för cerebrovaskulär sjukdom (hypertoni, diabetes, dyslipidemi och obesitas) hos dem som behandlats med strålning mot hjärnan. Man nådde däremot inte konsensus angående screening med bilddiagnostik av hjärnan.

10.3.1 Uppföljning före 18 års ålder

- Patienter som fått över 40 Gy mot halsen bör vid ordinarie nyckelbesök undersökas avseende blodtryck i båda armar, palpation av pulsar i karotis och radialis, neurologiskt status och klinisk undersökning av armarna för att upptäcka dålig färg eller kyla. Relevanta kärl kan även undersökas med doppler 10 år efter strålbehandlingen.
- Patienter som fått strålbehandling mot halsen och/eller hjärnan bör kontrolleras avseende levnadsvanor enligt nationellt vårdprogram ([Levnadsvanor - 1177 för vårdpersonal](#)) samt BMI, midjemått och blodtryck. Kontroll av lipidstatus och HbA1c om indikerat enligt kapitel 23 [Metabola syndromet](#).

10.3.2 Uppföljning från 18 års ålder

- Patienter som fått över 40 Gy mot halsen bör undersökas vid kliniska besök avseende blodtryck i båda armar, palpation av pulsar i karotis och radialis, neurologiskt status och klinisk undersökning av armarna för att upptäcka dålig färg eller kyla. Relevanta kärl kan även undersökas med doppler 10 år efter strålbehandlingen.
- Patienter som fått strålbehandling mot halsen och/eller hjärnan bör vid åtminstone ett uppföljningsbesök i vuxen ålder kontrolleras avseende levnadsvanor enligt nationellt vårdprogram ([Levnadsvanor - 1177 för vårdpersonal](#)) samt BMI, blodtryck, dyslipidemi, och HbA1c. Frekvensen av fortsatt uppföljning under vuxenlivet bör bedömas utifrån den sammanlagda riskprofilen som kan bedömas med [riskkalkylator på CCSS webbplats](#).

10.4 Handläggning av patienter med kärlstenoser

Om det är möjligt bör patienter med kärlstenoser opereras i förebyggande syfte.

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 [133]. Anledningen är att stråldoser över en viss nivå kan orsaka olika typer av förändringar i kärlväggarna, vilket kan ge upphov till tromber [134]. Litteraturen ger inga data om incidensen av kärlförändringar hos dessa patienter.

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 [135], vilket betyder att en emboli hos dessa personer är extra svår att behandla.



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:

Cytostatikabehandling

- Behandling med cisplatin eller karboplatin. Risken ökar med ökande kumulativ dos [136]. Cisplatin ger ofta hörselnedsättning även vid låga doser medan det är ovanligt med hörselnedsättning av carboplatin vid normal dosering ($< 1\ 000\ \text{mg/m}^2$). Väldigt små barn, framför allt < 1 år, har en ökad risk även med standarddosering. [137]
- Höga doser av carboplatin som används vid myeloablation ($> 1\ 500\ \text{mg/m}^2$) utgör en reell risk för hörselnedsättning [138].

Strålbehandling

- 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 [139-142].

Kirurgi

- Neurokirurgi utgör en ökad risk för hörselnedsättning även utan efterföljande cytostatika eller strålbehandling [143].

Övrigt

- Ålder under 5 år vid behandling, i synnerhet om barnet är under 1 år vid diagnos.
- Behandling med andra ototoxiska läkemedel, framför allt aminoglykosider, 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 utifrån riskprofil även vid senare tillfällen. 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. Balanstest utförs av fysioterapeut i samband med hjärntumörsuppföljning.

11.3.1 Hög risk för hörselnedsättning

Cisplatin oavsett dos. Strålbehandling mot innerörat > 30 Gy. Meyloablativ dos carboplatin, > 1 500 mg/m². Behandling med carboplatin < 1 års ålder oavsett dos. För dessa patienter görs hörselkontroll direkt efter avslutad behandling och även om denna är normal ytterligare undersökningar vid ytterligare 1 och 5 år.

11.3.2 Låg risk för hörselnedsättning

Barn > 1 år som behandlats med normaldos carboplatin. Om hörselkontrollen är normal efter avslutad behandling behöver inga ytterligare kontroller göras.

- Om hörsel och balans är normala 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.
- 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 [[138](#)].



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 försämrast i många år fram till vuxenlivet [144]. 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 [145] 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 [146]. Barn som fått cytostatika tycks vara mer beroende av visuell information för att hålla balansen [147].

KAPITEL 12

Lever, gallvägar och bukspottkörtel

Långvariga och sena biverkningar i lever, gallvägar och bukspottkörtel efter cancerbehandling är sällsynta. Strålbehandling, extensiv kirurgi, kronisk graft-versus-host-reaktion (GvHD), virushepatit och vissa cytostatika är de vanligaste orsakerna till långvariga leverskador. Strålbehandling mot bukspottkörteln och asparaginas-orsakad pankreatit kan ge bestående skador på bukspottkörteln.

12.1 Riskfaktorer för skador på levern

Cytostatikabehandling

- 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. sinusoidal obstruction syndrome, SOS), och vissa data pekar på att även kroniska besvär kan förekomma [\[148\]](#).
- Busulfan, en alkylrerare, kan även ge SOS med risk för sena besvär [\[149\]](#).

Strålbehandling

- Medeldos över 20 Gy i hela levern medför ökad risk för nedsatt funktion, med högre risk ju yngre barnet är vid strålbehandlingen [\[19\]](#).
- Strålbehandling ökar också risken för fibros, levercirros, gallstenar och fokal nodulär hyperplasi.

Kirurgi

- Partiell hepatektomi kan medföra ökad risk för leverpåverkan vid strålbehandling.

Övrigt

- Kronisk GvHD och virushepatit kan ge ökad risk för leverpåverkan.
- Multipla blodtransfusioner kan ge upphov till järninlagring i levern.



12.2 Riskfaktorer för skador på bukspottskörteln

Strålbehandling

- Strålbehandling, inklusive helkroppsbestrålning, mot bukspottskörteln ökar risken för att utveckla diabetes mellitus [150], se kapitel 23 [Metabola syndromet](#).

Medicinsk behandling

- Asparaginas kan orsaka akut pankreatit och i enstaka fall kronisk pankreatit. Det kan även orsaka pseudocystor i bukspottskörteln, som vanligen går i spontan regress. Vid kroniska tillstånd finns risk för diabetes mellitus [151]. Se kapitel 23 [Metabola syndromet](#).

12.3 Målsättning

Målet med uppföljningen är att man vid behandlingens avslut ska kunna identifiera de individer som behöver specifik uppföljning.

12.4 Uppföljning före 18 års ålder

Direkt efter avslutad behandling tas följande prover: levertransaminaser (ASAT och ALAT), bilirubin, ALP och GT. Ferritin tas om patienten har fått multipla blodtransfusioner [152] eller har genomgått allogen HCT. Vid strålbehandling mot bukspottskörteln ska blodsocker (+/- HbA1c) kontrolleras när behandlingen avslutas och fortsättningsvis enligt rekommendationer i kapitel 23 [Metabola syndromet](#).

12.4.1 Vid normala värden

Om blodvärdena 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 allogen HCT. Beakta också möjligheten att patienter som utvecklat diabetes mellitus har exokrin påverkan på bukspottskörteln.

12.4.2 Vid avvikande värden

12.4.2.1 Förhöjda levervärden

Om levervärden ligger mellan 1–2 x övre normalgränsen (upper limit of normal, ULN), rekommenderas ny provtagning inom 1 år. Om levervärden ligger mellan 2–5 x övre normalgränsen rekommenderas ny provtagning inom 3–6 månader. När levervärden ligger > 5 x övre normalgränsen och patienten inte har några kliniska tecken till leverpåverkan, rekommenderas ny provtagning inom 2 veckor. I de fall levervärden inte normaliseras rekommenderas kontakt med barn gastroenterologisk enhet för ställningstagande till utredning. För patienter som har fått hepatotoxisk behandling och har förhöjda levervärden ska vaccination mot hepatit A och B övervägas.

12.4.2.2 Förhöjt ferritin

Om s-ferritin ligger > 500 µg/l, upprepa provtagning inom 6 månader. Om s-ferritin ligger fortfarande ligger > 500 µg/l rekommenderas T2*MR-undersökning av levern för att kvantifiera järninlagring. Vid påvisad hög järninlagring i levern rekommenderas kontakt med barnhematologisk eller barn gastroenterologisk enhet för ställningstagande till behandling med järnkelerare.

12.5 Uppföljning från 18 års ålder

Uppföljning efter 18 års ålder enligt rekommendationer för individer < 18 år (se ovan). Man kan överväga att kontrollera leverstatus vart femte år efter strålbehandling mot levern eller efter allogen HCT. Vid strålbehandling mot bukspottkörteln ska blodsocker (+/- HbA1c) kontrolleras enligt rekommendationer i kapitel 23 [Metabola syndromet](#). Beakta också möjligheten att patienter som utvecklat diabetes mellitus har exokrin påverkan på bukspottkörteln. Allmän information om övervikt, levertoxiska läkemedel, drogmissbruk och alkoholkonsumtion rekommenderas till patienter som har fått hepatotoxisk behandling, speciellt de som har förhöjda levervärden.

12.6 Kunskapsunderlag

Akut leverpåverkan är relativt vanligt förekommande vid barncancerbehandling, men den är mycket sällan långvarande. Det är viktigt att komma ihåg att patienter vars leverfunktion är påverkad av viralhepatit är extra känsliga för hepatotoxisk behandling. Det kommer också mer och mer



information om sena leverkomplikationer [[148](#), [149](#), [151](#), [153-157](#)].

En delstudie i ALiCCS-projektet (Adult Life after Childhood Cancer in Scandinavia) visade bl.a. att 2 procent av 32 839 ett-års överlevare 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 primär diagnos. Virushepatit stod för 43 procent av alla inläggningar men risken avtog för de som behandlats efter 1990 [[158](#)].

Immunterapi och tyrosinkinashämmare kan orsaka akut leverpåverkan, men i nuläget vet man inte om de kan ge långvariga och sena biverkningar i levern [[159](#), [160](#)].

KAPITEL 13

Njurar, urinvägar och urinblåsa

Bland barn är det sällsynt med kronisk påverkan på njurfunktionen efter cancerbehandling. Viss behandling (ifosfamid, cisplatin, strålbehandling och nefrektomi) är förknippad med ökad risk, framför allt vid en befintlig njurskada (t.ex. obstruktiv nefropati och urinvägsinfektioner) eller behandling med andra njurskadliga mediciner.

13.1 Riskfaktorer för påverkan på njurar, urinvägar och urinblåsa

Allogen hematopoetisk celltransplantation (allogen HCT)

Cytostatikabehandling som medför risk för nedsatt glomerulär njurfunktion:

- Ifosfamid [[161](#), [162](#)].
- Cisplatin [[163](#)].
- Karboplatin.

Metotrexat, nitrosurea, (lomustin, karmustin), semustin och melfalan är preparat som också kan ge njurpåverkan, men där det saknas underlag för screeningsrekommendationer. Det bedöms dock rimligt att dessa patienter följs avseende njurfunktionen under uppväxten.

Cytostatikabehandling som medför risk för nedsatt tubulär njurfunktion:

- Ifosfamid.
- Cisplatin.

Strålbehandling som innebär risk för nedsatt glomerulär njurfunktion:

- Stråldos > 15 Gy i medeldos mot båda njurar eller en kvarvarande.
- Stråldos > 25 Gy i medeldos mot en njure (om två kvarvarande).
- Helkroppsbestrålning.

**Strålbehandling som innebär risk för andra komplikationer i njurar och urinvägar:**

- Stråldos mot arteria renalis kan ge stenosis av njurartären med hypertoni som följd, så kallad Goldblatt-effekt.
- Stråldos mot urinblåsan kan leda till fibrosutveckling med risk för cancerutveckling, men även till blåsdysfunktion och striktur av uretäröstierna [164].

Kirurgi som innebär risk för nedsatt funktion av njurar och/eller urinvägar:

- Nefrektomi.
- Operation av urinblåsa eller prostata.
- Kirurgi i lilla bäckenet.
- Kirurgi i spinalkanalen.

13.2 Målsättning

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

13.3 Uppföljning

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

Vid misstanke om neurogen blåsstörning är urodynamiska undersökningar av stort värde: flödesmätning inklusive resurinkontroll samt cystometri [165].

13.4 Uppföljning före 18 års ålder

Alla patienter som genomgått cancerbehandling bör kontrolleras avseende njurfunktion med S-Kreatinin och blodtryck vid behandlingsavslut och upprepade tillfällen under uppväxten.

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.

Patienter som har fått njurtoxisk behandling enligt ovanstående riskfaktorer eller som har nefrektomerats bör kontrolleras enligt nedan.

13.4.1 Vid behandlingsavslut

S-Kreatinin och/eller S-Cystatin-C inklusive uppskattad filtration, regelrätt filtrationsmätning (iohexol- eller Chrome EDTA-clearance), S-elektrolytstatus (Ca, fosfat, Na, K, Alb, Mg), S-bikarbonat, U-protein alternativt U-albumin i relation till U-kreatinin, blodtryck, längd och vikt.

13.4.2 År 1–5 efter behandlingsavslut

Årlig kontroll: S-Kreatinin och/eller S-Cystatin-C inklusive uppskattad filtration, U-protein alternativt U-albumin i relation till U-kreatinin, blodtryck, längd och vikt. Patienter som behandlats med Ifosfamid eller Cisplatin bör även kontrollera elektrolytstatus (Ca, fosfat, Na, K, Alb, Mg) samt S-bikarbonat årligen.

13.4.3 Efter 5 år från behandlingsavslut

Kontroll minst vart femte år: S-Kreatinin och/eller S-Cystatin-C inklusive uppskattad filtration, U-protein alternativt U-albumin i relation till U-Kreatinin, blodtryck, längd och vikt till avslutad tillväxt.



13.5 Uppföljning från 18 års ålder

Patienter med risk för renala komplikationer bör informeras om att vara observanta på symtom som kan röra njurar eller urinvägar (till exempel dysuri, polyuri, urinretention, hematuri, ödem, urinvägsinfektion och högt blodtryck).

13.5.1 År 1–5 efter behandlingsavslut

Patienter som fått njurtoxisk behandling enligt ovanstående riskfaktorer eller nefrektomerats bör kontrolleras enligt följande:

Årlig kontroll: S-Kreatinin och/eller S-Cystatin-C inklusive uppskattad filtration, U-protein alternativt U-albumin i relation till U-kreatinin, blodtryck. Patienter som behandlats med Ifosfamid eller Cisplatin bör även kontrollera elektrolytstatus (Ca, fosfat, Na, K, Alb, Mg) samt S-bikarbonat årligen.

13.5.2 Efter 5 år från behandlingsavslut

Patienter som genomgått HCT, nefrektomi behandlats med Cisplatin, Ifosfamid eller Karboplatin och eller erhållit stråldoser mot njuren enligt ovanstående riskfaktorer bör kontrolleras enligt följande:

Kontroll minst vart femte år: S-Kreatinin och/eller S-Cystatin-C inklusive uppskattad filtration, U-protein alternativt U-albumin i relation till U-kreatinin, blodtryck.

13.6 Kunskapsunderlag

Den glomerulära filtrationen ökar kraftigt efter födseln, och den kroppsytanormerade 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 [[154](#), [161](#), [163](#), [166-169](#)].

Låg ålder (under 5 år) har förts fram som riskfaktor vid behandling med ifosfamid, medan högre ålder har förts fram som riskfaktor vid behandling med platinaderivat [[162](#)].

- Ifosfamid kan orsaka proximal tubulär påverkan med minskad resorption av glukos, elektrolyter, fosfat och lågmolekylära proteiner. Vidare kan patienterna utveckla acidosis 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 Könsgorgan och sexuell funktion](#). I sällsynta fall kan en hemorragisk cystit leda till sekundär cancer [169]. 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 intermitterant kateterisering (RIK) eller annan blåstömningsmetod [170, 171]
- 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. Vid strålbehandling involverande njurarna är ytterligare en riskfaktor för njurpåverkan behandling före 2 års ålder. Latensperioden för njurpåverkan efter strålbehandling kan vara mer än 10 år.
- Efter en nefrektomi kan risken för hypertension och/eller påverkad glomerulär infiltrationshastighet (GFR) bli mer framträdande med åren, enligt en studie [172]. En annan studie på nefrektomerade patienter med Wilms tumör fann inte eGFR < 60 ml/min/1,73 m² kroppsytan, vare sig de fått strålbehandling eller inte, men däremot fann man förhöjd blodtrycksnivå i båda grupperna [173].
- Efter nefrektomi finns risk för hyperfiltration i den kvarvarande njuren, vilket kan medföra proteinuri, hypertension och gradvis försämrad njurfunktion [174].
- 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.



- 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.
- Risken för nedsatt njurfunktion kan öka om patienten behandlats med antibiotika (aminoglykosid, vankomycin, amfotericin m.fl.) eller andra potentiellt nefrotoxiska läkemedel (t.ex. NSAID-preparat). Underlag för screeningrekommendationer saknas.
- Vårdprogrammets screeningrekommendationer baserar sig på de internationella riktlinjerna från www.ighg.org [175].

KAPITEL 14

Tänder, munhåla och spottkörtlar

Munhålan påverkas av cytostatika och strålbehandling på flera sätt, med bland annat ökad risk för infektioner, störd tandutveckling, muntorrhet, karies och trismus samt risk för Graft-versus-Host Disease (GvHD) efter allogen hematopoetisk celltransplantation. 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 mot huvud- och halsområdet

Cytostatikabehandling

Allogen hematopoetisk celltransplantation (allogen HCT)

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 [176]. Saliven är viktig då den bland annat hjälper till att skölja bort mat, läkemedelsrester och bakterier. Vid planering av strålbehandling så försöker man dock minimera doser till de spottkörtlar som inte ligger i direkt anslutning till tumören, vilket begränsar sena biverkningar.

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 [176]. Om cytostatika och strålbehandling kombineras blir salivdysfunktionen mer påtaglig och risken för irreversibla skador ökar [177]. Behandling kan dessutom påverka mineralisering och rotutveckling samt öka risken för karies [178, 179].



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 [179]. Fraktionerad behandling vid helkroppsbestrålning medför en lägre risk för salivdysfunktion jämfört med singeldosbehandling [180].

Komplikationer efter olika stråldoser:

- > 4 Gy (maxdos) kan orsaka skador på tänderna (olika delar av tänderna beroende på ålder vid behandling). Ju yngre patienten är vid cancerbehandlingen, desto högre risk för mer omfattande skador [176].
- Maxdoser till käken < 20 Gy ger ökad risk för störd tandutveckling för barn < 10 år och maxdoser till käken > 20 Gy ger ökad risk för barn i alla åldrar [21].
- > 30 Gy (maxdos) orsakar totalt upphävd tandutveckling [176].
- 10–18 Gy (maxdos) i kombination med cytostatika kan troligen orsaka störningar i rotutvecklingen [176].
- Risken för muntorrhet ökar vid medeldoser > 35 Gy till parotis [21], men kan förekomma även vid lägre doser.

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 [181]. Strålbehandling lokalt mot käkbenet medför även en nedsatt läkningsförmåga. Detta kan leda till att benvävnaden dör (osteoradionekros), 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 [181]. 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 [49]. Graden av trismus beror av inkluderad volym och given stråldos [182]. Musculus pterygoideus verkar vara särskilt känslig [183].

Inför strålbehandling eller intensiv cytostatikabehandling bör man alltid avlägsna eventuell tandställning och piercing, rekommendera snusstopp samt

sanera dentala infektionsfoci. Annars finns risk för skador i slemhinnan pga. skav eller akutisering av infektioner vid sänkt immunförsvar.

14.1.3 Allogen hematopoetisk celltransplantation (allogen HCT)

Munhålan är näst efter huden den vanligaste lokaliseringen för GvHD, som kan uppstå efter allogen HCT. 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 [184]. Siccasyndromet är inte ovanligt [185, 186]. Risken för sekundär malignitet i munslemhinnan är stor, och den ökar ju längre tid som gått efter transplantationen [187].

14.2 Målsättning

Målet med uppföljningen är att

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

14.3 Uppföljning

En specialisttandläkare inom pedodonti eller orofacial medicin bör kontrollera patienten mellan 6 till 12 månader efter avslutad behandling, och därefter på individuell indikation. Detta gäller särskilt patienter som behandlats med lokal strålning eller allogen HCT. Barn som genomgått allogen HCT bör kontrolleras en första gång redan efter 3 månader.

Barn som genomgått cytostatika- eller strålbehandling före 12 års ålder bör undersökas med panoramaröntgen inom tandvården 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.



Följande åtgärder kan förebygga komplikationer:

- Som kariesförebyggande åtgärder är profylax med extra fluroid den mest effektiva åtgärden (sköljning, tabletter tuggummi eller tandkräm med extra högt fluoridinnehåll >5000 ppm som kan ges >16 års ålder). Tillkommer rekommendationer om hälsosamma kostvanor och god munhygien.
- Muntorrhet kan minskas genom saliversättande/smörjande eller salivstimulerande 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 [[182](#), [188](#)].
- Vid blodiga ingrepp i munhålan kan antibiotikapfylax 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 antibiotikapfylax i tandvården.
- Vid planerad tandextraktion ska tandläkare i möjligaste mån ta reda på om berörd tand är i tidigare strålbehandlat område och till vilken dos området är behandlat. Detta för att vid behov vidta extra försiktighetsåtgärder (atraumatisk tandextraktion, extraktion av en tand i taget om man planerar att extrahera flera tänder, antibiotikapfylax) för att minska risken att utveckla osteoradionekros.

Vid symtom från munhålan (muntorrhet, sveda, sårigheter, svullnad eller beläggningar på munslemhinnan) som upptäcks mellan kontrollerna bör man snarast remittera patienten till pedodontist eller specialist i orofacial medicin som kan sätta in lämplig behandling. Även remiss till käkkirurg kan vara aktuellt vid misstanke om svårare skador eller infektioner. Akuta dentala problem kan oftast behandlas av allmäntandläkare.

14.3.1 Ekonomisk ersättning för tandvård

Kontroller och tandvård utförs kostnadsfritt av pedodontist eller allmäntandläkare normalt upp till och med 23 års ålder, men det finns regionala skillnader. Vid en ålder över 23 år handläggs patienterna av specialisttandläkare i orofacial medicin eller allmäntandvård. Organisationen för vuxentandvården varierar i landet, men alla större sjukhus har en specialinriktad avdelning för medicinsk tandvård, eventuellt med specialisttandläkare inom orofacial medicin. Vuxna patienter betalar enbart sjukvårdstaxa för tandvård före, under och upp till 1 år efter cancerbehandling, men det är begränsat vilka åtgärder som får göras till sjukvårdsavgift efter genomgången behandling (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/orofacial medicin 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) [[189](#)].

Behandling med enbart cytostatika, strålbehandling mot munhålan eller dessa två behandlingar i kombination kan ge skador på tänder som inte är färdigutvecklade [[176](#)]. 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 [[176](#), [190](#)].

Både strål- och cytostatikabehandling kan orsaka störningar i den kraniofaciala vertikala utvecklingen, vilket medför en lägre ansiktshöjd [[190](#)]. Risken är större ju yngre barnet är [[190](#)]. 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 [[191](#)]. Slemhinneytan skyddas mot infektioner genom att saliven tillför immunoglobuliner och icke-specifika antimikrobiella system. Den skyddas även indirekt genom att man sväljer [[192](#), [193](#)].

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, svampinfektioner och matsmältningsproblem [[194](#)].



Salivdysfunktion ökar också risken för karies [178, 195]. Hos patienter som enbart fått cytostatikabehandling har studier visat att risken för karies minskar med åren, troligen tack vare individualiserade profylaxprogram för patienterna [196-198]. 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 [176]. Parodontal sjukdom har i sin tur länkats till ökad risk för diabetes, respiratorisk sjukdom och CVD [199].

