

Seneffekter etter kreftbehandling

Faglige råd

RAPPORT

IS-2872

Seneffekter etter kreftbehandling

Utgitt 21-april 2020

Bestillingsnummer IS-2872

ISBN 978-82-8081-610-8

Tidligere utgave IS-2551 (januar 2017)

Utgitt av Helsedirektoratet

Avdeling spesialisthelsetjenester

Postadresse

Pb. 220 Skøyen

0213 Oslo

Besøksadresse

Vitaminveien 4, 0485 Oslo

Telefon 47 47 20 20

E-post postmottak@helsedir.no

Forsidefoto

[Krediteres]

Design Itera as

Nettadresse

<https://www.helsedirektoratet.no/>

Innhold

FORORD	6
1 INNLEDNING	7
1.1 Seneffekter etter kreftbehandling	8
2 SEKUNDÆR KREFT	9
2.1 Generelt om sekundær kreft hos kreftoverlevende	10
2.2 Risikofaktorer for sekundær kreft og hyppighet blant kreftoverlevende	10
2.3 Forebygging, screening og tiltak	10
3 KARDIOVASKULÆRE SENEFFEKTER	12
3.1 Generelt om kardiovaskulær sykdom	13
3.2 Risiko for kardiovaskulær sykdom hos kreftoverlevende	13
3.3 Oppfølging i allmennpraksis av kreftoverlevende med økt risiko for kardiovaskulær sykdom	13
3.4 Tiltak	14
4 PULMONALE SENEFFEKTER	15
4.1 Generelt om pulmonale seneffekter	16
4.2 Pneumonitt og fibrose	16
4.3 Sekundær lungekreft	17
4.4 Konsekvenser av lungekirurgi	17
4.5 Seneffekter etter allogen benmargstransplantasjon	17
4.6 Oppfølging og tiltak rettet mot kreftoverlevende med risiko for pulmonale seneffekter	17
5 HORMONFORSTYRRELSER ETTER KREFTBEHANDLING	18
5.1 Generelt om hormonforstyrrelser hos kreftoverlevende	19
5.2 Hormonforstyrrelser ved strålebehandling og tradisjonelle kjemoterapeutika	19
5.3 Hormonforstyrrelser relatert til nyere antineoplastiske legemidler	20
5.4 Kontroll av hormonprøver og tiltak hos kreftoverlevende med risiko for hormonforstyrrelser	20
6 SEKSUALITET ETTER KREFTBEHANDLING	21
6.1 Utredning av seksualitet hos kreftoverlevende	22
6.2 Tiltak for kreftoverlevende med seksuelle problemer	23
7 KOGNITIVE PROBLEMER	24
7.1 Utredning av kreftoverlevende med kognitive problemer	25
7.2 Risikofaktorer for kognitive problemer	26
7.3 Tiltak for kreftoverlevende med vedvarende kognitive problemer	26
8 UTMATTELSE / TRØTTHET (FATIGUE) HOS KREFTOVERLEVERE	27
8.1 Utredning av kreftoverlevende med kronisk fatigue	28
8.2 Tiltak for kreftoverlevende med kronisk fatigue	28
8.3 Generelle råd for fysisk trening for pasienter med kronisk fatigue	29
8.4 Forslag til 12 ukers program for utrent person med kreftrelatert kronisk fatigue ...	29

9	SENEFFEKTER ETTER BEHANDLING AV HJERNESVULSTER	32
9.1	Langtidsbivirkninger etter kirurgi	33
9.2	Langtidsbivirkninger etter strålebehandling	34
9.3	Langtidsbivirkninger etter kjemoterapi/medikamentell behandling	34
10	PSYKOSOSIALE FORHOLD: ANGST, DEPRESJON, ARBEIDSEVNE OG ØKONOMI	35
10.1	Angst og depresjon	36
10.1.1	Utredning av kreftoverlevende med angst og/eller depresjon	36
10.1.2	Tiltak for kreftoverlevende med angst og/eller depresjon	36
10.2	Arbeidsevne og kreftoverlevende	37
10.2.1	Utredning av kreftoverlevende som ikke kommer tilbake til arbeid	37
10.2.2	Tiltak for kreftoverlevende som ikke kommer tilbake til arbeid	37
10.3	Kreftoverlevende og økonomi	37
10.3.1	Vurdering av kreftoverlevende med økonomiske problemer	37
10.3.2	Tiltak for kreftoverlevende med økonomiske problemer (38;57)	37
11	TANN- OG MUNNHULEPROBLEMER HOS LANGTIDSOVERLEVERE	38
11.1	Innledning	39
11.2	Orale komplikasjoner, senefekter relatert til kreftbehandling på lang sikt	39
11.3	Risikogrupper	40
11.4	Forebygging/behandling/håndtering av orale komplikasjoner	40
11.4.1	Orale komplikasjoner etter kreftbehandling	40
11.4.2	Vurdering av kreftpasienter med tanke på tann- og munnhelse	41
11.5	Økonomi	41
12	SPESIELLE FORHOLD ETTER KREFTBEHANDLING HOS BARN	42
12.1	Epidemiologi	43
12.2	Utløsende årsak og alvorlighetsgrad	43
12.3	Kunnskapsnivå om senefekter	43
12.4	De viktigste senefektene etter barnekreftbehandling	44
12.4.1	Kardiovaskulære senefekter	44
12.4.2	Sekundær kreft	44
12.4.3	Kognitive senefekter	44
12.4.4	Endokrine langtidseffekter	44
12.4.5	Kronisk utmattelse	45
13	MUSKEL- OG SKJELETTSKADER, SYKDOMMER OG PLAGER ETTER KREFT	46
13.1	Generelt	47
13.2	Sykdommer og plager i muskel-og skjelettsystemet relatert til ulike typer kreftbehandling	47
13.3	Utredning	47
13.4	Tiltak	48
14	PERIFERE NEUROPATIER	49
14.1	Generelt om perifere neuropatier	50
14.2	Risiko for neuropatier ved ulike typer behandling	50
14.2.1	Cytostatika	50
14.2.2	Andre medikamenter	51
14.2.3	Stråleterapi	51
14.3	Utredning og tiltak hos kreftoverlevende med perifere neuropatier	51
15	SENEFFEKTER ETTER KREFT I BEKKENREGIONEN	52
15.1	Tarmfunksjon	53
15.1.1	Kronisk diaré	53
15.1.2	Kolikkmerter	54
15.1.3	Stråleindusert proktitt	54

15.1.4	Tømmingsbesvær	55
15.1.5	Low anterior resection syndrome (LARS)	55
15.1.6	Fekal inkontinens	55
15.1.7	Anal striktur/stenose	56
15.2	Blærefunksjon	56
15.3	Inkontinens	57
15.3.1	Stressinkontinens	57
15.3.2	Urge inkontinens	58
15.4	Dysuri	58
15.5	Strålecystitt	58
15.6	Hemoragisk cystitt	58
15.7	Urinretensjon	58
15.8	Striktur/fistler	59
15.9	Hyperbar oksygenbehandling (HBO)	59
15.10	Genitalia og seksualitet	59
15.10.1	Kvinner	59
15.10.2	Menn	60
16	LYMFØDEM	61
16.1	Generelt om lymfødem	62
16.2	Undersøkelse	62
16.3	Tiltak/anbefalinger	63
17	FERTILITET ETTER KREFTBEHANDLING	65
17.1	Risiko for infertilitet ved ulike typer kreftbehandling	66
17.1.1	Spesielle forhold hos menn	66
17.1.2	Spesielle forhold hos kvinner	67
17.2	Fertilitetsbevarende tiltak	67
18	METODE OG PROSESS	69
18.1	Arbeidsgruppe 1. utgave (2017)	70
18.2	Arbeidsgruppe 2. utgave (2020)	71
	VEDLEGG: REHABILITERINGSINSTITUSJONER SOM HAR TILBUD TIL KREFTOVERLEVERE	72
	REFERANSER	74

Forord

Det utvikles stadig mer presis diagnostikk og bedre behandling for kreft, noe som gir bedre overlevelse og mindre helseplager for pasientene. De som får en kreftdiagnose i dag har ofte bedre prognoser enn tidligere. Imidlertid fører både behandling og kreftsykdom til en risiko for seneffekter, og dette er det også en økende kunnskap og oppmerksomhet om. Det forskes dessuten mer på seneffekter, noe som kan gi bedre behandling og forebygging av seneffekter i årene som kommer.

I Nasjonal kreftstrategi 2013–2017 *Sammen – mot kreft* var et av delmålene at de nasjonale handlingsprogrammene for kreft skulle videreutvikles til å omfatte seneffekter etter kreftbehandling. Som en oppfølging av dette, etablerte Helsedirektoratet en arbeidsgruppe med fagpersoner fra de fire regionale helseforetakene for å utvikle anbefalinger og råd knyttet til seneffekter.

I videreføringen og oppdateringen av den nasjonale kreftstrategien – *Leve med kreft* (2018–2022) (1) – er det satt fokus på at forekomsten av bivirkninger og seneffekter knyttet til kreftbehandling skal reduseres, og at seneffekter hos de enkelte pasienter skal kartlegges og eventuelt behandles. Helsetjenesten skal dessuten ha god kompetanse om seneffekter på alle nivåer.

I samarbeid med Helsedirektoratet, utarbeidet arbeidsgruppen i 2017 en rapport med faglige råd om seneffekter etter kreft. Denne rapporten er nå utvidet til å inkludere omtale av muskel- og skjelettskader, perifere neuropatier, seneffekter etter kreft i bekkenregion, fertilitet og lymfødem.

Helsedirektoratet håper anbefalingene vil være nyttige for klinikere og andre som er i kontakt med kreftpasienter, og pasienter som har vært gjennom kreftbehandling. Det er særlig viktig at fastleger – som skal følge opp pasienter som er skrevet ut av spesialisthelsetjenesten – er oppmerksomme på risikoen for seneffekter etter kreftbehandling, og at disse kan debutere lenge etter avsluttet behandling.

Helsedirektoratet vil takke arbeidsgruppen for et grundig og godt arbeid.

Denne rapporten er publisert 21.04.2020.



Bjørn Guldvog
helsedirektør

1 Innledning

1.1 Seneffekter etter kreftbehandling

Takket være bedret diagnostikk og behandling lever i dag mer enn seks av ti kreftpasienter minst fem år etter at de har fått en kreftdiagnose. Ved utgangen av 2018 levde mer enn 280 000 personer i Norge som på et eller annet tidspunkt i livet hadde fått en kreftdiagnose. Mer enn 180 000 av disse fikk diagnosen for mer enn fem år siden (2).

Det har de siste årene vært økende oppmerksomhet rundt at kreftsykdom og kreftbehandling kan medføre risiko for utvikling av seneffekter. Vi har også fått økende kunnskap om både årsaker til seneffekter og muligheter for behandling av disse.

Seneffekter etter kreft kan defineres som en bivirkning eller komplikasjon til kreftsykdommen, eller behandlingen som varer i mer enn ett år etter avsluttet behandling, eller en bivirkning eller helseplage som sannsynligvis skyldes kreftsykdommen eller behandlingen, og som opptrer ett år eller mer etter avsluttet behandling.

Seneffektene kan være både av somatisk, psykologisk eller sosial art, og kan ha ulik alvorlighetsgrad og ulik grad av innvirkning på den enkelte pasient.

Kunnskapen vi har om seneffekter etter ulike typer kreftbehandling er basert på behandling som ble gitt for mange år siden, og gjenspeiler ikke nødvendigvis risikoen knyttet til dagens behandling.

Målgruppen for rapporten er klinikere og helsepersonell som er i kontakt med kreftpasienter og pasienter som har vært gjennom kreftbehandling. Rapporten kan også være av interesse for pasienter og pårørende. Det er særlig viktig at fastleger, som skal følge opp pasienter som er skrevet ut av spesialisthelsetjenesten, er oppmerksomme på risikoen for seneffekter etter kreftbehandling, og at disse kan debutere lenge etter avsluttet behandling.

2 Sekundær kreft

2.1 Generelt om sekundær kreft hos kreftoverlevende

Sammenlignet med befolkningen generelt, er kreftoverlevende utsatt for en ny kreftsykdom senere i livet. Dette har sammenheng med blant annet genetiske faktorer, økt sårbarhet for risikofaktorer for kreft (som for eksempel røyk), og tidligere kreftbehandling (3). En ny kreftsykdom senere i livet (ikke tilbakefall av den første kreftformen), kalles sekundær kreft. Sekundær kreft omfatter både solide svulster – som vanligvis opptrer 10–30 år etter den primære kreftbehandlingen – og hematologisk kreft – som ofte opptrer innen 10 år etter primærbehandling. Sekundær kreft er den mest alvorlige typen av seneffekter etter tidligere kreftbehandling.

2.2 Risikofaktorer for sekundær kreft og hyppighet blant kreftoverlevende

Sekundær kreft relatert til tidligere kreftbehandling kan opptre hos kreftoverlevende som er blitt behandlet med enten stråleterapi og/eller visse typer kjemoterapi (4;5). Ved stråleterapi er det en økende risiko for sekundær kreft ved økende stråledoser (6). Stråleterapi gir først og fremst en økt risiko for ny kreftutvikling i organer som ligger innenfor det opprinnelige strålefeltet, men det er også beskrevet ny kreftsykdom i organer i nærheten av strålefeltet. Etter gjennomgått strålebehandling bør en generelt være varsom med solesponering.

Steroider, alkylende midler (nitrosoureaforbindelser, cyklofosfamid), topoisomerasehemmere, antracykliner og purinaloger er vist å kunne være assosiert med økt risiko for sekundær kreft, men denne listen er ikke uttømmende. I tillegg til kreftbehandlingen er også alder ved diagnose, prognose og forventet levetid, miljømessige faktorer, genetiske faktorer og livsstil risikofaktorer for sekundær kreft.

Jo yngre en pasient er ved tidspunkt for primærbehandling, desto høyere er risikoen for utvikling av sekundær kreft, særlig der primærkreften har en god prognose. Dette skyldes sannsynligvis økt sårbarhet for behandlingen, med større risiko for behandlingsinduserte DNA-forandringer hos yngre mennesker, i tillegg til en forventet lang levetid etter primærbehandlingen. Det finnes således best dokumentasjon på insidensen av sekundærkreft hos kreftoverlevende behandlet for kreftformer med høy kurasjonsrate i ung alder; som leukemi/lymfom hos barn, lymfom hos voksne og testikkelkreft (7–9).

2.3 Forebygging, screening og tiltak

- Det å redusere behandlingsintensiteten uten at det går på bekostning av overlevelsen er et viktig tiltak som fortløpende vurderes.
- Kreftoverlevende som har fått stråleterapi, eller medikamentell behandling med klart økt risiko for en ny kreftsykdom, bør informeres om denne risikoen i løpet av behandlingsperioden.
- Kvinner strålebehandlet med kappefelt, eller lignende strålebehandlingsopplegg, for Hodgkins lymfom bør tilbys årlig mammografi fra og med 10 år etter avsluttet behandling

til 50 års alder. Deretter anbefales deltagelse i mammografiprogrammet fra 50–70 år. Se Nasjonalt handlingsprogram for brystkreft (10).

- Fastlege og spesialisthelsetjenesten bør ha lav terskel for videre utredning ved mistanke om en ny kreftsykdom etter tidligere kreftbehandling.
- Kreftoverlevende bør informeres om en mulig forebyggende effekt av livsstils-intervensjoner med oppfordring til røykestopp, vektnedgang og regelmessig tilpasset fysisk aktivitet, da mange kreftformer er relatert til en ugunstig livsstil (røyking, overvekt, manglende fysisk aktivitet osv.).
- Behandling av sekundær kreft følger generelle retningslinjer for den aktuelle kreftformen – se aktuelt nasjonalt handlingsprogram for kreft der dette foreligger.

3 Kardiovaskulære seneffekter

3.1 Generelt om kardiovaskulær sykdom

Kardiovaskulær sykdom er samlet sett den hyppigste dødsårsaken i befolkningen generelt. Kardiovaskulær sykdom inkluderer ischemisk koronarsykdom (angina pectoris og hjerteinfarkt), men også andre patologiske tilstander i hjertet – som hjertesvikt, kardiomyopati, arytmier og klaffefeil, samt cerebrale insulter og perifer atherosklerotisk sykdom. For kreftoverlevende er kardiovaskulær sykdom en av de mest alvorlige seneffektene etter tidligere kreftbehandling. Denne rapporten er avgrenset til ischemisk koronarsykdom og annen hjertesykdom.

En rekke risikofaktorer for ischemisk koronarsykdom er identifisert, og disse inkluderer overvekt, røyking, hypertensjon, diabetes, ugunstig lipidprofil, et usunt kosthold og mangel på fysisk aktivitet (11). Metabolsk syndrom referer til en opphopning av flere av disse risikofaktorene.

3.2 Risiko for kardiovaskulær sykdom hos kreftoverlevende

Stråleterapi mot thorax hvor hjertet er inkludert i strålefeltet, øker risikoen for ischemisk koronarsykdom samt hjertesvikt, kardiomyopati, arytmier og klaffefeil (12).

Medikamentell behandling: Trastuzumab er assosiert med økt risiko for akutt hjertesvikt, som hos mange er reversibel ved seponering av medikamentet (13). Antracycliner kan medføre langtidstoksisitet i form av kardiomyopati som ofte er irreversibel (14). Cisplatin-basert kjemoterapi øker risikoen for ischemisk koronarsykdom, først og fremst som en langtidseffekt, men også akutt hjerteinfarkt under behandling er beskrevet (15). Videre kan cyclofosamid og 5-FU gi akutt kardiotoxicitet. LH-RH analoger er assosiert med økt risiko for koronarsykdom (16). Denne listen er ikke utømmende (12).

3.3 Oppfølging i allmennpraksis av kreftoverlevende med økt risiko for kardiovaskulær sykdom

Gjennomgått stråleterapi mot thorax eller medikamentell behandling som nevnt under punkt 3.2, medfører en ekstra risikofaktor for kardiovaskulær sykdom i tillegg til allerede kjente kardiovaskulære risikofaktorer, som nevnt under punkt 3.1. For disse kreftoverlevende anbefales følgende regime utført minimum hvert 2.–3. år hos fastlegen:

- Grundig anamnese med fokus på familiær belastning av kardiovaskulær sykdom, livsstil (røyk, kosthold, fysisk aktivitet), samt mulige symptomer på kardiovaskulær sykdom.
- Klinisk undersøkelse med kartlegging av kardiovaskulære risikofaktorer ved måling av blodtrykk samt høyde/vekt (BMI).
- Blodprøver, helst fastende, som inkluderer glukose, total-kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol og triglyserider.

3.4 Tiltak

- Kreftoverlevende som har gjennomgått potensielt kardiotoxisk behandling bør informeres om økt risiko for kardiovaskulær sykdom
- Livsstils-intervensjoner med oppfordring til røykestopp, vektnedgang og regelmessig tilpasset fysisk aktivitet
- Hypertensjon, hyperlipidemi og diabetes, samt tiltaksgrenser for primærprofylakse, vurderes i henhold til gjeldende retningslinjer for befolkningen generelt
- Lav terskel for henvisning til kardiolog ved mistanke om kardiovaskulær sykdom

4 Pulmonale seneffekter

4.1 Generelt om pulmonale seneffekter

Onkologisk behandling i form av cytostatika og/eller strålebehandling kan forårsake forandringer i lungeparenkymet. I tillegg er pasienter som mottar slik behandling utsatt for å pådra seg vanlige luftveisinfeksjoner. Forandringer i lungeparenkymet som følge av onkologisk behandling oppstår vanligvis innen noen måneder og kan tilhele eller utvikles til en kronisk tilstand. Forløpet kan i enkelte tilfeller være akutt og livstruende, og årvåkenhet er viktig for å få iverksatt rask og riktig behandling.

Pneumonitt regnes som en akutt bivirkning, men omtales her likevel siden den kan progrediere til fibrose og gi varig nedsatt funksjon.

4.2 Pneumonitt og fibrose

Generelt

- Symptomer ved pneumonitt kan være ikke-produktiv hoste, tung pust, lavgradig feber og brystmerter. Billeddiagnostiske funn varierer, men typiske røntgenfunn er spredte bilaterale infiltrater ved pneumonitt utløst av cytostatika og infiltrater begrenset til bestrålt del av lunge ved pneumonitt utløst av strålebehandling (17).
- Pneumonitt kan progrediere til fibrose som hos enkelte får et fatalt utfall. Ved klinisk mistanke om pneumonitt bør derfor diagnostikk og behandling startes raskt og indikasjonen for fortsatt cytostatika og/eller strålebehandling må vurderes nøye.

Følge av strålebehandling

- Pneumonitt oppstår vanligvis 4–6 uker etter strålebehandling som har inkludert deler av lungevevet. Insidens og grad avhenger av bestrålt lungevolum, total dose og fraksjonering (18).
- Akutt stråleindusert pneumonitt kan progrediere til fibrose som utvikles langsomt over måneder til år (18). Senkomplikasjoner av fibrose kan være cor pulmonale og respirasjonssvikt (19).

Følge av cytostatika

- En rekke typer cytostatika kan forårsake pneumonitt. Eksempler er bleomycin, cyklofosamid, metotrexat og karmustin som alle blant annet brukes ved behandling av lymfom.
- Bleomycin-indusert lungeskade er best beskrevet (20). Kjente risikofaktorer for dette er høy dose bleomycin, økende alder, røyking og redusert nyrefunksjon. For pasienter med forhøyet risiko for lungekomplikasjoner, kan bleomycin vurderes erstattet med andre typer cytostatika (20). Den toksiske effekten forverres av strålebehandling (17).
- Det er funnet sammenheng mellom høye doser cisplatin-basert kjemoterapi og redusert lungefunksjon hos testikkelkreftoverlevende (21).