Osteoradionekros är en ovanlig sen biverkan av strålbehandling mot huvud- och halsområdet. Det är vanligare att osteoradionekros uppstår i mandibeln jämfört med maxillen [200] och en trolig orsak till detta är att benet är mer kompakt samtidigt som blodförsörjningen till mandibeln är mer skör. Riskfaktorer för att utveckla osteoradionekros är hög stråldos mot käken (för vuxna: maxdos > 40–60 Gy), dåligt tandstatus och lokalt trauma såsom tandextraktion, infektion, kirurgiskt ingrepp eller skav från illasittande proteser [200-203].

Kronisk Graft versus Host Disease (cGvHD) är en av de vanligaste kroniska komplikationerna efter allogen celltransplantation (allogen HCT). Patofysiologiskt påminner reaktionen om en autoimmun reaktion där donatorns T-lymfocyter attackerar mottagarens vävnader. Det är mindre vanligt med cGvHD ju yngre barnet är vid behandlingen. Förutom ibland mycket besvärliga symtom som påverkar livskvaliteten är risken med långvarig cGvHD i munslemhinnan att en sekundär malignitet utvecklas [204, 205].

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 ofta en ärftlig form av retinoblastom som ger en klart förhöjd risk att utveckla även andra tumörer.

15.1 Riskfaktorer

Följande är riskfaktorer för skador på ögon och för synproblematik:

Strålbehandling

- Strålbehandling mot ögonregionen, helkroppsbestrålning och isotopbehandling.
- En mycket låg stråldos på 1–2 Gy (medeldos) mot själva linsen är en riskfaktor för grå starr (katarakt). Risken att utveckla grå starr ökar markant vid medeldoser över 10–20 Gy [206].
- Medelhöga stråldoser (maxdoser 10–40 Gy) innebär risker för skador på ögonlocken, konjunktiva och kornea. Det kan även skada tårkörtlarna med torra ögon som följd. Medelhöga doser kring 30–40 Gy (maxdos) kan även ge skador på retina [22, 207-209].
- Mycket höga doser (maxdos > 50 Gy) kan ge skador på chiasma och/eller synnerven [209, 210].

Cytostatikabehandling

- Cytostatika kan påverka ögonmuskler, med ögonmuskelpares som följd, vilket vanligen är övergående. Se kapitel 7 [Sena komplikationer i perifera nervsystemet](#).

Kirurgi

- Förhöjt intrakraniellt tryck kan ge synnervspåverkan, och kirurgi i hjärnan kan ge synproblematik beroende på lokalisation. Se kapitel 8 [Neurologiska och kognitiva biverkningar – centrala nervsystemet \(CNS\)](#).



15.2 Målsättning

Målet med uppföljningen är att

- följa alla barn med retinoblastom enligt det nuvarande vårdprogrammet av St Eriks Ögonsjukhus tillsammans med lokal ögonklinik samt att de 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 och synnerv/chiasma ska dokumenteras i journalen och en uppföljningsplan ska upprättas av den uppföljande läkaren i samråd med en ögonläkare.

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 p.g.a. 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 låg 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. Medelhöga stråldoser kan orsaka strålningsretinopati. Verkningsmekanismen bakom detta tros vara en kombination av direkt nervskada och en påverkan på de små blodkärlen i området [208]. Mycket höga doser kan ge skador på chiasma 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, och för lite sekret 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.

Barn som behandlats för dubbelsidiga retinoblastom har ofta en ärftlig form av retinoblastom som beror på en mutation i retinoblastomgenen (RB1) och detta ger en förhöjd risk att drabbas av andra tumörer senare i livet, i första hand osteosarkom, mjukdelssarkom och melanom. En del av dessa är relaterade till tidigare tumörbehandling [211].



KAPITEL 16

Immunsystem

Patienter som genomgått cytostatikabehandling i barndomen har ökad risk för infektioner. Risken ökar med intensiteten av behandlingen och typen av ingående preparat.

16.1 Riskfaktorer

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.

Cytostatikabehandling

- Högdos cytostatikabehandling eller intensiv cytostatikabehandling.

Strålbehandling

- Helkroppsbestrålning.

Övrigt

- Ålder: Tonåringar kan ha sämre förmåga till immunrekonstitution. Små barn kan sakna grundimmunitet.
- Särskilda behandlingar:
 - splenektomi eller bestrålning mot mjälten, inklusive helkroppsbestrålning
 - lungbestrålning
 - pågående immunsupprimerande behandling med t.ex. steroider
 - immunologiska behandlingar såsom antikroppar mot B- eller T-lymfocyter, t.ex. rituximab och alemtuzumab.
 - barn som genomgått allogen hematopoetisk celltransplantation (allogen HCT) och har utvecklat kronisk GvHD.

- Primära immundefekter före cancersjukdom, t.ex. Downs syndrom, Fanconis anemi och Ataxia telangiectasia.

16.2 Målsättning

Målet med uppföljningen är att identifiera individuella risker och vid behov vidta särskilda åtgärder (utredning och vaccination).

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 Pediatrik hematologi och onkologi \(pho.barnlakarforeningen.se\)](#).

Observera att andra rekommendationer gäller för patienter som genomgått allogen hematopoetisk celltransplantation (allogen HCT) samt CAR-T-cellsbehandling. För dessa finns regionala riktlinjer och internationella rekommendationer för vaccinationer.

I samband med kontakter och besök för uppföljning efter behandling tas en systematisk infektionsanamnes och vaccinationsskydd efterfrågas.

Splenektomerade patienter ska följas enligt speciella vårdriktlinjer [191]. Bukbestrålade patienter kan vara funktionellt aspleniska och ska följas på samma sätt. Se [Nya riktlinjer för splenektomi, aspleni och hyposplenism \(pho.barnlakarforeningen.se\)](#) och [Vaccination av vuxna inför och efter splenektomi – riktlinjer från SILF \(Svenska infektionsläkarforeningen\)](#). Doser från åtminstone 10–20 Gy kan ge en klar mjältningspåverkan [129, 192].

- PcV-profylax ges i 2 år efter TBI.
- 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.



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 [212, 213].

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 allogen hematopoetisk celltransplantation (allogen HCT) 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 antikropps nivåer [214, 215]. En studie visade att allvarliga infektioner och infektionsrelaterade dödsfall är vanligare bland individer som fått cancerbehandling som barn [216]. Den ökade risken gäller särskilt för pneumoni, hepatit och sinuit. Det finns också enstaka rapporter om att autoimmuna sjukdomar skulle vara vanligare efter barncancer [217].

De flesta får ett sämre vaccinationsskydd efter behandlingen. Det är motiverat med extra vaccinationer med de vaccin som ingår i det allmänna vaccinationsprogrammet p.g.a. låga nivåer av antikroppar, och i vissa fall total utsläckning av det immunologiska minnet [211, 218, 219]. HPV-vaccin är en cancerpreventiv åtgärd som bör rekommenderas till alla. Åtgärden motiveras även av att mer multivalenta vacciner håller på att introduceras. Dessutom finns en ökad risk för HPV-relaterad cancer efter allogen HCT, bäckstrålning och Hodgkins lymfom samt hos patienter med kvarstående immunsuppression [220].

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



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 allogen hematopoetisk celltransplantation (allogen HCT). 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 $> 10\text{--}15$ Gy
- mot del av lungorna om lungmedeldosen är ≥ 15 Gy [23]
- helkroppsbestrålning [221-223].

Cytostatika

- Lungtoxiska cytostatika (bleomycin, busulfan, karmustin ≥ 600 mg/m² kroppsytta eller lomustin) [224].

Kirurgi

- Metastaskirurgi i torax.

Övrigt

- Allogen hematopoetisk celltransplantation (allogen HCT).

17.2 Målsättning

Målet med uppföljningen är att

- identifiera patienter med lungfunktionsnedsättning eller ökad risk för detta (se riskfaktorer).
- avråda till rökning.

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), 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. Denna uppföljningstid får anses vara ett minimum som bör förlängas ytterligare för de patienter som erhållit en mer uttalad lungtoxisk behandling. Många med en lungskada som påvisas med spirometri upplever inte själva några påtagliga symtom [225].
- 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). I remissen för HR-CT är det viktigt att frågeställningen framgår klart. 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 borte gräns då spirometri inför längre narkos inte anses vara nödvändig [226, 227]. För dykning med tuber krävs en särskild läkarbedömning [228].
- 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 [41].
- 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 Allogen HCT

Efter allogen HCT rekommenderas kontroll med dynamisk och statisk spirometri och diffusionskapacitet (> 5–6 års ålder), som minimum 3, 6, 12 och 24 månader efter transplantationen och när patienten överförs till vuxenvård. Vissa transplantationscentrum rekommenderar spirometri även 60 och 120 månader efter HCT. Vid pulmonell GvHD gör man en individuell bedömning [229].

17.4 Uppföljning från 18 års ålder

För de individer som har utvecklat en lungfunktionsnedsättning föreslås uppföljning hos en lungspecialist. Övriga rekommenderas att söka vid besvär enligt ovan (långvarig hosta, dyspné, återkommande luftvägsinfektioner). Spirometri vid misstanke om lungpåverkan.

17.4.1 Allogen HCT

Patienter som genomgått HCT 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.

17.5 Kunskapsunderlag

En betydande del av lungans utveckling sker efter födelsen, och den fortsätter att växa 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 [230]. Risken att dö i en lungkomplikation är 9 gånger högre hos långtidsöverlevare efter barncancer jämfört med övriga befolkningen, och lungkomplikation är den näst vanligaste icke-maligna dödsorsaken [231].

Sena pulmonella komplikationer kännetecknas framför allt av restriktiv lungfunktionsinskränkning och mer sällan av obstruktiv lungfunktionsinskränkning. Undantaget är efter behandling med bleomycin och efter genomgången allogen HCT, då patienten även kan ha en diffusionsskada [232-234].

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 [235, 236].

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 procent 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 [237]. Bland riskfaktorerna finns, förutom strålbehandling, ett antal lungtoxiska **cytostatika**, företrädesvis bleomycin [232] och alkylereare såsom karmustin [238] och lomustin samt busulfan och melfalan givet i samband med allogen HCT eller högdosbehandling med stamcellsåterföring (autolog HCT) [239]. **Metastaskirurgi** kan leda till minskade lungvolym och nedsatt diffusionskapacitet. Reduktion av lungvolym är relaterat till antalet torakotomier [240].



Incidensen av **pneumoni** ökar efter barncancerbehandling, framför allt bland patienter som röker eller tidigare hade rökt [\[216\]](#).

Efter **HCT** tillkommer lungtoxiska faktorer: helkroppsbestrålning, cytostatika (busulfan eller melfalan) och GvHD samt lunginfektioner i samband med starkt nedsatt immunförsvar. Efter HCT kan patienter utveckla både obstruktiv och restriktiv lungfunktionsnedsättning. Den vanligaste orsaken till obstruktiv lungsjukdom hos dessa patienter som genomgått allogen HCT är bronkiolitis obliterans [\[233, 241\]](#).

Rökning är definitivt olämpligt för denna patientkategori och patienterna bör informeras noga om riskerna samt erbjudas rökavvänjning om de redan röker [\[41, 242\]](#).

Strålbehandling av lungorna innebär även en ökad risk för **lungcancer** [\[243\]](#). Rökning ökar denna risk betydligt, se även kapitel 27 [Efterföljande cancer](#).

KAPITEL 18

Gastrointestinalkanalen

- I samband med strål- 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 allogen hematopoetisk celltransplantation (allogen HCT). Besvären kan härröra från övre delen av GI-kanalen (matstrupen/magsäcken) eller från nedre delen (tarmen) [244, 245]. Det är sannolikt att långtidsbiverkningarna kan vara underdiagnostiserade.
- Dessutom finns en ökad risk för sekundära maligniteter i GI-kanalen efter cancerbehandling i barndomen [246, 247].

18.1 Riskfaktorer

Följande är riskfaktorer för biverkningar i gastrointestinalkanalen:

Kirurgi

- Omfattande eller upprepade kirurgiska ingrepp.

Strålbehandling

- Dos och bestrålad volym avgör riskökningen [248, 249].
 - Esofagus: striktur/fibros. Dosnivåer saknas, men maxdos < 50 Gy innebär sannolikt en låg risk.
 - Magsäck: Risk för sår/perforation vid dos > 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.

Övrigt

- Graft-versus-Host-reaktioner efter allogen HCT.

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. Påverkan på mag-tarmkanalen kan ge symptom som buksmärta, illamående/kräkningar, sväljningssvårigheter samt förändrade avföringsvanor (både diarré och förstoppning kan förekomma). Observera att även exokrin pankreasinsufficiens kan ge buksmärter, diarré och viktförlust, se kapitel 12 [Lever, gallvägar och bukspottkörtel](#).

Dessutom rekommenderas uppföljning före respektive från 18 års ålder enligt nedan.

18.3.1 Uppföljning före 18 års ålder

- Barn under 18 år bör följas med längd- och viktcurvor årligen.
- Pubertetsutvecklingen bör följas regelbundet. Utred vid avvikelser.
- Patienter med oklara symtom som talar för sena komplikationer bör utredas i samråd med lämplig specialist.
- Dietist kopplas in vid behov.

18.3.2 Uppföljning från 18 års ålder

- Patienter med oklara symtom som talar för sena komplikationer bör utredas i samråd med lämplig specialist. Dietist kopplas in vid behov.
- Vid uppföljning av patienter som fått strålbehandling mot buken bör man ta noggrann anamnes om ändrade avföringsvanor och/eller blod i avföringen pga. ökad risk för malignitet. Rekto- och koloskopi bör utföras vid ovanstående symtom. Screening för sekundär tarmcancer diskuteras, se kapitel 27 [Efterföljande cancer](#).

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 studierna gäller

vuxna patienter och inte barn och ungdomar [250]. Populationen inom barnonkologin är liten och bör kunna identifieras redan i samband med primär behandling eller återfallsbehandling. Cancerbehandling kan möjligen påverka risken för immunmedierade magtarm-sjukdomar men kunskapsläget för detta är i nuläget svagt.

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 [251-253].

Noggrann planering av strålfält kan eventuellt begränsa långtidsbiverkningar [254].

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

För ytterligare fördjupning i ämnet finns i [Nationellt vårdprogram bäckencancerrehabilitering](#) och på [Svensk Gastroenterologisk Förenings webbplats](#).



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 hypofyssvikt och den kan uppstå flera år efter behandling. Behovet av hormonsubstitution är livslångt.
- Tyreoidea är ett mycket strålkänsligt organ, vilket gör att även en låg stråldos kan ge underfunktion.

19.1 Riskfaktorer

19.1.1 Riskfaktorer för påverkan på hypofys och hypotalamus

Kirurgi

- 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 [[255](#), [256](#)].

Strålbehandling

- Strålbehandling mot hypofys- och hypotalamusområdet, epifarynx eller skallbasen medför risk för påverkan på hypotalamus och hypofys [[257](#)]. Den totala dosen mot hypofys- och hypotalamusområdet avgör graden av hormonpåverkan. Vid hög totaldos är risken stor för snabb utveckling av hypofyssvikt. Vid låga stråldoser kan hormonsvikten visa sig först efter

en längre tid. Låg ålder vid strålbehandling ger ökad risk för hormonbortfall. Hormonbortfall under barndomen är irreversibelt.

19.1.2 Riskfaktorer för påverkan på tyreoidfunktion

Strålbehandling

- 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 tyreoida. Denna kan uppstå många år efter strålbehandlingen [[258-260](#)].

Cytostatikabehandling

- Behandling med Busulfan medför en viss risk för underfunktion av tyreoida.

19.1.3 Riskfaktorer för påverkan på paratyreoidea

Strålbehandling

- Det finns risk för hyperparatyroidism då paratyreoidea varit i strålfältet.

19.2 Målsättning

Målet med uppföljningen är att

- tidigt identifiera barn och ungdomar som riskerar att få endokrin hormonsvikt, 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. Kontroll av tyreoidfunktionen 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 före operationen bedömas av barnendokrinolog med fortsatt kontakt efter operation, för att upptäcka eventuella hormonbrister och hypotalamisk aptitstörning. Nedsatt tillväxthastighet kan vara ett tecken på



hormonbrister, 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 [257].

Skolsköterska bör informeras om de barn vars behandlingar kan påverka tillväxt och pubertet.

19.3.1 Kontroller

Längd och vikt bör registreras 1–2 gånger per år tills barnet är färdigvuxet, om tumören fanns nära hypotalamus och hypofys eller om strålbehandlingen var > 18 Gy mot det området [257]. 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 armspannsmättet, som väl speglar kroppslängden. Måtten kan läggas in på den vanliga längdkurvan.

Pubertetsbedömning enligt Tanner bör göras, hos flickor 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), tyreoidestimulerande hormon (TSH), könshormonbindande globulin (SHBG) och prolaktin. Fråga särskilt efter symtom på tillväxthormonbrist 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 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 6. Efter stråldos $\geq 24\text{--}30$ Gy: starta screening för ACTH-brist 10 år efter strålbehandling, tidigare vid misstänkta symtom [257].

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

Vid hypofyssvikt bör patienten följas av endokrinolog. 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/paratyroidea 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 nedan.



19.4.1 Kontroller

19.4.1.1 Hypofys- och hypotalamussvikt

Individer som erhållit stråldos > 18 Gy mot hypofys-hypotalamusområdet:

- Årliga kontroller med IGF-1, LH, FSH, testosteron eller östradiol, SHBG, TSH, T4 fritt, trijodtyronin (T3 fritt), prolaktin och kortisol t.o.m. 15 år efter avslutad cancerbehandling, därefter vid symptom. Hormonsvikt kan uppstå även efter 15 år.

19.4.1.2 Tyreoidea

Individer som erhållit strålbehandling mot tyreoidea oavsett dos:

- Tyreoidea bör kontrolleras regelbundet med egenkontroller samt av en endokrinologiskt kunnig läkare, genom att palpera tyreoidea och lymfkörtlar på halsen samt provta för TSH och T4 fritt. 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 [[261](#), [262](#)].
- Individer som behandlats med busulfan oavsett dos: Tyreoidea kan kontrolleras med provtagning av TSH och T4. Det finns risk för hypotyreos.

19.4.1.3 Paratyreoidea

Paratyreoidea kan kontrolleras med provtagning av parathormon (PTH) och joniserat kalcium. Det finns risk för hyperparatyreoidism.

19.4.2 Översikt: Risk beroende av behandlingstyp

Tabell 6. 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 puberteten (högre risk om strålbehandling givits som singeldos) [248, 263].
18–24 Gy	Leukemi, lymfom	GH-brist, upp till 30 % hos barn, störst risk under puberteten. För tidig puberteten hos flickor. GH-brist vuxen, 30–50 % . Nedsatt prolaktin-insöndring.
30–50 Gy	Hjärntumör, ej hypofystumör	GH-brist, 30–100 %. För tidig puberteten 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, skullbastumör 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. 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 [264].

19.4.3 Översikt: Typer av hormonbrist

Tabell 7. 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 GH-brist först i vuxen ålder [265, 266], (tabell 6). Förutom dålig tillväxt under barndomen ger GH-brist även metabola problem med ökat BMI och biokemiska förändringar som vid metabola syndromet [111, 255, 256, 267]. (Se även kapitel 23 Metabola syndromet .)
Gonadotropiner (LH, FSH)	Gonadotropiner (LH och FSH) är mindre känsliga för strålbehandling och effekten är dosberoende [268]. 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 6). 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 kapitel 21 Gonadfunktion och fertilitet – pojkar).
Adrenokortikotropiskt hormon (ACTH)	ACTH är relativt okänsligt för strålbehandling men höga doser (tabell 6) innebär betydande risk för att utveckla ACTH-brist efter flera år [269].
Tyreoida-stimulerande hormon (TSH)	TSH är det hormon som är minst känsligt för strålning [260, 270, 271] (tabell 6). Däremot är tyreoida mycket känslig för strålning (se ovan).
Prolaktin	Prolaktinsekretionen påverkas av strålbehandling, men den kliniska betydelsen är liten förutom för unga kvinnor som önskar amma [272].
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 GH-brist, så var särskilt uppmärksam på om barnet inte får den förväntade tillväxtpurten 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 GH-brist: ofta subtila symtom såsom trötthet, initiativlöshet, nedstämdhet och bukfetma. Serum IGF-1 kan ligga inom normalområdet trots GH-brist 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 flera år efter avslutad behandling.



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 [\[273\]](#). Vissa patienter kan därför få irreversibla skador även efter mildare behandling än det som anges nedan. Effekten av unilateral ooforektomi är oklar eftersom det saknas studier på flickor med samtidig barncancerbehandling.

Ovariets germinalceller är mycket strålkänsliga och kan skadas redan av de låga stråldoser som ovarierna får vid t.ex. spinal bestrålning med fotoner eller helkroppsbestrålning [\[274\]](#).

Allogen hematopoetisk celltransplantation (allogen HCT) är en mycket hög riskfaktor pga. konditioneringsregimer med alkylerande cytostatika och/eller helkroppsbestrålning. Högdosbehandling med efterföljande stamcellsåterföring (autolog HCT) är en mycket hög riskfaktor pga. konditioneringsregimer med alkylerande cytostatika.

20.1.1 Riskfaktorer för utebliven pubertet, tidig menopaus och nedsatt fertilitet

Cytostatikabehandling

- Alkylerande cytostatika, cyklofosfamidekvivalent (CED) dos > 6 000 mg/m², v.g. se tabell i slutet av kapitlet, medför hög till mycket hög risk.

Strålbehandling

- Stråldos mot ovarier, > 10 Gy i medeldos medför mycket hög risk.

- Stråldos mot hypofys > 22 Gy i medeldos (sekundär gonadsvikt).
- Helkroppsbestrålning medför mycket hög risk.

20.1.2 Riskfaktorer för pubertetsstörningar med både för tidig och för sen pubertet

Tumörer i hypofys- och hypotalamusregionen

- Se kapitel 19 [Endokrinologi – hypotalamus, hypofys och tyreoidea](#).

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. Anti-Mülleriskt hormon (AMH) kan eventuellt användas för att bedöma ovariereserv i övre tonåren.

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 [275].

Alla flickor som genomgått cancerbehandling bör bedömas avseende tillväxt och pubertet i samband med ordinarie läkarbesök.

Skolsköterska bör informeras om de barn vars behandlingar kan påverka tillväxt och pubertet.

Regionerna bör ha rutiner för att flickor i 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.

20.3.1 Patienter som erhållit stråldos mot ovarier eller behandlats med alkylerande cytostatika

Patienter som erhållit stråldos mot ovarier eller behandlats med alkylerande cytostatika bör kontrolleras enligt följande:

- Årlig kontroll av pubertetsutveckling.
- Årlig kontroll av FSH- och LH-nivåer från 9 års ålder, under pubertetsutveckling och vid 18 års ålder. Vid behov även SHBG och känsligt östradiol.
- I tonåren 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.

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 allogen eller autolog HCT eller annan behandling som ger mycket hög risk för ovariesvikt (bör remitteras direkt efter avslutad behandling).
- Flickor som genomgått strålbehandling mot hjärnan eller skallbasområdet, remitteras efter avslutad behandling.

20.4 Uppföljning från 18 års ålder

Det kan vara rimligt att även remittera patienter som genomgått andra cancerbehandlingar än de som listas nedan för reproduktionsmedicinsk konsultation, t.ex. patienter som genomgått unilateral oophorektomi och erhållit cytostatikabehandling, behandlats med cisplatin, har hereditet för fertilitetsproblem eller stor oro för fertilitetspåverkan.

20.4.1 Patienter som erhållit stråldos mot ovarier eller behandlats med alkylerande cytostatika

Patienter som erhållit stråldos mot ovarier eller behandlats med alkylerande cytostatika bör

- 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 menstruationsrubbingar 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.

20.4.2 Patienter som bör följas upp hos en reproduktionsmedicinsk specialist på universitetssjukhus

Följande patienter bör följas upp hos en reproduktionsmedicinsk specialist på universitetssjukhus:

- Patienter 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
 - för att följa AMH-nivåer och ultraljudsundersöka ovarier för att bedöma ovariereserven och eventuellt sätta in någon fertilitetsbefrämjande åtgärd.

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 bör bedömas utifrån risken för organfunktionspåverkan (t.ex. hjärtmuskelpåverkan, se kapitel 9 [Hjärta](#)) och graviditetskomplikationer på grund av den tidigare barncancerbehandlingen. De bör 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 tillväxtpurt 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 pubesbe håring 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. Efter vissa behandlingar finns dock 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.

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 [276-278].

De stråldoser mot ovariet som medför risk för akut ovariell svikt varierar med ålder för exponering, där högre ålder för exponering innebär högre risk för nedsatt ovariefunktion vid lägre stråldoser jämfört med exponering i yngre ålder [279, 280]. En medeldos mot ovarierna vid 10 Gy har beskrivits som tröskeldos för hög risk för akut ovariell svikt [281].

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, där doser > 22 Gy beskrivs som associerat med ökad risk [282]. Lägre stråldoser kan orsaka en för tidig pubertetsutveckling (se kapitel 19 [Endokrinologi – hypotalamus, hypofys och tyreoidea](#)).

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 [276-278, 283]. Samtidig strålbehandling innefattande ovarier ger en synergistisk effekt på ovariet med ökad risk för gonadskada [25, 284].

Uterus anses generellt inte skadas av cytostatikabehandling, men det finns rapporter om minskad uterusstorlek av alkylerande cytostatika [285].

Studier visat att unilateral ooforektomi är kopplad till en tidigare ålder vid menopaus med endast ett års skillnad, vilket kan tolkas som en liten påverkan på reproduktionsförmågan. I dessa studier finns inte kvinnor som har behandlats för cancer [286, 287].

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 minst 3 månader före provtagningen.

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 [288-291]. 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 [292, 293]. De interindividuella variationerna är mycket stora när det gäller AMH-värde hos normala kvinnor, så det kan behövas konsekutiva värden över tid [284, 294].

Östrogenbrist kan lätt missas hos kvinnor som använder antikonceptionsmedel som gestagen (mini-piller) eller hormonspiral där amenorré är förväntat. Kontroll av AMH-nivån och att efterfråga klimakteriella bortfallssymtom kan då vara värdefullt. Eventuell östrogenbrist bör substitueras fram till naturlig ålder för menopaus, ca 51–53 år [295].

Vid mycket hög risk för infertilitet kan man i vissa fall göra en ovariebiopsi med kryopreservation innan cancerbehandlingen startas för att bevara fertilitet. Metoden anses inte längre experimentell och fertilitetsresultat är bevisat även när vävnad has frysts ned innan puberteten [296-298]. Hormonstimulering med kryopreservation av oocyter är också en möjlig fertilitetsbefrämjande åtgärd före eller efter avslutad cancerbehandling hos unga kvinnor utan partner men med hög risk för tidig menopaus [299-301].

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 [302, 303]. 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 Cyklofosfamidekvivalent dos

Tabellen nedan visar olika alkylerande preparats cyklofosfamidekvivalens. Observera att det finns alkylerande preparat som exempelvis Treosulfan [304] och Dacarbazin som inte är inkluderade i tabellen.

Tabell 8. Cyklofosfamidekvivalens för alkylerande cytostatika

Preparat	mg/m ²
Cyklofosamid	1
Ifosamid	0,244
Prokarbazin	0,857
Klorambucil	14,286
Karmustin	15
Lomustin	16
Melfalan	40
Tiotepa	50
Mustin	100
Busulfan	8,823

[305]

En nätbaserad funktion för kalkylering av cyklofosfamidekvivalent dos (CED) finns publicerad på [Fertility Preservation Program in Pittsburghs webbplats](#).



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.

Strålbehandling

- Direkt stråldos mot testiklarna leder med stor sannolikhet till permanent infertilitet. Strålbehandling mot buk, bäcken eller ljumskar kan ibland också innebära att dos når testiklarna vilket då kan leda till skadad spermieproduktion.

Kirurgi

- Unilateral orkidektomi efter spädbarnsåret minskar individens maximala spermieproduktion, men behöver inte medföra onormalt låg (dvs. < 15 x 10⁶/ml) spermiekoncentration [306].

Allogen hematopoetisk celltransplantation (allogen HCT)

- Allogen HCT är en mycket hög riskfaktor för nedsatt fertilitet pga. konditioneringsregimer med alkyliserande cytostatika och/eller helkroppsbestrålning. Högdosbehandling inför senare stamcellsåterföring (autolog HCT) är en mycket hög riskfaktor pga. konditioneringsregimer med alkyliserande cytostatika.

21.1.1 Riskfaktorer för nedsatt fertilitet

Strålbehandling

- Stråldos mot testiklar > 4 Gy i medeldos medför mycket hög risk.
- Stråldos mot hypofys > 22 Gy i medeldos (sekundär testosteronsvikt).
- Helkroppsbestrålning medför mycket hög risk.

Cytostatikabehandling

- Alkylerande cytostatika, v.g. se tabell i slutet av kapitlet.

21.1.2 Riskfaktorer för primär och sekundär testosteronsvikt

Strålbehandling

- Stråldos mot testiklar > 12 Gy i medeldos.
- Helkroppsbestrålning.
- Stråldos mot hypofys > 22 Gy i medeldos (sekundär testosteronsvikt).

Cytostatikabehandling

- Alkylerande cytostatika med cyklofosfamidekvivalent (CED) dos > 4000 mg/m², v.g. se tabell i slutet av kapitlet.

21.1.3 Riskfaktorer för pubertetsstörningar med både för tidig och för sen pubertet

Tumörer i hypofys- och hypothalamusregionen

- Se kapitel 19 [Endokrinologi – hypothalamus, hypofys och tyreoidea](#).

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

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 [275].

Alla pojkar som genomgått cancerbehandling bör bedömas avseende tillväxt och pubertet i samband med ordinarie läkarbesök.

Testikelstorlek vid genomgången pubertet (bedömd med Praders orkidometer) bör dokumenteras i journalen för att införas i Svenska Barncancerregistret.

Skolsköterska bör informeras om de barn vars behandlingar kan påverka tillväxt och pubertet.

21.3.1 Patienter som erhållit stråldos mot testiklar eller hypofys eller behandlats med cyklofosfamidekvivalent dos ≥ 4000 mg/m²

Patienter som erhållit stråldos mot testiklar eller hypofys eller behandlats med alkylerande cytostatika bör kontrolleras enligt följande:

- 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.
- Mätning testikelstorlek vid genomgången pubertet (bedömd med Praders orkidometer) bör dokumenteras i journalen för att införas i Svenska Barncancerregistret.

21.3.2 Patienter som endast behandlats med cytostatika utan alkylerande cytostatika eller med cyklofosfamidekvivalent dos < 4000 mg/m²

Patienter som endast behandlats med cytostatika utan alkylerande cytostatika eller med cyklofosfamidekvivalent dos < 4000 mg/m² bör kontrolleras enligt följande:

- Kontroll av LH, FSH, SHBG och S-testosteron i fastande morgonprov (före klockan 10) vid 18 års ålder.

21.3.3 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 i medeldos 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:

- Män som genomgått cancerbehandling under barndomen och inte tidigare erbjudits spermaanalys eller har egna barn, bör erbjudas remiss för spermaanalys (analys av två prov vid avvikelser) samt en andrologisk eller reproduktionsmedicinsk rådgivning.
- Män som har atrofiska testiklar (≤ 12 ml, höga gonadotropiner eller spermiekoncentration $< 2 \times 10^6$ /ml i minst två upprepade spermaprover och inte tidigare frysbevarat spermier bör erbjudas frysbevaring av spermier till åtminstone 50 års ålder.
- Män som löper risk för senare primär eller sekundär testostersonsvikt och inte tidigare frysbevarat spermier bör erbjudas frysbevaring av spermier till åtminstone 50 års ålder.
- 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 spermie kvalitet är ingen garanti för fertilitet.



- Män som genomgått cancerbehandling under barndomen löper endast en marginellt ökad risk för att få barn med medfödda missbildningar [307].

Uppföljning när det gäller risk för testosteronbrist:

- 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 senare primär eller sekundär testostersonsvikt bör
 - informeras om risken för att utveckla testostersonsvikt
 - uppmanas att vid symtom (minskad libido, erektil dysfunktion, håglöshet, humörsvängningar, minskad muskelmassa, viktuppgång) kontakta sjukvården för eventuell hormonsubstitution.

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 testikeln 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 tillväxtpurten som är beroende av både könshormon och tillväxthormon (GH). Vid en testikelstorlek på 6–8 ml kan spermier återfinnas i ejakulat [308]. Normal testikelstorlek för en vuxen man är > 12 ml (alt. ≥ 15 ml) [309].

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

Stråldoser > 4 Gy mot testiklarna bedöms innebära en ökad risk för permanent sviktande spermatogenes enligt internationellt konsensus efter omfattande litteraturgenomgång [289].

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 [289, 310].

Stråldoser > 22 Gy mot hypofys- och hypotalamusområdet kan ge nedsatt FSH- och LH-produktion (+) många år efter avslutad behandling [282].

Alkylerande cytostatika ger ökad risk för infertilitet [289] (++). Effekten är dosberoende men ingen tröskeldos är fastställd, [288, 311]. Konditionering inför HCT bedöms som gonadotoxisk oavsett preparat. Permanent påverkan av spermatogenesisen ses hos vuxna som har fått cisplatin i doser som överstiger 600 mg/m^2 kroppsytan. För barn och unga finns inga pålitliga studier [289, 310]. En tabell över olika cancerpreparats risk för nedsatt fertilitet finns i avsnitt 21.6 nedan.

Det finns rapporter om att höga doser alkylerande cytostatika motsvarande cyklofosfamidekvivalent dos $> 4\,000 \text{ mg/m}^2$ kroppsytan medför risk för testosteronsvikt [312].

Män som har genomgått cancerbehandling under barndomen löper endast en marginellt ökad risk (cirka 3,2–4 %) för att få barn med medfödda missbildningar [307].



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.

21.6 Cyklofosfamidekvivalent dos

Tabellen nedan visar olika alkylerande preparats cyklofosfamidekvivalens. Observera att det finns alkylerande preparat som exempelvis Treosulfan [304] och Dacarbazin som inte är inkluderat i tabellen.

Tabell 9. Cyklofosfamidekvivalens för alkylerande cytostatika

Preparat	mg/m ²
Cyklofosamid	1
Ifosamid	0,244
Prokarbazin	0,857
Klorambucil	14,286
Karmustin	15
Lomustin	16
Melfalan	40
Tiotepa	50
Mustin	100
Busulfan	8,823

[305]

En nätbaserad funktion för kalkylering av cyklofosfamidekvivalent dos (CED) finns publicerad på [Fertility Preservation Program in Pittsburghs webbplats](#).

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

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](#). Se även kapitel 19 [Endokrinologi](#) – hypotalamus, hypofys och tyreoidea angående hypofysfunktionen.

Följande är riskfaktorer för könsorganens funktion och den sexuella funktionen.

Kirurgi

- Kirurgi i lilla bäckenet eller spinalt, kan ge ejakulationsstörning och försämrad lubrikation.

Strålbehandling mot lilla bäckenet

- Stråldos mot vagina ger risk för fibros/stenos.
- Stråldos mot ovarier ger risk för hormonsvikt.
- Stråldos mot testiklar ger risk för hormonsvikt.
- Stråldos direkt mot uterus ger risk för endometrieskada.

Strålbehandling mot hjärnan

- Hormonpåverkan och kognitiva problem.

Cytostatikabehandling

- Alkylerande cytostatika ger risk för hormonbrist.

**Psykologisk påverkan**

- Insikt om infertilitet, påverkad självbild.

Medfödda faktorer

- Flickor med Wilms tumör har ökad risk för medfödda uterusanomalier [\[313-315\]](#).

Graft-versus-Host-reaktion

- Vaginala sår, synekier, fibros.
- Balanit, sår på penis, fimosis.

22.2 Målsättning

Målet med uppföljningen är att

- identifiera individer med risk att utveckla sexuell dysfunktion
- identifiera 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 på ett ungdomsvänligt sätt (Youth Friendly Health Service), vilket innefattar sekretess och miljö samt personalens kunskap, skicklighet, värderingar och samarbete med ungdomar [\[316\]](#).

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

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 tidigt erbjudas bedömning hos en gynekolog, urolog, uroterapeut eller barnmorska med specialkunskap om biverkningar efter cancerbehandling.

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

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 tumörlokalisering
- strålbehandling mot lilla bäckenet eller gonader inklusive helkroppsbestrålning
- annan risk för nedsatt könshormonproduktion.

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

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

Flickor som genomgått allogen hematopoetisk celltransplantation (allogen HCT) bör kontrolleras enligt följande:

- Inspektion av vulva och vid äldre ålder gynekologiskt, enligt rutin för vuxna kvinnor. Se riktlinjer från Svensk förening obstetrik och gynekologi <https://www.sfog.se/start/kunskapsstod/gynekologi/vulva/>. Tecken på GvHD bör bedömas och behandlas av en gynekolog med specialkompetens kring denna bedömning och behandlas i samråd med en barnonkolog.

Pojkar som genomgått allogen hematopoetisk celltransplantation (allogen HCT) bör kontrolleras enligt följande:

- Rutinmässig genital undersökning och remittering till en barnurolog eller hudläkare vid behov.

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.

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 nedan.

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

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

Kvinnor som genomgått allogen hematopoetisk celltransplantation (allogen HCT) bör kontrolleras enligt följande:

- Gynekologiska kontroller och cellprov enligt riktlinjer från Svensk förening för obstetrik och gynekologi [Vulva | SFOG](#). Tecken på GvHD bör behandlas i samråd med en hematolog.

Män som genomgått allogen hematopoetisk celltransplantation (allogen HCT) bör kontrolleras enligt följande:

- Tillfrågas om symptom. Regelbunden undersökning med inspektion av yttre genitalia samt palpation av regionala lymfkörtlar enligt RCC stöddokument [Diagnostik och behandling av kronisk GvHD - RCC Kunskapsbanken \(cancercentrum.se\)](#). Remiss för eventuell biopsi hos hudläkare eller urolog vid klinisk misstanke om GvHD. Tecken på GvHD bör behandlas i samråd med en hematolog.

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

22.5 Kunskapsunderlag

Cancerbehandling i barndomen kan påverka könsorgans- och pubertetsutvecklingen. Den psykologiska utvecklingen och sexuella identiteten kan påverkas sekundärt [317, 318]. Cancerdiagnos under tonårstiden kan också påverka psykosexuell utveckling [318, 319] [320] [321]. Eventuell infertilitet kan ge ytterligare psykologisk påverkan på den sexuella funktionen. Forskning har visat att cirka 30 % av vuxna som har behandlats för barncancer har symptom på sexuell dysfunktion, och anger försämrad livskvalitet, ångest och depression som följd [317, 322].

WHO definierar sexuell hälsa som fysiskt, emotionellt, mentalt och socialt välbefinnande, vilket inkluderar sexuellt intresse, lust, upphetsning, prestationsförmåga och generell tillfredsställelse [323]. Sexuell funktion är relaterat till allmän hälsa, och eftersom en del av de individer som haft barncancer har komplikationer efter behandling och sjukdom finns risk för påverkan även på den sexuella funktionen [317, 324].

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 [325-327]. Urogenital kirurgi kan också påverka blåsfunktion med trängnings- och tömningsproblem och inkontinens samt ejakulationsstörningar hos män [328] och försämrade lubrication hos kvinnor [325].

Utseendemässiga förändringar efter kirurgi, både i urogenitalområdet (t.ex. borttagande av testikel) och på andra lokaliseringar (t.ex. amputationer och ärr), kan ge förändrad kroppsuppfattning med nedsatt självförtroende och nedstämdhet som följd, vilket i sin tur kan påverka sexualiteten [329].

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 [325]. Risk för vaginal stenosis grad 2–3 är 12 % vid stråldos < 15 Gy, 26 % vid stråldos 15–50 Gy och 44 % vid stråldos > 50 Gy [25].

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 [330, 331]. I en nylig review anges doser ned mot 12 Gy som risk för minskad uterusstorlek [25]. Vid helkroppsbestrålning och/eller låg ålder vid strålbehandlingen kan uterus påverkas av stråldoser ned till 1 Gy [327, 332-335].

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 [310]. Spermiereproduktionen påverkas av lägre stråldoser.



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 [336, 337]. Stråldoser > 22Gy mot hypofys- och hypotalamusområdet kan ge sekundär könshormonbrist.

Östrogenbrist hos kvinnor kan ge symtom i form av torra slemhinnor och dyspareuni [324]. Hos män ger brist på testosteron [338] påverkad libido och erektil dysfunktion.

Alkylerande behandling kan påverka fertilitet och könshormonproduktion, både för kvinnor och män (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 [59, 339]. Hos män finns rapporter om ökad frekvens av sexuell dysfunktion jämfört med befolkningen i övrigt [340]. Det finns dock få studier om sexualitet efter cytostatikabehandling vid barncancer, och fortsatt forskning är viktig.

De studier om GvHD i underlivet som finns är framför allt utförda på kvinnor och män som genomgått allogen HCT i vuxen ålder, och det är oklart i vilken utsträckning de som behandlats under barndomen har problem. Hos vuxna kvinnor är GvHD i underlivet relativt vanligt efter allogen HCT 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 stenosis [341, 342]. Hos män kan GvHD yttra sig som icke-infektiös balanit, sår och fimos. Erektionsproblematik rapporteras vara vanligare hos män med GvHD jämfört med andra [343].

Alla som genomgått allogen HCT, 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](#) angående gynekologisk kontroll inför och efter allogen HCT.

Sexuell rehabilitering innebär samordnade åtgärder för att patienten ska få bästa möjliga sexuella 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 2018-09-14 på [Svensk Förening för Sexologi](#).



KAPITEL 23

Metabola syndromet

Vissa individer som genomgått behandling för cancersjukdom i barndomen har ökad risk att utveckla insulinresistens, glukosintolerans, obesitas, 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

- Strålbehandling som innefattar pankreassvansen (där majoriteten av betacellerna finns) ökar risken för diabetes [\[344\]](#).

Allogen hematopoetisk celltransplantation (allogen HCT)

- I synnerhet de som fått helkroppsbestrålning.

Övrigt

- Hypofyssvikt (se kapitel 19 [Endokrinologi](#) – hypotalamus, hypofys och tyreoida).
- Brist på könshormon (se kapitel 20 [Gonadfunktion och fertilitet – flickor](#) och kapitel 21 [Gonadfunktion och fertilitet – pojkar](#)).

För individer med ökad risk för hjärtkomplikationer och/eller kärlkomplikationer ingår kontroll av delarna i det metabola syndromet i långtidsuppföljning för att minska risken, se kapitlen [Hjärta](#) och [Kärl](#).

23.2 Målsättning

Målet med uppföljningen är att

- identifiera patienter med ökad risk för metabolt syndrom, och därmed diabetes och kardiovaskulära sjukdomar
- ge råd och samtala om hälsosamma levnadsvanor .

23.3 Uppföljning före 18 års ålder

23.3.1 Generell uppföljning

Patienter med ovanstående riskfaktorer bör följas på detta sätt:

- Vikt, längd, kroppsmasseindex (ISO BMI), åldersrelaterat midjemått och blodtryck årligen.
- 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.
- Patienterna bör uppmuntras till hälsosamma levnadsvanor, se kapitel 6 [Livet efter avslutad behandling](#).

23.3.2 Efter strålbehandling mot pankreassvans

Efter strålbehandling mot buken innefattande pankreassvansen bör patienten från tonåren kontrolleras vartannat år med fp-glukos alternativt HbA1C.

Vid värden i övre normalområdet bör man överväga en oral glukosbelastning, i synnerhet efter allogen HCT [345].

23.4 Uppföljning från 18 års ålder

23.4.1 Generell uppföljning

Patienter med ovanstående riskfaktorer som genomgått cancerbehandling i barndomen bör erbjudas uppföljning.

- Kontroll av vikt, BMI, midjemått och blodtryck i samband med besök på en uppföljningsmottagning för vuxna efter barncancer.
- Om midjemåttet ligger över gränsvärdet (> 80 cm för kvinnor, > 94 cm för män) kontrolleras fB-glukos, 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 fortsatta kontroller i primärvården eller remitteras till en internmedicinsk klinik.



Patienter med obesitas bör erbjudas remiss till primärvård eller överviktsenhet. Rökare bör erbjudas hjälp med rökavvänjning.

23.4.2 Efter helkroppsbestrålning eller bukbestrålning som innefattar pankreassvansen

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.

- 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 obesitas bör erbjudas remiss till primärvård eller överviktsenhet. Rökare bör erbjudas hjälp med rökavvänjning.

23.5 Definition av metabolt syndrom enligt IDF

Den internationella diabetesfederationen [IDF \(International Diabetes Federation\)](#) definierar metabolt syndrom så här:

Vuxna samt barn ≥ 16 år

- Central obesitas
Midjemått > 94 cm för män, > 80 cm för kvinnor.
Samt två av följande kriterier:
- Förhöjd koncentration av triglycerider
 $\geq 1,7$ mmol/L (eller behandling av avvikande blodfetter).
- Minskad koncentration av HDL-kolesterol
< 1,03 mmol/L (män).
< 1,29 mmol/L (kvinnor)
eller behandling av avvikande blodfetter.
- Förhöjt blodtryck
Systoliskt: ≥ 130 mmHg
eller
Diastoliskt: ≥ 85 mmHg
(eller behandling för redan diagnostiserad hypertoni)

- Förhöjt fastebloodsocker
fP-glukos $\geq 5,6$ mmol/L
eller tidigare diagnostiserad diabetes typ 2.

Barn 10–15 år

- Obesitas definierat som midjemått > 90 :e percentilen (se tabell 10), eller vuxendefinitioner.
- Triglycerider $> 1,7$ mmol/L.
- Minskad koncentration av HDL-kolesterol.
 $< 1,03$ 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.

Barn < 10 år

- Obesitas definierat som midjemått > 90 :e percentilen (se tabell 10).

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.

Tabell 10. Midjemått, gränsen för obesitas, barn 4–15 år (Ortega) [346]

Ålder	90:e percentil flickor	90:e percentil pojkar
4 år	53,7 cm	54,2 cm
5 år	55,8 cm	55,9 cm
6 år	58,0 cm	57,8 cm
7 år	60,4 cm	60,3 cm
8	62,8 cm	63,1 cm
9	65,2	66,0
10	67,4	68,8
11	69,3	71,3
12	70,9	73,5
13	72,2	75,6
14	73,3	77,8
15	74,3	80,1



23.6 Kunskapsunderlag

Individer som genomgått behandling för cancersjukdom i barndomen har en ökad risk att utveckla insulinresistens, glukosintolerans, fetma, hypertoni och dyslipidemi [347-352]. Dessa faktorer ingår i det metabola syndromet som är förenat med en ökad risk att utveckla kardiovaskulär sjukdom och diabetes typ 2 [353]. De kardiovaskulära riskfaktorerna kan förstärka andra behandlingsrelaterade riskfaktorer för att utveckla hjärtsjukdom (antracykliner eller strålning, se kapitel 9 [Hjärta](#)) [354].

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 [353].

Orsaken till den ökade förekomsten av insulinresistens och metabola syndromet efter barncancerbehandling är inte fullständigt klarlagd men uppfattas som multifaktoriella, omfattande behandlingar som leder till störningar i energibalansen på både central och perifer nivå samt endokrina störningar (tillväxthormonbrist, testosteron- och östrogenbrist och hypotyreos) [349, 355, 356]. Utvecklingen av obesitas är troligen viktig, men unga canceröverlevare har risk för nedsatt insulinkänslighet även efter justering för fetma [352]. Vanliga markörer såsom BMI kan vara vilseledande eftersom man efter behandling för barncancer ofta ser en avvikande kroppssammansättning med relativt högre fettmassa med central distribution, kombinerat med lägre muskelmassa [267, 349, 352]. Det är därför viktigt att understryka att även normalviktiga individer kan utveckla metabola syndromet och att midjemått ingår i uppföljningen. Patienter som genomgått hematopoetisk celltransplantation (HCT) och fått helkroppsbestrålning har speciellt hög risk för att utveckla metabola syndromet och bör därför följas 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 [357].