4.3 Sekundær lungekreft

Sekundær lungekreft kan oppstå etter strålebehandling mot thorax (f.eks. ved ca. pulm, ca. mamma og Hodgkin lymfom). Effekten av cytostatika og strålebehandling ser ut til å være additiv, og risiko for sekundær lungekreft øker ved samtidig røyking (22;23). Det vises forøvrig til kapittel 2, om sekundær kreft hos kreftoverlevende.

4.4 Konsekvenser av lungekirurgi

Pasienter operert med reseksjon av lungevev får en forventet redusert lungefunksjon, og er spesielt sårbare for både akutte pulmonale bivirkninger og pulmonale seneffekter av cytostatika og strålebehandling. Spesiell årvåkenhet er derfor nødvendig både ved planlegging av behandling og i senere oppfølging.

4.5 Seneffekter etter allogen benmargstransplantasjon

Pulmonale seneffekter forekommer etter allogen benmargstransplantasjon som ledd i kronisk transplantat-mot-vert-sykdom. Viser til [Nasjonalt handlingsprogram for maligne blodsykdommer](#) (24).

4.6 Oppfølging og tiltak rettet mot kreftoverlevende med risiko for pulmonale seneffekter

- Det er ikke holdepunkter for klinisk gevinst av å påvise en eventuelt redusert lungefunksjon hos voksne kreftoverlevende uten symptomer (19). Ved symptomer som f.eks. økende hoste, tung pust og brystmerter er utredning derimot indisert.
- Utredning og behandling av pasienter med pneumonitt og fibrose utløst av cytostatika og/eller strålebehandling er en spesialistoppgave, og pasienter med mistanke om dette bør henvises til spesialist/sykehus med lungemedisinsk kompetanse. Aktuelle undersøkelser kan være billeddiagnostikk, lungefunksjonstesting og bronkoskopi.
- Pneumonitt behandles med steroider etter at infeksjon er utelukket.
- Kreftoverlevende som røyker bør oppfordres til å slutte å røyke, og få støtte i denne prosessen. Andre tiltak for å begrense konsekvenser av nedsatt lungefunksjon er å unngå overvekt, og å tilstrebe regelmessig fysisk aktivitet.

5 Hormonforstyrrelser etter kreftbehandling

5.1 Generelt om hormonforstyrrelser hos kreftoverlevende

Kreftbehandling kan gi hormonforstyrrelser som følge av skade på hypothalamus, hypofyse, perifere hormonproduserende organer (thyroidea, gonader, binyrer), eller en kombinasjon av disse. Denne rapporten omhandler hormonmangel som følge av behandling for kreft diagnostisert i voksen alder (≥ 18 år).

Hormonmangeltilstander gir symptomer fra en rekke organsystemer. Ubehandlet vil disse kunne gi plagsomme symptomer med redusert livskvalitet, og i alvorlige tilfeller medføre økt sykkelighet og dødelighet.

Operative inngrep på hypothalamus, hypofyse eller perifere hormonproduserende organer kan gi bortfall av hormonproduksjon eller redusert reservekapasitet, som medfører at pasienten er mer utsatt for hormonmangel ved senere strålebehandling, kjemoterapi og/eller annen antineoplastisk behandling.

5.2 Hormonforstyrrelser ved strålebehandling og tradisjonelle kjemoterapeutika

- *Hypofysesvikt inkludert veksthormonsvikt:* Strålebehandling som berører hypothalamus og/eller hypofyse (HP-aksen) kan gi hormonmangel i en eller flere hormonakser, og således forårsake veksthormonsvikt og sekundær hypothyreose, hypogonadisme og binyrebarksvikt. Risiko for å utvikle svikt i HP-aksen etter strålebehandling øker med økende stråledose og økende observasjonstid etter strålebehandlingen (25). Tradisjonelle kjemoterapeutika er ikke med sikkerhet vist å skade HP-aksen.
- *Hypothyreose:* Hypothyreose kan oppstå etter strålebehandling (26;27) og/eller kirurgi mot thyroidea. Kjemoterapi alene forårsaker sjelden hypothyreose, men toksisk effekt av samtidig strålebehandling kan bli potensert (28). Nyere typer systemisk behandling som f.eks. proteinkinasehemmere og immunterapi, kan også forårsake thyroideadysfunksjon, hyppigst hypothyreose (26;28).
- *Binyrebarksvikt:* Binyrene er generelt resistente mot skader som følge av kjemoterapi og strålebehandling, men svikt er beskrevet etter behandling med busulfan. Binyrebarksvikt forårsakes oftest av langvarig behandling med steroider (29), og gradvis nedtrapping av steroider før seponering kan redusere risikoen for dette.
- *Hypogonadisme:* Gonadene er generelt strålefølsomme. Grad og reversibilitet av stråleutløst skade bestemmes av stråledose og fraksjonering (30). Hypogonadisme er hyppig ved kjemoterapi, spesielt ved høye doser og ved bruk av alkylende stoffer. Strålebehandling som gir direkte eller spredt stråling mot gonader medfører risiko for hypogonadisme. For kvinner øker risiko for permanent hypogonadisme med økende alder grunnet redusert ovarialreserve (30;31).

- *Andre hormonforstyrrelser relatert til kreftbehandling:*
 - Kjemoterapi, som f.eks. vinkaalkaloider og cisplatin, kan forårsake uhensiktsmessig økt utskillelse av antidiuretisk hormon (SIADH) (29).
 - Kirurgi, strålebehandling og kjemoterapi kan forårsake sentral og nefrogen diabetes insipidus (29).
 - Strålebehandling mot hjernen kan forårsake hyperprolaktinemi på grunn av redusert utskillelse av dopamin fra hypothalamus (25).
 - Langvarig bruk av opiater kan forårsake hypogonadisme (32).

5.3 Hormonforstyrrelser relatert til nyere antineoplastiske legemidler

Man bør generelt være oppmerksom på hormonelle bivirkninger ved bruk av nyere antineoplastiske legemidler, som for eksempel proteinkinasehemmere og immunterapi. Eksempelvis kan sunitinib forårsake hypothyreose, og ipilimumab kan forårsake hypofysitt (28). Oppfølging av denne pasientgruppen er en spesialistoppgave, og ved mistanke om hormonforstyrrelser bør pasienten henvises til spesialist/sykehus.

5.4 Kontroll av hormonprøver og tiltak hos kreftoverlevende med risiko for hormonforstyrrelser

- Pasienter med høy risiko for hormonelle seneffekter bør informeres om dette.
- Det kan være hensiktsmessig å samordne kontroll av hormonstatus med kontroll av sykdomsstatus de første fem årene etter avsluttet kreftbehandling. Senere kontroller foretas gjerne av fastlege. Hyppighet er avhengig av risiko, men årlig kontroll med blodprøver vil som oftest være tilstrekkelig.
- Ved mistanke om hormonmangel er det viktig med grundig anamnese med fokus på symptomer, varighet av symptomer og endring over tid.
- Hvilke hormonakser som bør kontrolleres avhenger av diagnose og gjennomført behandling (se pkt 5.2). Aktuelle laboratorieprøver er:
 - Thyroidea-aksen: Fritt-T4, TSH.
 - Gonadeaksen: LH, FSH, SHBG (menn), testosteron (menn), østrogen (kvinner).
 - Veksthormonaksen: Det er vanskelig å screene veksthormonmangel ved basale blodprøver. Ved klinisk mistanke bør pasienten derfor henvises til spesialist.
 - Kortisol/ACTH: kortisol og ACTH.
- På grunn av svingninger i hormoner i løpet av døgnet, bør dette tas før kl. 10.00 på morgenen. Pasienten bør være i god allmenntilstand uten pågående infeksjoner ved prøvetakingstidspunkt. Ved patologiske verdier, bør prøvene gjentas før man konkluderer og eventuelt starter substitusjonsbehandling.
- Med unntak av primær hypothyreose (med høy TSH), bør henvisning til spesialist vurderes før man starter substitusjonsbehandling.
- Ved oppstart av substitusjonsbehandling er grundig anamnese med tanke på risikofaktorer nødvendig. F.eks. kan østrogenbehandling være kontraindisert ved genetisk disposisjon for tromboser og brystkreft.

6 Seksualitet etter kreftbehandling

Seksualitet omfatter dels en fysiologisk funksjon og dels en følelsesmessig opplevelse som man kan ha alene eller sammen med en partner. For at seksualiteten skal være tilfredsstillende, må både funksjonen og opplevelsen være god. Oftest skjer dette når begge parter vil ha like lite eller like mye seksuell aktivitet, og problemene oppstår gjerne der behovene for slik aktivitet er ulike. Svikt i funksjon og opplevelse kalles gjerne seksuelle dysfunksjoner, og ICD-10 klassifiserer åtte slike: mangel på eller tap av seksuell lyst (F52.0), seksuell aversjon og mangel på seksuell glede (F52.1), sviktende genital respons (F52.2), orgastisk dysfunksjon (F52.3), prematur ejakulasjon (F52.4), ikke-organisk vaginisme (F52.5), ikke-organisk dyspareuni (F52.6) og forsterket seksualdrift (F52.7).

Befolkningsundersøkelser med god metodikk har vist at seksuelle dysfunksjoner er utbredte i befolkningen. Det er også slik at prevalensen av de fleste av dem øker med høyere alder, særlig etter 60 år, hos både kvinner og menn. Generelt har befolkningen betydelige problemer med å fortelle om seksuelle dysfunksjoner til fastlegene. Klinisk sexologi er ikke en legespesialitet i Norge, men atskillig helsepersonell har tatt en sexologisk utdanning med sertifisering som gjør dem kvalifiserte for å drive sexologisk utredning, rådgivning og behandling.

Fra disse generelle forholdene kan følgende spesielle forhold anføres for kreftpasienter: Kreftsykdom og kreftbehandling kan lede til nye seksuelle dysfunksjoner, eller gjøre gamle verre. Dette gjelder særlig for de som får kreftsykdom før fylte 60 år. Etter 60 år vil seksualiteten gjerne være aldersmessig svekket og av mindre interesse, særlig for kvinner. Det finnes selvsagt individuelle unntak fra dette (33).

6.1 Utredning av seksualitet hos kreftoverlevende

Seksuelle problemer kan ha en rekke årsaksforhold, og både somatiske og psykologiske forhold er av betydning. De følgende punktene kan være relevante hos begge kjønn:

1. Lokaliseringen av kreften. Den kan ramme seksualorganene direkte som ved testikkel- og prostatakreft hos menn, og brystkreft og gynekologisk kreft hos kvinner, eller kreften kan være lokalisert til bekkenet.
2. Behandlingen kan skade nerver og blodkar som er nødvendige for seksuell fungering. Strålebehandling kan skape sammenvoksinger og skrumpning som skaper problemer.
3. Produksjonen av kjønnshormoner kan svekkes slik at det oppstår hypogonadisme hos begge kjønn, eller for tidlig menopause hos kvinner.
4. God seksualitet er et overskuddsfenomen, og symptomer som smerter, kronisk tretthet, angst, depresjon og søvnløshet er vanlige grunner til redusert seksuell interesse. Dersom partneren er frisk, lysten og har ventet lenge, kan det oppstå problemer.
5. En rekke medikamenter som antihormoner og medisiner som brukes mot angst og depresjon, hjertesvikt, allergi, høyt fettinnhold i blodet, mot magesår og mot epilepsi kan alle påvirke seksualiteten på en negativ måte.

6. Kreftsykdom kan bedre parforhold, men også endre roller og maktbalanse med negativ følge for seksualiteten.
7. Endret kroppsbilde kan spille stor rolle hos kvinner med brystkreft og gynekologisk kreft, og ved amputasjoner og hode/halskreft hos begge kjønn.
8. Diabetes, hypertensjon, overvekt og alkoholmisbruk er vanlige sykdommer som kan ha negativ innvirkning på seksualiteten.
9. Nedsatt fruktbarhet som følge av kreftsykdom med IVF eller andre tiltak til følge, er ofte en belastning for seksuallivet.
10. Det finnes ulike spørreskjemaer for vurdering av seksuell funksjon (34–37).

6.2 Tiltak for kreftoverlevende med seksuelle problemer

1. Tiltakene må være årsaksrettete (jfr. punktene ovenfor (6.1)).
Det må gis informasjon til pasienten eller paret om normal seksualitet og bruken av hjelpemidler, og minne om at det finnes andre tilfredsstillende seksuelle praksiser enn penetrasjon.
2. Hos menn kan det foretas utprøving av PDE5-hemmere ved erektil dysfunksjon, men effekten er usikker etter prostatektomi. PDE5-hemmere er kostbare, og de virker bare om lysten er der. Det finnes andre løsninger med muligheter for refusjon.
3. Hos kvinner kan det være aktuelt med lokal applikasjon av østrogenholdig krem i vagina, og i blant kan tilskudd av testosteron være aktuelt. Systemisk østrogenbehandling har så alvorlige bivirkninger at den vanligvis er kontraindisert. En glidekrem er ofte til stor hjelp.
4. PLISSIT-modellen (38) er en enkelt form for rådgivning i fire punkter, som er lett å lære for interessert helsepersonell.
5. Mange sykehus har personell med kompetanse som seksualrådgivere.

7 Kognitive problemer

Med kognitive funksjoner forstår vi høyere hjernefunksjoner som hukommelse, konsentrasjon, planleggingsevne og det å finne og formulere riktige ord. Etter fylte 65 år vil disse funksjonen svekkes som følge av normal aldring, og det blir vanskelig å skille svekkelser som skyldes kreftsykdom og kreftbehandling fra normal reduksjon. Kognitiv svekkelse er derfor lettere å vurdere, og kanskje også viktigere, hos yngre kreftoverlevende.

Forskningen på dette feltet er metodisk vanskelig fordi det må foreligge omfattende kognitiv kartlegging før kreftbehandlingen setter inn, og den må gjentas over tid etter at kreftbehandlingen er gjennomført. Dersom pasientene blir undersøkt straks etter kreftdiagnosen, vil tilhørende psykiske stress-symptomer påvirke den kognitive funksjonen. Mange pasienter har lest om kognitive problemer på nettet, og muligheten for påvirkning fra forventninger og attribusjon er absolutt til stede. Kognitive problemer er først og fremst dokumentert ved brystkreft og ved prostatakreft behandlet med antiandrogene midler, mens det finnes spredt dokumentasjon ved kolorektal kreft, og tvetydige funn ved testikkelkreft.

7.1 Utredning av kreftoverlevende med kognitive problemer

Kognitive problemer hos pasienter under 65 år kan ha en rekke årsaksfaktorer som ikke har med kreften og kreftbehandlingen å gjøre, se avsnitt 7.2. Husk at nevrologer og geriater har stor erfaring med kognitive problemer, og det kan være nyttig å søke råd hos dem dersom kompetansen innen kreftomsorgen er beskjeden.

1. Ta pasientens subjektive plager om dårlig hukommelse, nedsatt konsentrasjon og lignende på alvor. Kartlegg graden av endring fra tidligere, og hvor lenge plagene har vart.
2. Vurder grovt pasientens intelligensnivå ut fra utdanning, yrke og språkføring. Kognitiv kapasitet handler om hvor mye pasienten har å gå på før subjektive kognitive problemer melder seg. Pasienter med høy kapasitet er gjerne i krevende yrker der selv minimale reduksjoner blir til merkbare problemer.
3. Vurder andre muligheter enn kreftsykdom og kreftbehandling. Det er lett å ta en depresjonstest (HADS) eller et MADRS-intervju, og ta blodprøver på en rekke vanlige somatiske årsaksfaktorer.
4. Mini Mental Status er en prøve på grov kognitiv svikt (demens), og den er uegnet for å kartlegge de kognitive problemene hos kreftoverlevende (38). Vi har ingen enkel test for validering av subjektive kognitive problemer.
5. Et CT-caput er nyttig for å utelukke hjerneorganiske forandringer, og for senere sammenligning.
6. Det er ingen grunn til å ta EEG om ikke pasienten har tegn på anfallssykdom, som er noe annet enn kognitive problemer.
7. Dersom de kognitive problemene har vart mer enn ett år etter at kreftbehandlingen er avsluttet, bør pasienten henvises til nevropsykologisk undersøkelse.

7.2 Risikofaktorer for kognitive problemer

Det er mange faktorer som er vist å kunne påvirke den kognitive funksjonen, og faktorer som er vist å kunne gi økt risiko for kognitive problemer er: (38)

- Økende alder
- Kvinne – Høyere østrogennivå
- Positiv familiehistorie
- Akutte medisinske tilstander
- Genetiske faktorer. Apolipoprotein E ε4
- Hørselsreduksjon
- Hemmet gangevne
- Mild kognitiv reduksjon
- Røyking
- Overforbruk av alkohol
- Lav fysisk aktivitet
- Fedme (kroppsmasseindeks ≥ 30)
- Lav utdanning
- Toksiner (aluminium)
- Høye cytokiner
- Multiple risikofaktorer
- Depresjon
- Kronisk nyresykdom
- Metabolsk syndrom
- Vaskulære:
 - Hyperkolesterolemi
 - Diabetes
 - Hypertensjon

7.3 Tiltak for kreftoverlevende med vedvarende kognitive problemer

Etter behandling med cytostatika kan enkelte kreftoverlevende få svekkede kognitive funksjoner, som dårligere hukommelse, dårligere konsentrasjonsevne og evne til planlegging. Plagene kan være forbigående eller varige. Sammenhengen mellom subjektive plager, nevropsykologiske funn og funksjonell bildediagnostikk varierer. Utredning bør først iverksettes ett år etter at cellegiftbehandlingen er avsluttet. Inntil da bør pasientene forklares at sjansen for spontan bedring er god.

1. Ingen medikamentell behandling har effekt på kognitive problemer, men det er holdepunkter for at kognitiv trening og fysisk aktivitet kan medføre bedring (39).
2. Undersøk mulighetene for kognitiv trening hos nevrologer og geriatere. Dette er et felt i rask utvikling. Om slike muligheter ikke finnes, kan pasienter oppfordres til å løse kryssord eller sudoku, spille Scrabble eller å finne andre former for hjernetrim som spill med barn eller barnebarn.
3. Dersom pasienten får residiv av kreften, bør kognitive problemer som kan knyttes til tidligere kreftbehandling vurderes i forhold til behandlingsopplegget.

8 Utmattelse / trøtthet (fatigue) hos kreftoverlevende

Fatigue er en subjektiv opplevelse av å være trett/sliten, kjenne seg svak og mangle energi, og kan også innbefatte en opplevelse av nedsatt hukommelse og konsentrasjonsvansker. Fatigue kan opptre i alle faser av en kreftsykdom. Det er viktig å skille mellom akutt fatigue som er relatert til selve kreftsykdommen eller behandlingen av denne, og kronisk fatigue som en seneffekt etter kurativ behandling. Fatigue er et symptom med mange mulige årsaker og ikke en definert tilstand.

Denne rapporten omhandler kronisk fatigue som en seneffekt hos tumorfrie langtidsoverlevende (>5 år) etter kreftbehandling.

Studier har vist at så mange som 25–30 % av langtidsoverlevende (40–45) etter for eksempel lymfom, bryst-, livmorhals- og testikkelkreft, er plaget med kronisk fatigue. Til sammenligning ble det i den norske normalbefolkningen funnet forekomst av kronisk fatigue på 11 % sent på 1990-tallet (43).

8.1 Utredning av kreftoverlevende med kronisk fatigue

Fatigue hos kreftoverlevende kan ha flere årsaker, og både somatiske og psykososiale faktorer er av betydning. Noen faktorer kan ha vært utløsende (for eksempel strålebehandling), mens andre er symptomvedlikeholdende (som katastrofetanker).

Punktene nedenfor kan være nyttige i vurdering/utredning av enkeltpasienter med fatigue:

1. Måling av fatigue: Måleinstrument for fatigue, se vedlegg 1, FQ og FACT.
2. Grundig anamnese med fokus på forhold relatert til kronisk fatigue: debut, mønster, varighet, endring over tid, faktorer som bedrer/forverrer.
3. Vurdering av andre faktorer av mulig betydning for kronisk fatigue:
 - Komorbiditet: hormonforandringer, hjerte/lungesykdom, artritt, anemi
 - Bruk av medikamenter
 - Psykologiske faktorer: angstsymptomer som bekymring og uro («psychological distress»), depresjonslidelse, kognitive problemer
 - Smerte
 - Søvnforstyrrelser
 - Misbruk av alkohol/narkotiske stoffer
 - Dekondisjonering

8.2 Tiltak for kreftoverlevende med kronisk fatigue

1. Tiltakene bør være årsaksrettet hvis det er påvist faktorer av betydning, jf. punkt 3 under utredning (8.1).
2. Informasjon til pasienten: Hos mange kreftoverlevende med kronisk fatigue finner man ingen entydig forklaring på plagene. Man bør ha en samtale rundt energiøkonomisering/mestring/tilpasning av aktivitet til energinivået, samt viktighet av regelmessig døgnrytme. (En del pasienter med kronisk fatigue vil ha redusert arbeidskapasitet.)