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) [358].

24.1.2 Sekundär bröstcancer

Risken för sekundär bröstcancer beror på följande faktorer:

- **Stråldos:** Risken för sekundär bröstcancer ökar linjärt med stråldos. Det finns ingen nedre dosnivå som är säker, och ingen övre dosplata [359].
- **Strålfältets storlek:** Risken för sekundär bröstcancer är högre vid stora strålfält [124].
- **Tid efter strålbehandling:** Risken ökar ju längre tid som gått efter strålbehandling. Ingen plata har ännu identifierats [360].
- **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.



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.

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 [361]. 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 lika med eller över 10 Gy mot hela eller delar av bröstkörtlarna samt efter helkroppsbestrålning 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 bröstet, varje år upp till 74 års ålder. Rekommendationen är att utföra en kombination av MRT och mammografi [362].

- Patienterna bör remitteras till, och sedan fortsätta följas hos, ett specialistteam bestående av specialintresserad bröstkirurg, onkolog, bröstsjuksköterska, bröststradiolog 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](#), kapitel 18.

24.3.3 Uppföljning före 18 år

Endast information om risker för hypoplasi respektive bröstcancer.

24.3.4 Uppföljning från 18 års ålder

Vid brösthypoplasi:

- Erbjuder remiss för plastikkirurgisk bedömning.
- Efter strålbehandling 10 Gy och däröver mot bröstkörtlarna:
 - Årlig bilddiagnostik med MR och mammografi från 25 års ålder eller 8 år efter strålbehandlingen (se ovan).

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 [363]. Strålbehandling innan bröstkörteln är utvecklad ökar dock risken för senare brösthypoplasi, enligt en undersökning av patienter som strålbehandlats för hemangiom på bröstet (50 % risk) [358].

Bröstmissbildningar kan orsaka påtaglig genans och skapa störd kroppsuppfattning, vilket i sin tur kan leda till en känsla av utanförskap och dålig självkänsla [364, 365].

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 [366],



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) [360, 367]. 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 [368].

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 [360, 369, 370]. 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 [371] och ytterligare något lägre i bröstvävnaden hos högriskkvinnor. Ultraljud kan inte ersätta mammografi som screeningundersökning på grund av låg sensitivitet (43 %) [372, 373]. 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 [Nationellt vårdprogram för bröstcancer](#). I stället rekommenderas MRT i kombination med mammografi [362, 374].

Internationellt [373, 375] 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 % [376]. 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 [376, 377]. 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 och däröver i denna grupp rekommenderas årlig MRT-screening i kombination med mammografi utifrån konsensus bland experter [362, 374, 378].

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 är det vanligaste orsakerna till långvariga 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, brettstörningar och skelettdeformitet [[176](#), [250](#), [379-381](#)].
- Strålbehandling mot hypofysen och gonader kan orsaka hypofyssvikt och hypogonadism och således öka risken för nedsatt bentäthet.
- Strålnekros och frakturnrisk uppträder först vid förhållandevis höga doser (> 50 Gy) [[69](#)].
- Muskelatrofier kan observeras vid doser över cirka 30 Gy [[382](#)].
- Lymfödem är dosberoende och uppträder framför allt om extremitetens hela omkrets är strålbehandlad. Risken ökar om även kirurgi har utförts [[382](#)].



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 8 [Neurologiska och kognitiva biverkningar – centrala nervsystemet \(CNS\)](#)).
- Alkylerande cytostatika och antracykliner kan minska bentätheten [\[383-385\]](#).

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 [\[386\]](#). Risken för nedsatt bentäthet är störst under behandlingen och tidigt efter avslutad behandling [\[387\]](#).
- Osteonekros förekommer hos barn som fått långvarig steroidbehandling och hos barn över 10 års ålder som får behandling för leukemi eller lymfom [\[388\]](#). Osteonekros är vanligast i vikt bärande skelettdelar såsom höftleder och knäleder. Multifokal lokalisering är vanlig [\[389-391\]](#). Osteonekros kan orsaka svåra ledsador som gör att det blir nödvändigt med ledprotosoperation [\[392\]](#).
- Långvarig behandling med glukokortikoider kan orsaka muskelatrofi [\[393\]](#).

Allogen hematopoetisk celltransplantation (allogen HCT)

- Ökad risk för nedsatt bentäthet och osteonekros [\[394, 395\]](#).
- GvHD i sig kan också ge skleros i hud och bindväv med påverkan på ledrörlighet [\[396\]](#).

Hormonbrist

- Tillväxthormon stimulerar i sig benuppbyggnad. Studierna ger dock motstridiga resultat för effekten på bentäthet och frakturnrisk i vuxen ålder [\[397\]](#).
- Försenad pubertetsutveckling kan minska bentätheten.
- Brist på östrogen vid ovariesvikt hos vuxna kvinnor minskar bentätheten.
- Hypogonadism hos pojkar minskar bentätheten [\[386, 398\]](#). Se även kapitel 19 [Endokrinologi – hypotalamus, hypofys och tyreoidea](#).

Grundsjukdomen

- Nedsatt benmineralisering redan vid diagnos förekommer vid akut lymfoblastisk leukemi. Detta anses bero på cytokinmedierad stimulering av osteoklastaktivitet [398].

Övrigt

- 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 [399].
- Långvarig immobilisering och nutritionssvårigheter kan minska bentätheten.
- Undervikt och lågt BMI ökar risken för benskörhet [399].
- 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 som bör ske i multidisciplinär samverkan för adekvat riskbedömning
- tidigt diagnostisera biverkningar i skelett, muskulatur och mjukdelar för att motverka långvariga biverkningar genom specifika förebyggande insatser

25.3 Uppföljning före 18 års ålder

25.3.1 Riktlinjer för uppföljning vid tillväxtrubbning av skelett, muskler 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 tillväxstörningar eller funktionsnedsättningar remitteras för röntgenundersökning och specialistkonsultation (beroende av lokalisation).

I de flesta fall avvaktar man med rekonstruktiv kirurgi tills patienten har vuxit 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 och , arbetsterapeut för träningsinsatser och yrkesvägledare för att diskutera långsiktiga konsekvenser av tillväxtrubbningar i ett livsperspektiv. 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 [400].

Det gäller patienter med

- allogen hematopoetisk celltransplantation (allogen HCT)
- 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 för bedömning och rådgivning om fysisk aktivitet..
- 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 nyttillkomna ryggsmärtor rekommenderas en datortomografi 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. [401]. Patienten bör handläggas av en ortoped som också planerar uppföljningen. Behandlingen är avlastning och antiinflammatoriska läkemedel. Dessutom kan 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 för bedömning och träningsråd [388].

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 detta området behövs i de flesta fall en autolog rekonstruktion, dvs. tillförsel av väl vaskulariserad vävnad till det strålade området [361], 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



ortopedingenjör för protesinprovning, och andra patienter kan behöva kontakt för att t.ex. prova ut skoinlägg. Patienter som genomgått kirurgiska ingrepp i munhåla eller 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. bäckenträngsel 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 avsnitt [25.3.2 Riktlinjer för uppföljning av benmineralisering](#)). 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 axiellt 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 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 samt fysioterapi 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.

Tabell 11. Modifierad LENT-SOMA* scale för växande skelett, mjukdelsvävnad och muskler [402]

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Growing bone	Mild curvature or Length discrepancy < 2 cm	Moderate curvature or length discrepancy 2–5 cm	Severe curvature or length discrepancy > 5 cm	Epiphysidesis, severe sunctional 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 avsnitt [25.3.1 Riktlinjer för uppföljning vid tillväxtrubbning](#) av skelett, muskler och mjukdelar).

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 [\[403\]](#).

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 allogen hematopoetisk celltransplantation (allogen HCT). 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 och ultraviolett strålning

- Hudtyp.
- Vissa genetiska sjukdomar.
- Extensiv UV-exponering.

Strålbehandling

Cytostatikabehandling

- Alkylerande cytostatika.
- Platinumderivat.

Allogen hematopoetisk celltransplantation (allogen HCT)

- Helkroppsbestålning.
- Kronisk GvHD i huden.



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 allogen HCT 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 på sidan om solens UV-strålning och risken för hudcancer på Cancerfondens webbplats).

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) [404].

Nedanstående information bör dock erbjudas samtliga patienter oavsett yngre eller äldre än 18 år.

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 allogen HCT, 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 [\[405, 406\]](#).

26.4 Kunskapsunderlag

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.

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 [\[407\]](#). 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.

Strålning är den behandling som starkast relaterar till utveckling av sekundära hudtumörer [\[408-410\]](#). Risken ökar ju större hudyta som exponerats för strålning samt vid höga stråldoser [\[411, 412\]](#). Strålbehandlade hudtytor har en flerfaldigt ökad risk att drabbas av basalcellscancer (30 gånger), skivepitelcancer (7 gånger) och malignt melanom (2 gånger) [\[39, 409\]](#). Cirka 90 % av alla hudtumörer uppstår inom tidigare strålbehandlade hudområden, oftast många år efter genomgången behandling. Majoriteten är lågrisktumörer som ger få återfall efter behandling [\[411\]](#).

Total kroppsbestrålning ger ökad risk för sekundär cancer och den vanligaste är basalcellscancer [\[413\]](#). 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 [\[414\]](#).

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 platinumerivat) [\[415, 416\]](#).

Cytostatikabehandling och annan immunmodulerande behandling kan hos vissa individer leda till plötslig uppkomst av multipla födelsemärken, s.k. eruptiva nevi [\[417\]](#). Dessa är i sig inte maligna eller premaligna men antyder att immunsystemet har en reglerande funktion på melanogenesis.

Bestående alopeci har inte säkert kunnat kopplas till tidigare cytostatikabehandling men har beskrivits efter behandling med bland annat busulfan och cyklofosfamid [\[418\]](#).

Bleomycin kan i sällsynta fall ge strimformade hyperpigmenteringar i huden som liknar piskrapp, s.k. flagellat erytem. Dessa bleknar spontant med tiden [\[419\]](#).

Allogen HCT i ung ålder har förknippats med en ökad 20-årig kumulativ risk för basalcels cancer på 6,5 % och för skivepitel cancer på 3,4 % [\[420\]](#). Risken är högre för personer som genomgått helkroppsbestrålning samt dem med ljus hudtyp och med kronisk hud-GvHD [\[421\]](#).

Kronisk GvHD är den vanligaste senkomplikationen efter allogen hematopoetisk celltransplantation (allogen HCT) [\[422\]](#) Risken för kronisk hud-GvHD efter allogen HCT beror bland annat på HLA-match (human leukocyte antigen), stamcellskälla, kön på donator och recipient och eventuell tidigare episod av akut GvHD [\[423, 424\]](#).

Kronisk GvHD [\[425\]](#) i huden kännetecknas av makulopapulösa eller lichenoida hudförändringar, torr hud, hypo- och hyperpigmentering, hudfibros (skleros), klåda, håravfall och nagelförändringar [\[426, 427\]](#).

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 [\[428\]](#). 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 [423].

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 strålning. En särskild högriskgrupp för hudcancer är patienter som är immunsupprimerade efter organtransplantation [429]. 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 % [430].

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 [Nationellt vårdprogram 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 ($\leq 1,0$ 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 [Regionala cancercentrums webbplats](#).

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 [431]. 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 [432].



KAPITEL 27

Efterföljande cancer

- Före detta barncancerpatienter har en ökad risk att utveckla en ny primär cancer, men den absoluta risken är liten. Strålbehandling står för den största risken. Vissa cytostatika medför också en ökad risk. Med lämplig uppföljning och kontroll kan flera av sjukdomarna behandlas i tid. Den förhöjda risken kvarstår även efter fyllda 40 år.
- En predisponerande genetisk förändring kan ha bidragit till att patienten utvecklat en barncancer. Förändringen kan antingen vara nedärvd eller de novo. Genomför en ärftlighetsbedömning om en sådan inte tidigare är genomförd. Hereditet bör alltid ingå i anamnesen. Om patienten är bärare av en predisponerande genetisk variant ska denna följas upp enligt gällande riktlinjer.
- Speciell hänsyn ska tas till de frågor som kan uppkomma på grund av ärftligheten vilka bland annat kan vara av psykosocial eller reproduktiv karaktär.
- Kontakta närmaste mottagning för kliniks genetik när behov av konsultation föreligger.

27.1 Riskfaktorer

Följande är riskfaktorer för efterföljande cancer:

Cytostatikabehandling

- Vissa cytostatika, såsom alkylerande medel och topoisomeras II ökar risken för SMN (second malignant neoplasm), särskilt för akut myeloisk leukemi (AML) och myelodysplastiskt syndrom (MDS).

Följande är riskfaktorer för sekundär MDS och AML:

Cytostatikabehandling

- Alkylerande cytostatika såsom cyklofosfamid, ifosfamid, mekloretoamin, melfalan, busulfan, nitrosurea, klorambucil och dakarbazin.
- Topoisomeras II-hämmande cytostatika såsom etoposid och teniposid.
- Antracykliner [[433](#), [434](#)].

Behandling med alkylarer ökar risken för tyreoidcancer med 2,4 gånger för de som även fått strålbehandling mot tyreoida i dos upp till 20 Gy. Intratekalt givna cytostatika i högre doser ökar risken att utveckla meningiom 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 [435, 436]. Det finns även studier som visar på en ökad risk för SMN efter behandling med platinoler [437].

Strålbehandling

- Av de behandlingsrelaterade riskfaktorerna är **strålbehandling** den i särklass viktigaste. Det ökar den relativa risken redan vid låga stråldoser, under 1 Gy. Förutom stråldos och typ av bestrålad vävnad (tyreoida, bröstkörtlar och benmärg) är också olika behandlingstekniker behäftade med olika risker för att utveckla SMN [438]. Cytostatikabehandling kan öka 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 [438, 439].

Ärftlighet

- Patienter med genetisk predisposition för att utveckla barncancer, exempelvis ärftligt retinoblastom, neurofibromatos typ 1 eller Li-Fraumenisyndrom, har ökad risk att utveckla SMN, oberoende av behandling [440].
- Det är angeläget att patienten och dennes vårdnadshavare får möjlighet att diskutera vad ärftligheten har för betydelse för patienten själv och för familjen i övrigt. Detta samtal behöver upprepas när lämpligt och anpassas utifrån ålder.
- För mer information om cancer predisponerande syndrom var god se organspecifikt nationellt vårdprogram. Om fullständig information om syndromet önskas eller det är ett mer ovanligt cancerpredisponerande syndrom, var god kontakta klinisk genetik.
- Ur uppföljningshänseende är det viktigt att beakta att utöver de cancerbehandlingar som sker så behöver patienten i vissa fall genomgå kontrollprogram eller förebyggande operation.



- Skulle patienten inte vara utredd för ärftlighet, men det framkommer under långtidsuppföljningen att det finns ett flertal personer som insjuknat i cancersjukdom i släkten, bör en onkogenetisk utredning genomföras via klinisk genetik. Jongmans och medarbetare har beskrivit kliniska kriterier som ger indikation om att en ärftlig genetisk utredning bör genomföras [441].

27.2 Målsättning

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

27.3 Uppföljning

I uppföljningen ska patienten få allmänna råd om sund livsföring, i synnerhet att undvika rökning och överdriven solexposition. Vanliga screening-rekommendationer bör följas.

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 bröstet och sköldkörteln palperas med tanke på risken för SMN i dessa organ. Det tidigare bestrålade området bör ägnas särskild uppmärksamhet.

27.4 Uppföljning före 18 års ålder

Information till patient om risken för sekundär cancer.

Tyreoidea: om tyreoidea ingick i strålfältet bör egenpalpation eller ultraljud av tyreoidea genomföras årligen. Vid läkarundersökning bör palpation av tyreoidea ingå [271, 272, 442].

Hud: Särskild observans hos patient och vårdgivare på hudförändringar inom det bestrålade området är viktigt. Se kapitel 26 Hud.

27.5 Uppföljning från 18 års ålder

Bröstcancer: Årlig screening bör starta 8 år efter avslutad strålbehandling som innefattar bröstvävnad eller tidigast vid 25 års ålder [362, 374].

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 [261, 262, 443].

Hudtumörer: Särskild observans hos patient och vårdgivare på hudförändringar inom det bestrålade området är viktigt. Se kapitel 26 Hud.

27.6 Ytterligare uppföljningsrekommendationer

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 vidare utredning. [444].

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 [445].

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 [446].

Mag- och tarmtumörer: Särskild observans hos patient och vårdgivare på symptom eller tecken från magtarmkanalen är viktigt efter buk- och bäckenbestrålning.

I Sverige finns i dag ingen rekommenderad uppföljning av sekundära mag- och tarmtumörer. [Children's Oncology Group](#) i USA rekommenderar koloskopi vart 5:e år med start 5 år efter diagnos, dock tidigast vid 30 års ålder, alternativt ett F-Hb prov vart 3:e år för de som fått strålbehandling mot buk, bäcken eller ryggrad alternativt helkroppsbestrålning [447].

Gynekologisk cancer: Alla kvinnor som genomgått en allogen hematopoetisk celltransplantation (allogen HCT) har ökad risk för epiteliala maligniteter och ska följas genom hela livet med cellprov för HPV samt cytologi [448].

Leukemi: Patienter som har haft cancer som barn har även en viss ökad risk för sekundär ALL, AML och MDS [449].



27.7 Kunskapsunderlag

Flera studier har visat att patienter som haft barncancer löper större risk att utveckla en ny cancer (SMN) än individer utan tidigare cancersjukdom [437, 450-452]. Den vanligaste SMN-formen hos kvinnor är bröstcancer, och för båda könen är de vanligaste formerna ben- och mjukdelssarkom, CNS-tumörer, tyreoidcancer och hudtumörer. 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 [442]. Latenstiden mellan första och andra cancer är i medeltal 12 år, men tiden varierar kraftigt. Risken varierar kraftigt beroende på primärtumören och ett antal riskfaktorer [99, 271, 272, 450, 451, 453-461].

Familjehistoria kan i flertalet fall inte förutsäga att det föreligger en genetisk variant hos barnet som predisponerar för barncancer [4]. Det kan orsakas av nedsatt penetrans eller ofullständig familjeanamnes. En annan förklaring är att förändringen är *de novo*, det vill säga att den genetiska cancerpredisponerande förändringen inte är nedärvd utan uppstått hos barnet självt. För barnet innebär att det är viktigt att identifiera denna predisposition både för behandling och uppföljning. Dessutom har det en ärftlig betydelse för det aktuella barnet själv i dennes familjebildning medan det för övriga släktingar inte innebär någon ökad risk för tumorsjukdom. Detta är viktiga faktorer vid den genetiska vägledningen för patienten och dennes familj där föräldrar kan ha en oro för syskon. Exempelvis har 14 % av förändringar i genen TP53 redovisats som *de novo* och en majoritet är *de novo* vid NF1 [457, 461].

KAPITEL 28

Nationellt kvalitetsregister

Svenska Barncancerregistret har byggts upp successivt. På 1970-talet omfattade det enbart barn med leukemi, och från och med 1982 tillkom registrering av solida tumörer och CNS-tumörer. [Svenska Barncancerregistret \(sbcr.se\)](http://sbcr.se) publicerar årliga rapporter. Registerhållare för Svenska Barncancerregistret är i dag Päivi Lähteenmäki, barnonkolog, på barncancerforskningsenheten på Karolinska Institutet i Stockholm. Registret består av ett flertal moduler där de olika nationella vårdplaneringsgrupperna under sektionen för pediatrik hematologi och onkologi (PHO) i Svenska Barnläkarföreningen tillsammans med registerhållare ansvarar för variabelinnehållet. År 2011 blev registret ett nationellt kvalitetsregister och i samband med detta skrevs en omfattande rapport under ledning av Göran Gustafsson [5]. Den svenska arbetsgruppen för långtidsuppföljning efter barncancer (SALUB) arbetade fram en registermodul, den så kallade SALUB-modulen som är en del i Svenska Barncancerregistret sedan 2012.

Individer som får strålbehandling före 18 års ålder registreras sedan 2008 i RADTOX-modulen, i Svenska Barncancerregistret. [236, 455]. 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 bör sedan utvärderas efter 1, 3, 5 respektive 10 år och därefter vart 5:e eller vart 10:e år. Valda variabler ur RADTOX importeras till SALUB-modulen. I SALUB-modulen finns förutom stråldoser mot riskorgan, importerade från RADTOX eller manuellt införda från äldre dosplaner, även detaljerad information om patientens cancerbehandling med kumulativa doser av cytostatika och andra cancerläkemedel. Patientens status och sena komplikationer rapporteras i uppföljningsformulär vid besök på nyckelmottagningar på Barncancercentrum och uppföljningsmottagningar för vuxna efter barncancer. Patienten kan få en sammanfattning av



sin cancerbehandling samt uppföljningsrekommendationer i pdf-format ur registret, se [bilaga 1](#) för exempel. Ett arbete pågår även för att registrera PROM (Patient Reported Outcome Measures) och PREM (Patient Reported Experience Measures).

Med hjälp av basdata i SALUB- och RADTOX-modulerna kan sena komplikationer ställas i relation till typ av strålbehandling, cytostatikabehandling och annan cancerbehandling som patienten fått.

Både SALUB- och RADTOX-modulerna flyttade under 2021 till INCA-plattformen vid Regionalt cancercentrum, se [Nationellt kvalitetsregister för barncancer \(cancercentrum.se\)](#).

SALUB-modulen följer aktiviteten på både nyckelmottagningar och uppföljningsmottagningar för vuxna efter barncancer (UFM) genom kontinuerliga rapporter av bland annat antalet utlämnade behandlingssammanfattningar och rapporterade uppföljningar.

Följsamhet till vårdprogrammets rekommenderade uppföljningskontroller av organfunktioner, en variabel som benämns organfunktionskontroller/screening i kvalitetsregistret, registreras vid besök på UFM, v.g. se tolkningsverktyg nedan.

28.1 Tolkningsverktyg följsamhet med vårdprogram

Definitioner av följs helt, följs delvis och inte följs:

- **Följs helt** innebär att all rekommenderad uppföljning är följd enligt tabell.
- **Följs delvis** innebär att undersökningar och/eller provtagning är utfört, men inte inom rätt tidsintervall. Det innebär också att delar av undersökningar och/eller provtagningar är utförda, men inte samtliga. Om ett organ är delvis följt och ett annat inte följs alls så väljer man ändå följs delvis avseende det organ som inte följs alls.
- **Inte följs** innebär att organen/organet inte följs alls. Om ett organ följs helt och ett annat inte alls väljer man inte följs och väljer det organ som inte blivit följt.

28.1.1 Uppföljning upp till 18 år

Kontroll av följsamheten av vårdprogrammet gäller från föregående nyckelbesök. Om patienten inte haft något föregående nyckelbesök väljs ”ingen uppgift” vid fråga om uppföljning är följd.

Tabell 12. Uppföljning upp till 18 års ålder dvs. till och med avslutande nyckelbesök på Barncancercentrum

Organ	Behov av uppföljning enligt gällande vårdprogram	Organfunktionskontroller samt kontrollintervall
Hypofys	- Stråldos > 18 Gy mot hypofys/hypotalamus-området - TBI	Uppföljning hos endokrinolog med provtagning enligt endokrinolog en gång per år ± 6 månader.
Metabol funktion	- Strålbehandling som innefattar pankreas-svansen - TBI	Provtagning av fB-glukos eller HbA1C från tonåren (13–18 år). Provtagning vartannat år ± 6 månader.
Tyreoidea	- Strålbehandling mot tyreoidea oavsett dos - TBI	Undersökning och provtagning: palpation av sköldkörteln och provtagning av TSH och T4 fritt. Undersökning och provtagning årligen ± 6 månader.
Hud	Inga kontroller screening	Inga kontroller
Hjärta	Måttlig risk <i>Se tabell i vårdprogrammet för riskgruppering utifrån dosering</i>	Undersökningar och kontroller: Ekokardiografi vart femte år ± 6 månader.
Hjärta	Hög risk <i>Se tabell i vårdprogrammet för riskgruppering utifrån dosering</i>	Undersökningar och kontroller: Ekokardiografi minst vart femte år.

Organ	Behov av uppföljning enligt gällande vårdprogram	Organfunktionskontroller samt kontrollintervall
Lunga	• Strålbehandling mot hela lungorna med > 10–15 Gy • Mot del av lungorna om lungmedeldosen är ≥ 15 Gy • TBI • Behandling med Bleomycin, Busulfan, Karmustin ≥ 600 mg/m² eller Lomustin • Metastaskirurgi i thorax • Allo-HCT	Kontroll med statisk och dynamisk spirometri samt DLCO (om över 5–6 år gammal) senast 2 år efter avslutad behandling ± 6 månader och när patienten överförs till vuxenvård ± 6 månader. Uppföljning kan tolkas som fullföljd om 2 undersökningar gjorts under uppväxten. Efter allo-HCT: Kontroll med statisk och dynamisk spirometri samt DLCO (om över 5–6 år gammal) vid 3, 6, 12 och 24 månader ± 6 månader efter transplantation och vid överföring till vuxenvård ± 6 månader. Uppföljning kan tolkas som fullföljd om 4 undersökningar gjorts inom 2 år ± 6 månader samt ytterligare en gång innan patienten fyller 18 år ± 6 månader.
Njure	• Allo-HCT • Behandling med Ifosfamid, Cisplatin eller Karboplatin • Stråldos > 15 Gy i medeldos mot båda njurar eller en kvarvarande • Stråldos > 25 Gy i medeldos mot en njure (om två kvarvarande) • TBI • Nefrektomi	Årlig provtagning (± 6 månader) och kontroll år 1–5 efter behandlingsavslut: S-Kreatinin och/eller S-Cystatin-C inklusive uppskattat filtration, U-Protein alternativt U-Albumin i relation till U-Kreatinin, blodtryck. Patienter som behandlats med Ifosfamid eller Cisplatin bör även kontrollera elektrolytstatus (Ca, Fosfat, Na, K, Alb, Mg) samt S-Bikarbonat. Efter 5 år från behandlingsavslut Provtagning och kontroll minst var femte år ± 6 månader: S-Kreatinin och/eller S-Cystatin-C inklusive uppskattat filtration, U-Protein alternativt U-Albumin i relation till U-Kreatinin, blodtryck.

28.1.2 Uppföljning från 18 års ålder

Tabell 13. Uppföljning från 18 år

Organ	Behov av uppföljning enligt gällande vårdprogram	Organfunktionskontroller samt kontrollintervall
Hypofys	Stråldos > 18 Gy mot hypofys/hypotalamus-området	Provtagning: IGF-1, LH, FSH, testosteron/östradiol, TSH, T4 fritt, prolaktin och kortisol. Provtagning årligen ± 6 månader t.o.m. 15 år efter avslutad behandling.
Metabol funktion	TBI	Provtagning av fB-glukos, fS-insulin, fP-kolesterol och fS-triglycerider årligen ± 6 månader.
Tyreoidea	- Strålbehandling mot tyreoidea oavsett dos - TBI	Provtagning: TSH och T4 fritt. Provtagning vartannat till vart tredje år ± 6 månader.
Bröst	- Stråldos > 10 Gy mot bröstkörtlar - TBI	Undersökning av kvinnor: Årlig bilddiagnostik ± 6 månader av bröstet med mammografi och/eller MR till 74 års ålder. Screeningstart vid 25 års ålder eller vid 26 års ålder för den som behandlats vid 18 års ålder.
Hud	- Allo-HCT - Organtransplantation - TBI - Pågående immunsuppressiv behandling - Kronisk hud-GvHD	Minst en kontroll hos hudläkare. Hudläkare bedömer lämpligt undersökningsintervall. <i>Om patienten redan går hos hudläkare kan uppföljning betraktas som följd.</i>
Hjärta	Måttlig risk <i>Se tabell i vårdprogrammet för riskgruppering utifrån dosering</i>	Undersökning, kontroller och provtagning: Ekokardiografi och EKG samt kontroll av kardiovaskulära riskfaktorer (blodtryck, lipidstatus och HbA1c). Kontroller startar vid 23–25 års ålder, därefter vart femte år ± 6 månader samt i samband med graviditet.
Hjärta	Hög risk <i>Se tabell i vårdprogrammet för riskgruppering utifrån dosering</i>	Undersökning, kontroller och provtagning: Ekokardiografi och EKG samt kontroll av kardiovaskulära riskfaktorer (blodtryck, lipidstatus och HbA1c). Kontroller minst vart femte år samt i samband med graviditet.
Lunga	Inga kontroller	Inga kontroller

Organ	Behov av uppföljning enligt gällande vårdprogram	Organfunktionskontroller samt kontrollintervall
Njure	• Allo-HCT • Behandling med Ifosfamid, Cisplatin eller Karboplatin • Stråldos > 15 Gy i medeldos mot båda njurar eller en kvarvarande • Stråldos > 25 Gy i medeldos mot en njure (om två kvarvarande) • TBI • Nefrektomi	Årlig provtagning ± 6 månader och kontroller år 1–5 efter behandlingsavslut: S-Kreatinin och/eller S-Cystatin-C inklusive uppskattat filtration, U-Protein alternativt U-Albumin i relation till U-Kreatinin, blodtryck. Patienter som behandlats med Ifosfamid eller Cisplatin bör även kontrollera elektrolytstatus (Ca, Fosfat, Na, K, Alb, Mg) samt S-Bikarbonat. Efter 5 år från behandlingsavslut med provtagning och kontroller minst vart femte år ± 6 månader: S-Kreatinin och/eller S-Cystatin-C inklusive uppskattat filtration, U-protein alternativt U-albumin i relation till U-Kreatinin, blodtryck.

28.1.3 Fertilitet

Generellt gällande erbjudande för spermaanalys, spermiebevaring och reproduktionsmedicinsk konsultation:

Det räcker att patienten blivit erbjuden spermaanalys, spermiebevaring och reproduktionsmedicinsk konsultation vid **ett tillfälle** för att man ska välja att patienten blivit erbjuden detta. Detta innebär att man ska välja att patienten erbjudits spermaanalys, spermiebevaring eller reproduktionsmedicinsk konsultation vid samtliga uppföljningar efter att patienten fått detta erbjudande.

Tabell 14. Fertilitet män

Bör erbjudas spermaanalys enligt vårdprogram	Män som genomgått cancerbehandling under barndomen och inte tidigare erbjudits spermaanalys eller inte har barn sedan tidigare.
Bör erbjudas spermiebevaring efter behandlingsavslut enligt vårdprogram	Män som har spermier men löper risk för senare testosteronsvikt (se nedan) och inte tidigare frysbevarat spermier och inte har barn sedan tidigare bör erbjudas frysbevaring av spermier till åtminstone 50 års ålder. Risikfaktorer för testosteronsvikt: • Stråldos mot testiklar > 12 Gy i medeldos. • Stråldos mot hypofys > 22 Gy i medeldos. • Helkroppsbestrålning. • Alkylerande cytostatika (CED) med CED-dos > 4000 mg/m².

Tabell 15. Fertilitet kvinnor

Bör erbjudas reproduktionsmedicinsk konsultation enligt vårdprogram	Kvinnor som erhållit stråldos mot ovarier eller behandlats med alkylerande cytostatika (CED) och inte har barn sedan tidigare.
--	--



KAPITEL 29

Referenser

1. Sveriges Riksdag. Betänkande av utredningen En nationell cancerstrategi. SOU 2009:11. 2009.
2. Gröbner SN, Worst BC, Weischenfeldt J, Buchhalter I, Kleinheinz K, Rudneva VA, et al. The landscape of genomic alterations across childhood cancers. *Nature*. 2018;555(7696):321-7.
3. Parsons DW, Roy A, Yang Y, Wang T, Scollon S, Bergstrom K, et al. Diagnostic Yield of Clinical Tumor and Germline Whole-Exome Sequencing for Children With Solid Tumors. *JAMA Oncol*. 2016;2(5):616-24.
4. Zhang J, Walsh MF, Wu G, Edmonson MN, Gruber TA, Easton J, et al. Germline Mutations in Predisposition Genes in Pediatric Cancer. *The New England journal of medicine*. 2015;373(24):2336-46.
5. Gustafsson G HM, Kogner P, Gustafsson G, Heyman M, Kogner P. Childhood cancer incidence and survival in Sweden. 1985–2010. The Swedish Childhood Cancer Registry; 2013. Svenska barnläkarföreningen, sektionen för onkologi och hematologi. <http://www.blf.net/onko/index.html> The Swedish Childhood Cancer Registry; 2013. 2013.
6. Socialstyrelsen. Barns och ungas hälsa, vård och omsorg 2013. ISBN: 978-91-7555-042-8. 2013.
7. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(15):1572-82.
8. 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.
9. 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 Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015;24(4):653-63.
10. 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. *Int J Cancer*. 2011;128(7):1624-31.
11. National Cancer Survivorship Initiative. Building the evidence: developing the winning principles for children... (slideshare.net) 2013 [Available from: Building the evidence: developing the winning principles for children... (slideshare.net).

12. 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. *Lancet Oncol.* 2021;22(2):e45-e56.
13. Imai A, Ichigo S, Matsunami K, Takagi H, Kawabata I. Ovarian function following targeted anti-angiogenic therapy with bevacizumab. *Mol Clin Oncol.* 2017;6(6):807-10.
14. PENTEC. Defining pediatric cancer therapy dose-tolerance: an international consortium 2015 [Available from: <https://www.pentecradiation.org/>].
15. Casey DL, Vogelius IR, Brodin NP, Roberts KB, Avanzo M, Moni J, et al. Risk of Subsequent Neoplasms in Childhood Cancer Survivors After Radiation Therapy: A Comprehensive PENTEC Review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2023.
16. Mahajan A, Stavinoha PL, Rongthong W, Brodin NP, McGovern SL, El Naqa I, et al. Neurocognitive Effects and Necrosis in Childhood Cancer Survivors Treated With Radiation Therapy: A PENTEC Comprehensive Review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021.
17. Bates JE, Rancati T, Keshavarz H, Gagliardi G, Aznar MC, Howell RM, et al. Cardiac Disease in Childhood Cancer Survivors Treated With Radiation Therapy: A PENTEC Comprehensive Review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2023.
18. Gujral DM, Chahal N, Senior R, Harrington KJ, Nutting CM. Radiation-induced carotid artery atherosclerosis. *Radiother Oncol.* 2014;110(1):31-8.
19. Hall MD, Howell RM, Jackson A, Owens CA, Hernandez S, Castellino SM, et al. Liver Late Effects in Childhood Cancer Survivors Treated With Radiation Therapy: A PENTEC Comprehensive Review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2023.
20. Poppe MM, Tai A, Li XA, Miften M, Olch A, Marks LB, et al. Kidney Disease in Childhood Cancer Survivors Treated With Radiation Therapy: A Comprehensive PENTEC Genitourinary Review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2023.
21. Milgrom SA, van Luijk P, Pino R, Ronckers CM, Kremer LC, Gidley PW, et al. Salivary and Dental Complications in Childhood Cancer Survivors Treated With Radiation Therapy to the Head and Neck: A Pediatric Normal Tissue Effects in the Clinic (PENTEC) Comprehensive Review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021.
22. Shen CJ, Kry SF, Buchsbaum JC, Milano MT, Inskip PD, Ulin K, et al. Retinopathy, Optic Neuropathy, and Cataract in Childhood Cancer Survivors Treated With Radiation Therapy: A PENTEC Comprehensive Review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2023.
23. Briere TM, Agrusa JE, Martel MK, Jackson A, Olch AJ, Ronckers CM, et al. Acute and Late Pulmonary Effects After Radiation Therapy in Childhood Cancer Survivors: A PENTEC Comprehensive Review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2022.

24. Sacks D, Baxter B, Campbell BCV, Carpenter JS, Cognard C, Dippel D, et al. Multisociety Consensus Quality Improvement Revised Consensus Statement for Endovascular Therapy of Acute Ischemic Stroke. *Int J Stroke*. 2018;13(6):612-32.
25. Hill-Kayser C, Yorke E, Jackson A, Gracia C, Ginsberg J, Keene K, et al. Effects of Radiation Therapy on the Female Reproductive Tract in Childhood Cancer Survivors: A PENTEC Comprehensive Review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2023.
26. Choquet M, Du Pasquier Fediaevsky L, Manfredi R. Sexual behavior among adolescents reporting chronic conditions: a French national survey. *J Adolesc Health*. 1997;20(1):62-7.
27. Nylander C, Seidel C, Tindberg Y. The triply troubled teenager--chronic conditions associated with fewer protective factors and clustered risk behaviours. *Acta Paediatr*. 2014;103(2):194-200.
28. Christie D, Viner R. Adolescent development. *BMJ*. 2005;330(7486):301-4.
29. Berg K. Ungdomars hälsa, Studentlitteratur Studentlitteratur; 2014.
30. 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. *J Adolesc Health*. 2013;52(1):50-7 e1.
31. Quality criteria for young people friendly health services [Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/quality-criteria-for-young-people-friendly-health-services>].
32. WHO 2015: Core competencies in adolescent health and development for primary care providers 2015 [Available from: http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/core_competencies/en/].
33. WHO 2015: Global Standards for quality health care services for adolescents 2015 [Available from: http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/global-standards-adolescent-care/en/].
34. Kazak AE, Abrams AN, Banks J, Christofferson J, DiDonato S, Grootenhuis MA, et al. Psychosocial Assessment as a Standard of Care in Pediatric Cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62 Suppl 5:S426-59.
35. 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.
36. 2016. C. Matvanor. Det sammanfattade kunskapsläget visar att hälsosamma matvanor minskar risken för att insjukna i cancer" *Livsstil - matvanor*" (2016). Cancerfonden 2016 [Available from: <https://www.cancerfonden.se/livsstil/matvanor>].
37. livsmedelsverket. Kostråd 2020 [Cited 2020-07-13]. Available from: <https://www.livsmedelsverket.se/matvanor-halsa--miljo/kostrad?AspxAutoDetectCookieSupport=1>.

38. Strålsäkerhetsmyndigheten. Swedish Radiation Safety Authority (2015) (<http://www.stralsakerhetsmyndigheten.se>). 2015.
39. 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. *J Clin Oncol*. 2005;23(16):3733-41.
40. 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.
41. 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 Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(9):1938-43.
42. 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/>.
43. Socialstyrelsen. "Cancer i siffror 2013, populärvetenskapliga fakta om cancer" (2013) Socialstyrelsen, Cancerfonden, <http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2013/2013-6-5>. 2013.
44. World Health Organization. "World Cancer Report 2014" (2014) World Health Organization 2014.
45. C Nehlin Gordh. "Alcohol Use and Secondary Prevention in Psychiatric Care" (2012) 2012.
46. "Bättre insatser vid missbruk och beroende, slutbetänkade av missbruksutredningen" (2011) SOU 2011:35.
47. "2013 National report (data 2012) to the EMCDDA" (2013) Swedish National Institute of Public Health.
48. 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.
49. Paavonen J, Eggert-Kruse W. Chlamydia trachomatis: impact on human reproduction. *Hum Reprod Update*. 1999;5(5):433-47.
50. 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. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(9):1630-6.
51. 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.
52. NHS. Models of care to achieve better outcomes for children and young people living with and beyond cancer | PDF (slideshare.net)

- 2013 [Cited 2024-09-11]. Available from:
<https://www.slideshare.net/slideshow/models-of-care-to-achieve-better-outcomes-for-children-and-young-people-living-with-and-beyond-cancer/16293687>.
53. NHS Improvement. Building the evidence: Developing the winning principles for children and young people 2010 [Available from:
https://media.gosh.nhs.uk/documents/CYP_Building_the_Evidence.pdf.
 54. Poplack DG, Fordis M, Landier W, Bhatia S, Hudson MM, Horowitz ME. Childhood cancer survivor care: development of the Passport for Care. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;11(12):740-50.
 55. 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 Dev*. 2011;37(6):800-5.
 56. 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.
 57. WHO Cancer, Fact sheet No 297(2015) World Health Organization <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>.
 58. Lown EA, Phillips F, Schwartz LA, Rosenberg AR, Jones B. Psychosocial Follow-Up in Survivorship as a Standard of Care in Pediatric Oncology. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62 Suppl 5:S531-601.
 59. 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. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;55(2):337-43.
 60. "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 Survivorship Study" (2014), E Suh mfl, abstract 7th Biennial Cancer Survivorship Research
 61. Lehtinen SS, Huuskonen UE, Harila-Saari AH, Tolonen U, Vainionpää LK, Lanning BM. Motor nervous system impairment persists in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2002;94(9):2466-73.
 62. 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. *J Clin Oncol*. 2018;Jco2017767871.
 63. Trobaugh-Lotrario AD, Smith AA, Odom LF. Vincristine neurotoxicity in the presence of hereditary neuropathy. *Med Pediatr Oncol*. 2003;40(1):39-43.
 64. 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. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003;25(4):316-20.

65. 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. *Arch Phys Med Rehabil.* 2013;94(8):1451-7.
66. 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.
67. Tay N, Laakso EL, Schweitzer D, Endersby R, Vetter I, Starobova H. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in children and adolescent cancer patients. *Front Mol Biosci.* 2022;9:1015746.
68. Burman C et al Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function. *Int. J Radiation Oncology Biol. Phys* 1991, Vol. 21, pp. 123-135. 1991.
69. Enami B et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation . *Inr J. Radiation Oncology tliol. Phys.* 1991, Vol. 21, pp. 109-122. 1991.
70. 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.
71. 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. *J Clin Oncol.* 2003;21(17):3255-61.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. Mulhern RK, Merchant TE, Gajjar A, Reddick WE, Kun LE. Late neurocognitive sequelae in survivors of brain tumours in childhood. *Lancet Oncol.* 2004;5(7):399-408.
76. 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;45(1):137-45.
77. 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. *J Clin Oncol.* 2005;23(28):7152-60.

78. 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. *J Clin Oncol.* 2010;28(2):324-31.
79. Davies MR, Greenberg Z, van Vuurden DG, Cross CB, Zannettino ACW, Bardy C, et al. More than a small adult brain: Lessons from chemotherapy-induced cognitive impairment for modelling paediatric brain disorders. *Brain Behav Immun.* 2024;115:229-47.
80. Cheung YT, Krull KR. Neurocognitive outcomes in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated on contemporary treatment protocols: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015;53:108-20.
81. 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. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;51(1):99-104.
82. 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. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60(11):1785-91.
83. Krull KR. Risk factors and screening for neurocognitive impacts of therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2022;2022(1):259-65.
84. Hjern A, Lindblad F, Boman KK. Disability in adult survivors of childhood cancer: a Swedish national cohort study. *J Clin Oncol.* 2007;25(33):5262-6.
85. Lannering B, Marky I, Lundberg A, Olsson E. Long-term sequelae after pediatric brain tumors: their effect on disability and quality of life. *Med Pediatr Oncol.* 1990;18(4):304-10.
86. Macartney G, VanDenKerkhof E, Harrison MB, Stacey D. Symptom experience and quality of life in pediatric brain tumor survivors: a cross-sectional study. *J Pain Symptom Manage.* 2014;48(5):957-67.
87. 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. *J Clin Oncol.* 2009;27(14):2396-404.
88. Roddy E, Mueller S. Late Effects of Treatment of Pediatric Central Nervous System Tumors. *J Child Neurol.* 2016;31(2):237-54.
89. 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.
90. 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 Oncol.* 2015;17(5):733-40.

91. 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.
92. 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.
93. Tonks J, Slater A, Frampton I, Wall SE, Yates P, Williams WH. The development of emotion and empathy skills after childhood brain injury. *Dev Med Child Neurol*. 2009;51(1):8-16.
94. Prigatano GP, Gupta S. Friends after traumatic brain injury in children. *J Head Trauma Rehabil*. 2006;21(6):505-13.
95. Shah SS, Dellarole A, Peterson EC, Bregy A, Komotar R, Harvey PD, et al. Long-term psychiatric outcomes in pediatric brain tumor survivors. *Childs Nerv Syst*. 2015;31(5):653-63.
96. 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.
97. Ehrhardt MJ, Leerink JM, Mulder RL, Mavinkurve-Groothuis A, Kok W, Nohria A, et al. Systematic review and updated recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood, adolescent, and young adult cancer from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol*. 2023;24(3):e108-e20.
98. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022;43(41):4229-361.
99. van Dalen EC, Mulder RL, Suh E, Ehrhardt MJ, Aune GJ, Bardi E, et al. Coronary artery disease surveillance among childhood, adolescent and young adult cancer survivors: A systematic review and recommendations from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Eur J Cancer*. 2021;156:127-37.
100. Ehrhardt MJ, Liu Q, Mulrooney DA, Rhea IB, Dixon SB, Lucas JT, Jr., et al. Improved Cardiomyopathy Risk Prediction Using Global Longitudinal Strain and N-Terminal-Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Survivors of Childhood Cancer Exposed to Cardiotoxic Therapy. *J Clin Oncol*. 2024;42(11):1265-77.
101. de Baat EC, Feijen EAM, Reulen RC, Allodji RS, Bagnasco F, Bardi E, et al. Risk Factors for Heart Failure Among Pan-European Childhood Cancer Survivors: A PanCareSurFup and ProCardio Cohort and Nested Case-Control Study. *J Clin Oncol*. 2023;41(1):96-106.
102. Mertens L, Singh G, Armenian S, Chen MH, Dorfman AL, Garg R, et al. Multimodality Imaging for Cardiac Surveillance of Cancer

- Treatment in Children: Recommendations From the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2023;36(12):1227-53.
103. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev*. 2004;56(2):185-229.
 104. 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. *Eur J Cancer*. 2006;42(18):3191-8.
 105. 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. *J Clin Oncol*. 2001;19(13):3163-72.
 106. Levitt G, Anazodo A, Burch M, Bunch K. Cardiac or cardiopulmonary transplantation in childhood cancer survivors: an increasing need? *Eur J Cancer*. 2009;45(17):3027-34.
 107. 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. *Lancet Oncol*. 2015;16(3):e123-36.
 108. 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.
 109. 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. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;77(6):1671-6.
 110. 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. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(7):2373-80.
 111. 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. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(10):5003-12.
 112. 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. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(5):1872-5.
 113. 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 hormone therapy in adult survivors of

- childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(8):3726-35.
114. 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 Technol Assess.* 2007;11(27):iii, ix-x, 1-84.
 115. Fulbright JM. Review of cardiotoxicity in pediatric cancer patients: during and after therapy. *Cardiol Res Pract.* 2011;2011:942090.
 116. Kremer LC, van Dalen EC, Offringa M, Voute PA. Frequency and risk factors of anthracycline-induced clinical heart failure in children: a systematic review. *Ann Oncol.* 2002;13(4):503-12.
 117. 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. *Ann Oncol.* 2002;13(6):819-29.
 118. 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.
 119. van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LC. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(6):CD003917.
 120. van Dalen EC, Michiels EM, Caron HN, Kremer LC. Different anthracycline derivatives for reducing cardiotoxicity in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(5):CD005006.
 121. van Dalen EC, Raphael MF, Caron HN, Kremer LC. Treatment including anthracyclines versus treatment not including anthracyclines for childhood cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(1):CD006647.
 122. van Dalen EC, van der Pal HJ, Caron HN, Kremer LC. Different dosage schedules for reducing cardiotoxicity in cancer patients receiving anthracycline chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(4):CD005008.
 123. Wittig A, Engenhart-Cabillic R. Cardiac side effects of conventional and particle radiotherapy in cancer patients. *Herz.* 2011;36(4):311-24.
 124. 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. *J Clin Oncol.* 2009;27(26):4239-46.
 125. 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. *J Clin Oncol.* 2005;23(27):6508-15.
 126. 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.
127. 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 Cardiovascular Disease Task Force of the Children's Oncology Group. *Pediatrics*. 2008;121(2):e387-96.
 128. Scott AS, Parr LA, Johnstone PA. Risk of cerebrovascular events after neck and supraclavicular radiotherapy: a systematic review. *Radiother Oncol*. 2009;90(2):163-5.
 129. Kenney LB, Ames BL, Huang MS, Yock T, Bowers DC, Nekhlyudov L, et al. Consensus Recommendations for Managing Childhood Cancer Survivors at Risk for Stroke After Cranial Irradiation: A Delphi Study. *Neurology*. 2022;99(16):e1755-e66.
 130. van Dijk IW, van der Pal HJ, van Os RM, Roos YB, Sieswerda E, van Dalen EC, et al. Risk of Symptomatic Stroke After Radiation Therapy for Childhood Cancer: A Long-Term Follow-Up Cohort Analysis. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2016;96(3):597-605.
 131. El-Fayech C, Haddy N, Allodji RS, Veres C, Diop F, Kahlouche A, et al. Cerebrovascular Diseases in Childhood Cancer Survivors: Role of the Radiation Dose to Willis Circle Arteries. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2017;97(2):278-86.
 132. Children's Oncology Group. Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent, and young adult cancers, vol 6.0 2021 [
 133. Travis LB, Ng AK, Allan JM, Pui CH, Kennedy AR, Xu XG, et al. Second malignant neoplasms and cardiovascular disease following radiotherapy. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(5):357-70.
 134. 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.
 135. Narins CR, Illig KA. Patient selection for carotid stenting versus endarterectomy: a systematic review. *J Vasc Surg*. 2006;44(3):661-72.
 136. Meyer AK, Young NM. Auditory late effects of chemotherapy. *Cancer Treat Res*. 2009;150:195-213.
 137. Qaddoumi I, Bass JK, Wu J, Billups CA, Wozniak AW, Merchant TE, et al. Carboplatin-associated ototoxicity in children with retinoblastoma. *J Clin Oncol*. 2012;30(10):1034-41.
 138. 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. *Lancet Oncol*. 2019;20(1):e29-e41.
 139. 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.
140. Bhandare N, Jackson A, Eisbruch A, Pan CC, Flickinger JC, Antonelli P, et al. Radiation therapy and hearing loss. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3 Suppl):S50-7.
 141. Hua C, Bass JK, Khan R, Kun LE, Merchant TE. Hearing loss after radiotherapy for pediatric brain tumors: effect of cochlear dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72(3):892-9.
 142. Jereczek-Fossa BA, Zarowski A, Milani F, Orecchia R. Radiotherapy-induced ear toxicity. *Cancer Treat Rev*. 2003;29(5):417-30.
 143. Ghazwani Y, Qaddoumi I, Bass JK, Wu S, Chiang J, Boop F, et al. Profound hearing loss following surgery in pediatric patients with posterior fossa low-grade glioma. *Neurooncol Pract*. 2018;5(2):96-103.
 144. Einarsson EJ, Petersen H, Wiebe T, Fransson PA, Grenner J, Magnusson M, et al. Long term hearing degeneration after platinum-based chemotherapy in childhood. *Int J Audiol*. 2010;49(10):765-71.
 145. Einarsson EJ, Petersen H, Wiebe T, Fransson PA, Magnusson M, Moell C. Severe difficulties with word recognition in noise after platinum chemotherapy in childhood, and improvements with open-fitting hearing-aids. *Int J Audiol*. 2011;50(10):642-51.
 146. Einarsson EJ, Patel M, Petersen H, Wiebe T, Fransson PA, Magnusson M, et al. Elevated visual dependency in young adults after chemotherapy in childhood. *PLoS One*. 2018;13(2):e0193075.
 147. Einarsson EJ, Patel M, Petersen H, Wiebe T, Magnusson M, Moell C, et al. Oculomotor Deficits after Chemotherapy in Childhood. *PLoS One*. 2016;11(1):e0147703.
 148. 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. *J Hepatol*. 2006;44(2):407-10.
 149. 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.
 150. 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.
 151. Raja RA, Schmiegelow K, Frandsen TL. Asparaginase-associated pancreatitis in children. *Br J Haematol*. 2012;159(1):18-27.
 152. Bardi E, Mulder RL, van Dalen EC, Bhatt NS, Ruble KA, Burgis J, et al. Late hepatic toxicity surveillance for survivors of childhood, adolescent and young adult cancer: Recommendations from the international late effects of childhood cancer guideline harmonization group. *Cancer Treat Rev*. 2021;100:102296.

153. 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. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54(5):663-9.
154. Ehrhardt MJ, Skinner R, Castellino SM. Renal and Hepatic Health After Childhood Cancer. *Pediatric clinics of North America*. 2020;67(6):1203-17.
155. 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.
156. Jirtle RL et al. Radiation sensitivity of the liver. *Adv Radiat Biol*. 1990;14:269-311. 1990.
157. 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. *Eur J Cancer*. 2013;49(1):185-93.
158. 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. *Int J Cancer*. 2018;142(4):702-8.
159. Da Cunha T, Wu GY, Vaziri H. Immunotherapy-induced Hepatotoxicity: A Review. *J Clin Transl Hepatol*. 2022;10(6):1194-204.
160. Iacovelli R, Palazzo A, Procopio G, Santoni M, Trenta P, De Benedetto A, et al. Incidence and relative risk of hepatic toxicity in patients treated with anti-angiogenic tyrosine kinase inhibitors for malignancy. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;77(6):929-38.
161. Skinner R. Nephrotoxicity--what do we know and what don't we know? *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011;33(2):128-34.
162. Skinner R. Late renal toxicity of treatment for childhood malignancy: risk factors, long-term outcomes, and surveillance. *Pediatr Nephrol*. 2018;33(2):215-25.
163. 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. *Eur J Cancer*. 2009;45(18):3213-9.
164. Chargari C, Haie-Meder C, Guérin F, Minard-Colin V, de Lambert G, Mazon 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.
165. Hambræus M, Hagander L, Stenström P, Arnbjörnsson E, Börjesson A. Long-Term Outcome of Sacrococcygeal Teratoma: A Controlled Cohort Study of Urinary Tract and Bowel Dysfunction and Predictors of Poor Outcome. *The Journal of pediatrics*. 2018;198:131-6.e2.
166. 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.
167. 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. *J Clin Oncol*. 2009;27(14):2339-55.
 168. Kooijmans EC, Bökenkamp A, Tjahjadi NS, Tetterso 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.
 169. 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. *J Urol*. 2014;191(1):186-92.
 170. 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.
 171. El Hayek M, Trad O, Jamil A. Vincristine-induced urinary bladder paralysis. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2005;27(5):286-7.
 172. 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.
 173. 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.
 174. 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.
 175. Kooijmans et al. Nephrotoxicity surveillance for childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: evidence-based recommendations from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. 2023.
 176. 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. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(3):407-16.
 177. Kosuda S, Satoh M, Yamamoto F, Uematsu M, Kusano S. Assessment of salivary gland dysfunction following chemoradiotherapy using quantitative salivary gland scintigraphy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;45(2):379-84.
 178. 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 Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007;104(6):781-9.

179. Nasman M, Forsberg CM, Dahllof G. Long-term dental development in children after treatment for malignant disease. *Eur J Orthod*. 1997;19(2):151-9.
180. Garming Legert K, Remberger M, Ringden O, Heimdahl A, Dahllof G. Salivary secretion in children after fractionated or single-dose TBI. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(3):404-10.
181. Vissink A, Jansma J, Spijkervet FK, Burlage FR, Coppes RP. Oral sequelae of head and neck radiotherapy. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2003;14(3):199-212.
182. 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 Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1999;88(3):365-73.
183. & 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.
184. 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.
185. 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.
186. Ringdén O DH. Clinical spectrum of graft-versus-host disease. In: Ferrara JLM, Deeg HJ, Burakoff S, editors. *Graft vs Host Disease*. Second Edition. New York; Marcel Dekker, inc., pp 525-559, . 1996.
187. 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 conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(11):1777-84.
188. 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. *Support Care Cancer*. 2014;22(7):2009-19.
189. Koch G PS. *Pediatric dentistry : a clinical approach* Copenhagen: Munksgaard, cop. 482 p. 2001.
190. 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. *Orthod Craniofac Res*. 2012;15(1):21-9.
191. Mandel ID. The role of saliva in maintaining oral homeostasis. *J Am Dent Assoc*. 1989;119(2):298-304.
192. Pollock JJ, Denepitiya L, MacKay BJ, Iacono VJ. Fungistatic and fungicidal activity of human parotid salivary histidine-rich polypeptides on *Candida albicans*. *Infect Immun*. 1984;44(3):702-7.
193. 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.

194. 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.
195. 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 Dent Oral Epidemiol.* 1988;16(2):68-71.
196. 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. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;50(6):1221-6.
197. 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.
198. 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. *Int J Paediatr Dent.* 1991;1(3):131-5.
199. Herrera D, Sanz M, Shapira L, Brotons C, Chapple I, Frese T, et al. Association between periodontal diseases and cardiovascular diseases, diabetes and respiratory diseases: Consensus report of the Joint Workshop by the European Federation of Periodontology (EFP) and the European arm of the World Organization of Family Doctors (WONCA Europe). *J Clin Periodontol.* 2023;50(6):819-41.
200. Nabil S, Samman N. Incidence and prevention of osteoradionecrosis after dental extraction in irradiated patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011;40(3):229-43.
201. Aarup-Kristensen S, Hansen CR, Forner L, Brink C, Eriksen JG, Johansen J. Osteoradionecrosis of the mandible after radiotherapy for head and neck cancer: risk factors and dose-volume correlations. *Acta Oncol.* 2019;58(10):1373-7.
202. Frankart AJ, Frankart MJ, Cervenka B, Tang AL, Krishnan DG, Takiar V. Osteoradionecrosis: Exposing the Evidence Not the Bone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021;109(5):1206-18.
203. Owosho AA, Tsai CJ, Lee RS, Freymiller H, Kadempour A, Varthis S, et al. The prevalence and risk factors associated with osteoradionecrosis of the jaw in oral and oropharyngeal cancer patients treated with intensity-modulated radiation therapy (IMRT): The Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience. *Oral Oncol.* 2017;64:44-51.
204. Janowiak-Majeranowska A, Osowski J, Mikaszewski B, Majeranowski A. Secondary Oral Cancer after Systemic Treatment of Hematological Malignancies and Oral GVHD: A Systematic Review. *Cancers (Basel).* 2022;14(9).
205. Tollemar V, Garming Legert K, Sugars RV. Perspectives on oral chronic graft-versus-host disease from immunobiology to morbid diagnoses. *Front Immunol.* 2023;14:1151493.

206. Chodick G, Sigurdson AJ, Kleinerman RA, Sklar CA, Leisenring W, Mertens AC, et al. The Risk of Cataract among Survivors of Childhood and Adolescent Cancer: A Report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Radiat Res.* 2016;185(4):366-74.
207. Albrecht F, Wolters H, Ziert Y, Timmermann B, Kortmann RD, Matuschek C, et al. Evaluation of treatment-associated eye toxicity after irradiation in childhood and adolescence-results from the Registry of the Evaluation of Side Effects after Radiotherapy in Childhood and Adolescence (RiSK). *Strahlenther Onkol.* 2021;197(8):700-10.
208. Carey AR, Page BR, Miller N. Radiation-induced optic neuropathy: a review. *Br J Ophthalmol.* 2023;107(6):743-9.
209. Jeganathan VS, Wirth A, MacManus MP. Ocular risks from orbital and periorbital radiation therapy: a critical review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79(3):650-9.
210. Singh AD PD, Seregard S, Macklis R., : Ophthalmic Radiation Therapy. Techniques and Applications. *Dev Ophthalmol.* Basel, Karger, vol 52. 2013.
211. 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. *Clin Infect Dis.* 2014;58(3):309-18.
212. 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. *Br J Haematol.* 2010;151(5):447-59.
213. 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.
214. 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. *Br J Haematol.* 2011;152(2):201-10.
215. 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. *Leuk Lymphoma.* 2014;55(4):870-5.
216. 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.
217. Price V, Barnes C, Canning P, Blanchette V, Greenberg M. Immune thrombocytopenia following successful treatment of cancer in children. *Pediatr Blood Cancer.* 2006;46(3):372-6.
218. Brodtman DH, Rosenthal DW, Redner A, Lankowsky P, Bonagura VR. Immunodeficiency in children with acute lymphoblastic leukemia after completion of modern aggressive chemotherapeutic regimens. *J Pediatr.* 2005;146(5):654-61.

219. 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. *Clin Infect Dis*. 2007;44(5):635-42.
220. 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.
221. Armenian SH, Landier W, Francisco L, Herrera C, Mills G, Siyahian A, et al. Long-term pulmonary function in survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(14):1592-600.
222. 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.
223. 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.
224. Visscher H, Otth M, Feijen E, Nathan PC, Kuehni CE. Cardiovascular and Pulmonary Challenges After Treatment of Childhood Cancer. *Pediatr Clin North Am*. 2020;67(6):1155-70.
225. 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.
226. 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.
227. Cersosimo RJ, Matthews SJ, Hong WK. Bleomycin pneumonitis potentiated by oxygen administration. *Drug Intell Clin Pharm*. 1985;19(12):921-3.
228. van Hulst RA, Rietbroek RC, Gaastra MT, Schlosser NJ. To dive or not to dive with bleomycin: a practical algorithm. *Aviat Space Environ Med*. 2011;82(8):814-8.
229. Shanthikumar S, Gower WA, Abts M, Liptzin DR, Fiorino EK, Stone A, et al. Pulmonary surveillance in pediatric hematopoietic stem cell transplant: A multinational multidisciplinary survey. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2022;5(5):e1501.
230. 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.
231. 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. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(19):1368-79.
232. De A, Guryev I, LaRiviere A, Kato R, Wee CP, Mascarenhas L, et al. Pulmonary function abnormalities in childhood cancer survivors treated with bleomycin. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(9):1679-84.

233. 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. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17(11):1573-84.
234. 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.
235. 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;86(5):942-8.
236. 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. *Radiother Oncol*. 2017;125(2):286-92.
237. 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. *Radiat Res*. 2010;174(6):840-50.
238. 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. *N Engl J Med*. 1990;323(6):378-82.
239. Abid SH, Malhotra V, Perry MC. Radiation-induced and chemotherapy-induced pulmonary injury. *Curr Opin Oncol*. 2001;13(4):242-8.
240. 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. *J Am Coll Surg*. 2014;219(2):265-71.
241. 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.
242. 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.
243. 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.
244. 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.
245. Robison LL, Hudson MM. Survivors of childhood and adolescent cancer: life-long risks and responsibilities. *Nat Rev Cancer*. 2014;14(1):61-70.
 246. 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.
 247. Henderson TO, Oeffinger KC, Whitton J, Leisenring W, Neglia J, Meadows A, et al. Secondary gastrointestinal cancer in childhood cancer survivors: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2012;156(11):757-66, w-260.
 248. 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 Transplant*. 2015;50(6):850-7.
 249. Hessels AC, Langendijk JA, Gawryszuk A, Heersters M, van der Salm NLM, Tissing WJE, et al. Review - Late toxicity of abdominal and pelvic radiotherapy for childhood cancer. *Radiother Oncol*. 2022;170:27-36.
 250. Bolling T, Willich N, Ernst I. Late effects of abdominal irradiation in children: a review of the literature. *Anticancer Res*. 2010;30(1):227-31.
 251. Andreyev J. Gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy: a new understanding to improve management of symptomatic patients. *The Lancet Oncology*. 2007;8(11):1007-17.
 252. Chater C, Saudemont A, Zerbib P. Chronic radiation enteritis. *J Visc Surg*. 2019;156(2):175-6.
 253. Stacey R, Green JT. Radiation-induced small bowel disease: latest developments and clinical guidance. *Ther Adv Chronic Dis*. 2014;5(1):15-29.
 254. Teo MT, Sebag-Montefiore D, Donnellan CF. Prevention and Management of Radiation-induced Late Gastrointestinal Toxicity. *Clinical oncology*. 2015;27(11):656-67.
 255. 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. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(2):611-6.
 256. 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. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;87(4):359-66.
 257. 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.

258. Caglar AA, Oguz A, Pinarli FG, Karadeniz C, Okur A, Bideci A, et al. Thyroid abnormalities in survivors of childhood cancer. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2014;6(3):144-51.
259. 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.
260. 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. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(1):136-40.
261. 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. *J Clin Oncol*. 2013;31(1):119-27.
262. 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 Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21(1):92-101.
263. 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. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67(4):589-97.
264. 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>].
265. Darzy KH, Shalet SM. Hypopituitarism following Radiotherapy Revisited. *Endocr Dev*. 2009;15:1-24.
266. 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. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(11):6048-54.
267. Jarfelt M, Lannering B, Bosaeus I, Johannsson G, Bjarnason R. Body composition in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Eur J Endocrinol*. 2005;153(1):81-9.
268. 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1982;8(11):1857-67.
269. Little MD, Shalet SM, Beardwell CG, Ahmed SR, Applegate G, Sutton ML. Hypopituitarism following external radiotherapy for pituitary tumours in adults. *Q J Med*. 1989;70(262):145-60.
270. Livesey EA, Hindmarsh PC, Brook CG, Whitton AC, Bloom HJ, Tobias JS, et al. Endocrine disorders following treatment of childhood brain tumours. *Br J Cancer*. 1990;61(4):622-5.

271. 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. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(1):95-102.
272. 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. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;79(1):71-8.
273. 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. *J Natl Cancer Inst.* 2018.
274. 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. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(7):2242-50.
275. 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. *Lancet Oncol.* 2021;22(2):e68-e80.
276. 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. *J Clin Oncol.* 2009;27(16):2677-85.
277. Lo Presti A, Ruvo G, Gancitano RA, Cittadini E. Ovarian function following radiation and chemotherapy for cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;113 Suppl 1:S33-40.
278. 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. *Lancet Oncol.* 2013;14(9):873-81.
279. Wallace WH, Anderson RA, Irvine DS. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? *Lancet Oncol.* 2005;6(4):209-18.
280. Wallace WH, Thomson AB, Kelsey TW. The radiosensitivity of the human oocyte. *Hum Reprod.* 2003;18(1):117-21.
281. Chemaitilly W, Mertens AC, Mitby P, Whitton J, Stovall M, Yasui Y, et al. Acute ovarian failure in the childhood cancer survivor study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(5):1723-8.
282. Chemaitilly W, Li Z, Huang S, Ness KK, Clark KL, Green DM, et al. Anterior hypopituitarism in adult survivors of childhood cancers treated with cranial radiotherapy: a report from the St Jude Lifetime Cohort study. *J Clin Oncol.* 2015;33(5):492-500.

283. Morgan S, Anderson RA, Gourley C, Wallace WH, Spears N. How do chemotherapeutic agents damage the ovary? *Hum Reprod Update*. 2012;18(5):525-35.
284. 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. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(6):2012-8.
285. van de Loo L, van den Berg MH, Overbeek A, van Dijk M, Damen L, Lambalk CB, et al. Uterine function, pregnancy complications, and pregnancy outcomes among female childhood cancer survivors. *Fertil Steril*. 2019;111(2):372-80.
286. 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. *Hum Reprod*. 2018;33(2):238-47.
287. Thomas-Teinturier C, El Fayeche 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. *Hum Reprod*. 2013;28(2):488-95.
288. 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. *Pediatr Hematol Oncol*. 2000;17(1):21-30.
289. 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. *Lancet Oncol*. 2017;18(2):e75-e90.
290. World Health Organization. Sexual and Reproductive Health and Research 2010. 2010.
291. Moravek MB, Pavone ME, Burns K, Kashanian JA, Anderson RA, Klosky JL, et al. Fertility assessment and treatment in adolescent and young adult cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer*. 2023;70 Suppl 5:e28854.
292. 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. *Lancet Oncol*. 2014;15(10):1129-36.
293. 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. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(6):2059-67.
294. 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. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(11):5003-10.

295. Netterlid A, Möirse H, Giwercman A, Henic E, Åkesson KE, Erfurth EM, et al. Premature ovarian failure after childhood cancer and risk of metabolic syndrome: a cross-sectional analysis. *Eur J Endocrinol.* 2021;185(1):67-75.
296. Anderson RA, Amant F, Braat D, D'Angelo A, Chuva de Sousa Lopes SM, Demeestere I, et al. ESHRE guideline: female fertility preservation. *Hum Reprod Open.* 2020;2020(4):hoaa052.
297. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation and reproduction in patients facing gonadotoxic therapies: an Ethics Committee opinion. *Fertil Steril.* 2018;110(3):380-6.
298. Matthews SJ, Picton H, Ernst E, Andersen CY. Successful pregnancy in a woman previously suffering from β -thalassemia following transplantation of ovarian tissue cryopreserved before puberty. *Minerva Ginecol.* 2018;70(4):432-5.
299. Rodriguez-Wallberg KA, Oktay K. Fertility preservation medicine: options for young adults and children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2010;32(5):390-6.
300. Nordic Network for Gonadal Preservation after Cancer Treatment. Recommendations on Fertility preservation for girls and young women with childhood cancer; 4th meeting of the network in Children and Young Adults, Helsinki 2nd November, 2011.
301. 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/>.
302. 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 Res A Clin Mol Teratol.* 2010;88(3):137-43.
303. Davies MJ, Moore VM, Willson KJ, Van Essen P, Priest K, Scott H, et al. Reproductive technologies and the risk of birth defects. *N Engl J Med.* 2012;366(19):1803-13.
304. van der Stoep M, Bense JE, de Kloet LC, von Asmuth EGJ, de Pagter APJ, Hannema SE, et al. Effect of Busulfan and Treosulfan on Gonadal Function after Allogeneic Stem Cell Transplantation in Children and Adolescents with Nonmalignant Diseases Is Not Exposure-Dependent. *Transplant Cell Ther.* 2023;29(8):529.e1-.e5.
305. 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 exposure: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatric blood & cancer.* 2014;61(1):53-67.
306. World Health Organization. Sexual and Reproductive Health and Research 2010.
307. 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. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(5):398-406.
308. 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.
 309. Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S. *Andrology [Elektronisk resurs] Male Reproductive Health and Dysfunction.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010.
 310. Isaksson S, Bogefors K, Stahl O, Eberhard J, Giwercman YL, Leijonhufvud I, et al. High risk of hypogonadism in young male cancer survivors. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018;88(3):432-41.
 311. 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. *Hum Reprod.* 2007;22(12):3215-22.
 312. Chemaityly 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.
 313. Nicholson HS, Blask AN, Markle BM, Reaman GH, Byrne J. Uterine anomalies in Wilms' tumor survivors. *Cancer.* 1996;78(4):887-91.
 314. 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. *Med Pediatr Oncol.* 1988;16(4):233-40.
 315. Byrne J, Nicholson HS. Excess risk for Mullerian duct anomalies in girls with Wilms tumor. *Med Pediatr Oncol.* 2002;38(4):258-9.
 316. World Health O. *Adolescent friendly health services : an agenda for change.* Geneva: World Health Organization; 2003.
 317. Zebrack BJ, Foley S, Wittmann D, Leonard M. Sexual functioning in young adult survivors of childhood cancer. *Psychooncology.* 2010;19(8):814-22.
 318. van Dijk EM, van Dulmen-den Broeder E, Kaspers GJ, van Dam EW, Braam KI, Huisman J. Psychosexual functioning of childhood cancer survivors. *Psychooncology.* 2008;17(5):506-11.
 319. Armstrong GT, Chow EJ, Sklar CA. Alterations in pubertal timing following therapy for childhood malignancies. *Endocr Dev.* 2009;15:25-39.
 320. Olsson M, Steineck G, Enskar K, Wilderang U, Jarfelt M. Sexual function in adolescent and young adult cancer survivors-a population-based study. *J Cancer Surviv.* 2018.
 321. 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. *J Sex Med.* 2016;13(6):945-54.
322. Bober SL, Zhou ES, Chen B, Manley PE, Kenney LB, Recklitis CJ. Sexual function in childhood cancer survivors: a report from Project REACH. *J Sex Med.* 2013;10(8):2084-93.
 323. Organization WH. "Measuring sexual health: Conceptual and practical considerations and related indicators" at: http://whqlibdoc.who.int/hq/2010/who_rhr_10.12_eng.Pdf. 2010.
 324. 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. *J Clin Oncol.* 2014;32(28):3126-36.
 325. Spunt SL, Sweeney TA, Hudson MM, Billups CA, Krasin MJ, Hester AL. Late effects of pelvic rhabdomyosarcoma and its treatment in female survivors. *J Clin Oncol.* 2005;23(28):7143-51.
 326. 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. *J Clin Oncol.* 1990;8(11):1847-53.
 327. Piver MS, Rose PG. Long-term follow-up and complications of infants with vulvovaginal embryonal rhabdomyosarcoma treated with surgery, radiation therapy, and chemotherapy. *Obstet Gynecol.* 1988;71(3 Pt 2):435-7.
 328. 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.
 329. 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. *J Adolesc Young Adult Oncol.* 2018;7(3):358-66.
 330. Munoz E, Fernandez I, Martinez M, Tocino A, Portela S, Pellicer A, et al. Oocyte donation outcome after oncological treatment in cancer survivors. *Fertil Steril.* 2015;103(1):205-13.
 331. Vernaev 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. *Hum Reprod.* 2007;22(11):2863-7.
 332. 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.
 333. 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. *J Clin Oncol.* 2002;20(10):2506-13.