3. Tilpasset fysisk aktivitet / tilpasset regelmessig aerob trening. (Avsnitt 8.4 viser forslag til program for fysisk aktivitet).
4. Tilbud om kognitiv atferdsterapi kan vurderes.
5. Rehabilitering: Tilbud/opplysning om muligheten for opphold på en rehabiliteringsinstitusjon kan vurderes. (Se vedlegg som gir mer informasjon om rehabiliteringsinstitusjoner med tilbud til pasienter med kronisk fatigue).
6. Enkelte sykehus har kurs om fatigue ved blant annet Lærings- og mestringssentre og Vardesenter.

Medikamentell behandling av kronisk fatigue i form av psykostimulantia har vært prøvd i enkelte studier, men tilbys ikke i Norge per i dag på grunn av mangel på dokumentert effekt. Andre tiltak, slik som yoga og akupunktur, er prøvd ut i enkelte studier, men effekten er usikker.

8.3 Generelle råd for fysisk trening for pasienter med kronisk fatigue

Fatigue medfører ofte redusert aktivitetsnivå, og dermed redusert fysisk form. Årsakene til fatigue kan være mange og krever ulik tilnærming. Fysisk trening er et tiltak som har vist å redusere kreftrelatert fatigue for mange. En mulig forklaring kan være at bedre fysisk form gjør hverdagen mindre krevende, som videre reduserer følelsen av tretthet. Før man går i gang med trening må man utelukke at det er medisinske årsaker til tretthetsfølelsen.

Treningsprogrammet må være individuelt tilrettelagt, med en rolig start og progresjon.

Hvor ofte man trener er avhengig av hvor lange øktene er – jo kortere økter jo hyppigere. Hvis 30 minutter fysisk aktivitet med moderat intensitet er for lenge til å begynne med, kan økten deles opp i tre økter av 10 minutter eller to økter av 15 minutter. Hvis man på sikt gjør dette fem dager i uken følger man Helsedirektoratets anbefalinger om fysisk aktivitet.

Hvis formen er dårlig, kan energiforbruket økes ved hverdagslige aktiviteter som hagearbeid, snømåking, husarbeid og barnepass. Disse aktivitetene kan da medregnes i treningsprogrammet.

8.4 Forslag til 12 ukers program for utrent person med kreftrelatert kronisk fatigue

Programmet under er et modifisert program basert på to intervensjonsstudier som begge har vist å ha effekt på fatigue etter kreftbehandling (46;47). Vi gjør oppmerksom på at programmet ikke er testet på pasienter. Hvis man ikke har pulsklokke eller kjenner maks pulsen, kan man styre intensitet med Borgskala (BS) (48).

Målsetting

- Bedre aerob kapasitet, øke overskudd og redusere tretthet.
- Følge Helsedirektoratets anbefalinger om moderat fysisk aktivitet i 150 minutter eller hard fysisk aktivitet i 75 minutter.

Uke 1–4

Type aktivitet	Ergometersyssel/gange i motbakke på tredemølle (ev. sykkel/gåing/langrenn/golf) (gjerne variasjon)
Varighet/hyppighet	15–20 min/3 ganger per uke
Intensitet	Uke 1: 60 % av maks HF (7–10 på BS – Veldig lett – blir varm) Uke 2: 65 % av maks HF (7–10 på BS – Veldig lett – blir varm) Uke 3: 70 % av maks HF (7–10 på BS – Veldig lett – blir varm) Uke 4: 75 % av maks HF (11–12 på BS – Ganske lett, blir varm, men «kan lett snakke»)

Uke 5–6

Type aktivitet	Ergometersyssel/gange i motbakke på tredemølle (ev. sykkel/gåing/langrenn/golf) (gjerne variasjon)
Intensitet	75 % av maks HF (11–12 på BS – Ganske lett, blir varm, men «kan lett snakke»)
Varighet/hyppighet	Uke 5: 25 min/3 økter per uke Uke 6: 30 min/3 økter per uke

Uke 7–8

Type aktivitet	Ergometersyssel/gange i motbakke på tredemølle (ev. sykkel/gåing/jogging/langrenn/golf) (gjerne variasjon)
Intensitet	75 % av maks HF (11–12 på BS – Ganske lett, blir varm, men «kan lett snakke»)
Varighet/hyppighet	Uke 7: 35 min/3 økter per uke (hvorav 1 økt etter intervallprinsippet) Uke 8: 40 min/3 økter per uke (hvorav 1 økt etter intervallprinsippet)

Uke 9–12

Type aktivitet	Ergometersyssel/gange i motbakke på tredemølle (ev. sykkel/gåing/jogging/langrenn/golf) (gjerne variasjon)
Intensitet	65–85 % av maks HF
Varighet/hyppighet	40–60 min/3 økter per uke (hvorav 2 økter etter intervallprinsippet)

Øker etter intervallprinsippet

Oppvarming

Intensitet	60–70 % av maks HF (7–10 på BS – Veldig lett – blir varm)
Varighet	10 min

Intervaller (m/aktive pauser med halv varighet av intervallet)

Intensitet	75–85 % av maks HF (13–15 på BS – Svett og andpusten – du kan snakke, med setningene blir avbrutt av pusten)
Varighet	2–4 minutter
Antall	8–4

Nedtrapping

Intensitet	60–70 % av maks HF (9–10 på BS – Veldig lett – blir varm)
Varighet	10 min

- Kontroller måloppnåelse underveis, og gjør tilpasninger mht. intensitet, hyppighet og varighet ved behov.
- Variasjon i type aktivitet, varighet, hyppighet og intensitet gir ofte bedre treningseffekt og mindre skader.
- Når formen blir bedre, og nivå av fatigue reduseres, må man huske på å øke varighet, hyppighet og intensitet av treningsøktene.

Borgskalaen	
6	
7	Veldig, veldig lett
8	
9	Veldig lett
10	
11	Ganske lett
12	
13	Noe anstrengende
14	
15	Anstrengende
16	
17	Veldig anstrengende
18	
19	
20	Veldig, veldig anstrengende

Etter Borg 1998 (48)

9 Seneffekter etter behandling av hjernesvulster

Det er vanskelig å gi en utfyllende eller detaljert liste over langtidsbivirkninger etter behandling av hjernesvulst. Det viktigste er at man kjenner til de vanligste langtidsbivirkningene og at man er årvåken for alle symptomer og funn som kan bedres ved god, målrettet diagnostikk og adekvat behandling (49–53). Tverrfaglig rehabilitering er meget sentralt for at mange pasienter behandlet for hjernesvulst skal få en best mulig livskvalitet.

I tillegg til de primære hjernesvulstene, inkluderer hjernesvulster tolket i vid forstand også hjernehinnesvulster, hypofysesvulster, ryggmargssvulster og andre. Det biologiske spekteret varierer fra helt godartede svulster som ikke trenger behandling, til uhelbredelige svulster med kort forventet levetid. I tillegg ser man spredning av svulst til hjernen (metastaser) hos en del pasienter med kreft utenfor hjernen. Hovedbehandlingen av hjernesvulst er i de aller fleste tilfeller kirurgi, mens for noen (ikke minst metastasene) bruker man ofte stråleterapi. For en del av svulstene supplerer man også med medikamentell behandling, oftest kjemoterapi og/eller steroider. Potensielle langtidsbivirkninger er mange, og risikoen for å utvikle disse er avhengig av flere faktorer, inkludert svulsttype, svulstlokalisasjon og hvilken behandling som gis. Bivirkningene varierer fra mindre problematiske og klinisk nesten ikke påvisbare, til sterkt funksjonshemmende og medførende behov for institusjonalisering og hjelp til alle dagliglivets (ADL)-funksjoner. En del av pasientene får plager underveis i behandlingen eller rett etter, men denne rapporten omhandler bare langtidsbivirkninger. Bivirkninger relatert til sentralnervesystemet (CNS) etter behandling av svulster utenfor CNS (for eksempel som følge av kjemoterapi eller strålebehandling i hode-hals-området) omhandles ikke direkte her, men vil ha mange likhetstrekk med det som berøres i denne rapporten.

For alle behandlingstyper, i første rekke lokalbehandlingsmodalitetene kirurgi og strålebehandling, vil potensielle langtidsbivirkninger være spesielt avhengig av svulstlokalisasjon. Kort fortalt vil en skade i det motoriske området i venstre storehjerne medføre motoriske utfall, uavhengig av om skaden skyldes en kirurgisk komplikasjon, strålenekrose eller har annen årsak. Kirurgiske utfall har ofte en god prognose for bedring, mens det for strålebehandling oftest er motsatt – risikoen for en gitt langtidsbivirkning øker med tiden som har gått siden strålebehandlingen ble gitt. Kunnskap om hvilke langtidsbivirkninger pasientene løper risiko for er viktig for å planlegge behandlingen optimalt. Ved multimodal behandling kan man øke sjansen for god effekt, men ofte vil risikoen for langtidsbivirkninger også øke. Det vil i slike tilfeller også ofte være vanskelig å si om plager skyldes svulsten eller behandling av den – og i fall det siste- hvilken behandlingsmodalitet som er hovedårsaken.

9.1 Langtidsbivirkninger etter kirurgi

Risikoen for langtidsbivirkninger, og eventuelt hvilke komplikasjoner som kan oppstå etter nevrokirurgisk inngrep, er spesielt avhengig av svulstens lokalisasjon. Man har sett at så mange som 2/3 av pasientene som gjennomgår kirurgi som eneste behandling for hjernesvulst får nevrologiske sekveler av varierende alvorlighetsgrad. Skader kan for eksempel skyldes vaskulære hendelser som blødning eller infarkt, direkte kirurgisk skade på elokvent område eller alvorlig infeksjon. Plagene som pasientene kan merke er mangfoldige; nevrokognitive utfall, endokrinologiske utfall, nevrologiske utfall (motoriske og sensoriske inkludert

hjernenerveutfall), epilepsi, tap av lukt, hørselstap, synstap, smertetilstander, med flere. Ved bakre skallegropskirurgi ser man hos en del pasienter cerebellær mutisme (mutisme, emosjonell instabilitet, ataxi og axial hypotoni). Denne er oftest, men ikke alltid, reversibel. I livskvalitetsstudier hvor man sammenligner hjernesvulstpasienter som bare er behandlet med kirurgi med friske personer uten hjernesvulst, ser man vekslende resultat; noen viser at hjernesvulstpasienter behandlet bare med kirurgi har dårligere livskvalitet enn sammenlignbare friske personer, noen viser det motsatte.

9.2 Langtidsbivirkninger etter strålebehandling

Risikoen for langtidsbivirkninger etter strålebehandling er avhengig av stråledose (total dose og dose per strålefraksjon), alder ved strålebehandling, hvor lang tid det har gått siden behandlingen og om strålebehandlingen er gitt alene eller som ledd i multimodal behandling. Årsaken til langtidsbivirkningene pasienten får er ofte påvirkning av blodårer (stenoser/okklusjon, vaskulære malformasjoner, aneurysmer) som kan medføre blødnings- og tromboembolisk forårsakede skader, strålenekrose, leukoencefalopati, epilepsi, katarakt, endokrine utfall (ved stråledose mot hypothalamus og/eller hypofyse) og DNA-påvirkning av normalvev. I tillegg vil utviklingen av hjernen påvirkes, noe som er mest relevant for barn og unge, men som også påvirker voksne ved at man får kognitive utfall. Det er åpenbart at ovenstående mekanismer kan gi veldig mange symptomer og plager, ikke minst de endokrine. De mest vanlige langtidsbivirkningene inkluderer hørselstap, kognitive utfall (lærevansker, antisosial oppførsel, konsentrasjonsproblemer, redusert hukommelse), psykososiale problemer, symptomer på endokrinologiske utfall (eksempelvis vekstretardasjon), nevrologiske utfall (motorisk, sensorisk, koordinasjon, syn, hjernenerveutfall, m.fl.), persisterende alopeci, alvorlig otitis media og sekundære svulster.

9.3 Langtidsbivirkninger etter kjemoterapi/medikamentell behandling

Hvilke bivirkninger man har risiko for å få etter kjemoterapi for hjernesvulst er selvsagt veldig avhengig av hvilke kjemoterapeutika som blir gitt. Vanlige stoffer er platinumforbindelser, alkylende medikamenter og vinkaalkaloider, men den komplette listen er mye lenger. De mest vanlige langtidsbivirkningene er hørselstap (spesielt platinumforbindelser), gonadal dysfunksjon, nyreskade og annen påvirkning av urinveier, nevropati og sekundærkreft (hematologisk). Mer uspesifikke plager som fatigue, kognitive utfall (hukommelse, prosesseringshastighet, eksekutive funksjoner) og ulike smertetilstander sees også.

Metotrexat er et medikament som også brukes i noen grad, og spesielt i kombinasjon med strålebehandling har man økt risiko for leukoencefalopati. I tillegg brukes mye steroider for å dempe trykksymptomer, og spesielt for pasienter med inkurabile svulster kan man bli stående på steroider over lang tid. Steroidrelaterte bivirkninger er derfor ikke uvanlig; for eksempel diabetes mellitus, gastrointestinale ulcera, endret fettfordeling og utseende, hud- og muskelatrofi, skjeletthendelser og hudblødninger.

10 Psykososiale forhold: angst, depresjon, arbeidsevne og økonomi

10.1 Angst og depresjon

Kreftsykdom med tilhørende behandling er for de fleste en plagsom og skremmende opplevelse forbundet med stor usikkerhet. Mange kreftoverlevende får angstsymptomer. Hvis de følges av sterkt ubehag eller funksjonssvikt, diagnostiseres de som angstlidelse. En god meta-analyse fra 2013 fant at 18 % av kreftoverlevende hadde en angstlidelse og 12 % hadde en depresjon (54). Dette skilte seg ikke fra forekomsten hos partnerne, men var signifikant høyere enn i befolkningen. Angstlidelsene holdt seg lengre enn depresjonene. I den senere tid er man blitt klar over at mer spesifikk overlevelsesangst er et vanlig problem hos kreftoverlevende, også hos de med god prognose. Angst- og depresjonssymptomer opptrer ofte sammen, men de siste er ofte vanskelige å skille fra symptomene ved kronisk fatigue (tretthet). Posttraumatisk stresslidelse (PTSD) hos kreftoverlevende synes ikke hyppigere enn i befolkningen for øvrig, der livstidsprevalensen er 8 prosent (38).

10.1.1 Utredning av kreftoverlevende med angst og/eller depresjon

Følgende punkter kan være nyttige i utredningen:

1. Spør etter psykisk sårbarhet før kreftsykdommen: «Har du hatt psykiske problemer før du fikk kreft?»
2. Dersom pasienten klager over angst eller depresjon, eller umiddelbart ser engstelig eller trist ut, så la pasienten fylle ut Hospital Angst og Depresjon Skala (HADS). Er sumskåren på angst- eller depresjons-delen ≥ 11 , er pasienten sannsynligvis behandlingstrengende eller bør henvises. Et supplerende MADRS-intervju for depresjon er ofte nyttig og velkjent for de fleste leger.
3. Ved depresjon: spør om selvmords-tanker, særlig hos de som er enslige eldre, eller de som har psykisk sårbarhet, eventuelt med tidligere selvmordsforsøk eller psykiatrisk behandling.
4. Vurder om pasienten har kroniske komorbide somatiske lidelser som øker den samlede sykdomsbelastningen.
5. Flere vanlige medisiner hos kreftpasienter kan påvirke psyken negativt. Et eksempel er den depresjonsfremmende virkningen av systemisk steroidbehandling.

10.1.2 Tiltak for kreftoverlevende med angst og/eller depresjon

1. Avklar hvem som skal ha ansvaret for videre oppfølging og behandling etter behandling i spesialisthelsetjenesten. Er det fastlegen eller kreftomsorgen?
2. Nyere antidepressiver – SSRI- og SNRI-preparater – har både depresjoner og angstlidelser som godkjente indikasjoner. (Unntatt rene fobier som flyskrekk). Medikamentene har god effekt, og er ikke vanedannende. Benzodiazepiner og hypnotika skal generelt ikke gis til kreftoverlevende.
3. Både angstlidelser og depresjoner responderer godt på kognitiv terapi. Mange fastleger har skaffet seg kompetanse på området.
4. Dersom pasienten røper klar suicidalitet, bør henvisning til den psykiatriske spesialisthelsetjenesten skje umiddelbart, og/eller nærmeste pårørende bør kontaktes.

10.2 Arbeidsevne og kreftoverlevende

Arbeidsevne eller arbeidskapasitet består av tre komponenter: fysisk, psykisk og sosial. Både den fysiske og psykiske delen av arbeidsevnen svekkes gjerne av kreftsykdommen, behandlingen og eventuelle seneffekter. Den sosiale samarbeidsevnen kan svekkes av kreftinduserte tale- eller spisevansker, eller den kan være nedsatt fra før og forverres av kreften. Studier viser at i snitt kommer 67 % av kreftpasienter tilbake til arbeidet i løpet av de nærmeste årene etter diagnosen. Lavere andeler finner man hos kvinner, de med lav utdanning, de som er eldre og de som har tungt fysisk arbeid. I befolkningen generelt jobber 40 % av kvinnene deltid, mens kun 10 % av mennene (38;55;56). Kvinnelige kreftoverlevende er derfor langt mer sårbare enn menn for å få varig nedsatt arbeidsevne, med uførepensjonering til følge. Det er lite diskriminering av kreftoverlevende i arbeidslivet, men denne gruppen er som andre grupper påvirket av konjunktorene.

10.2.1 Utredning av kreftoverlevende som ikke kommer tilbake til arbeid

1. Vurder om sykemeldingstiden er i ferd med å bli lengre enn forventet. Hva er grunnene?
2. Dersom det foreligger komorbiditet, må både den og seneffektene få optimal behandling.
3. Vurder om pasienten trenger kreftrehabilitering.
4. Er det grunn til å drøfte tilrettelegging med arbeidsgiver/bedriftslege?

10.2.2 Tiltak for kreftoverlevende som ikke kommer tilbake til arbeid

Tiltakene må knyttes opp til funnene ved utredning. Noen kreftoverlevende rapporterer om manglende forståelse hos NAV for deres problemer. Legeerklæring kan være til nytte i denne sammenhengen. Det bør vurderes om kurs ved sykehusenes lærings- og mestringssentra kan være aktuelt for den enkelte. Søknad om kreftrehabilitering bør gjøres ut fra en (eller flere) konkret problemstilling.

10.3 Kreftoverlevende og økonomi

Norske undersøkelser viser at kreftpasienter har et inntektstap som i snitt er på 10–15 %. Noe kan kompenseres ved at partneren jobber mer, men det kan ha sin pris i forhold til familielivet. Studier har vist at det verste økonomiske trykket kommer når sykepengene tar slutt og pasientene må over på arbeidsavklaringspenger.

10.3.1 Vurdering av kreftoverlevende med økonomiske problemer

Spør om pasienten har økonomiske problemer, og i tilfelle hva de dreier seg om. Videre spør man om hva pasienten (og partner) hittil har gjort for å løse de økonomiske problemene.

10.3.2 Tiltak for kreftoverlevende med økonomiske problemer

Sykehusets sosionomtjeneste kan bistå kreftoverlevende når det gjelder rettigheter og muligheter i forhold til arbeidstiltak og sosialtjenester.

Det kan foreslås fire tiltak som de fleste kan greie på egenhånd:

1. lage oversikt over sin økonomiske situasjon
2. sette opp et husholdningsbudsjett
3. finne ut om, og hvordan, de kan redusere utgifter
4. gjøre avtaler med eventuelle kreditorer

11 Tann- og munnhuleproblemer hos langtidsoverlevende

11.1 Innledning

Orale komplikasjoner og bivirkninger ved kreft og kreftbehandling påvirker tann- og munnhelsen hos kreftpasienter på kort og lang sikt. Ofte er disse bivirkningene underreporterte, underdiagnostiserte og underbehandlede. Moderne kreftbehandling er avansert og består av flere modaliteter; kirurgi, strålebehandling, stamcelletransplantasjon, medikamentell behandling og ofte en kombinasjon av disse. Nye og mer aggressive behandlingsstrategier har ført til endringer i bivirkningsprofil, deriblant forekomst, type og alvorlighetsgrad av orale komplikasjoner. Dette kan begrense kreftbehandlingens effekt, og påvirke pasientens livskvalitet lenge etter at kreftbehandlingen er avsluttet. Da flere overlever sin kreftsykdom, er det viktig å forstå hvordan orale komplikasjoner og senefekter hos disse pasientene kan forebygges og håndteres for å sikre en så optimal tann- og munnhelse som mulig på lang sikt (58–72).

Følgende estimater nevnes når det gjelder frekvens av orale komplikasjoner: 10 % ved adjuvant kjemoterapi, 40 % ved kurativ kjemoterapi, 80 % ved stamcelletransplantasjon og 100 % ved hode-halsbestråling der munnhulen er involvert i strålefeltet. Tallene vil kontinuerlig påvirkes av nye behandlingsstrategier eller bruk av nye målrettede kreftmedikamenter.

11.2 Orale komplikasjoner, senefekter relatert til kreftbehandling på lang sikt

- Spyttkjerteldysfunksjon
- Xerostomi (munntørrhet)
- Hyposalivasjon
- Smaksforstyrrelse
- Infeksjon
- Karies
- Periodontal sykdom
- Trismus
- Endret utseende (kirurgi)
- Defekter i kjeve og oroantral kommunikasjon
- Tygge- og svelgeproblemer
- Taleproblemer
- Bløtvevsnekrose
- Transplantat-mot vert sykdom (GVHD)
- Osteonekrose
- Osteoradionekrose
- Smerter i munnhulen
- Dentale og skeletale vekst- og utviklingsforstyrrelser (barn)
- Risiko for residiv og ny primærkreft

11.3 Risikogrupper

- Pasienter bestrålt for kreft i hode-halsområdet der tenner, munnhule og omgivende vev er involvert.
- Pasienter behandlet med kjemoterapeutika assosiert med evnen til å skade munnhulens bløt-og hardvev; blant annet methotrexat, doxorubicin, 5-FU, busulfan, bleomycin, cyklofosamid, antracykliner, platinaforbindelser, mTOR hemmere (en ny klasse målrettede kreftmedisiner).
- Pasienter behandlet med høydose kjemoterapi i forbindelse med autolog eller allogen stamcelletransplantasjon.
- Pasienter behandlet med, eller som er under behandling med, antiresorptive, benmodulerende eller antiangiogene medikamenter.
- Pasienter med dårlig tann- og munnhelse.

11.4 Forebygging/behandling/håndtering av orale komplikasjoner

Det finnes ingen universell akseptert evidensbasert tann- og munnhelseprotokoll når det gjelder diagnostikk, forebygging og behandling av orale komplikasjoner og bivirkninger. Det mangler evidensbaserte kliniske studier som har evaluert effekten av en spesifikk protokoll. *Oral Care Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology* går jevnlig igjennom tilgjengelig litteratur, og publiserer systematiske oversiktsartikler om dette temaet (<https://www.mascc.org/oral-care>).

For pasienter som etter kreftbehandlingen har defekter i kjeve, manglende tenner og eventuelt oroantral kommunikasjon, vil det være nødvendig med rekonstruksjon og rehabilitering både kirurgisk og protetisk. Dette omfatter blant annet obturatorer, tannimplantatretinerte konstruksjoner og ektoproteser.

Følgende orale komplikasjoner etter kreftbehandling er blant annet systematisk gjennomgått i publikasjoner fra <http://www.mascc.org/oral-care> gruppen per 2012:

11.4.1 Orale komplikasjoner etter kreftbehandling

- Xerostomi og hyposalivasjon
- Spyttkjerteldysfunksjon
- Orale infeksjoner (fungale og virale)
- Smaksforstyrrelser
- Osteonekrose (relatert til stråling eller bisfosfonater)
- Trismus (redusert gapeevne)
- Dental sykdom (karies, gingivitt, periodontitt)
- Oral smerte

Fortsatt mangler veldesignede studier som kan danne grunnlag for evidensbaserte retningslinjer for flere av de nevnte komplikasjonene.

11.4.2 Vurdering av kreftpasienter med tanke på tann- og munnhelse

Kreftpasienter bør, om mulig før behandlingsstart, få vurdert tann- og munnhelsen med henblikk på følgende parametere:

- Tann- og munnhulestatus med henblikk på oral hygiene
- Potensielle infeksjoner i tenner og kjever (sanering bør om mulig utføres minst 2–4 uker før kreftbehandlingen starter)
- Vurdering av slimhinner med henblikk på eventuelle forandringer
- Spyttkjerteldysfunksjon, hyposalivasjon og xerostomi
- Periodontal status
- Dårlig tilpassede proteser bør justeres
- Temporomandibulær dysfunksjon (kjeveleddsproblemer, gapeevne etc.)
- Kjeveortopedisk apparatur tilstede som kan skade oralt vev

Det bør settes av nok tid til stabilisering av oral sykdom før kreftbehandlingen igangsettes, og tannhelsepersonell med erfaring innen oral onkologi bør integreres i kreftbehandlingsteamet. Dette kan redusere risiko for tann- og munnhulekomplikasjoner, enten via direkte undersøkelse av pasienten eller i konsultasjon med pasientens egen tannlege. Et program for oral hygiene bør initieres, og pasientetterlevelse bør kontinuerlig følges opp.

11.5 Økonomi

HELFO dekker infeksjonsforebyggende tannbehandling for flere kreftpasientgrupper. I særklasse er pasienter som har fått strålebehandling der tenner og kjever har vært i strålefeltet. Disse pasientene får dekket all tannbehandling etter offentlige takster. Det såkalte «Gule heftet», som utkommer revidert hvert år, inneholder alle økonomiske rettigheter pasienter har etter lov om folketrygd: [Gule heftet 2019](#). Det er tannlegen som sender inn krav til HELFO, ikke pasient eller lege. Tannbehandling som ikke faller inn under noen av trygdepunktene må betales av pasienten selv.

12 Spesielle forhold etter kreftbehandling hos barn

12.1 Epidemiologi

Årlig får ca. 150 barn under 15 år kreft i Norge, og 4 av 5 vokser opp som langtidsoverlevende (73). Kreft hos barn utgjør <1 % av nye krefttilfeller (74), men andelen av befolkningen som er helbredet for kreft i barne- og ungdomsårene er stadig økende. Ifølge Kreftregisteret var 4112 nordmenn i live per 31.12.12 etter gjennomgått vellykket barnekreftbehandling før de fylte 15 år, og 2814 av disse hadde blitt behandlet for mer enn 10 år siden. Denne pasientgruppen, som øker i både størrelse og alder, har et helsetilbud som av mange oppleves som både tilfeldig og lite strukturert.

12.2 Utløsende årsak og alvorlighetsgrad

Mer enn halvparten av langtidsoverlevende etter barnekreft utvikler senefeffter, og det rammer de fleste diagnosegrupper (75). Høyest risiko har de som har fått behandling med stråling, men også cellegiftbehandling med antracykliner, alkylende cellegifter, platinumderivater, glukocortikoider, epipodophyllotoksiner og/eller antimetabolitter kan utløse senefeffter (76). Dette er behandlingsstrategier som fortsatt er en viktig del av mange behandlingsprotokoller ved barnekreft. Barn og ungdom med hjernesvulst og de som har vært gjennom allogen stamcelletransplantasjon (benmargstranplantasjon), er en spesielt utsatte grupper (77). Hovedårsaken til utvikling av senefeffter etter barnekreftbehandling er intensiv behandling gitt i en livsfase med vekst og utvikling og er sjelden forårsaket av selve kreftsykdommen. Risikoen for utvikling av alvorlige senefeffter kan derfor være større hos barn enn hos voksne, og senefefftene kan oppstå lang tid etter kreftbehandlingen. I det lange løp har barnekreft-overlevende elleve ganger så høy dødelighet som normalbefolkningen, og økt dødelighet på grunn av kardiovaskulære sykdommer og nyoppstått kreft vedblir mer enn 25 år etter diagnosen (78).

12.3 Kunnskapsnivå om senefeffter

Mange voksne som har blitt behandlet for kreft som barn er uvitende om deres økte risiko for alvorlige helseplager (79;80). I en studie fra 2012 på voksne behandlet for akutt lymfatisk leukemi (ALL) i barne- og ungdomsalder (n = 139) fant man at mer enn halvparten (61 %) ikke kunne navngi en eneste mulig senefefft, og kun 6 % kjente til den økte risikoen for sekundær kreft og/eller hjerteproblemer (80). Et kanskje enda større problem er at barnekreftoverlevende rapporterer manglende kunnskap om senefeffter og forståelse hos sine fastleger (81). Manglende systemer for overføring av informasjon om risiko for senefefft og oppfølgingsbehov til fastleger og andre med oppfølgingsansvar i forbindelse med avsluttende kontroller i barneavdelingenes regi, kan være en viktig årsak til dette (82). Tilgjengelige regionale ressurs-sentra for senefefftspørsmål ville sannsynligvis ha gjort oppfølgingsoppgaven lettere for leger som ikke driver med disse problemstillingene til daglig.

12.4 De viktigste seneffektene etter barnekreftbehandling

Helsedirektoratets [Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft hos barn](#) (83) gir en fylldig dekning av seneffekt-temaet ved barnekreft.

Denne rapporten omtaler derfor kun de viktigste momentene.

12.4.1 Kardiovaskulære seneffekter

Kardiovaskulære seneffekter regnes blant de mest alvorlige. Strålebehandling mot hjerte-regionen kan forårsake klaffefeil og coronar arteriosklerose fra kort tid til flere tiår etter behandlingen (84). Cytostatika tilhørende gruppen antracykliner kan gi hjertesvikt på sikt. Risikoen er vanligvis korrelert med økende kumulativ dose (>300 mg/m²) (84), men enkelte kan også utvikle hjertesvikt ved lavere doser. Allogen stamcelletransplantasjon (benmargstransplantasjon) øker risikoen for kardiovaskulære arterielle hendelser, spesielt ved samtidig høyt blodtrykk, diabetes, hyperlipidemi og fedme (85). Barnekreftoverlevende som har fått kardiovaskulær risikobehandling bør derfor følges livslangt av kvalifisert helsepersonell.

12.4.2 Sekundær kreft

Sekundær malignitet er en annen alvorlig seneffekt etter kreftbehandling, og langtidsoverlevende etter kreftbehandling i barndom eller ungdomstid er spesielt utsatt på lang sikt. I et større amerikansk materiale fant man at hunkjønn, behandling i ungdomsalder, diagnosen Hodgkins lymfom og strålebehandling var de hyppigste assosierte faktorene ved sekundær malignitet (86). Pasienter med konstitusjonelle mutasjoner assosiert med økt kreftrisiko, for eksempel retinoblastomgenet RB1 (87), Fanconi anemi eller nevrofibromatose, har betydelig økt risiko for sekundære maligniteter. Generelt bør symptomer og funn som gir mistanke om malignitet hos barnekreftoverlevende medføre rask og prioritert videre utredning, og risikopasienter bør tilbys målrettet oppfølging. Oppfølging av kvinner som har fått intensiv strålebehandling mot thorax i barnealder (>20 Gy) er et illustrerende eksempel på dette. Det er for denne gruppen internasjonal konsensus om å anbefale årlig brystkreftovervåkning med mammografi og/eller MR fra 25 års alder, eventuelt 8 år etter avsluttet strålebehandling grunnet svært høy risiko for brystkreftutvikling (88).

12.4.3 Kognitive seneffekter

Kognitive seneffekter oppstår oftest etter strålebehandling og/eller kjemoterapi av hjerne- og ryggmargsvulster (89), men målrettet behandling eller profylakse mot sentralnervesystemet – medikamentelt eller ved stråling – til barn med leukemi/lymfom er også forbundet med mildere grader av kognitive vansker (90). Jo yngre barnet er ved behandling, desto større er risikoen for utvikling av kognitive utfordringer. Av den grunn tilbys sjelden barn under fem år total hjernebehandling. Det er viktig at barn utsatt for risikobehandling testes pedagogisk og nevropsykologisk for å få et tilrettelagt skoletilbud ut fra sitt funksjonsnivå.

12.4.4 Endokrine langtidseffekter

Endokrine langtidseffekter etter barnekreftbehandling er vanlig og kan oppstå under, rett i etterkant eller lang tid etter kreftbehandlingen. Hormonell dysfunksjon kan gi alvorlig påvirkning på barnets normale vekst og utvikling. De vanligste endokrine påvirkningene er gonadal dysfunksjon, primær hypothyreoidisme og veksthormonsvikt. Ifølge en italiensk studie på voksne barnekreftoverlevende var hankjønn, strålebehandling, hematopoietisk stamcelletransplantasjon og behandling i ungdomstiden de viktigste risikofaktorene (91).

12.4.5 Kronisk utmattelse

Kronisk utmattelse (fatigue) opptrer hyppigere hos barnekreftoverlevende enn i normalbefolkningen (92), og kan påvirke den enkeltes hverdag i stor grad. Barnekreftoverlevende kan ofte ha tann- og munnhuleproblemer, og man ser at de som var yngst under behandlingen (<5 år) lettere får tannutviklingsforstyrrelser, mens de eldre barna får økte problemer med karies (93). Det finnes en rekke andre seneffekter som kan utvikle seg i etterkant av barnekreftbehandling avhengig av krefttype, lokalisasjon og behandling, men det er også viktig å understreke at enhver sykdom eller funksjonsnedsettelse hos barnekreftoverlevende ikke automatisk skal klassifiseres i kategorien seneffekter. Barn og voksne som har hatt kreft får også helseplager som er uavhengig av tidligere kreftbehandling.

13 Muskel- og skjelett- skader, sykdommer og plager etter kreft

13.1 Generelt

Årsaker til, og risikofaktorer for, utvikling av muskel- og skjelett skader, sykdommer og plager er sammensatt, og en biopsykososial forståelsesmodell legges ofte til grunn. Smerte er den hyppigste plagen, og fysiske og mentale funksjoner har sammen med personlige og miljømessige forhold innvirkning på utvikling og omfang. Muskel- og skjelettplager forekommer hyppig i befolkningen, og i løpet av et år rapporterer 80 % av befolkningen å ha hatt smerte i bevegelsesapparatet, med rygg, nakke og skulder som vanligste lokalisasjoner. Opptil 20 % av befolkningen rapporterer også kroniske og mer utbredte plager. Det kan derfor være vanskelig å vurdere om smerter og plager er direkte relatert til tidligere kreft sykdom og/eller kreftbehandling. Tretthet og depresjon, samt redusert evne og mulighet til å delta i arbeidslivet, er andre vanlige konsekvenser av gjennomgått kreft, og som også bidrar til å øke risikoen for utvikling av muskel- og skjelettplager.

13.2 Sykdommer og plager i muskel-og skjelettsystemet relatert til ulike typer kreftbehandling

De mest omfattende effektene på muskulatur/skjelett ses særlig der kreftsvulsten har utgått fra eller affisert benvev, bindevev eller muskulatur. Der kan svulsten og/eller påfølgende kirurgisk fjerning ha bidratt til deformiteter og akseavvik med endret belastning og bruk av omgivende vev. Sirkulasjon og nerveforsyning kan skades med risiko for utvikling av smerte (nevropatisk smerte), eventuelt muskelatrofi og kraftsvikt. Noen av cellegifttypene som benyttes kan være muskel og/eller nervetoksisk (Doxorubicin, Cisplatinum). Steroider i høye doser kan bidra til utvikling av osteoporose, og påvirker også energiomsetning i vevet.

Særsilt oppmerksom bør man være ved gjennomgått høy dose strålebehandling. Dette kan medføre svekkelse av alt vev med mikrofrakturer i benvev, og vanligvis utvikling av muskelatrofi over tid. Man tror at de underliggende mekanismene er sammensatte, der fibrose med redusert sirkulasjon og endret nervefunksjon og skade av musklens satellittceller kan bidra (94–96).

13.3 Utredning

Helsepersonell bør alltid innhente informasjon om tidligere kreftsykdom, og skaffe til veie mest mulig presise opplysninger om den behandlingen som er gitt. Helsepersonellet bør ha et skjerpet blikk for om symptombildet kan skyldes senvirkninger etter kreft.

Utredning for å utelukke at plagene skyldes tilbakefall av kreftsykdom eller sekundærkreft bør gjennomføres. Ved atrofiutvikling av muskulatur og eventuelle nerveskader som mistenkes betinget av strålebehandling, er det viktig å utelukke andre årsaker som nyoppståtte nevrologiske sykdommer. Ellers vil utredning og behandling av kreftoverlevende oftest ikke skille seg fra det som anbefales til andre pasienter. Det er viktig å huske at skiveprolaps med klem på nerve, samt seneskader som er relativt hyppig i den generelle befolkningen, også kan forekomme hos kreftoverlevende.

13.4 Tiltak

Utvikling av muskelatrofi etter strålebehandling er en langsom prosess, og muskelens funksjon og kraft er ofte bedre bevart enn volumet skulle tilsi. Det synes særlig å være regenerasjonsevnen som er påvirket slik at immobilisering og inaktivitet bør unngås, men også overbelastning og skader.

Det foreligger i dag ikke dokumentasjon for at trening kan stanse utviklingen av stråleindusert atrofi, men trening er et godt dokumentert virkemiddel for å forhindre sekundær atrofi grunnet inaktivitet. Hvilken type trening som er mest effektiv er også ukjent, men sammenholdt med risikofaktorer for hjerte-kar sykdom, er utholdenhetstrening svært viktig. Styrketrening kan være gunstig for å opprettholde muskelkraft, men veiledning i øvelser anbefales for å unngå skader. Ofte er noen muskler og muskelgrupper hardere rammet enn andre, og dette kan forrykke den normale balansen og koordineringen av bevegelser. I slike tilfeller antas fysioterapi med fokus på nevro-muskulær kontroll og koordinering av bevegelser å være effektivt.

14 Perifere neuropatier

14.1 Generelt om perifere neuropatier

Perifere nevropatier kjennetegnes av prikking og nummenhet i hender eller under føttene. Noen opplever også nervesmerter i hender eller under føtter. Plagene er ofte symmetriske og distale med utbredelse som hansker eller sokker. Samtidig kan enkelte pasienter oppleve økt følsomhet for kulde eller varme. Disse symptomene er relativt vanlige bivirkninger ved ulike typer cytostatika, og det kliniske bildet varierer avhengig av cytostatika-regime og kumulative doser (97;98). Behandling med både cytostatika og stråleterapi mot nerveplexus kan øke risikoen for nevropatiager. Cytostatika-induserte perifere nevropatier skyldes vanligvis skade av sensoriske axoner for smerte/temperatur og berøring. Enkelte medikamenter kan også gi påvirkning av perifere motoriske nerver, som i verste fall kan gi lammelser, men dette forekommer sjeldent. Perifere neuropatier oppstår vanligvis under, eller like etter, cytostatikabehandling. De fleste plagene er til en viss grad reversible, men kan bli langvarige hos enkelte pasienter. Perifere nevropatier kan ha en negativ påvirkning på livskvaliteten.

14.2 Risiko for neuropatier ved ulike typer behandling

14.2.1 Cytostatika

Platinumforbindelser (oxaliplatin, cisplatin og carboplatin)

Av platinumforbindelsene er oxaliplatin, som brukes i behandlingen av kreft i mage-tarmkanalen, det medikamentet som i størst grad gir perifere neuropatier, der 90 % av pasientene opplever akutte neuropatier og 30–50 % utvikler kroniske neuropatier (98). Akutte nevropatisyntomer ved oxaliplatin-infusjon med prikking og nervesmerter i hender og føtter kan også oppstå perioralt, og symptomene provoseres ofte ved kuldestimuli.

Cisplatin – som brukes i behandlingen av sarkomer, øre-nese-hals kreft samt testikkel- og gynekologisk kreft – gir i stor grad kroniske nevropatier, der prevalensen avhenger av type kreftsykdom og hvilke andre medikamenter pasienten ble behandlet med (98). Langtidsoverlevende av testikkelkreft rapporterer prevalens av perifere nevropatier på 30–40 % (98;99). Carboplatin er sannsynligvis mindre nevrotoksisk enn oxaliplatin og cisplatin.

Taxaner

Taxaner brukes i behandlingen av bryst-, ovarial, ikke-småcellet lungekreft, ventrikel- og øre-nese-hals kreft. Det er ikke avklart hvilket av stoffene paclitaxel og docetaxel som er mest nevrotoksisk. Flertallet av pasienter opplever noe nevropatiager under behandling med taxaner, og disse plagene kan medføre dosereduksjon eller seponering. I en studie blant brystkreftoverlevende hadde 15 % fortsatt nevropatiager 1–3 år etter avsluttet behandling (100). En annen studie har vist at perifere nevropatiager var assosiert med økt falltendens i denne gruppen (101).

Vincaalkaloider

Vincaalkaloider brukes i behandlingen av mange krefttyper, slik som lymfomer og leukemier, men også i behandlingen av lunge- og brystkreft. Blant vincaalkaloidene er det særlig vinkristin og vinblastin som gir en kumulativ nevrotoksisitet. Vincaalkaloidene gir ikke bare sensoriske nevropatier, men kan også gi motoriske nevropatier med tap av dype senereflekser, og i verste fall lammelser med blant annet drop-fot (97;98). Nevropatiplagene opptrer primært under behandling, og er reversible hos de fleste pasienter. Studier blant kreftoverlevende har vist forekomster av nevropatiager på 15–30 % 3–5 år etter behandling (98).

14.2.2 Andre medikamenter

Mitotan, bortezomib, thalidomid

Mitotan brukes i behandlingen av binyrebark-carcinom, og gir høy risiko for utvikling av perifere nevropatier. Bortezomib og thalidomid brukes primært i behandling av myelomatose, og begge disse medikamentene gir høy risiko for utvikling av perifere nevropatier. Bortezomib gir i tillegg en liten risiko for autonom perifer nevropati som kan føre til hypotensjon og dyspnoe (98).

14.2.3 Stråleterapi

Stråleterapi mot bekkenet der lumbosakrale nerverøtter er inkludert i strålefeltet, kan gi påvirkning av både motoriske og sensoriske nerver til underkstremitetene, men slike plager forekommer sjelden og er vanligvis forbigående. Tilsvarende kan strålebehandling ved brystkreft medføre brachial plexopati.

14.3 Utredning og tiltak hos kreftoverlevende med perifere neuropatier

- Per i dag er det ingen medikamenter som anbefales med tanke på å forebygge cytostatika-induserte perifere neuropatier.
- Under og etter behandling: Pasienter bør oppfordres til å unngå faktorer som kan forverre nerveskade: røyking, høyt alkoholforbruk og det å sitte med beina i kors (102).
- Foreligger det andre årsaker til nevropatiager som kan behandles? For eksempel diabetes, nyresvikt, autoimmune revmatologiske tilstander og/eller høyt alkoholforbruk.
- Oppmuntre til fysisk aktivitet.
- Vurdere hjelp til daglige funksjoner, og vurdere risiko for – og forebygge – falltendens.
- Pasienter med plagsomme og vedvarende symptomer bør henvises til nevrolog for utredning med nevrofysiologiske undersøkelser.
- Utbredte smertefulle perifere nevropatier bør behandles med medikamenter mot nevropatisk smerte (103;104). Duloksetin er det medikamentet som har best dokumentasjon ved cytostatika-indusert nevropati (105).
- Smertefulle nevropatier i et avgrenset område kan forsøkes behandlet med lokalt applisert lidokain eller capsaicinplaster (103;104).