334. Critchley HO, Wallace WH. Impact of cancer treatment on uterine function. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2005(34):64-8.
335. 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. *J Clin Oncol.* 2008;26(26):4340-6.
336. 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. *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61(3):538-45.
337. Koch SV, Kejs AM, Engholm G, Moller H, Johansen C, Schmiegelow K. Marriage and divorce among childhood cancer survivors. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2011;33(7):500-5.
338. Romerius P, Stahl O, Moell C, Relander T, Cavallin-Stahl E, Wiebe T, et al. Hypogonadism risk in men treated for childhood cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(11):4180-6.
339. Puukko LR, Hirvonen E, Aalberg V, Hovi L, Rautonen J, Siimes MA. Sexuality of young women surviving leukaemia. *Arch Dis Child.* 1997;76(3):197-202.
340. Sundberg KK, Lampic C, Arvidson J, Helstrom L, Wettergren L. Sexual function and experience among long-term survivors of childhood cancer. *Eur J Cancer.* 2011;47(3):397-403.
341. 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. *Semin Hematol.* 2012;49(1):83-93.
342. 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. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(6):806-11.
343. Mueller SM, Haeusermann P, Roivo 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. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19(11):1574-80.
344. 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. *Lancet Oncol.* 2012;13(10):1002-10.
345. 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.
346. Brannsether B, Roelants M, Bjerknes R, Júlíusson PB. Waist circumference and waist-to-height ratio in Norwegian children 4-18 years of age: reference values and cut-off levels. *Acta Paediatr.* 2011;100(12):1576-82.

347. Friedman DN, Tonorezos ES, Cohen P. Diabetes and Metabolic Syndrome in Survivors of Childhood Cancer. *Horm Res Paediatr*. 2019;91(2):118-27.
348. 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 Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(1):170-81.
349. 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. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(11):4401-7.
350. 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. *J Clin Oncol*. 2003;21(7):1359-65.
351. 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.
352. Steinberger J, Sinaiko AR, Kelly AS, Leisenring WM, Steffen LM, Goodman P, et al. Cardiovascular risk and insulin resistance in childhood cancer survivors. *J Pediatr*. 2012;160(3):494-9.
353. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005;365(9468):1415-28.
354. 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. *J Clin Oncol*. 2013;31(29):3673-80.
355. 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.
356. 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.
357. 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. *Pediatr Diabetes*. 2007;8(5):299-306.
358. Furst CJ, Lundell M, Ahlback SO, Holm LE. Breast hypoplasia following irradiation of the female breast in infancy and early childhood. *Acta Oncol*. 1989;28(4):519-23.
359. 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. *J Clin Oncol*. 2009;27(24):3901-7.
360. 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. *Ann Intern Med.* 2010;152(7):444-55; W144-54.
361. Gabriel A, Maxwell GP. Prepectoral Breast Reconstruction in Challenging Patients. *Plast Reconstr Surg.* 2017;140(6S Prepectoral Breast Reconstruction):14s-21s.
 362. 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. *J Clin Oncol.* 2020;38(35):4194-207.
 363. Hansson E, Freccero C. [Female breast deviations]. *Lakartidningen.* 2012;109(6):282-6.
 364. Greydanus DE, Parks DS, Farrell EG. Breast disorders in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am.* 1989;36(3):601-38.
 365. Arca MJ, Caniano DA. Breast disorders in the adolescent patient. *Adolesc Med Clin.* 2004;15(3):473-85.
 366. 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. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;111(1-2):3-9.
 367. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol.* 2007;25(11):1329-33.
 368. 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. *Am J Epidemiol.* 2003;158(11):1108-13.
 369. 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 Hodgkin's lymphoma: a multi-institutional, matched cohort study. *J Clin Oncol.* 2011;29(18):2466-73.
 370. 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. *Ann Oncol.* 2007;18(2):288-92.
 371. 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. *Ann Intern Med.* 2003;138(3):168-75.
 372. Zervoudis S, Iatrakis G, Tomara E, Bothou A, Papadopoulos G, Tsakiris G. Main controversies in breast cancer. *World J Clin Oncol.* 2014;5(3):359-73.
 373. 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. *Eur J Cancer.* 2010;46(8):1296-316.

374. 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. *Lancet Oncol.* 2013;14(13):e621-9.
375. Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, Boetes C. Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. *Eur Radiol.* 2008;18(7):1307-18.
376. 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. *J Clin Oncol.* 2005;23(33):8469-76.
377. 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 Am J Roentgenol.* 2003;181(3):619-26.
378. 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 Cancer J Clin.* 2007;57(2):75-89.
379. 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. *Strahlenther Onkol.* 2013;189(7):529-34.
380. Pacheco R, Stock H. Effects of radiation on bone. *Curr Osteoporos Rep.* 2013;11(4):299-304.
381. 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. *Strahlenther Onkol.* 2013;189(9):759-64.
382. 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 (IRS)-II and -III. IRS Group of the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. *Med Pediatr Oncol.* 1999;33(4):362-71.
383. Siebler T, Shalet SM, Robson H. Effects of chemotherapy on bone metabolism and skeletal growth. *Horm Res.* 2002;58 Suppl 1:80-5.
384. Mandel K, Atkinson S, Barr RD, Pencharz P. Skeletal morbidity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2004;22(7):1215-21.
385. Fan C, Foster BK, Wallace WH, Xian CJ. Pathobiology and prevention of cancer chemotherapy-induced bone growth arrest, bone loss, and osteonecrosis. *Curr Mol Med.* 2011;11(2):140-51.
386. van der Sluis IM, van den Heuvel-Eibrink MM. Osteoporosis in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;50(2 Suppl):474-8; discussion 86.
387. 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.
388. Kunstreich M, Kummer S, Laws HJ, Borkhardt A, Kuhlen M. Osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2016;101(11):1295-305.
 389. 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 2003. *Blood* 2008 112:abstr 910.
 390. 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. *J Clin Oncol*. 2000;18(18):3262-72.
 391. 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.
 392. 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.
 393. Klein GL. THE EFFECT OF GLUCOCORTICOIDS ON BONE AND MUSCLE. *Osteoporos Sarcopenia*. 2015;1(1):39-45.
 394. 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.
 395. 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.
 396. 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 Rheumatol*. 2014;66(4):1044-52.
 397. Höglér W, Shaw N. Childhood growth hormone deficiency, bone density, structures and fractures: scrutinizing the evidence. *Clinical endocrinology*. 2010;72(3):281-9.
 398. Vassilopoulou-Sellin R, Brosnan P, Delpassand A, Zietz H, Klein MJ, Jaffe N. Osteopenia in young adult survivors of childhood cancer. *Med Pediatr Oncol*. 1999;32(4):272-8.
 399. van Atteveld JE, Pluijm SMF, Ness KK, Hudson MM, Chermaitilly 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.

400. van Atteveld JE, Mulder RL, van den Heuvel-Eibrink MM, Hudson MM, Kremer LCM, Skinner R, et al. Bone mineral density surveillance for childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: evidence-based recommendations from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(9):622-37.
401. Niinimäki T, Niinimäki J, Halonen J, Hanninen P, Harila-Saari A, Niinimäki R. The classification of osteonecrosis in patients with cancer: validation of a new radiological classification system. *Clin Radiol.* 2015;70(12):1439-44.
402. Paulino AC. Late effects of radiotherapy for pediatric extremity sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60(1):265-74.
403. Allam KA, Lim AA, Elsherbiny A, Bradley JP, Kawamoto HK. Radiation-induced craniofacial deformities: a new classification and management algorithm. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2013;66(8):1088-95.
404. 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.
405. Inamoto Y, Shah NN, Savani BN, Shaw BE, Abraham AA, Ahmed IA, et al. Secondary solid cancer screening following hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2015.
406. Hudkontroll efter transplantation. 2013.
407. Green A, Whiteman D, Frost C, Battistutta D. Sun exposure, skin cancers and related skin conditions. *J Epidemiol.* 1999;9(6 Suppl):S7-13.
408. 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. *J Clin Oncol.* 2011;29(22):3056-64.
409. 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.
410. 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.
411. Thorsness SL, Freitas-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.
412. 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. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(16):1240-50.

413. 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.
414. 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. *J Clin Oncol*. 2012;30(20):2466-74.
415. 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.
416. 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.
417. Zattra E, Fortina AB, Bordignon M, Piaserico S, Alaibac M. Immunosuppression and melanocyte proliferation. *Melanoma Res*. 2009;19(2):63-8.
418. Lawenda BD, Gagne HM, Gierga DP, Niemierko A, Wong WM, Tarbell NJ, et al. Permanent alopecia after cranial irradiation: dose-response relationship. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;60(3):879-87.
419. Changal KH, Raina H, Changal QH, Raina M. Bleomycin-induced Flagellate Erythema: A Rare and Unique Drug Rash. *West Indian Med J*. 2014;63(7).
420. Leisenring W, Friedman DL, Flowers ME, Schwartz JL, Deeg HJ. Nonmelanoma skin and mucosal cancers after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2006;24(7):1119-26.
421. 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 Transplant*. 2012;47(3):337-41.
422. Skert C, Patriarca F, Sperotto A, Cerno M, Fili C, Zaja F, et al. Sclerodermatous chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: incidence, predictors and outcome. *Haematologica*. 2006;91(2):258-61.
423. Flowers ME, Martin PJ. How we treat chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2015;125(4):606-15.
424. Goddard DS, Horn BN, McCalmont TH, Cordero KM. Clinical update on graft-versus-host disease in children. *Semin Cutan Med Surg*. 2010;29(2):92-105.
425. 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.
426. 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.
427. 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.
 428. 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.
 429. 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. *Int J Cancer*. 2013;132(6):1429-38.
 430. 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. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(14):1083-95.
 431. 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. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(3):461-6.
 432. 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. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;58(5):665-74.
 433. 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.
 434. Thirman MJ, Larson RA. Therapy-related myeloid leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1996;10(2):293-320.
 435. 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. *J Clin Oncol*. 2017;35(20):2288-98.
 436. Wang Y, Ronckers CM, van Leeuwen FE, Moskowitz CS, Leisenring W, Armstrong GT, et al. Subsequent female breast cancer risk associated with anthracycline chemotherapy for childhood cancer. *Nat Med*. 2023;29(9):2268-77.
 437. 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. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93(8):618-29.

438. 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 Oncol.* 2011;50(6):806-16.
439. 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. *Leuk Lymphoma.* 2012;53(5):842-8.
440. Malkin D, Nichols KE, Zelle K, Schiffman JD. Predisposition to pediatric and hematologic cancers: a moving target. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2014:e44-55.
441. Jongmans MC, Loeffen JL, Waanders E, Hoogerbrugge PM, Ligtenberg MJ, Kuiper RP, et al. Recognition of genetic predisposition in pediatric cancer patients: An easy-to-use selection tool. *Eur J Med Genet.* 2016;59(3):116-25.
442. 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. *J Clin Oncol.* 2015;33(31):3568-75.
443. 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 Treat Rev.* 2018;63:28-39.
444. 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. *J Clin Oncol.* 2010;28(36):5287-93.
445. 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. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(2).
446. 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. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(6):649-60.
447. Children`s Onkology Group. Survivorshipguidelines 2023 [Available from: <https://childrensoncologygroup.org/survivorshipguidelines>.
448. Svensk Förening För Obstetrik och Gynekologi. Vulvovaginala sjukdomar 2023 [Available from: <https://www.sfog.se/start/kunskapsstoed/gynekologi/vulva/>.
449. 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 cancer diagnosed from 1940 to 2008 in Europe: A cohort study within PanCareSurFup. *European journal of cancer*. 2019;117:71-83.
450. 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. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(11):806-13.
 451. 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. *Eur J Cancer*. 2007;43(2):351-62.
 452. 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.
 453. Bowers DC, Verbruggen LC, Kremer LCM, Hudson MM, Skinner R, Constine LS, et al. Surveillance for subsequent neoplasms of the CNS for childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: a systematic review and recommendations from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol*. 2021;22(5):e196-e206.
 454. de Baat EC, van Dalen EC, Mulder RL, Hudson MM, Ehrhardt MJ, Engels FK, et al. Primary cardioprotection with dexrazoxane in patients with childhood cancer who are expected to receive anthracyclines: recommendations from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022;6(12):885-94.
 455. 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.
 456. Mulder RL, Font-Gonzalez A, Green DM, Loeffen EAH, Hudson MM, Loonen J, et al. Fertility preservation for male patients with childhood, adolescent, and young adult cancer: recommendations from the PanCareLIFE Consortium and the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol*. 2021;22(2):e57-e67.
 457. Renaux-Petel M, Charbonnier F, Théry JC, Fermey P, Lienard G, Bou J, et al. Contribution of de novo and mosaic TP53 mutations to Li-Fraumeni syndrome. *J Med Genet*. 2018;55(3):173-80.
 458. 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.
 459. SFfoo. Riktlinjer för för gynekologi 2018 2018.
 460. van Iersel L, Mulder RL, Denzer C, Cohen LE, Spoudeas HA, Meacham LR, et al. Hypothalamic-Pituitary and Other Endocrine Surveillance Among Childhood Cancer Survivors. *Endocr Rev*. 2022;43(5):794-823.

461. van Minkelen R, van Bever Y, Kromosoeto JN, Withagen-Hermans CJ, Nieuwlaat A, Halley DJ, et al. A clinical and genetic overview of 18 years neurofibromatosis type 1 molecular diagnostics in the Netherlands. *Clin Genet*. 2014;85(4):318-27.
462. 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. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(4):543-9.
463. 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. *J Cancer Surviv*. 2020;14(6):923-38.
464. 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. *J Clin Oncol*. 2016;34(28):3440-50.
465. van der Kooi ALF, Mulder RL, Hudson MM, Kremer LCM, Skinner R, Constone LS, et al. Counseling and surveillance of obstetrical risks for female childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: recommendations from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224(1):3-15.
466. Marchak JG, Christen S, Mulder RL, Baust K, Blom JMC, Brinkman TM, et al. Recommendations for the surveillance of mental health problems in childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol*. 2022;23(4):e184-e96.
467. Devine KA, Christen S, Mulder RL, Brown MC, Ingerski LM, Mader L, et al. Recommendations for the surveillance of education and employment outcomes in survivors of childhood, adolescent, and young adult cancer: A report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Cancer*. 2022;128(13):2405-19.
468. Armstrong GT, Liu Q, Yasui Y, Huang S, Ness KK, Leisenring W, et al. Long-term outcomes among adult survivors of childhood central nervous system malignancies in the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(13):946-58.
469. Bhakta N, Liu Q, Ness KK, Baassiri M, Eissa H, Yeo F, et al. The cumulative burden of surviving childhood cancer: an initial report from the St Jude Lifetime Cohort Study (SJLIFE). *Lancet*. 2017;390(10112):2569-82.

470. Larsen PA, Amidi A, Ghith N, Winther JF, Pedersen C. Quality of life of adolescent and adult survivors of childhood cancer in Europe- A systematic review. *Int J Cancer*. 2023;153(7):1356-75.
471. Friend AJ, Feltbower RG, Hughes EJ, Dye KP, Glaser AW. Mental health of long-term survivors of childhood and young adult cancer: A systematic review. *Int J Cancer*. 2018;143(6):1279-86.
472. Frederiksen LE, Mader L, Feychting M, Mogensen H, Madanat-Harjuoja L, Malila N, et al. Surviving childhood cancer: a systematic review of studies on risk and determinants of adverse socioeconomic outcomes. *Int J Cancer*. 2019;144(8):1796-823.
473. Wheeler G, Grassberger C, Samers J, Dwyer M, Wiltshire K, Daly P, et al. Central Endocrine Complications Among Childhood Cancer Survivors Treated With Radiation Therapy: A PENTEC Comprehensive Review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2023.
474. 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.



KAPITEL 30

Internationella uppföljnings- rekommendationer

Internationellt har frågan om långtidsuppföljning uppmärksamats under många år.

Redan i mitten av 1990-talet togs det i England fram [uppföljningsrekommendationer för personer som behandlats för barncancer](#). Inom National Health Service (NHS) finns också ett upparbetat organisatoriskt system för långtidsuppföljning inom både barn- och vuxensjukvård. Skottland tog fram egna [uppföljningsrekommendationer som 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. År 2015 publicerades [Psychosocial Standards of Care in Pediatric Oncology](#) som beskriver och poängterar behovet av psykosocialt omhändertagande av patienter och närstående, under sjukdomstiden men även under uppföljningen.

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 med [Pan-European Network for Care of Survivors after Childhood and Adolescent Cancer](#), 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 – Providing childhood cancer survivors with better access to care and better long-term health](#) och [PanCareLIFE – Life after Childhood Cancer](#), 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 [462]. Hittills finns harmoniserade rekommendationer för kardiomyopati, sekundär bröstcancer, tyreoidcancer, manlig och kvinnlig gonadpåverkan, hörselpåverkan, uppföljning under graviditet [12, 463], fatigue, skeletthälsa, sekundära hjärntumörer, kranskärslsjukdom, kardioprotektion under cancerbehandling, leverpåverkan, hypofys-hypotalamusfunktion, psykisk hälsa, psykosocial uppföljning och fertilitetsbevaring publicerade [99, 138, 152, 275, 289, 374, 443, 453, 454, 456, 460, 463-467]. I flera fall har de ursprungliga rekommendationerna uppdaterats.

IGHG planerar även rekommendationer för uppföljning av njurfunktion, lungfunktion, metabol funktion, mjältfunktion, neurokognition, tyreoidfunktion samt risk för kolorectal malignitet. Man arbetar också på att ta fram evidensbaserade ekvivalenssiffror för kardiotoxisk effekt av antracyklin.

KAPITEL 31

Förslag till fördjupning

Som fördjupning föreslås de evidensbaserade harmoniserade riktlinjer från [International Guideline Harmonization Group \(ighg.org\)](http://ighg.org) som refereras till i kapitel 30 [Internationella uppföljningsrekommendationer](#) och som även finns listade i tabellen nedan, översiktsartiklar [\[289, 374, 443, 464, 468-473\]](#) och översiktliga artiklar på svenska [\[5, 6, 89, 474\]](#). På hemsidan www.ighg.org beskrivs även vilka arbeten och publikationer som är planerade.

Tabell 16. Publicerade rekommendationer från IGHG

Rekommendationer från IGHG
Kardiomyopati [97]
Sekundär bröstcancer [362]
Tyreoideacancer [443]
Manlig gonadfunktion [289]
Kvinnlig gonadfunktion [464]
Hörselpåverkan [138, 464]
Uppföljning under graviditet [465]
Fatigue [463]
Skeletthälsa [400]
Sekundär hjärntumör [453]
Koronarkärllsjukdom [99]
Kardioprotektion under cancerbehandling [454]
Leverpåverkan [152]
Hypofys-hypothalamusfunktion [460]
Psykisk hälsa [466]
Psykosocial uppföljning [467]
Fertilitetsbevarande åtgärder [12, 275, 456]

31.1 Utbildning

Det finns även en [Webbutbildning i ökad förståelse för sena komplikationer efter barncancer](#) publicerad i slutet av år 2022, som vänder sig till professioner inom sjukvård på både barn- och vuxensidan, pedagogisk personal i skola och handläggare på Försäkringskassan.

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 inkluderat ett stort antal adjungerade författare från olika medicinska specialiteter. Utöver detta har patientföreträdare deltagit.

32.1.1 Ordförande

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

32.1.2 Övrig vårdprogramgrupp

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

Per-Erik Sandström, med.dr, överläkare, Norrlands universitetssjukhus, RCC Norr

Maria Dimoula, överläkare, Akademiska sjukhuset, RCC Mellansverige

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

Anna Embring, med.dr, överläkare, Karolinska universitetssjukhuset, RCC Stockholm/Gotland

Trausti Oskarsson, med.dr, barnonkolog, Karolinska universitetssjukhuset, RCC Stockholm/Gotland

Mikael Behrendtz, överläkare, Universitetssjukhuset i Linköping, RCC Sydöst

Måns Agrup, överläkare, Universitetssjukhuset i Linköping, RCC Sydöst



Marianne Jarfelt, docent, överläkare, Sahlgrenska universitetssjukhuset, RCC Väst

Aron Onerup, med.dr, läkare, Drottning Silvias barn och ungdomssjukhus, RCC Väst

Anna Sällfors Holmqvist, docent, överläkare, Skånes universitetssjukhus, RCC Syd

Carolina 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

André Idegård, patientföreträdare

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

Anna Börjesson, med.dr, överläkare, Skånes universitetssjukhus

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

Charlotte Höybye, docent, överläkare, Karolinska universitetssjukhuset

Christoffer Erstedt, läkare, Akademiska sjukhuset

Daniel Molin, docent, överläkare, Akademiska sjukhuset

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

Jens Böhmer, överläkare, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus

Johann Zdolsek, med.dr, överläkare, Universitetssjukhuset i Linköping

Johanna Hansson Wennerblom, med.dr, överläkare, Sahlgrenska universitetssjukhuset

Jon Sigurdsson, bitr. överläkare, Astrid Lindgrens barnsjukhus

Karin Garming Legert, med.dr, övertandläkare, Karolinska institutet

Kenny Rodriguez Wallberg, professor, överläkare, Karolinska universitetssjukhuset

Lars Hjorth, docent, överläkare, Skånes universitetssjukhus

Magnus Rizell, överläkare, Sahlgrenska universitetssjukhuset

Maria Elfving, docent, överläkare, Skånes universitetssjukhus

Maria Karlsson, med.dr, överläkare, Karolinska universitetssjukhuset

Marie Stenmark Askmalm, docent, överläkare, Skånes universitetssjukhus

Oskar Ragnarsson, docent, överläkare, Sahlgrenska universitetssjukhuset

Per Ljungman, professor, överläkare, Karolinska universitetssjukhuset

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

32.2 Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen

Följande personer har medverkat till tidigare versioner av vårdprogrammet:

Alexander Giwercman, Ann Thurin Kjellberg, Anna Nilsson, Anne Wretman, Annika Asketun, Birgitta Lannering, Chichi Malmström, Charlotta All-Eriksson, Christina Jacobsson, Cristina Eklund, Else Marie Rasmussen, Eva Nylander, Hasse Ejnell, Ingrid Hagberg van't Hooft, Ingrid Tonning Olsson, Jacek Winiarski., Johanna Mårtensson, Karin Bergmark,



Karin Leifland, Karin Mellström, Katrin Östlund Kirsti Pekkanen, Lena Eskilson Falck, Lisa Sartz, Malin Lönnerblad, Mariann Grufman, Marie Eliasson-Hofvander, Olof Ståhl, Patrik Romerius, Peter Barany, Stanislaw Garwicz, Stefan Sjöberg, Thomas Björk Eriksson, Torben Ek, Ulf Thilén, Ulla Martinsson, Ulrica Samuelsson.