15 Seneffekter etter kreft i bekkenregionen

Onkologisk behandling i form av stråleterapi, evt. i kombinasjon med kirurgi og/eller kjemoterapi, kan forårsake en rekke forandringer i normalvevet i bekkenet. Kombinasjon av flere behandlingsmodaliteter øker risikoen for seneffekter. Seneffekter kan ofte ha et sammensatt og komplekst preg som krever tverrfaglig tilnærming. Begrepet «Pelvic radiation disease» belyser kompleksiteten, og det er beskrevet opptil 25 symptomer samtidig (106).

Pasienter med komorbiditet, som inflammatorisk tarmsykdom, kollagen vaskulær sykdom, diabetes mellitus og arteriosklerose, samt tidligere kirurgi i abdomen/bekken eller inflammatorisk bekkensykdom, har økt risiko for å utvikle seneffekter.

Noen av de hyppigste og viktigste fysiske seneffektene beskrives nedenfor.

15.1 Tarmfunksjon

Akutt toksisitet opptrer i varierende grad hos de aller fleste under strålebehandlingen, men er selvbegrensende, preges vesentlig av inflammasjon og trenger sjelden annen enn symptomatisk behandling. Kronisk tarmskade skyldes derimot varig endrede prosesser i tarmmukosa, med skade av små kar og utvikling av fibrose i tarmveggen og dysfunksjonell slimhinne. Klinikken kan variere fra lettere irritabel tarm syndrom til alvorlige tilstander som ileus, perforasjon, fistler, blødning og malabsorpsjon. Det vide spekteret av symptomer og alvorlighetsgrad gjør prevalensen usikker, men estimerer tyder på at forekomsten er på linje med samlet prevalens av inflammatorisk tarmsykdom.

Symptomene og klinisk status gir oftest en god indikasjon på hvilket tarmavsnitt som er involvert, mens laboratorieprøver er viktige med hensyn til mangeltilstander eller malabsorpsjon.

15.1.1 Kronisk diaré

Med kronisk diaré forstår man vanligvis som hyppige tømninger (>3 per døgn) av vandig til grøtet avføring av mer enn 4 ukers varighet. Årsaken er ofte sammensatt.

Symptomatisk behandling, uavhengig av etiologi, har til formål å normalisere avføringskonsistens. Det kan benyttes:

Romoppfyllende preparater:

Øker fekalmassen. Effekten er avhengig av tilstrekkelig væskeinntak (resorberende effekt), og kan komme først etter flere dager.

- Vi-Siblin 1–3 doser daglig po.

Stoppende medikasjon:

- Loperamid 1–2 tabletter, maks 8 per døgn.
- Ved manglende effekt: Opiumsdråper 5–10 dråper x 2–3 per døgn.

Ved mer omfattende problem, bør diaré utredes nærmere for behandling rettet mot mulige årsaker.

Kronisk diaré kan være sekundært til malabsorpsjon av karbohydrat eller gallsalter, bakteriell overvekst eller pankreassvikt (107–112). Utredning og tiltak bør gjøres i samarbeid med gastroenterolog og ernæringsfysiolog. Ved mistanke om malabsorpsjon, bør en undersøke vitamin B12 og kalsium, men også folat, D-vitamin, jern og magnesium i blodprøve. Eventuelt tilskudd av B12 og osteoporoseprofylakse må vurderes (113).

Tilstand	Årsak	Utredning	Behandling
Malabsorpsjon av karbohydrater, laktoseintoleranse	Mangel av enzymet Laktase	Henvise til gastroenterolog: Evt. laktose hydrogen pusteprøve	Evt. kostendring i samråd med ernæringsfysiolog/gastroenterolog til laktosefri diett
Malabsorpsjon av gallesyrer	Kirurgi eller stråling mot ileo-cøkalovergang kan medføre dysfunksjon av gallesyrereseptorer som styrer absorpsjon i terminale ileum	Henvise til gastroenterolog: Vurdere supplerende utredning med SeHCAT scan	Tilskudd av gallesyrebindende resiner, kolestyramin
Malabsorpsjon av vitaminer og mineraler	De fleste vitaminer og mineraler tas opp i proksimale tynntarm. Vitamin B12 absorberes i ileum. For absorpsjon av fettløselige vitaminer, evne til absorpsjon av fett betydning.	Blodprøve: Vitamin B12, jern, kalsium og vitamin D	Korrigerende av mangel: Vitamin B12 inj. Jerntilskudd Osteoporoseprofylakse dersom kalsium-/vitamin D-mangel
Bakteriell overvekst	Kolonisering av øvre del av tynntarm av gram-negative stavbakterier og evt. anaerobe bakterier	Henvise til gastroenterolog: Evt. glukose/metan pusteprøver Evt. dyrkning av duodenalinspirat	Antibiotika po. 7–10 dager, kan evt. gjentas. Diettmanipulasjon er ikke dokumentert. Ingen sikker effekt av probiotika.

15.1.2 Kolikksmerter

Kolikksmerter kan være utløst av næringsmiddelintoleranse eller dysmotilitet i tarm pga. fibrose, som forårsaker stenoser og adheranser.

Symptomatiske tiltak

Minifom kan forsøkes som symptomatisk behandling ved økt gassdannelse, men dokumentasjon på effekt er mangelfull. Vedvarende kolikksmerter kan være tegn på subileus, som krever radiologisk utredning.

Ved langvarige og kroniske symptomer, bør tiltak rettes inn mot årsak så fremt det er mulig, jf. utredning og behandling av næringsmiddelintoleranse.

15.1.3 Stråleindusert proktitt

Kronisk iskemi kan gi rektalblødning. Sukralfat klyster, metronidazol, endoskopisk koagulasjonsbehandling eller hyperbar oksygenbehandling, er mulige behandlingsalternativer. Pasienter med persisterende rektalblødning bør kolo-/sigmoideoskoperes for å utelukke sykdomsresidiv eller ny primærtumor, samt for å avdekke omfang og alvorlighetsgrad.

Stråleindusert proktitt er karakterisert av blek, lettblødende slimhinne med teleangiektasier. Biopsi bør unngås så fremt man ikke mistenker ny malign prosess, da dette øker risiko for fistulering pga. nedsatt tilheling i bestrålt område (107;108;114;115).

- Sulkralfatklyster
 - Aluminium salt som kleber til mukosa celler og stimulerer til prostaglandin produksjon som gir cytoprotektive effekter.
- Metronidazol
 - 4 ukers behandling kan være effektiv.
 - Virkningsmekanisme er sannsynligvis reduksjon av anaerobe bakterier som kan bidra til hypoksi og immunmodulerende effekter.
- Endoskopisk behandling med fokusert laserkoagulasjon

15.1.4 Tømmingsbesvær

Funksjonelle tarmproblemer kan ha stor innvirkning på livskvalitet (116–119). Kartlegging med validerte scoringsverktøy som kan vise omfang og eventuell effekt av terapi – som f.eks. St. Marks score (120) og LARS score (121) – bør kombineres med kartlegging av generell livskvalitet, med for eksempel EORTC QLQ-C30 (122).

Anorektale funksjonsforstyrrelser som «urge», anal inkontinens og ufullstendig tarmtømming er seneffekter som kan gi begrensninger i livsutfoldelse. Konservativ tiltak, som nevnt ovenfor, for normalisering av avføringskonsistens, samt bekkenbunnstrening, anal plug, biofeedback og irrigasjon, vil kunne bidra til bedring. Nasjonal kompetansetjeneste for inkontinens og bekkenbunnsykdom (KIB) har i regi av Norsk gruppe for konservativ behandling av anorektale funksjonsforstyrrelser utarbeidet [Faglig retningslinje for utredning og konservativ behandling av anorektale funksjonsforstyrrelser](#). For detaljer vises til denne. Det mangler gode data fra randomiserte studier, men effekt etter sakral nervestimulering er beskrevet. Ved uttalte tilfeller hvor man ikke kommer til målet med andre tiltak, kan sigmoideostomi være en løsning.

Utredning og tiltak vil kreve godt samarbeid med gastrokirurg. Det har etter hvert blitt etablert et konservativt tilbud ved en rekke poliklinikker i landet, i tillegg til spisset kompetanse ved bekkensentere og KIB.

15.1.5 Low anterior resection syndrome (LARS)

Low anterior resection syndrome (LARS) er et symptomkompleks med fekal inkontinens eller fekal urgency, hyppig og fragmentert tarmtømming, tømningssvanser og økt gasdannelse, som kan oppstå etter sfinktersparende reseksjon av rektum. LARS score er et scoringsverktøy for kartlegging av tarmfunksjonen (121).

15.1.6 Fekal inkontinens

Utredning

- Systematisk kartlegging: Avføringsdagbok
- Kartlegging med scoringsverktøy

Behandling

- Konservative tiltak:
 - Toalettråd: Riktig sittestilling og råd om regelmessige toalettvaner.
 - Informasjon om kosthold, fiber og drikkemengde.
 - Vurdere stoppende medikasjon dersom diaré.
 - Bekkenbunnstrening. Henvisning til fysioterapeut med kompetanse.
 - Hensikten er å øke muskelstyrke, voluntær kontroll av muskelrelaksasjon, utholdenhet og koordinering av bekkenbunnsmuskulaturen.
 - Biofeedback. Muskelaktiviteten i bekkenbunnen måles.
 - Hensikten er å øke bevisstheten om spenningsnivået i bekkenbunnsmuskulaturen, og trene den normale koordinasjon og styrke.
 - Ballongirrigasjon: Ballongsprøyte, som et klyster etter tømming, for å forsikre seg om at endetarmen er helt tømt.
 - Transanal irrigasjon: Tarmtømming ved hjelp av tarmskylling. Mer effektiv sammenliknet med ballongsprøyte. Opplæring ved inkontinens-sykepleier.
 - Anal propp: En tampong som settes i endetarmen etter tømming.
 - Kan være nyttig hjelpemiddel for noen, spesielt ved aktivitet.
 - Må skiftes etter 12 timer.
 - Utstyr og hjelpemidler til inkontinens rekvireres som medisinsk forbruksmateriell med refusjon, jfr. blåreseptforskriften § 5 punkt 1.
- Sakral nervestimulering: Kan vurderes dersom man ikke kommer til målet ved konservative tiltak (123), men sikker dokumentasjon på effekt mangler.
- Stomi: Dersom man ikke kommer til målet med konservative tiltak, kan permanent stomi være en løsning.

15.1.7 Anal striktur/stenose

Ved mistanke om anal striktur eller stenose, kan pasienten henvises til gastrokirurg for vurdering for blokkering eller kirurgi.

15.2 Blærefunksjon

Normal vannlatning forutsetter et komplekst samspill mellom urinblære, urinrør, nerver i bekkenet og sentralnervesystemet. Balansen kan forstyrres av tumor og/eller behandling med kirurgi eller stråleterapi. Dette kan resultere i dysfunksjon av nedre urinveier (LUTS – Lower Urinary Tract Symptoms). De nedre urinveienes funksjon er lagring og tømming av urin. Lagringssvikt kan oppstå pga. endringer i blæren med overaktiv detrusormuskulatur eller økt blæresensitivitet. Dysfunksjon i avløp med svekket lukkemekanisme vil også kunne gi lagrings-svikt og *stressinkontinens*, som kjennetegnes ved lekkasje ifm. økt buktrykk, som hoste, nys og tunge løft. *Overaktiv urinblære* kjennetegnes av brå og unormalt sterk vannlatningstrang (urgency), hyppig vannlatning dag og natt, og kan være ledsaget av urininkontinens.

Stråleindusert fibrose kan gi stivere og mindre elastisk urinblærevegg, såkalt nedsatt compliance. Dette kan resultere i nedsatt blærekapasitet og inkontinens. Det kan oppstå avløpshinder ved stenosedannelse i ureter eller urethra. Blæreslimhinnen kan bli atrofisk og lettblødende. Muskulære endringer kan gi smertefulle blærespasmer.

Strålebehandling kan gi en kronisk betennelsesreaksjon i urinblæren, *stråleindusert cystitt*, med skade av blæreslimhinnens beskyttende glykosaminoglykan (GAG), et lag som normalt

virker som en beskyttende barriere mot irriterende/skadelige stoffer i urinen. Typiske symptomer er smerter i bekkenområdet, sterk trang til å tømme blæren, hyppig vannlating både dag og natt, og ofte mindre smerter etter vannlating. I tillegg ofte økt tendens til urinveisinfeksjon (UVI). Blæreslimhinnen kan også bli lettblødende (*hemorragisk cystitt*).

Utredning og tiltak bør gjøres i samarbeid med urolog, uroterapeut og/eller gynekolog. Henvisning bør inneholde anamnese, miksjonsliste og urinundersøkelse. Kartlegging bør gjøres med validerte scoringsverktøy som kan vise omfang og evt. effekt av terapi. International Consultation on Incontinence Questionnaire – Urinary Incontinence – Short Form (ICIQ-UI-SF), International Consultation on Incontinence Questionnaire – Overactive Bladder (ICIQ- OAB) og/eller International prostate-symptomscore (IPSS) (124–127), kan benyttes. Videre utredning i regi av urolog vil ofte bestå av flowmetri, resturinbestemmelse, cystoskopi og evt. andre urodynamiske undersøkelser. Kartlegging av smerter med VAS (Visuell Analog Scala) kan være nyttig.

15.3 Inkontinens

Inkontinens kan være både stressinkontinens – på bakgrunn av svekket lukkemekanisme grunnet fibrose etter bestråling – og urge inkontinens, hvor nevrogene faktorer spiller inn. Etter strålebehandling er inkontinens som følge av overaktiv blære mer vanlig enn stressinkontinens, mens stressinkontinens er vanligst etter kirurgisk kreftbehandling. Utstyr og hjelpemidler til inkontinens rekvireres som medisinsk forbruksmateriell med refusjon, jfr. blåreseptforskriften § 5 punkt 1.

15.3.1 Stressinkontinens

Konservativ behandling

- Bekkenbunnstrening
 - Hensikten er å øke muskelstyrke, voluntær kontroll av muskelrelaksasjon, utholdenhet, koordinering og korrekt posisjon av bekkenbunnsmuskulaturen
 - Henvisning til fysioterapeut eller uroterapeut med kompetanse innen feltet
- Elektrostimulering
 - Elektrostimulering kan påvirke nerver og gi muskelsammentrekninger
 - Henvises til uroterapeut eller fysioterapeut med spesialkompetanse
- Mekaniske hjelpemidler
 - Kvinner: Vaginaltampong og inkontinensbue
 - Menn: Inkontinensklemme

Kirurgisk behandling

Ved stressinkontinens kan kirurgisk behandling være indisert

- Slyngeoperasjon
 - Det opereres inn et bånd som støtter urinrøret ved belastning
- Injeksjon av romoppyllende stoffer som settes inn i urethra for å få bedre lukking
- Inkontinensprotese (menn)
 - Væskefylt mansjett opereres inn rundt urinrøret med en åpne-lukkefunksjon

15.3.2 Urge inkontinens

Behandling

- Livsstilsregulering. Drikkelister er nyttige
- Blæretrening – korrigerer miksjonsmønster, og øke intervall mellom vannlating, for å øke blærekapasitet
- Urologisk spasmolytikum per os: Muskarinreseptorantagonist eller beta3-adrenoseptoragonist
 - Gradvis innsettende effekt over 8–12 uker
- Dersom utilfredsstillende effekt av spasmolytikum, kan henvisning til urolog, evt. gynekolog, for vurdering av cystoskopisk injeksjon av botulinumtoksin i urinblæremuskulaturen vurderes for å dempe muskelaktivitet
- Sakral nervestimulering/nervemodulering (128)
- Enterocystoplastikk med økning av blærevolum samt redusert kontraktilitet, ved å operere inn tarmvegg i blæretaket eller urinavledning, er forbeholdt de aller mest invalidiserende tilfeller, evt. urinavledning der man ikke kommer til målet med andre tiltak

15.4 Dysuri

Ved dysuri må infeksjon først utelukkes. Symptomatisk behandling med antiflogistika kan være effektiv. Ved residiverende UVI hos kvinner, kan lokalbehandling med østrogener være effektiv.

15.5 Strålecystitt

Det må kartlegges om det er faktorer som utløser/forverrer plagene, for eksempel bestemte mattyper/drikke. Det må også vurderes instillasjon i blæren for erstatning av defekt GAG-lag.

15.6 Hemoragisk cystitt

Behandling av stråleindusert hemoragisk cystitt er først og fremst symptomatisk med blæreskylling, evakuering av blodkoagler og koagulasjon via cystoskop. Instillasjon av GAG kan forsøkes (129). Ved uttalte tilfeller kan hyperbar oksygenbehandling forsøkes (130;131)

Utredning

- Utelukke infeksjon
- Cystoskopi

Behandling

- Elektrokoagulering
- Hyperbar oksygenbehandling

15.7 Urinretensjon

Det må gis opplæring i selvkateterisering (RIK). Henvises til uroterapeut, evt. urolog eller gynekolog.

15.8 Striktur/fistler

Ved mistanke om striktur eller fistler, bør pasienten henvises til urolog for vurdering for kirurgisk intervensjon. Kvinnelige pasienter med urogenitale fistler har et sentralisert behandlingstilbud ved Haukeland universitetssykehus (Nasjonal behandlingstjeneste for gynekologiske fistler ved Seksjon for generell gynekologi ved Kvinneklinikken på Haukeland universitetssykehus).

Strikturer i ureteres vil i første omgang bli forsøkt behandlet gjennom endoskopisk prosedyre med dilatasjon eller stent. I noen tilfeller kreves større kirurgisk inngrep, som uretral reimplantasjon eller ileal uretral substitusjon. Strikturer kan også oppstå i blærehals eller urethra. Dette vil bli forsøkt behandlet med transurethral endoskopisk incisjon.

Det er alltid viktig å utelukke at det ikke foreligger residiv av tidligere kreftsykdom som bakenforliggende årsak.

15.9 Hyperbar oksygenbehandling (HBO)

Ved stråleskadet vev kan små blodkar være skadet og det kan medføre områder med hypoksi. Om man hyperoksygenerer omgivelsene til slikt hypoksisk vev, stimuleres innvekst av nye kapillærer slik at vevenes normale funksjoner kan gjenopprettes/bedres. Hyperbar oksygenbehandling kan være en behandlingsmulighet for stråleindusert proktitt og refraktære smerter (132–134), men det er begrenset dokumentasjon på effekten (135). Yrkesmedisinsk avdeling ved Haukeland universitetssykehus har Nasjonal behandlingstjeneste for elektiv hyperbar oksygenbehandling (HBO). Stråleproktitt, strålecystitt og osteoradionekrose inngår som elektive indikasjoner.

15.10 Genitalia og seksualitet

Pasientgruppen som har gjennomgått behandling for kreft i bekkenregionen, har økt risiko for utvikling av problemer knyttet til seksualfunksjonen. Type kreft, type behandling og behandlingsintensitet er av betydning.

15.10.1 Kvinner

For kvinner som har gjennomgått strålebehandling mot bekkenregionen, rapporteres manglende seksuell interesse, nedsatt lubrikasjon og følsomhet i vagina, småblødninger og dyspareuni. Trang og forkortet vagina kan medføre seksuelle og vaginale problemer som kan påvirke seksuell aktivitet og tilfredsstillelse (136). Det anbefales at seksuallivet gjenopptas så snart pasienten føler seg klar for det, imidlertid kan dette for en del pasienter være utfordrende på bakgrunn av både fysiske og psykiske endringer. Bistand fra sexolog kan være indisert. For detaljer vises det til kapittel 6 Seksualitet etter kreftbehandling: Helse- og omsorgsdepartementet har utgitt strategi for seksuell helse (2017–2022) (137).

Vaginal dilatator anbefales for å motvirke vaginale synekier og fibrose (138;139). Seksualtekniske hjelpemidler kan fås på rekvisisjon til Rikstrygdeverket.

Strålebehandling mot bekkenet omfatter ofte ovarier, og kvinner kommer i menopause. Hormonsubstitusjon ved prematurt inntruffet menopause bør alltid vurderes. Det kan være kontraindisert ved enkelte hormonsensitive tumortyper. Anbefales brukt frem til forventet normal menopausealder. Så fremst uterus ikke er fjernet, anbefales kombinasjonspreparat med både østrogen og progesteron. Refusjon omfattes av blåreseptordningen. Ensidig

Østrogenstimulering av endometriet gir økt risiko for endometriecancer. For ytterligere detaljer vises til kapittel 5: Hormonforstyrrelser etter kreftbehandling.

Lokalbehandling med østrogen vagitorier/krem kan forsøkes. Dette refunderes ikke av blåreseptordningen. Hormonfri vaginalgel eller vagitorier for behandling av tørrhet i skjeden finnes og kan være aktuelle for pasienter hvor østrogenbehandling ikke er ønskelig.

Enkelte kvinner opplever symptomer på testoteronmangel etter medisinsk eller kirurgisk kastrasjon. Dokumentasjon er sparsom og usikker, men det er rapportert effekt av substitusjon i studie (140). Topikale testoteronprodukter kan forsøkes, med lav dose (10–15 % av mannlig dose) i samarbeid med gynekolog.

En sjelden gang kan kreftsykdommen i bekkenet eller behandlingen medføre gynekologiske fistler. Behandlingstilbudet av slike fistler er sentralisert til Nasjonal behandlingstjeneste for gynekologiske fistler ved Seksjon for generell gynekologi ved Kvinneklinikken på Haukeland universitetssykehus.

15.10.2 Menn

Ved strålebehandling mot bekkenet, spesielt ved lave strålefelter, kan hormonproduksjonen i testiklene affiseres (141–143). Det kan føre til lavt testoteronnivå, og det kan være aktuelt med hormonsubstitusjon. For utredning bør en måle testoteron og SHBG i blodprøver, og beregne fri testoteron index, i tillegg til FSH og LH. Det anbefales å gjøre to målinger, og blodprøvene bør tas før kl 9 om morgenen. Symptomer kan være tretthet, lite energi, redusert libido. Hensikten med behandlingen er å bedre symptomene. I samråd med urolog eller endokrinolog kan det forsøkes behandling med testotrongel, evt. testoteron intramuskulær injeksjon.

Etter strålebehandling mot bekkenet er det også rapportert redusert seksuell funksjon, spesielt redusert ereksjon (144;145). En kan forsøke behandling som ved ereksjonsproblemer generelt, dersom det ikke er kontraindikasjoner.

- Medikamentell behandling p.o. med fosfodiesterasehemmere ved seksuell aktivitet
 - Ikke effekt dersom nerveskade etter kirurgi
- Medikamentell behandling med sprøyte i svampegemet
- Vakumpumpe

Pasientene bør henvises til urolog for utredning og behandling. Pasienter som får strålebehandling for prostatakreft får som regel også antiandrogen behandling, og dette kan medføre store problemer med seksuell funksjon.

16 Lymfødem

16.1 Generelt om lymfødem

Lymfødem er en kronisk hevelse forårsaket av overbelastning av lymfesystemet eller nedsatt transportkapasitet for lymfevæske (146). Kirurgisk fjerning av lymfeknuter svekker lymfetransportkapasiteten og kan føre til lymfødem. Dette er den viktigste årsaken til lymfødem etter kreftbehandling. Stråleterapi og overvekt (BMI > 25), i tillegg til lymfeknutekirurgi, øker faren for å utvikle lymfødem (147;148). Genetiske disposisjoner som kan gi sårbarhet for å utvikle lymfødem er identifisert hos brystkreftpasienter (149;150). Kreftspredning og innvekst av tumor i lymfeknutene kan også føre til lymfødem. Ved utbredt sykdom, kan det være flere faktorer som bidrar til sirkulasjonsforstyrrelser og ødemer.

Lymfødem kan oppstå i ekstremitetene, thorax, ansikt, hals, ytre kjønnsorganer, rygg eller mage. Lymfødem kan være svært plagsomt, og kan føre til redusert livskvalitet, mentalt stress og redusert fysisk funksjon (151).

Prevalensen av lymfødem i armen etter behandling for brystkreft er vist å være rundt 20 % etter armhuledisseksjon, og rundt 5 % etter vaktpostlymfeknutekirurgi (147). Forekomsten av lymfødem etter behandling for gynekologisk kreft er rapportert å være mellom 0–50 % (148;152). Den høyeste prevalensen finner man hos de som har fått utført lymfeknutekirurgi i lyske og bekken (148).

Behandling for spredning ved malignt melanom innebærer ofte omfattende lymfedisseksjon i lyske eller armhule, og en forekomst på 31 % i arm og 40 % i ben er rapportert (153).

Forekomst av lymfødem etter behandling for thyroidea-, øre-/nese-/hals-, tykk- og endetarms-, prostatakraft og sarkom er lite kartlagt.

16.2 Undersøkelse

Korrekt og rask diagnose, samt differensialdiagnostikk for å utelukke andre sykdommer, er en forutsetning for riktig behandling. Ved diagnostisering og kartlegging av lymfødem undersøkes følgende:

- Innhente relevant informasjon for vurdering av diagnose og årsaksforhold – kirurgi, tidligere eller annen kreftbehandling, og spredning.
- Vurdere differensialdiagnoser – dyp venetrombose, arteriell insuffisiens, hjertesvikt, infeksjoner og eventuelt andre sykdommer som kan forårsake hevelse.
- Kartlegge hevelse – debuttidspunkt, lokalisasjon og omkretsmål på definerte målepunkter ved lymfødem i ekstremiteter.
- Kartlegge symptomer som sprengfølelse, smerter, ubehag og tyngdefølelse.
- Palpasjon og inspeksjon av vev – hudkvalitet, elastisitet, tykkelse og hardhet.
- Stemmers tegn – positiv dersom huden på dorsalsiden av grunnleddet på 2. finger eller 2. tå i det affiserte området ikke kan løftes opp med to fingre.
- Pitting – positiv dersom det blir stående et søkk etter lett trykk med en finger – indikasjon på begynnende lymfødem. Et etablert lymfødem vil vanligvis ikke ha utslag på denne testen.

16.3 Tiltak/anbefalinger

Pasienter med lymfødem kan være i behov av livslang behandling for å unngå forverring av tilstanden. En brukerstyrt plan for oppfølging og vedlikehold er viktig for å holde motivasjonen oppe, og sikre en god og trygg behandling. Komplette fysikalsk lymfødembehandling (KFL) er en anerkjent behandlingsform som består av kompresjonsbehandling (bandasjering og kompresjonsplagg), manuell lymfedrenasje, sirkulasjonsfremmende øvelser, hudpleie og informasjon om egenbehandling. Behandlingen reduserer ødemene og lindrer symptomene. KFL utføres i Norge av fysioterapeuter med spesialkompetanse. Metoden er anbefalt av det internasjonale Lymfologiforbundet og International lymphoedema framework for behandling av lymfødem (146).

Ødemer som får stå ubehandlet over tid kan være vanskelige å behandle, fordi lymfødemet vil omdannes til fett med fibrosedannelser i underhuden som medfører at ødemet responderer dårligere på behandling (149). Igangsetting av behandling og oppfølging tidlig etter diagnostisering er derfor viktig for å få kontroll med lymfødemutviklingen. Pasienter som er operert for kreft med risiko for å utvikle lymfødem bør få informasjon om symptomer på lymfødem som en del av pasientforløpet for kreft. Undersøkelser med tanke på lymfødem bør være en del av standard oppfølging av kreftpasienter med høy risiko for lymfødemutvikling, fordi tidlig identifisering og rask behandling kan forhindre eskalering av lymfødemet (146;154).

Kompresjonsbehandling med bruk av kortelastiske bandasjer og tilpasning av kompresjonsstrømper har god effekt med hensyn til å redusere lymfødem i ekstremitetene (155). Det er få studier for behandling av lymfødem i genitalia, men kompresjonsbukse (panty) har vist effekt (156). Det fins også kompresjonsmaske til bruk ved lymfødem i ansikt, og klinisk erfaring viser at dette kan ha betydelig positiv effekt på hevelse og medfølgende plager, eventuelt i kombinasjon med lymfedrenasje (157).

Pulsator gir intermitterende mekanisk trykkbehandling for reduksjon av lymfødem. Klinisk erfaring viser effekt når det kombineres med kompresjonsplagg etter behandling (146).

Kinesiotape brukes ofte på kroppsdeler med lymfødem hvor det ikke kan brukes strømper, og ser ut til å ha en viss effekt, selv om forskningen foreløpig har noe motstridende resultater (158).

Klinisk erfaring viser at manuell lymfedrenasje kan dempe ubehag, spenning og smerte, samt redusere fibrose. Det er en anerkjent praksis i forkant av bandasjering, spesielt i intensivfase av lymfødembehandlingen (146). Manuell lymfedrenasje i kombinasjon med kompresjonsbukse (panty) har vist effekt for lymfødem i genitalia (156), samt en liten effekt i kombinasjon med kompresjonsbehandling for lymfødem i armen etter brystkreft (155). Forskning viser foreløpig ikke overbevisende effekt på reduksjon av store ødem og fibrotisering i armen etter brystkreft, men det kan ha effekt på små og moderate ødem (159).

I områder med lymfødem er immunforsvaret redusert, og lymfødem kan føre til akutte hudinfeksjoner, erysipelas, også kalt Sekundær Akutt Infeksjon (SAI) eller rosen. Symptomene er rød og varm hud, sykdomsfølelse og høy feber (160;161). Tilstanden har en tendens til stadig å komme tilbake etter første anfall og medfører ofte sykehusinnleggelse (162). Anfallene kan eskalere lymfødemet, og slik kommer pasienten inn i en negativ sykdomsspiral (160;161). Tilstanden skal raskest mulig behandles med penicillin (160;162). For best mulig å kunne forebygge hudinfeksjoner er det viktig med god hygiene ved å holde huden ren og myk, samt

unngå sprekker og sår (160;161). Hudhygiene for føttene er særlig viktig å følge opp av helsepersonell fordi det kan være vanskelig for pasienten å stelle føttene selv (161).

Fysisk aktivitet, trening og sirkulasjonsøvelser har en positiv effekt på perifer og sentral sirkulasjon. Det fremmer venøs tilbakestrømming og lymfedrenasje, og anbefales som en del av lymfødembehandlingen. Helsegevinsten er særlig stor for denne pasientgruppen fordi generell fysisk aktivitet og trening kan forhindre overvekt som forverrer lymfødemet. Kostholdsveiledning, trening og vektreduksjon kan gi signifikant reduksjon av lymfødemet (155;163). Det har tidligere vært antatt at det ikke bør utføres styrketrening med den affiserte ekstremiteten som har risiko for å få eller har fått lymfødem. Det er imidlertid to oversiktsartikler blant kvinner behandlet for brystkreft som tyder på at risikoen for å utvikle lymfødem reduseres ved styrketrening. De finner ingen forverring av lymfødemstatus blant de som trener styrke, i tillegg finner de at visse subjektive og objektive forhold som eksempelvis smerte og armfunksjon bedres (163;164). Styrketreningen i studiene ble gjennomført med svært lav intensitet ved oppstart og med roligere økning av belastning enn normalt. Det er foreløpig få studier på trening for dem som har risiko for å få lymfødem i bena, men en tverrsnittsstudie med 213 livmorkreftpasienter rapporterte reduksjon i benlymfødem hos dem som drev fysisk aktivitet og turgåing hver dag (165). En randomisert studie blant inaktive pasienter med eggstokkreft viste at det var ingen negativ effekt på lymfødem i bena av å delta i et treningsprogram med rask gange (166).

Nyttig informasjon

- Fysioterapeuter med lymfødemkompetanse kan søke helseforetaket i sin region om kompresjonsutstyr for pasientene: www.behandlingshjelpemidler.no
- Oversikt over fysioterapeuter med lymfødemkompetanse: www.lymfoedem.no
- Informasjonsbrosjyre om lymfødem: www.fysio.no
- Pulsator kan lånes ut som medisinsk behandlingshjelpemiddel: www.behandlingshjelpemidler.no

17 Fertilitet etter kreftbehandling

Fertilitet etter kreftbehandling avhenger av en rekke faktorer, som krefttype, behandling (type og intensitet), tid siden behandlingen, kjønn, alder og eventuelle fertilitetsproblemer hos partneren. Cytostatika og stråleterapi kan ha en skadelig effekt på gonadene hos begge kjønn med fare for redusert fertilitet og nedsatt produksjon av kjønnshormoner. Germinalcellene i testiklene er mer sårbare for cytostatika enn germinalt vev i ovariene, men kan i motsetning til oocytterne ofte regenerere (167). De siste årene har det blitt innført justeringer i behandling av flere krefttyper (for eksempel testikkelkreft, lymfom, brystkreft) for å redusere risikoen for infertilitet etter behandling. I tillegg er det utviklet nye metoder for fertilitetsbevarende tiltak de senere årene. I Norge reguleres bruk av assistert befruktning av Bioteknologiloven (168). Loven er under revisjon i 2020.

17.1 Risiko for infertilitet ved ulike typer kreftbehandling

Stråleterapi

Både spermatozyttene og oocytterne er svært følsomme for stråleterapi, og doser >2 Gy medfører vanligvis infertilitet og prematur menopause (kvinner) (169). Strålebehandling mot uterus kan medføre fibrose og fare for en dysfunksjonell uterus der svangerskap ikke lar seg gjennomføre.

Cytostatika

Det er særlig alkylende stoffer som cyclofosamid, klorambucil, busulfan og procarbazin som har en toksisk effekt på gonadene med fare for varig infertilitet hos både kvinner og menn (167). Hos menn vil også andre typer cytostatika som blant annet platinumforbindelser, metotrexat, vinblastin og cytarabin ha en hemmende effekt på spermatogenesisen. Taxaner er sannsynligvis ikke gonadetoksiske.

Målrettet medikamentell behandling

Angiogenesehemmeren bevacizumab gir økt risiko for infertilitet hos kvinner. Dyreforsøk har vist at en rekke tyrosin kinase hemmere er teratogene, og i mangel på humane data anbefales det at en unngår graviditet mens en mottar behandling med disse stoffene (170). Trastuzumab er ikke kjent å være gonadetoksiske.

17.1.1 Spesielle forhold hos menn

Hos menn vil en ofte se nedsatt spermatogenese (oligo/azoospermi) under og like etter behandling med cytostatika. Denne azoospermien er ofte forbigående, og relatert til type og dose av cytostatika (167). Cytostatika kan også medføre skade i spermie-DNA, med en potensielt økt risiko for misdannelser hos barn der far er blitt behandlet for kreft. En stor studie har vist en liten, men signifikant økt risiko for misdannelser hos barn der far var kreftoverlever vs. hos barn med frisk far (3.7 % vs. 3.2 %, $p=0.0043$) (171).

Påvirkning av fertiliteten er i stor grad knyttet til type cytostatikaregime og intensitet av behandlingen. Fertilitetsrater hos menn etter gjennomgått kreftbehandling er først og fremst

studert hos overlevende av testikkelkreft og Hodgkin lymfom (172). En stor norsk studie har vist at ca. 70 % av menn behandlet med 3–4 kurer cytostatika ved metastatisk testikkelkreft lykkes med å bli fedre uten bruk av reproduktiv teknologi (173), og at sannsynligheten for å bli far faller med økende antall cisplatin-baserte kurer (174)). En studie blant mannlige overlevende av Hodgkins lymfom viste at andelen med azoospermi var på 67 % median 17 måneder etter behandling (175). En annen studie viste oppnådd farskap hos 12 % av mannlige overlevende av Hodgkins lymfom median 4 år etter behandling, mens 32 % oppga et ønske om farskap (176). En norsk studie viste at 45 % av mannlige kreftoverlevende etter behandling for Hodgkin lymfom i perioden 1971–1998 hadde prøvd å få barn i gjennomsnitt 15 år etter behandling, og av disse hadde 63 % lyktes i få barn uten bruk av assistert befruktning (177).

17.1.2 Spesielle forhold hos kvinner

En rekke cytostatika kan redusere lageret av oocytter i ovariene og føre til prematur menopause og infertilitet (167). Risikoen for infertilitet er delvis knyttet til kvinnens alder, der yngre kvinner (<30 år) oftere bevarer menstruasjonen og fertiliteten (176;178), men dette avhenger også i stor grad av type kjemoterapi og intensitet av behandlingen. Overvektige kvinner vil i større grad ha problemer med infertilitet etter kreftbehandling.

Hos kvinner er det særlig brystkreft, lymfom og gynekologisk kreft som forekommer i fertil alder. Fertilitet hos brystkreftpasienter og overlevende er et komplisert tema, og det vises til NBCG sine retningslinjer (179).

Hos kvinnelige overlevende av Hodgkins lymfom median 4 år etter behandling, rapporterte 15 % av kvinnene at de hadde født et barn, mens 52 % av kvinnene rapporterte graviditetsønske (176). En norsk studie fant at 50 % av kvinnelige overlevende etter Hodgkin lymfom hadde prøvd å få barn i gjennomsnitt 15 år etter behandling, og av disse hadde 75 % lyktes uten bruk av assistert befruktning (177).

17.2 Fertilitetsbevarende tiltak

Alle pasienter i reproduktiv alder som skal gjennomgå kurativ kreftbehandling bør tilbys samtale med informasjon om aktuelle metoder, prosedyrer, lovregulering og rutiner for fertilitetsbevarende teknikker før oppstart av gonadetoksisk behandling (180;181).

Menn

- Informasjon og liberalt tilbud om cryopreservering av spermier før oppstart av cytostatika. For menn med testikkelkreft, bør cryopreservering tilbys før orkiektomi grunnet en assosiasjon mellom testikkelkreft og infertilitet der det hos enkelte kan være den syke testikkelen som har den beste spermieproduksjonen.
- Ved kurativ stråleterapi mot bekkenet hos menn bør en beregne stråledosen mot testiklene og om nødvendig anvende blyskjold over testiklene. Dette gjelder også prepubertale gutter.
- anbefale bruk av sikker prevensjon under behandling med cytostatika og inntil 6 måneder etter avsluttet behandling. Dette tidsvinduet er først og fremst med tanke på å hindre en eventuell befruktning med potensiell fare for misdannelser hos fosteret.
- Dersom en mannlig kreftoverlever og hans partner ikke lykkes med normal konsepsjon etter gjennomgått kreftbehandling, bør paret henvises til IVF-enhet. Kontroll av sædprøve, fertilitetsutredning av kvinnen og eventuelt tilbud om assistert befruktning, kan gis så snart mannen er ferdigbehandlet og med rimelig sannsynlighet er kurert for sin kreftsykdom.

- Enkelte menn vil få hypogonadisme etter kreftbehandling. Det er viktig å være klar over at testosteronsubstitusjon vil hemme frigjøringen av både Luteiniserende hormon (LH) og follikkelstimulerende hormon (FSH) og således gi en sviktende spermieproduksjon.

Kvinner

- Ved planlagt stråleterapi mot bekkenet hos kvinner med fertilitetsønske bør laparoskopisk orkiopeksi (det å flytte ovariene ut av strålefeltet) vurderes.
- Nedfrysning av ubefruktede egg er en opsjon hos unge, enslige kvinner. Denne metoden er relativt ny, og ble tatt i bruk i 2016/2017 i Norge. Resultatet er avhengig av kvinnens alder og hvor mange egg man får vitrifisert. Tilbudet kan i dag gis til kvinner <35–37 år, avhengig av eggreserver bedømt ved s-AMH og vaginal ultralyd (182).
- Nedfrysning av befruktede egg er en etablert metode og er en opsjon hos kvinner med fast partner. Nedfrysning av både ubefruktede og befruktede egg krever stimulering med gonadotropiner, og medfører utsettelse (minimum 2–3 uker) av oppstart av kreftbehandling (181). Dersom det er tid nok, kan 2 påfølgende stimuleringsforsøk med uttak av egg tilbys. Begge disse teknikkene er vel testet ut internasjonalt (170).
- Nedfrysning av ovarialvev er en metode der en henter ut hele eller deler av et ovarium laparoskopisk (170). Fordelen med denne teknikken er at en unngår hormonstimulering og kan starte kreftbehandling umiddelbart etterpå. I Norge er dette et tilbud til kvinner <35 år med minst 50 % risiko for infertilitet som følge av kreftbehandling (180;181;183). Foreløpig er det et fåtall fødsler etter denne metoden i Norge, men nyere forskning rapporterer 25–30 % «live birth rates» etter retransplantasjon av ovarialvev i bekkenet/kontralaterale ovar (184). Det lave antall fødsler i Norge er vesentlig betinget i at få kvinner kommer tilbake med ønske om retransplantasjon.
- Kjemoproteksjon med GnRH-analogen goserelin er et mulig tilbud til kvinner <40 år som skal ha kjemoterapi grunnet brystkreft, og bør startes 1–2 uker før oppstart kjemoterapi (179).

Nasjonal behandlingstjeneste for fertilitetsbevarende behandling med autologt ovarialvev:
<https://oslo-universitetssykehus.no/fag-og-forskning/nasjonale-og-regionale-tjenester/nasjonal-behandlingstjeneste-for-fertilitetsbevarende-behandling-med-autologt-ovarialvev>

18 Metode og prosess

I Nasjonal kreftstrategi 2013–2017 *Sammen – mot kreft* (185) var et av delmålene at de nasjonale handlingsprogrammene skulle videreutvikles til å omfatte seneffekter. Som en oppfølging av dette etablerte Helsedirektoratet i 2014 en arbeidsgruppe med fagpersoner fra de fire regionale helseforetakene som skulle utvikle anbefalinger og råd knyttet til seneffekter og rehabilitering etter kreft. Arbeidsgruppen ble senere delt i to undergrupper, hvor én jobbet med seneffekter og én med rehabilitering¹.

I samarbeid med Helsedirektoratet, har arbeidsgruppen utarbeidet denne rapporten med faglige råd om seneffekter etter kreft.

Målgruppen for rapporten er klinikere og helsepersonell som er i kontakt med kreftpasienter og pasienter som har vært gjennom kreftbehandling. Rapporten kan også være av interesse for pasienter og pårørende. Det er særlig viktig at fastleger, som skal følge opp pasienter som er skrevet ut av spesialisthelsetjenesten, er oppmerksomme på risikoen for seneffekter etter kreftbehandling, og at disse kan debutere lenge etter avsluttet behandling.