32.3 Jäv och andra bindningar

Jävsdeklarationer från 2023/2024 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 (version 4.0) har publicerats öppet på cancercentrum.se. Remissversionen går 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.

- AjaBajaCancer
- Barncancerfonden
- Barnsjukvården NU-sjukvården
- Biobanksrådet
- Distriktssköterskeföreningen i Sverige
- Fysioterapeuterna- sektionen för onkologisk och palliativ fysioterapi
- Lokalt programområde barns och ungdomars hälsa, Region Skåne.
- Nationella arbetsgruppen för cancerprevention
- Nationella primärvårdsrådet
- Norra sjukvårdsregionen
- Patient och närstående råd, Regionalt cancercentrum väst

- Region Halland
- Region Kronoberg
- Region Stockholm
- Region Uppsala
- Region Värmland
- Region Västmanland
- Region Örebro län
- Regionalt programområde barns och ungdomars hälsa, Region Stockholm
- Samordningsråd rehabilitering Västra Götalands regionen
- Svenska arbetsgruppen för rehabilitering efter barncancer
- Sektionen för pediatrik hematologi och onkologi
- Svensk Barnkardiologisk förening
- Svensk barnkardiologisk förening
- Svensk Förening för Hematologi
- Svensk förening för pediatrik gastroenterologi, hepatologi och nutrition
- Svensk Neuropediatrik Förening
- Svensk sjuksköterskeförening och Sjuksköterskor i cancervård
- Svenska BMT gruppen
- Svenska Endokrinologföreningen
- Sveriges Tandhygienistförening
- Sydöstra sjukvårdsregionen
- TLV
- Västra Götalandsregionen

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

BILAGA 1

Sammanfattning av cancerbehandling med uppföljningsrekommendationer

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.



Sammanställning av din cancerbehandling

Denna sammanställning av din tidigare cancerbehandling är baserad på uppgifter i Svenska Barncancerregistret och är utarbetad av Svenska Arbetsgruppen för Långtidsuppföljning efter Barncancer (SALUB). Tillsammans med aktuella uppföljningsrekommendationer fungerar sammanställningen som ett så kallat "Survivorship Passport".

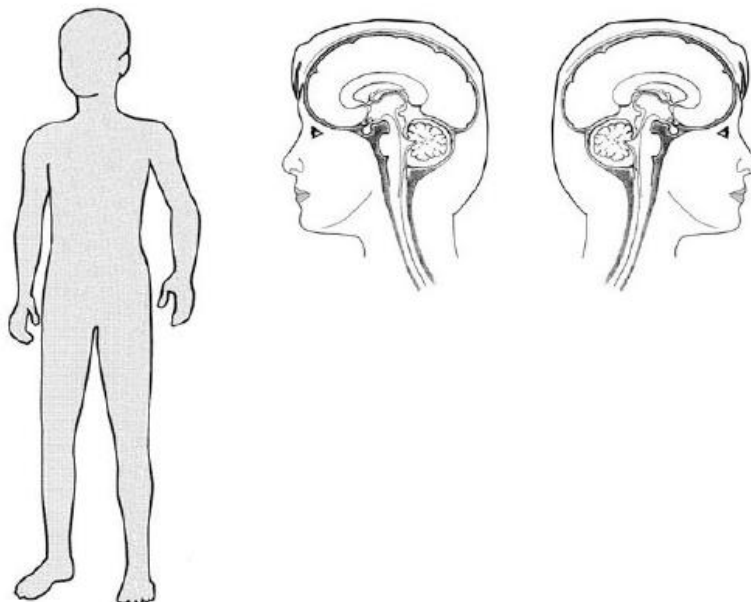
Sammanställningen syftar förstås till att ge dig utförlig och skriftlig information om hur din behandling sett ut och kan vara bra att ha med om du söker sjukvård i framtiden. Om du tappar bort dokumentet, kan du kontakta Svenska Barncancerregistret (se www.svenskabarncancerregistret.se för aktuella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

20040601-000X
NN NN

Utskriftsdatum: 2023-11-29

Diagnos

Diagnosdatum 2010-01-01
ICD-10 C910B Akut lymfatisk leukemi (pre-B-ALL, B-ALL)
ICCC3-diagnos Ia1. Precursor cell leukemias
Diagnosbeskrivning Akut lymfoblastleukemi (preB), ALL, Akut lymfatisk leukemi
Stadium
Relaps Ja



20040601-000X
NN NN

Utskriftsdatum: 2023-11-29

Behandling

Behandling 1

Koppling till diagnos: Ia1. Precursor cell leukemias

Anledning till behandling: Primärbehandling

Protokoll: NOPHO-ALL 2008

Datum för start av behandling: 2010-01-04

Datum för avslutad behandling: 2012-06-15

Behandling 2

Koppling till diagnos: Ia1. Precursor cell leukemias

Anledning till behandling: Relaps

Protokoll: BFM ALL recidiv

Datum för start av behandling: 2013-12-31

Datum för avslutad behandling: 2016-01-01

20040601-000X
NN NN

Utskriftsdatum: 2023-11-29

Behandling 1

Koppling till diagnos: Ia1. Precursor cell leukemias
 Anledning till behandling: Primärbehandling
 Protokoll: NOPHO-ALL 2008
 Annat protokoll/kommentar behandling: Intermediärrisk
 Datum för start av behandling: 2010-01-04
 Datum för avslutad behandling: 2012-06-15

Kirurgi

☐ Ja ☒ Nej ☐ Ingen uppgift

CVK Nej
 Venport Ja
 Gastrostomi Nej
 Shunt Nej
 Intratekal reservoar Nej

Medicinsk behandling

☒ Ja ☐ Nej ☐ Ingen uppgift

Start Slut
 2010-01-04 2012-06-15

Läkemedel	Totaldos	Adm.sätt	Kommentar	Dosreduktion
doxorubicin	80 mg/m2	iv		
vinkristin	32 mg/m2	iv		
metotrexat	40000 mg/m2	iv		
cytarabin	600 mg/m2	iv		
tioguanin	840 mg/m2	po		
metotrexat	156 mg	it		
pegaspargas	15000 E/m2	im		
merkaptopurin (vat- tenfri)	55000 mg/m2	po	Osäker dos	
metotrexat	1920 mg/m2	po		
prednisolon	1700 mg/m2	po		
dexametason	325 mg/m2	po		

Strålbehandling

☐ Ja ☒ Nej ☐ Ingen uppgift

20040601-000X
NN NN

Utskriftsdatum: 2023-11-29

Stamcellsbehandling☐ Ja ☒ Nej ☐ Ingen uppgift**ATMP (Advanced Therapeutical Medical Product)**☐ Ja ☒ Nej ☐ Ingen uppgift

Utskriftsdatum: 2023-11-29

Behandling 2

Koppling till diagnos: Ia1. Precursor cell leukemias

Anledning till behandling: Relaps

Protokoll: BFM ALL recidiv

Annat protokoll/kommentar behandling: S2

Datum för start av behandling: 2013-12-31

Datum för avslutad behandling: 2016-01-01

Kirurgi☐ Ja ☒ Nej ☐ Ingen uppgift

CVK Nej

PICC-line Nej

Venport Ja

Gastrostomi Nej

Shunt Nej

Intratekal reservoar Nej

Medicinsk behandling☒ Ja ☐ Nej ☐ Ingen uppgift

Start	Slut
2014-01-01	2016-01-01

Läkemedel	Totaldos	Adm.sätt	Kommentar	Dosreduktion
daunorubicin	140 mg/m2	iv		
ifosfamid	8000 mg/m2	iv		
vinkristin	16.5 mg/m2	iv		
vindesin	12 mg/m2	iv		
metotrexat	9000 mg/m2	iv		
cytarabin	28000 mg/m2	iv		
metotrexat	156 mg	it		
cytarabin	390 mg	it		
prednisolon	208 mg	it		
merkaptopurin (vat- tenfri)	36500 mg/m2	po		
tioguanin	2000 mg/m2	po		
asparaginas (Ecoli)	100000 E/m2	im		
dexametason	1000 mg/m2	po		
metotrexat	2080 mg/m2	po		
Asparaginas (er- winia)	1000 E/m2	im		

20040601-000X
NN NN

Utskriftsdatum: 2023-11-29

Strålbehandling☒ Ja ☐ Nej ☐ Ingen uppgift

Lokal	Start	Slut
CNS	2014-08-01	2014-08-13

Fraktionerad dos (Gy): 1.8
Fraktioner per dag: 1
Stråldos given till målvolym (Gy): 18

Totaldos (Gy): 18

Kroppsdelar som fått stråldos: CNS; Sköldkörtel

CNS

Helhjärnsstrålning? Ja
Helhjärnsstrålning, Planerad dos (Gy): 18,0

Riskorgan	D-max (Gy)	D-min (Gy)	D-medel (Gy)
Hypofys	18		

Sköldkörtel

Sköldkörtel, D-max (Gy): 10,0
Sköldkörtel, D-medel (Gy): 5,0

Stamcellsbehandling☐ Ja ☒ Nej ☐ Ingen uppgift**ATMP (Advanced Therapeutical Medical Product)**☐ Ja ☒ Nej ☐ Ingen uppgift

Utskriftsdatum: 2023-11-29

Kumulativa doser

Läkemedel	iv	po	im	it	enhet
asparaginas (ecoli)			100000		E/m2
asparaginas (erwinia)			1000		E/m2
cytarabin	28600				mg/m2
cytarabin				390	mg
daunorubicin	140				mg/m2
dexametason		1325			mg/m2
doxorubicin	80				mg/m2
ifosfamid	8000				mg/m2
merkaptopurin (vattenfri)		91500			mg/m2
metotrexat	49000	4000			mg/m2
metotrexat				312	mg
pegaspargas			15000		E/m2
prednisolon		1700			mg/m2
prednisolon				208	mg
tioguanin		2840			mg/m2
vindesin	12				mg/m2
vinkristin	48.5				mg/m2

Kumulativa Cyklofosfamid ekvivalent dos (CED) och Doxorubicin ekvivalent dos (DED)

Kumulativ CED iv: 1952 mg/m2

Kumulativ DED iv: 164 mg/m2

20040601-000X
NN NN

Utskriftsdatum: 2023-11-29

Fertilitetsbevarande åtgärder

Fertilitetsbevarande åtgärd?

☒ Ja ☐ Nej ☐ Ingen uppgift

Typ av fertilitetsbevarande åtgärd:

Frysbevaring av ovarievävnad

Utskriftsdatum: 2023-11-29

Förklaring av förkortningar

Cytostatika samt annan läkemedelsbehandling

Hur läkemedel har givits:

- iv (intravenös) läkemedlet har injicerats (sprutats) in genom blodkärl (ven)
- im (intramuskulär) läkemedlet har injicerats (sprutats) in i muskel
- it (intratekal) läkemedlet har injicerats (sprutats) in i spinalkanalen (ryggmärgskanalen)
- po (per os) läkemedlet har givits i munnen (tablett eller flytande)
- ia (intraarteriell) läkemedlet har injicerats (sprutats) in genom blodkärl (artär)
- sc (subkutan) läkemedlet har injicerats (sprutats) in under huden

Kirurgi

- CVK (central venkateter) slang på bröstet in i stort blodkärl
- Venport dosa på bröstet kopplad till slang in i stort blodkärl
- Gastrostomi slang eller "knapp" på magen som går in i magsäcken
- Shunt inopererad slang från hålrum i hjärnan ned till bukhålan för att dränera vätska
- Intratekal reservoar dosa på huvudet kopplad till slang in i hålrum i hjärnan som användes för att ge cytostatika

Strålbehandling

- Gy (Gray) enhet för strålbehandling



Sammanställning av dina uppföljningsrekommendationer

Dina uppföljningsrekommendationer är baserade på det nationella vårdprogrammet för långtidsuppföljning efter barncancer. Dessa rekommendationer kan komma att ändras i framtiden när vi fått ytterligare kunskap om eventuella sena komplikationer av just den behandling som du fått. Din läkare gör också en bedömning så att du får individuella råd.

Sammanställningen syftar förstas till att ge dig utförlig och skriftlig information om hur din rekommenderade uppföljning ser 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.svenskabarncancerregistret.se för aktuella kontaktuppgifter), eller din uppföljningsmottagning för att få ett nytt.

Utskriftsdatum: 2023-11-29

Uppföljningsrekommendationer

Datum för uppföljningsrekommendationer: 2023-11-27

Organfunktioner för screening/uppföljning

- | | |
|---|---|
| ☐ Metabol funktion | ☐ Urinblåsa |
| ☒ Endokrinologi | ☐ Hörsel |
| ☒ Fertilitet | ☐ Syn |
| ☐ Sexuell funktion | ☒ Neuropsykologisk funktion |
| ☒ Hjärta | ☒ Skelett/mjukdelar |
| ☐ Kärll | ☒ Mun/svalg/tänder |
| ☐ Lungor | ☒ Blod/benmärg/immunsystem |
| ☐ Njurar | ☒ Sekundär malignitet |

Endokrinologi

Strålbehandling som nått hypofys/hypothalamusområdet medför risk för brist på hypofyshormoner även efter lång tid. Livslånga kontroller hos endokrinolog rekommenderas. Strålbehandling mot halsområdet medför risk för underfunktion av sköldkörteln. Årlig kontroll av sköldkörtelprover rekommenderas.

Fertilitet

Behandlingen medför viss risk för påverkad fertilitet med tidigare klimakterium. Reproduktionsmedicinsk konsultation bör erbjudas

Hjärta

Cytostatikabehandlingen kan påverka hjärtfunktionen. Individuell hjärtbedömning vid idrottsutövning på elitnivå. För kvinnor extra hjärtbedömning vid graviditet.

Neuropsykologisk funktion

Behandlingen ger viss risk för kognitiva biverkningar. Neuropsykologisk utredning rekommenderas vid behov.

Skelett/mjukdelar

Kortisonbehandling kan påverka benhälsan. Uppföljning hos vårdcentral, ortoped eller endokrinolog vid behov.

Utskriftsdatum: 2023-11-29

Mun/svalg/tänder

Cytostatikabehandling kan påverka mineralisering, rotutveckling samt öka risken för karies. Regelbundna kontroller hos tandläkare rekommenderas.

Blod/benmärg/immunsystem

Oklart vaccinationsstatus. Rekommenderas omkontroll immunitetsserologier och omvaccination vid behov.

Sekundär malignitet

Strålbehandling ökar risken för tumörutveckling inom strålbehandlat område. Sök sjukvård vid nytillkomna symptom inom strålbehandlat område. Egen kontroll av huden rekommenderas. Kontakt med hudläkare vid behov. Strålbehandling mot sköldkörteln ökar risk för sköldkörteltumörer. Årlig klinisk kontroll med palpation av sköldkörtel och lymfkörtlar på halsen rekommenderas.

BILAGA 2

Basstandard för uppföljnings- mottagningar för patienter under 18 år, s.k. nyckelmottagningar

*Svenska arbetsgruppen för långtidsuppföljning efter barncancer (SALUB) version 2.0
(2024-01-01)*

Vid varje barnonkologiskt centrum bör det finnas en strukturerad uppföljningsmottagning för alla barn och ungdomar som avslutat sin cancerbehandling, en så kallad nyckelmottagning. 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.

Nyckelmottagningen 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, den så kallade SALUB-modulen. 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-modulen.
- 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-modulen 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.
- Kontaktsjuksköterska på dagvård/mottagning.
- Paramedicinsk kompetens med dietist, fysioterapeut, 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.
 - Erbjuder 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.
- 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 nyckelmottagning.
- Ta emot information om vilka undersökningar eller provtagningar som ska göras samt meddela nyckelmottagningen 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, fysioterapeut, psykosocialt team, sjukhuskola, lekterapi.
- Göra skolbesök vid stadibyte efter en individuell bedömning samt vid problem i skolsituationen.
- Boka tid för förberedande undersökningar och provtagningar.
- Ge påfyllningsvaccinationer 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 reha-utredning, vaccinationsbehov och psykosocialt stöd.
- Erbjuder 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 korrigerar behandlingsdata enligt läkares anteckningar i behandlingssammanfattningen efter besöket.

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.
- Erbjuder 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
 - i förekommande fall meddela länssjukhus via remiss eller journalkopia.

Uppgifter för sjuksköterska:

- Färdigställa informationsmaterial och behandlingssammanfattning i en mapp till patienten.
- Informera om patientorganisationer och andra stödfunktioner.

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 registrera SALUB-modulen.

Sjuksköterskor som deltar vid nyckelbesök ska ha erfarenhet av barnonkologisk vård och ska ha fått basal utbildning i vårdprogrammets uppföljningsrekommendationer.

Sjuksköterskor som koordinerar nyckelmottagningar 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 nyckelmottagningen kontrolleras och följs vid dessa besök.

Registrering i uppföljningsformuläret i SALUB-modulen bör göras av registeransvarig personal på barncancercentrum.



BILAGA 3

Basstandard för uppföljnings- mottagningar för vuxna efter barncancer

*Nationellt nätverk för uppföljningsmottagningar för vuxna efter barncancer version 2.0
(2024-01-01)*

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 uppföljning.

Målsättning

Alla barncancerpatienter bör vid 18 års ålder remitteras till uppföljningsmottagning för vuxna efter barncancer (UFM). Alla patienter bör följas enligt det nationella vårdprogrammet för långtidsuppföljning efter barncancer och registreras i SALUB-modulen i Svenska Barncancerregistret.

- Det bör 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 bör erbjudas minst ett besök med muntlig och skriftlig information om genomgången

cancerbehandling, möjliga sena komplikationer samt rekommendationer om lämplig uppföljning. Under besöket bör 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 bör i sin region fungera som ett kunskapscentrum för patienter, närstående och olika vårdinstanser samt andra aktörer såsom Försäkringskassan, Arbetsförmedlingen, arbetsplatser, skolor och universitet.
- Alla UFM bör fortlöpande utveckla det nationella nätverket UFM Sverige.
- Alla UFM bör ha en koppling till ett specialistteam för cancerrehabilitering med kompetens för denna specifika patientgrupp.
- Alla UFM bör ingå i ett etablerat regionalt nätverk med andra relevanta medicinska specialiteter.
- UFM Sverige bör ha en organisatorisk hemvist där information om landets UFM finns tillgängligt.

Mottagningens uppgifter

Information

Mottagningen ger information om genomgången barncancerbehandling och rekommenderad uppföljning. Informationen ska ges både muntligt och skriftligt till patienter. Om det behövs, och om patienten godkänner det, kan 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 har det övergripande ansvaret för att patienten får den uppföljning som rekommenderas i det nationella vårdprogrammet. Organfunktionskontroller kan, beroende på sjukvårdsorganisationen, utföras av en annan vårdgivare. UFM ansvarar dock för registrering av data i SALUB-modulen i Svenska barncancerregistret.

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 genomgånga 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.

Medicinsk utredning och behandling

Patienter som behöver medicinsk utredning och behandling remitteras till lämplig vårdinstans.

Provtagning för att kontrollera vaccinationsbehov ska kunna göras på UFM. Om behov föreligger och UFM inte själva kan utföra vaccinationer remitteras vidare till annan vårdgivare.

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.

Denna patientgrupp har många gånger ett kvarstående rehabiliteringsbehov trots att det gått lång tid sedan behandlingen avslutades. Mottagningen bör därför ha tillgång till ett multidisciplinärt rehabiliteringsteam, inklusive bäckencancerrehabilitering, med specialkunskap om patienter med komplexa behov. I rehabiliteringsteamet bör också finnas tillgång till kompetens för sexologisk rådgivning.

Kvalitetsregister

UFM har ansvar för att registrera data i SALUB-modulen i Svenska Barncancerregistret.

Aktiv överlämning från barn till vuxen

Nyckelmottagningarna och UFM 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.

Beskrivning av nyckelbesök

Alla patienter bör erbjudas minst ett nyckelbesök kring 23–25 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 bör 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. Vid avvikande fynd remitteras patienten till specialiserad vårdgivare. UFM sköter inte medicinska utredningar. UFM bör övergripande kontrollera att vårdkontaktarna fungerar, vilket gör att man måste ha en administrativ bevakningsfunktion.

Olika yrkeskategoriers roll på UFM

Läkarens uppgifter

- Säkerställa att uppföljningen sker enligt det nationella vårdprogrammet.
- Vara delaktig i överföringen från barn- till vuxenklirik för patienter med komplexa behov.
- Initiera multidisciplinärt och multiprofessionellt teamwork kring patienter med komplexa behov.
- Ansvara för rekommendationsfiken i SALUB-modulen.
- Ansvara för kunskapsöverföring tillbaka till barnonkologin.

Sjuksköterskans uppgifter

- Delta i överföringen från barn- till vuxenklirik vid patientens 18-årsbesök .
- Ge information, stöd och råd till patienter och närstående samt uppmuntra egenvård och stödjande självövervakning.
- Förbereda behandlingssammanfattningar (vilket kräver barnonkologisk kompetens) om det inte görs på barnkliniken.
- Gå igenom journalhandlingar, och vid behov komplettera med exempelvis stråljournals eller annan nödvändig dokumentation inför besök.

- Registrera i SALUB-modulen.
- Prioritera och planera patientbesök utifrån patientens behov och vårdnivå.
- Samarbeta inom det tvärvetenskapliga teamet för att optimera helhetsvård, genom att delta vid patientbesök och samverka i teambesök med patient, läkare och eventuellt kurator.
- Vid behov följa upp läkarbesök och teambesök via telefon, videobesök eller fysiskt besök.
- Samverka, informera och utbilda andra vård- och samhällsinstanser, t.ex. vid möten, för att ta fram en samordnad individuell plan (SIP) tillsammans med kurator.

Kurators uppgifter

- Ge information och rådgivning om personliga, psykologiska, sociala och juridiska frågor.
- Erbjuder 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.

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.
- Stötta mottagningen med enkätuppföljning av patientbesök, hantering av patienters e-postadresser, strukturering av enkätutskick m.m.
- 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 m.m.

**Registerkoordinatorns uppgifter**

- Registrera i uppföljningsmodulen samt vid behov även i andra moduler i SALUB-modulen, Svenska Barncancerregistret.
- Stötta med uttag av data från SALUB-modulen.
- Samverka med landets registerkoordinatorer så att data registreras på likartat sätt oavsett vilket UFM patienten tillhör.
- Delta i utvecklingen av SALUB modulen genom kontinuerligt förbättringsarbete.
- Vara en del i teamet och delta i möten.
- Vara delaktig i arbetet i de forskningsstudier som UFM deltar i.

Olika yrkeskategoriers kompetenser på UFM**Läkares kompetens**

- Den grundläggande läkarbemanningen bör vara:
 - barnonkolog, som ansvarar för information vid nybesök
 - onkolog och hematolog som ansvarar för uppföljande återbesök
 - strålbehandlingsläkare som kan bedöma stråldoser mot riskorgan inför nybesöken.
- Dessutom är det önskvärt med neurolog för uppföljning av patienter som behandlats för hjärntumör. Mottagningen bör också ha ett uppbyggt samarbete med andra relevanta specialiteter som kardiologi, endokrinologi, reproduktionsmedicin, nefrologi, psykiatri, gynekologi, andrologi, ortopedi, transplantationsmottagning och rehabiliteringsmedicin.

Sjuksköterskans kompetens

- Sjuksköterskor bör ha specialistutbildning, lång klinisk erfarenhet och stort intresse för patientgruppen och arbetet på UFM.
- Specialistutbildning inom barnonkologi är önskvärt, men om det redan finns barnonkologisk kompetens på mottagningen kan de 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.

Registerkoordinatorns kompetens

- Registerkoordinatorer bör vara legitimerad sjuksköterska.
- De bör ha kunskap om kvalitetsregister och hur de kan bidra till att utveckla vården.
- De bör ha kunskap om hur cancer och dess behandling påverkar den psykosociala och medicinska utvecklingen hos barn och vuxna.



Regionala cancercentrum – regionernas nationella samverkan inom cancervården.
Med patienter och närstående för hela människan, i dagens och framtidens cancervård.
www.cancercentrum.se