18.1 Arbeidsgruppe 1. utgave (2017)

Cecilie E Kiserud , overlege/postdoc. <i>Leder av arbeidsgruppen</i>	Nasjonalt kompetansetjeneste for seneffekter etter kreft, Oslo Universitetssykehus HF
Petter Brelin , fastlege, Halden	Norsk forening for allmenntjenestemedisin Den norske legeförening
Marianne Brydøy , overlege dr.med.	Kreftavdelingen Haukeland universitetssjukehus, Helse Bergen HF
Hege Sagstuen Haugnes , overlege	Kreftavdelingen Kreft- kirurgi- og kvinnehelseklinikken Universitetssykehuset Nord-Norge HF
Ellen Ruud , barnekreftlege	Oslo universitetssykehus HF
Mette Seland	Oslo universitetssykehus HF

I tillegg bidro følgende fagpersoner i forhold til følgende kapitler: Petter Brandal, Oslo universitetssykehus HF: kapittel 9, Alv A Dahl: kapittel 6,7 og 10. Kapittel 11 er i hovedsak skrevet av tannlegene B.B. Herlofson og Sigbjørn Løes ved Haukeland universitetssjukehus, Kjell Størksen ved Helse Bergen HF, Paula Frid ved Universitetssykehuset Nord-Norge HF, Geir Støre og Johanna Berstad ved Oslo universitetssykehus HF og Olafur Thorarensen ved St. Olavs Hospital HF.

Lene Kristine Juvet fra Kunnskapssenteret i Folkehelseinstituttet bistod gruppen med litteratursøk, og søk etter aktuelle internasjonale guidelines og kunnskapsoppsummeringer.

¹ Arbeidsgruppen for rehabilitering har per dags dato ikke utarbeidet noe skriftlig materiale.

18.2 Arbeidsgruppe 2. utgave (2020)

Den 2. utgaven – IS-2872 – er utarbeidet av den samme arbeidsgruppen som 1. utgave, med unntak av én person:

Cecilie E Kiserud , overlege <i>Leder av arbeidsgruppen</i>	Nasjonal kompetansetjeneste for seneffekter etter kreft, Oslo Universitetssykehus HF
Petter Brelin , fastlege, Halden	Norsk forening for allmenntmedisin Den norske legeförening
Marianne Brydøy , overlege dr.med.	Kreftavdelingen Haukeland universitetssjuehus, Helse Bergen HF
Hege Sagstuen Haugnes , overlege	Kreftavdelingen Kreft-, kirurgi- og kvinnehelseklinikken Universitetssykehuset Nord-Norge HF
Ellen Ruud , barnekreftlege	Oslo universitetssykehus HF

Anne Hilde Røsvik, FHI, har bistått gruppen med metodestøtte.

I tillegg har følgende personer bistått arbeidsgruppen relatert til enkelttemaer:

Lymfødern

- Hege M Blegen, spesialfysioterapeut, Kreftrehabiliteringssenteret, Kreftklinikken OUS
- Gunhild Gjerset, forsker, Nasjonal kompetansetjeneste for seneffekter etter kreft, OUS
- Inger-Lise Nesvold, tidligere fysioterapeut ved OUS
- Åse Sagen, fysioterapeut, Aurskog-Høland kommune

Seneffekter etter kreft i bekkenregionen

- Anne Gry Bentzen, onkolog, UNN Tromsø
- Marianne Grønlie Guren, onkolog, OUS
- Nils Hovdenak, gastroenterolog, tidligere Haukeland universitets sykehus
- Jan Magnus Kvamme, gastroenterolog, UNN Tromsø
- Olav Sandstad, gastroenterolog, OUS
- Steen Buntzen, gastrokirurg, UNN, Tromsø/Nasjonal kompetansetjeneste for inkontinens og bekkenbunnsykdommer (KIB)
- Espen Låhne, urolog, UNN Tromsø/KIB
- Hilde Tollefsen, uroterapeut, KIB
- Kristine Amundsen, gynekolog, UNN, Tromsø/KIB

Neuropatier

- Torhild Warncke, neurolog, OUS

Muskel- og skjelettskader, sykdommer og plager etter kreft

- Cecilie Røe, fysikalsk medisiner, OUS

Vedlegg

**Rehabiliteringsinstitusjoner som har tilbud til
kreftoverlevende**

Rehabiliteringsinstitusjoner som har tilbud til kreftoverlevende

Regionale koordinerende enheter (RKE) finnes tilknyttet hver helseregion.

RKE har oversikt over ventetider, henvisningsrutiner og hvilke diagnoser hver enkelt institusjon tar imot.

Nasjonal informasjonstelefon for ReHabilitering

Grønt nummer 800 300 61, mandag–fredag kl. 9–15.

Både helsepersonell og pasienter/pårørende kan ringe og få informasjon.

Generelt om rehabiliteringsinstitusjoner

Felles for rehabiliteringsinstitusjonene er at det kan søkes direkte fra sykehus, mens allmennleger kan søke via de regionale koordinerende enhetene.

For fullstendig og oppdatert oversikt, ta kontakt med aktuelt helseforetak, eller se Helsenorge.no for mer informasjon: [Rehabilitering: Kreft](#) og [Rehabilitering: Kreft, barn og ungdom under 18 år](#).

De regionale koordinerende enhetene har til enhver tid oppdatert informasjon om hvilke institusjoner som har avtale med de regionale helseforetakene.

Referanser

- 1 Helse- og omsorgsdepartementet. Leve med kreft: nasjonal kreftstrategi (2018–2022). Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 2018. Tilgjengelig fra: https://www.regjeringen.no/contentassets/266bf1eec38940888a589ec86d79da20/regjeringens_kreftstrategi_180418.pdf
- 2 Larsen IK, red. Cancer in Norway 2018: Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway; 2019. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2018/cin2018.pdf>
- 3 Morton LM, Onel K, Curtis RE, Hungate EA, Armstrong GT. The rising incidence of second cancers: patterns of occurrence and identification of risk factors for children and adults. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2014:e57–67.
- 4 Grantzau T, Overgaard J. Risk of second non-breast cancer after radiotherapy for breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 762,468 patients. *Radiother Oncol* 2015;114(1):56–65.
- 5 Suriano F, Altobelli E, Sergi F, Buscarini M. Bladder cancer after radiotherapy for prostate cancer. *Rev Urol* 2013;15(3):108–12.
- 6 Horwich A, Fosså SD, Huddart R, Dearnaley DP, Stenning S, Aresu M, et al. Second cancer risk and mortality in men treated with radiotherapy for stage I seminoma. *Br J Cancer* 2014;110(1):256–63.
- 7 Franklin JG, Paus MD, Pluetschow A, Specht L. Chemotherapy, radiotherapy and combined modality for Hodgkin's disease, with emphasis on second cancer risk. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD003187.
- 8 Oeffinger KC, Bhatia S. Second primary cancers in survivors of childhood cancer. *Lancet* 2009;374(9700):1484–5.
- 9 Travis LB, Fosså SD, Schonfeld SJ, McMaster ML, Lynch CF, Storm H, et al. Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(18):1354–65.
- 10 Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft. 8. utg. Oslo: Helsedirektoratet; 2016. IS-2440. Tilgjengelig fra: <https://helsedirektoratet.no/Sider/Nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-pasienter-med-brystkreft.aspx>
- 11 Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364(9438):937–52.
- 12 Bovelli D, Plataniotis G, Roila F, ESMO Guidelines Working Group. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 5:v277–82.
- 13 Farolfi A, Melegari E, Aquilina M, Scarpi E, Ibrahim T, Maltoni R, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity in early breast cancer patients: a retrospective study of possible risk and protective factors. *Heart* 2013;99(9):634–9.
- 14 Gianni L, Herman EH, Lipshultz SE, Minotti G, Sarvazyan N, Sawyer DB. Anthracycline cardiotoxicity: from bench to bedside. *J Clin Oncol* 2008;26(22):3777–84.
- 15 Haugnes HS, Oldenburg J, Bremnes RM. Pulmonary and cardiovascular toxicity in long-term testicular cancer survivors. *Urol Oncol* 2015;33(9):399–406.
- 16 Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(27):4448–56.
- 17 Abid SH, Malhotra V, Perry MC. Radiation-induced and chemotherapy-induced pulmonary injury. *Curr Opin Oncol* 2001;13(4):242–8.
- 18 Dörr W. Pathogenesis of normal-tissue side-effects. I: Joner M, van der Kogel A, red. *Basic clinical radiobiology*. 4. utg. Boca Raton, FL: CRC Press; 2009. s. 184.
- 19 Carver JR, Shapiro CL, Ng A, Jacobs L, Schwartz C, Virgo KS, et al. American Society of Clinical Oncology clinical evidence review on the ongoing care of adult cancer survivors: cardiac and pulmonary late effects. *J Clin Oncol* 2007;25(25):3991–4008.
- 20 Sleijfer S. Bleomycin-induced pneumonitis. *Chest* 2001;120(2):617–24.

- 21 Haugnes HS, Aass N, Fosså SD, Dahl O, Brydøy M, Aasebø U, et al. Pulmonary function in long-term survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(17):2779–86.
- 22 Berrington de Gonzalez A, Gilbert E, Curtis R, Inskip P, Kleinerman R, Morton L, et al. Second solid cancers after radiation therapy: a systematic review of the epidemiologic studies of the radiation dose-response relationship. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86(2):224–33.
- 23 Lorigan P, Radford J, Howell A, Thatcher N. Lung cancer after treatment for Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *Lancet Oncol* 2005;6(10):773–9.
- 24 Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer. rev. utg. Oslo: Helsedirektoratet; 2016. IS-2542. Tilgjengelig fra: <https://helsedirektoratet.no/Sider/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-maligne-blodsykdommer.aspx>
- 25 Darzy KH, Shalet SM. Hypopituitarism following Radiotherapy Revisited. *Endocr Dev* 2009;15:1–24.
- 26 Carter Y, Sippel RS, Chen H. Hypothyroidism after a cancer diagnosis: etiology, diagnosis, complications, and management. *Oncologist* 2014;19(1):34–43.
- 27 Reinertsen KV, Cvancarova M, Wist E, Bjørø T, Dahl AA, Danielsen T, et al. Thyroid function in women after multimodal treatment for breast cancer stage II/III: comparison with controls from a population sample. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75(3):764–70.
- 28 Hamnvik OP, Larsen PR, Marqusee E. Thyroid dysfunction from antineoplastic agents. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(21):1572–87.
- 29 Stava CJ, Jimenez C, Vassilopoulou-Sellin R. Endocrine sequelae of cancer and cancer treatments. *J Cancer Surviv* 2007;1(4):261–74.
- 30 Stewart FA, Akleyev AV, Hauer-Jensen M, Hendry JH, Kleiman NJ, Macvittie TJ, et al. ICRP publication 118: ICRP statement on tissue reactions and early and late effects of radiation in normal tissues and organs--threshold doses for tissue reactions in a radiation protection context. *Ann ICRP* 2012;41(1–2):1–322.
- 31 Howell S, Shalet S. Gonadal damage from chemotherapy and radiotherapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27(4):927–43.
- 32 Katz N, Mazer NA. The impact of opioids on the endocrine system. *Clin J Pain* 2009;25(2):170–5.
- 33 Gjessing R, Borg T, Dahl AA. Problemer med seksualitet. I: Loge JH, Dahl AA, Fosså SD, Kiserud CD, red. *Kreftoverlevare: ny kunnskap og nye muligheter i et langtidsperspektiv*. 2. utg. Oslo: Gyldendal akademisk; 2013. s. 87–108.
- 34 Jensen PT, Klee MC, Thranov I, Groenvold M. Validation of a questionnaire for self-assessment of sexual function and vaginal changes after gynaecological cancer. *Psychooncology* 2004;13(8):577–92.
- 35 Mykletun A, Dahl AA, O'Leary MP, Fosså SD. Assessment of male sexual function by the Brief Sexual Function Inventory. *BJU Int* 2006;97(2):316–23.
- 36 Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997;49(6):822–30.
- 37 Vistad I, Fosså SD, Kristensen GB, Mykletun A, Dahl AA. The sexual activity questionnaire: psychometric properties and normative data in a norwegian population sample. *J Womens Health (Larchmt)* 2007;16(1):139–48.
- 38 Dahl AA. *Kreftsykdom: psykologiske og sosiale perspektiver*. Oslo: Cappelen Damm akademisk; 2016.
- 39 Chan RJ, McCarthy AL, Devenish J, Sullivan KA, Chan A. Systematic review of pharmacologic and non-pharmacologic interventions to manage cognitive alterations after chemotherapy for breast cancer. *Eur J Cancer* 2015;51(4):437–50.
- 40 Bower JE, Bak K, Berger A, Breitbart W, Escalante CP, Ganz PA, et al. Screening, assessment, and management of fatigue in adult survivors of cancer: an American Society of Clinical oncology clinical practice guideline adaptation. *J Clin Oncol* 2014;32(17):1840–50.
- 41 Ganz PA, Bower JE. Cancer related fatigue: a focus on breast cancer and Hodgkin's disease survivors. *Acta Oncol* 2007;46(4):474–9.
- 42 Kiserud CE, Seland M, Holte H, Fosså A, Fosså SD, Bollerslev J, et al. Fatigue in male lymphoma survivors differs between diagnostic groups and is associated with latent hypothyroidism. *Acta Oncol* 2015;54(1):49–59.
- 43 Loge JH, Abrahamsen AF, Ekeberg O, Kaasa S. Hodgkin's disease survivors more fatigued than the general population. *J Clin Oncol* 1999;17(1):253–61.
- 44 Reinertsen KV, Cvancarova M, Loge JH, Edvardsen H, Wist E, Fosså SD. Predictors and course of chronic fatigue in long-term breast cancer survivors. *J Cancer Surviv* 2010;4(4):405–14.

- 45 Sprauten M, Haugnes HS, Brydøy M, Kiserud C, Tandstad T, Bjørø T, et al. Chronic fatigue in 812 testicular cancer survivors during long-term follow-up: increasing prevalence and risk factors. *Ann Oncol* 2015;26(10):2133–40.
- 46 Courneya KS, Sellar CM, Stevinson C, McNeely ML, Peddle CJ, Friedenreich CM, et al. Randomized controlled trial of the effects of aerobic exercise on physical functioning and quality of life in lymphoma patients. *J Clin Oncol* 2009;27(27):4605–12.
- 47 Oldervoll LM, Kaasa S, Knobel H, Loge JH. Exercise reduces fatigue in chronic fatigued Hodgkins disease survivors--results from a pilot study. *Eur J Cancer* 2003;39(1):57–63.
- 48 Borg G. Borg's perceived exertion and pain scales. Champaign, Ill. Human Kinetics 1998.
- 49 DiPatri AJ, Pham M, Muro K. Late effects of neurosurgery. *Cancer Treat Res* 2009;150:7–22.
- 50 Landier W, Kinahan KE, Shaw S, Bhatia S. Screening for late effects in brain tumor survivors. *Cancer Treat Res* 2009;150:389–409.
- 51 Merchant TE, Pollack IF, Loeffler JS. Brain tumors across the age spectrum: biology, therapy, and late effects. *Semin Radiat Oncol* 2010;20(1):58–66.
- 52 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.
- 53 Turner CD, Rey-Cassery C, Liptak CC, Chordas C. Late effects of therapy for pediatric brain tumor survivors. *J Child Neurol* 2009;24(11):1455–63.
- 54 Mitchell AJ, Ferguson DW, Gill J, Paul J, Symonds P. Depression and anxiety in long-term cancer survivors compared with spouses and healthy controls: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2013;14(8):721–32.
- 55 de Boer AG, Taskila T, Ojajärvi A, van Dijk FJ, Verbeek JH. Cancer survivors and unemployment: a meta-analysis and meta-regression. *JAMA* 2009;301(7):753–62.
- 56 Taskila T, Martikainen R, Hietanen P, Lindbohm ML. Comparative study of work ability between cancer survivors and their referents. *Eur J Cancer* 2007;43(5):914–20.
- 57 Gudbergsson SB. Sosiale støtteordninger ved sykdom og dekning av helseutgifter. I: Loge JH, Dahl AA, Fosså SD, Kiserud CD, red. *Kreftoverlevende: ny kunnskap og nye muligheter i et langtidsperspektiv*. 2. utg. Oslo: Gyldendal akademisk; 2013. s. 227–41.
- 58 Epstein JB, Thariat J, Bensadoun RJ, Barasch A, Murphy BA, Kolnick L, et al. Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship. *CA Cancer J Clin* 2012;62(6):400–22.
- 59 Ohrn KE, Wahlin YB, Sjöden PO, Wahlin AC. Indications for and referrals to oral care for cancer patients in a county hospital. *Acta Oncol* 1996;35(6):743–8.
- 60 Wilberg P, Hjernstad MJ, Ottesen S, Herlofson BB. Oral health is an important issue in end-of-life cancer care. *Support Care Cancer* 2012;20(12):3115–22.
- 61 Wilberg P, Hjernstad MJ, Ottesen S, Herlofson BB. Chemotherapy-associated oral sequelae in patients with cancers outside the head and neck region. *J Pain Symptom Manage* 2014;48(6):1060–9.
- 62 Dahllöf G, Barr M, Bolme P, Modéer T, Lönnqvist B, Ringdén O, et al. Disturbances in dental development after total body irradiation in bone marrow transplant recipients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988;65(1):41–4.
- 63 Sonis AL, Tarbell N, Valachovic RW, Gelber R, Schwenn M, Sallan S. Dentofacial development in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia. A comparison of three treatment modalities. *Cancer* 1990;66(12):2645–52.
- 64 Hölttä P, Hovi L, Saarinen-Pihkala UM, Peltola J, Alaluusua S. Disturbed root development of permanent teeth after pediatric stem cell transplantation. Dental root development after SCT. *Cancer* 2005;103(7):1484–93.
- 65 van der Pas-van Voskuilen IG, Veerkamp JS, Raber-Durlacher JE, Bresters D, van Wijk AJ, Barasch A, et al. Long-term adverse effects of hematopoietic stem cell transplantation on dental development in children. *Support Care Cancer* 2009;17(9):1169–75.
- 66 Hsieh SG, Hibbert S, Shaw P, Ahern V, Arora M. Association of cyclophosphamide use with dental developmental defects and salivary gland dysfunction in recipients of childhood antineoplastic therapy. *Cancer* 2011;117(10):2219–27.
- 67 Haverman TM, Raber-Durlacher JE, Rademacher WM, Vokurka S, Epstein JB, Huisman C, et al. Oral complications in hematopoietic stem cell recipients: the role of inflammation. *Mediators Inflamm* 2014;2014:378281.
- 68 Jackson LK, Johnson DB, Sosman JA, Murphy BA, Epstein JB. Oral health in oncology: impact of immunotherapy. *Support Care Cancer* 2015;23(1):1–3.

- 69 Wilberg P, Kanellopoulos A, Ruud E, Hjermstad MJ, Fosså SD, Herlofson BB. Dental abnormalities after chemotherapy in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia 7–40 years after diagnosis. *Support Care Cancer* 2016;24(4):1497–506.
- 70 Krüger TB, Sharikabad MN, Herlofson BB. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in four Nordic countries and an indication of under-reporting. *Acta Odontol Scand* 2013;71(6):1386–90.
- 71 National Cancer Institute. Oral Complications of Chemotherapy and Head/Neck Radiation (PDQ®)—Health Professional Version [nettdokument]. Bethesda, MD: National Cancer Institute [opdatert 23. april 2014; lest 12. januar 2015]. Tilgjengelig fra: <http://cancer.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/oralcomplications/HealthProfessional>
- 72 MASCC Oral Care Study Group [nettdokument]. Hillerød: Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) [opdatert 2015; lest 12. januar 2015]. Tilgjengelig fra: <http://www.mascc.org/oral-care>
- 73 Nasjonalt kvalitetsregister for barnekreft: årsrapport 2014. Oslo: Kreftregisteret; 2014. Tilgjengelig fra: https://www.kreftregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/2014/aarsrapport_barnekreft-2014.pdf
- 74 Larsen IK, red. Cancer in Norway 2012: Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway; 2014.
- 75 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.
- 76 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.
- 77 Bresters D, van Gils IC, Kollen WJ, Ball LM, Oostdijk W, van der Bom JG, et al. High burden of late effects after haematopoietic stem cell transplantation in childhood: a single-centre study. *Bone Marrow Transplant* 2010;45(1):79–85.
- 78 Reulen RC, Winter DL, Frobisher C, Lancashire ER, Stiller CA, Jenney ME, et al. Long-term cause-specific mortality among survivors of childhood cancer. *JAMA* 2010;304(2):172–9.
- 79 Hess SL, Jóhannsdóttir IM, Hamre H, Kiserud CE, Loge JH, Fosså SD. Adult survivors of childhood malignant lymphoma are not aware of their risk of late effects. *Acta Oncol* 2011;50(5):653–9.
- 80 Ruud E, Kanellopoulos A, Zeller B, Widing E, Tjønnfjord GE, Fosså SD. Patient knowledge of late effects of acute lymphoblastic leukaemia. *Tidsskr Nor Legeforen* 2012;132(18):2052–5.
- 81 Lie HC, Loge JH, Fosså SD, Hamre HM, Hess SL, Mellblom AV, et al. Providing information about late effects after childhood cancer: lymphoma survivors' preferences for what, how and when. *Patient Educ Couns* 2015;98(5):604–11.
- 82 Henderson TO, Friedman DL, Meadows AT. Childhood cancer survivors: transition to adult-focused risk-based care. *Pediatrics* 2010;126(1):129–36.
- 83 Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft hos barn. Oslo: Helsedirektoratet. IS-2366. Tilgjengelig fra: <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-kreft-hos-barn>
- 84 van der Pal HJ, van Dalen EC, van Delden E, van Dijk IW, Kok WE, Geskus RB, et al. High risk of symptomatic cardiac events in childhood cancer survivors. *J Clin Oncol* 2012;30(13):1429–37.
- 85 Tichelli A, Bucher C, Rovó A, Stussi G, Stern M, Paulussen M, et al. Premature cardiovascular disease after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Blood* 2007;110(9):3463–71.
- 86 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.
- 87 Wong JR, Morton LM, Tucker MA, Abramson DH, Seddon JM, Sampson JN, et al. Risk of subsequent malignant neoplasms in long-term hereditary retinoblastoma survivors after chemotherapy and radiotherapy. *J Clin Oncol* 2014;32(29):3284–90.
- 88 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.
- 89 de Ruiter MA, van Mourik R, Schouten-van Meeteren AY, Grootenhuys MA, Oosterlaan J. Neurocognitive consequences of a paediatric brain tumour and its treatment: a meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 2013;55(5):408–17.

- 90 Krull KR, Brinkman TM, Li C, Armstrong GT, Ness KK, Srivastava DK, et al. Neurocognitive outcomes decades after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the St Jude lifetime cohort study. *J Clin Oncol* 2013;31(35):4407–15.
- 91 Brignardello E, Felicetti F, Castiglione A, Chiabotto P, Corrias A, Fagioli F, et al. Endocrine health conditions in adult survivors of childhood cancer: the need for specialized adult-focused follow-up clinics. *Eur J Endocrinol* 2013;168(3):465–72.
- 92 Hamre H, Zeller B, Kanellopoulos A, Kiserud CE, Aakhus S, Lund MB, et al. High prevalence of chronic fatigue in adult long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia and lymphoma during childhood and adolescence. *J Adolesc Young Adult Oncol* 2013;2(1):2–9.
- 93 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.
- 94 March L, Smith EU, Hoy DG, Cross MJ, Sanchez-Riera L, Blyth F, et al. Burden of disability due to musculoskeletal (MSK) disorders. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2014;28(3):353–66.
- 95 Stubblefield MD. Neuromuscular complications of radiation therapy. *Muscle Nerve* 2017;56(6):1031–40.
- 96 Gawade PL, Hudson MM, Kaste SC, Neglia JP, Wasilewski-Masker K, Constine LS, et al. A systematic review of selected musculoskeletal late effects in survivors of childhood cancer. *Curr Pediatr Rev* 2014;10(4):249–62.
- 97 Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, Lavoie Smith EM, Bleeker J, Cavaletti G, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2014;32(18):1941–67.
- 98 Kerckhove N, Collin A, Condé S, Chaletex C, Pezet D, Balayssac D. Long-Term Effects, Pathophysiological Mechanisms, and Risk Factors of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathies: A Comprehensive Literature Review. *Front Pharmacol* 2017;8:86.
- 99 Brydøy M, Oldenburg J, Klepp O, Bremnes RM, Wist EA, Wentzel-Larsen T, et al. Observational study of prevalence of long-term Raynaud-like phenomena and neurological side effects in testicular cancer survivors. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(24):1682–95.
- 100 Eckhoff L, Knoop A, Jensen MB, Ewertz M. Persistence of docetaxel-induced neuropathy and impact on quality of life among breast cancer survivors. *Eur J Cancer* 2015;51(3):292–300.
- 101 Winters-Stone KM, Horak F, Jacobs PG, Trubowitz P, Dieckmann NF, Stoyles S, et al. Falls, Functioning, and Disability Among Women With Persistent Symptoms of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *J Clin Oncol* 2017;35(23):2604–12.
- 102 Banach M, Juranek JK, Zygulska AL. Chemotherapy-induced neuropathies—a growing problem for patients and health care providers. *Brain and behavior* 2017;7(1):e00558.
- 103 Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015;14(2):162–73.
- 104 Slapø GD, Schjøtt J. Medikamentell behandling av nevropatisk smerte. *Tidsskr Nor Legeforen* 2013;133(9):971–3.
- 105 Smith EM, Pang H, Cirrincione C, Fleishman S, Paskett ED, Ahles T, et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309(13):1359–67.
- 106 Andreyev HJ, Wotherspoon A, Denham JW, Hauer-Jensen M. Defining pelvic-radiation disease for the survivorship era. *Lancet Oncol* 2010;11(4):310–2.
- 107 van de Wetering FT, Verleye L, Andreyev HJ, Maher J, Vlayen J, Pieters BR, et al. Non-surgical interventions for late rectal problems (proctopathy) of radiotherapy in people who have received radiotherapy to the pelvis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;(4):CD003455.
- 108 Andreyev HJ, Davidson SE, Gillespie C, Allum WH, Swarbrick E. Practice guidance on the management of acute and chronic gastrointestinal problems arising as a result of treatment for cancer. *Gut* 2012;61(2):179–92.
- 109 Andreyev HJ, Benton BE, Lalji A, Norton C, Mohammed K, Gage H, et al. Algorithm-based management of patients with gastrointestinal symptoms in patients after pelvic radiation treatment (ORBIT): a randomised controlled trial. *Lancet* 2013;382(9910):2084–92.
- 110 Andreyev HJ, Muls AC, Norton C, Ralph C, Watson L, Shaw C, et al. Guidance: The practical management of the gastrointestinal symptoms of pelvic radiation disease. *Frontline gastroenterology* 2015;6(1):53–72.
- 111 Ferreira MR, Muls A, Dearnaley DP, Andreyev HJ. Microbiota and radiation-induced bowel toxicity: lessons from inflammatory bowel disease for the radiation oncologist. *Lancet Oncol* 2014;15(3):e139–47.

- 112 Phillips F, Muls AC, Lalji A, Andreyev HJ. Are bile acid malabsorption and bile acid diarrhoea important causes of loose stool complicating cancer therapy? *Colorectal Dis* 2015;17(8):730–4.
- 113 Vistad I, Kristensen GB, Fossa SD, Dahl AA, Morkrid L. Intestinal malabsorption in long-term survivors of cervical cancer treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73(4):1141–7.
- 114 Viswanathan AN, Lee LJ, Eswara JR, Horowitz NS, Konstantinopoulos PA, Mirabeau-Beale KL, et al. Complications of pelvic radiation in patients treated for gynecologic malignancies. *Cancer* 2014;120(24):3870–83.
- 115 Vanneste BG, Van De Voorde L, de Ridder RJ, Van Limbergen EJ, Lambin P, van Lin EN. Chronic radiation proctitis: tricks to prevent and treat. *Int J Colorectal Dis* 2015;30(10):1293–303.
- 116 Bentzen AG, Balteskard L, Wanderas EH, Frykholm G, Wilsgaard T, Dahl O, et al. Impaired health-related quality of life after chemoradiotherapy for anal cancer: late effects in a national cohort of 128 survivors. *Acta Oncol* 2013;52(4):736–44.
- 117 Emmertsen KJ, Laurberg S. Impact of bowel dysfunction on quality of life after sphincter-preserving resection for rectal cancer. *Br J Surg* 2013;100(10):1377–87.
- 118 Guren MG, Eriksen MT, Wiig JN, Carlsen E, Nesbakken A, Sigurdsson HK, et al. Quality of life and functional outcome following anterior or abdominoperineal resection for rectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2005;31(7):735–42.
- 119 Bruheim K, Guren MG, Skovlund E, Hjermstad MJ, Dahl O, Frykholm G, et al. Late side effects and quality of life after radiotherapy for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(4):1005–11.
- 120 Vaizey CJ, Carapeti E, Cahill JA, Kamm MA. Prospective comparison of faecal incontinence grading systems. *Gut* 1999;44(1):77–80.
- 121 Petersen SE, Bentzen L, Emmertsen KJ, Laurberg S, Lundby L, Hoyer M. Development and validation of a scoring system for late anorectal side-effects in patients treated with radiotherapy for prostate cancer. *Radiother Oncol* 2014;111(1):94–9.
- 122 Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(5):365–76.
- 123 Maeda Y, Hoyer M, Lundby L, Buntzen S, Laurberg S. Temporary sacral nerve stimulation for faecal incontinence following pelvic radiotherapy. *Radiother Oncol* 2010;97(1):108–12.
- 124 Avery K, Donovan J, Peters TJ, Shaw C, Gotoh M, Abrams P. ICIQ: a brief and robust measure for evaluating the symptoms and impact of urinary incontinence. *Neurourol Urodyn* 2004;23(4):322–30.
- 125 Jackson S, Donovan J, Brookes S, Eckford S, Swithinbank L, Abrams P. The Bristol Female Lower Urinary Tract Symptoms questionnaire: development and psychometric testing. *Br J Urol* 1996;77(6):805–12.
- 126 Donovan JL, Abrams P, Peters TJ, Kay HE, Reynard J, Chapple C, et al. The ICS-‘BPH’ Study: the psychometric validity and reliability of the ICSmale questionnaire. *Br J Urol* 1996;77(4):554–62.
- 127 O’Leary M P. Validity of the «bother score» in the evaluation and treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Rev Urol* 2005;7(1):1–10.
- 128 Norderval S, Rydningen M, Lindsetmo RO, Lein D, Vonen B. Sacral nerve stimulation. *Tidsskr Nor Legeforen* 2011;131(12):1190–3.
- 129 Liem X, Saad F, Delouya G. A Practical Approach to the Management of Radiation-Induced Hemorrhagic Cystitis. *Drugs* 2015;75(13):1471–82.
- 130 Ribeiro de Oliveira TM, Carmelo Romao AJ, Gamito Guerreiro FM, Matos Lopes TM. Hyperbaric oxygen therapy for refractory radiation-induced hemorrhagic cystitis. *Int J Urol* 2015;22(10):962–6.
- 131 Tahir AR, Westhuyzen J, Dass J, Collins MK, Webb R, Hewitt S, et al. Hyperbaric oxygen therapy for chronic radiation-induced tissue injuries: Australasia’s largest study. *Asia Pac J Clin Oncol* 2015;11(1):68–77.
- 132 Clarke RE, Tenorio LM, Hussey JR, Toklu AS, Cone DL, Hinojosa JG, et al. Hyperbaric oxygen treatment of chronic refractory radiation proctitis: a randomized and controlled double-blind crossover trial with long-term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(1):134–43.
- 133 Rud AK, Bjorgo S, Kristensen GB, Kongsgaard UE. Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury in gynaecological patients. *Support Care Cancer* 2009;17(12):1517–21.
- 134 Bennett MH, Feldmeier J, Hampson NB, Smee R, Milross C. Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;(4):CD005005.
- 135 Glover M, Smerdon GR, Andreyev HJ, Benton BE, Bothma P, Firth O, et al. Hyperbaric oxygen for patients with chronic bowel dysfunction after pelvic radiotherapy (HOT2): a randomised, double-blind, sham-controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(2):224–33.

- 136 Jensen PT, Groenvold M, Klee MC, Thranov I, Petersen MA, Machin D. Longitudinal study of sexual function and vaginal changes after radiotherapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(4):937–49.
- 137 Helse- og omsorgsdepartementet. Snakk om det! Strategi for seksuell helse (2017–2022). Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 2016. Tilgjengelig fra: https://www.regjeringen.no/contentassets/284e09615fd04338a817e1160f4b10a7/strategi_seksuell_helse.pdf
- 138 Law E, Kelvin JF, Thom B, Riedel E, Tom A, Carter J, et al. Prospective study of vaginal dilator use adherence and efficacy following radiotherapy. *Radiother Oncol* 2015;116(1):149–55.
- 139 Miles T, Johnson N. Vaginal dilator therapy for women receiving pelvic radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(9):CD007291.
- 140 Huang G, Basaria S, Travison TG, Ho MH, Davda M, Mazer NA, et al. Testosterone dose-response relationships in hysterectomized women with or without oophorectomy: effects on sexual function, body composition, muscle performance and physical function in a randomized trial. *Menopause* 2014;21(6):612–23.
- 141 Hennies S, Wolff HA, Jung K, Rave-Frank M, Gaedcke J, Ghadimi M, et al. Testicular radiation dose after multimodal curative therapy for locally advanced rectal cancer. Influence on hormone levels, quality of life, and sexual functioning. *Strahlenther Onkol* 2012;188(10):926–32.
- 142 Buchli C, Martling A, Arver S, Holm T. Testicular function after radiotherapy for rectal cancer--a review. *J Sex Med* 2011;8(11):3220–6.
- 143 Bruheim K, Svartberg J, Carlsen E, Dueland S, Haug E, Skovlund E, et al. Radiotherapy for rectal cancer is associated with reduced serum testosterone and increased FSH and LH. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(3):722–7.
- 144 Bruheim K, Guren MG, Dahl AA, Skovlund E, Balteskard L, Carlsen E, et al. Sexual function in males after radiotherapy for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(4):1012–7.
- 145 Stensvold A, Dahl AA, Brennhovd B, Smastuen MC, Fossa SD, Lilleby W, et al. Bother problems in prostate cancer patients after curative treatment. *Urol Oncol* 2013;31(7):1067–78.
- 146 Executive Committee. The Diagnosis and Treatment of Peripheral Lymphedema: 2016 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology* 2016;49(4):170–84.
- 147 DiSipio T, Rye S, Newman B, Hayes S. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2013;14(6):500–15.
- 148 Hayes SC, Janda M, Ward LC, Reul-Hirche H, Steele ML, Carter J, et al. Lymphedema following gynecological cancer: Results from a prospective, longitudinal cohort study on prevalence, incidence and risk factors. *Gynecol Oncol* 2017;146(3):623–9.
- 149 Mortimer PS, Rockson SG. New developments in clinical aspects of lymphatic disease. *J Clin Invest* 2014;124(3):915–21.
- 150 Stanton AW, Modi S, Mellor RH, Levick JR, Mortimer PS. Recent advances in breast cancer-related lymphedema of the arm: lymphatic pump failure and predisposing factors. *Lymphat Res Biol* 2009;7(1):29–45.
- 151 Taghian NR, Miller CL, Jammallo LS, O'Toole J, Skolny MN. Lymphedema following breast cancer treatment and impact on quality of life: a review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014;92(3):227–34.
- 152 Lindqvist E, Wedin M, Fredrikson M, Kjølhede P. Lymphedema after treatment for endometrial cancer – A review of prevalence and risk factors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;211:112–21.
- 153 Cromwell KD, Chiang YJ, Armer J, Heppner PP, Mungovan K, Ross MI, et al. Is surviving enough? Coping and impact on activities of daily living among melanoma patients with lymphoedema. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2015;24(5):724–33.
- 154 Stout NL, Binkley JM, Schmitz KH, Andrews K, Hayes SC, Campbell KL, et al. A prospective surveillance model for rehabilitation for women with breast cancer. *Cancer* 2012;118(8 Suppl):2191–200.
- 155 McNeely ML, Peddle CJ, Yurick JL, Dayes IS, Mackey JR. Conservative and dietary interventions for cancer-related lymphedema: a systematic review and meta-analysis. *Cancer* 2011;117(6):1136–48.
- 156 Liao SF, Huang MS, Chou YH, Wei TS. Successful complex decongestive physiotherapy for lymphedema and lymphocutaneous reflux of the female external genitalia after radiation therapy. *J Formos Med Assoc* 2003;102(6):404–6.
- 157 Smith BG, Lewin JS. Lymphedema management in head and neck cancer. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;18(3):153–8.
- 158 Bosman J. Lymphotaping for lymphoedema: an overview of the treatment and its uses. *Br J Community Nurs* 2014;Suppl:S12, s4, s6–8.

- 159 Ezzo J, Manheimer E, McNeely ML, Howell DM, Weiss R, Johansson KI, et al. Manual lymphatic drainage for lymphedema following breast cancer treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(5):CD003475.
- 160 Moffatt CJ, Franks PJ, Doherty DC, Williams AF, Badger C, Jeffs E, et al. Lymphoedema: an underestimated health problem. *QJM* 2003;96(10):731–8.
- 161 Ridner SH, Deng J, Fu MR, Radina E, Thiadens SR, Weiss J, et al. Symptom burden and infection occurrence among individuals with extremity lymphedema. *Lymphology* 2012;45(3):113–23.
- 162 Inghammar M, Rasmussen M, Linder A. Recurrent erysipelas--risk factors and clinical presentation. *BMC Infect Dis* 2014;14:270.
- 163 Baumann FT, Reike A, Reimer V, Schumann M, Hallek M, Taaffe DR, et al. Effects of physical exercise on breast cancer-related secondary lymphedema: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2018;170(1):1–13.
- 164 Cheema BS, Kilbreath SL, Fahey PP, Delaney GP, Atlantis E. Safety and efficacy of progressive resistance training in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2014;148(2):249–68.
- 165 Brown JC, Lin LL, Segal S, Chu CS, Haggerty AE, Ko EM, et al. Physical activity, daily walking, and lower limb lymphedema associate with physical function among uterine cancer survivors. *Support Care Cancer* 2014;22(11):3017–25.
- 166 Iyer NS, Cartmel B, Friedman L, Li F, Zhou Y, Ercolano E, et al. Lymphedema in ovarian cancer survivors: Assessing diagnostic methods and the effects of physical activity. *Cancer* 2018;124(9):1929–37.
- 167 Dahl O, Lehne G, Christoffersen T, red. *Medikamentell kreftbehandling: cytostatikaboken*. 8. utg. Oslo: Universitetet i Oslo, Det medisinske fakultet, Institutt for klinisk medisin, Avdeling for farmakologi; 2016.
- 168 Lov om humanmedisinsk bruk av bioteknologi m.m. (bioteknologiloven). LOV-2003-12-05-100. Sist endret i: LOV-2015-12-18-121 fra 01.07.2018. Tilgjengelig fra: <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2003-12-05-100>
- 169 Wallace WH, Thomson AB, Kelsey TW. The radiosensitivity of the human oocyte. *Hum Reprod* 2003;18(1):117–21.
- 170 Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH, et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013;31(19):2500–10.
- 171 Ståhl O, Boyd HA, Giwercman A, Lindholm M, Jensen A, Kjær 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.
- 172 Stensheim H, Cvancarova M, Møller B, Fosså SD. Pregnancy after adolescent and adult cancer: a population-based matched cohort study. *Int J Cancer* 2011;129(5):1225–36.
- 173 Brydøy M, Fosså SD, Klepp O, Bremnes RM, Wist EA, Wentzel-Larsen T, et al. Paternity following treatment for testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(21):1580–8.
- 174 Brydøy M, Fosså SD, Klepp O, Bremnes RM, Wist EA, Wentzel-Larsen T, et al. Paternity and testicular function among testicular cancer survivors treated with two to four cycles of cisplatin-based chemotherapy. *Eur Urol* 2010;58(1):134–40.
- 175 Sieniawski M, Reineke T, Josting A, Nogova L, Behringer K, Halbsguth T, et al. Assessment of male fertility in patients with Hodgkin's lymphoma treated in the German Hodgkin Study Group (GHSG) clinical trials. *Ann Oncol* 2008;19(10):1795–801.
- 176 Behringer K, Mueller H, Goergen H, Thielen I, Eibl AD, Stumpf V, et al. Gonadal function and fertility in survivors after Hodgkin lymphoma treatment within the German Hodgkin Study Group HD13 to HD15 trials. *J Clin Oncol* 2013;31(2):231–9.
- 177 Kiserud CE, Fosså A, Holte H, Fosså SD. Post-treatment parenthood in Hodgkin's lymphoma survivors. *Br J Cancer* 2007;96(9):1442–9.
- 178 Haukvik UK, Dieset I, Bjørø T, Holte H, Fosså SD. Treatment-related premature ovarian failure as a long-term complication after Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2006;17(9):1428–33.
- 179 Fertilitetsbevarende tilbud. I: Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft [nettdokument]. IS-2760. 11. utg. Oslo: Helsedirektoratet [oppdatert 1. mars 2019; lest 1. april 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/brystkreft/fertilitetsbevarende-tilbud>
- 180 Johansen MS, Tanbo TG, Oldereid NB. Fertilitet etter kryopreservering av ovarialvev ved kreftbehandling. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2018;138(11).

- 181 Oldereid NB, Bjørge L, Reigstad MM, Johansen MS. Fertilitetsbevarende tiltak hos kvinner med kreft. I: Veiledere i gynekologi 2015. [s.l.]: Norsk Gynekologisk forening; 2015. Tilgjengelig fra: <https://www.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/norsk-gynekologisk-forening/veiledere/veiledere-i-gynekologi-2015/>
- 182 Cobo A, García-Velasco J, Domingo J, Pellicer A, Remohí J. Elective and Onco-fertility preservation: factors related to IVF outcomes. *Hum Reprod* 2018;33(12):2222–31.
- 183 Nasjonal behandlingstjeneste for fertilitetsbevarende behandling med autologt ovarialvev [nettside]. Oslo: Oslo universitetssykehus [oppdatert 28. juni 2018; lest 1. april 2020]. Tilgjengelig fra: <https://oslo-universitetssykehus.no/fag-og-forskning/nasjonale-og-regionale-tjenester/nasjonal-behandlingstjeneste-for-fertilitetsbevarende-behandling-med-autologt-ovarialvev>
- 184 Marin L, Bedoschi G, Kawahara T, Oktay KH. History, Evolution and Current State of Ovarian Tissue Auto-Transplantation with Cryopreserved Tissue: a Successful Translational Research Journey from 1999 to 2020. *Reprod Sci* 2020;Jan 6 [Epub ahead of print]
- 185 Sammen mot kreft: nasjonal kreftstrategi 2013–2017. Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 2013. Tilgjengelig fra: https://www.regjeringen.no/contentassets/07cd14ff763444a3997de1570b85fad1/kreftstrategien_2013.pdf

