

HÖG ÖVER- LEVNAD EFTER BARNCANCER, IBLAND TILL HÖGT PRIS

För att komma till rätta med följderna efter behandling för cancer i barn- och ungdomsåren behövs långsiktig uppföljning av överlevarnas livskvalitet och sena komplikationer liksom nya behandlingsstrategier.



LARS HJORTH, med dr, överläkare, barn- och ungdomsmedicinska kliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund
lars.hjorth@skane.se

JOHAN ARVIDSON, med dr, överläkare, barn- och ungdomsmedicinska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

MIKAEL BEHRENDTZ, överläkare, barn- och ungdomsmedicinska kliniken, Universitetssjukhuset i Linköping

STANISLAW GARWICZ, professor emeritus, barn- och ungdomsmedicinska kliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund

MARIANNE JARFELT, med dr, överläkare, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, Göteborg

BIRGITTA LANNERING, professor, överläkare, Drottning Silvias

barn- och ungdoms-
sjukhus, Göteborg

ULLA MARTINSSON, med dr, överläkare, onkologiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

BEATRICE MELIN, docent, överläkare, institutionen för strålningsvetenskaper, Umeå universitet

CECILIA PETERSEN, med dr, specialistläkare, Astrid Lindgrens barnsjukhus, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

PER-ERIK SANDSTRÖM, med dr, överläkare, barn- och ungdomsmedicinska kliniken, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

STEFAN SÖDERHÄLL, med dr, överläkare, Astrid Lindgrens barnsjukhus, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm; samtliga medlemmar i SALUB

De senaste 40 åren har vi sett en dramatisk förbättring av behandlingsresultaten vid cancer hos barn och ungdomar. Cancer hos barn är sällsynt: för varje barn som årligen får cancer i Sverige (ungefär 300) får mer än 100 vuxna (50 000 per år) en cancerdiagnos. Den åldersstandardiserade incidensen för barncancer är 140 fall per miljon barn i åldern 0–14 år [1, 2]. I Norden ser vi nu att 80 procent av patienterna lever fem år efter diagnos, något som beskrivits som »gold standard« i litteraturen [3]. Överlevnaden varierar dock kraftigt mellan olika diagnoser, och den är också avhängig av sjukdomsutbredningen inom samma diagnos.

De senaste 15 åren har vi tyvärr också sett en avplaning i behandlingsresultaten för flera diagnosgrupper, och nya be-

»De senaste 15 åren har vi tyvärr också sett en avplaning i behandlingsresultaten för flera diagnosgrupper ...«

handlingsmodaliteter kommer att krävas för att lyfta resultaten förbi denna synbara stagnation (Figur 1 och 2). Vi räknar i dag med att 1 person av 700 i åldern 25–35 år är före detta barncancerpatient. I Europa uppskattas antalet överlevare efter cancer i barn- och ungdomsåren ligga någonstans mellan 300 000 och 500 000 individer och i Sverige mellan 6 000 och 7 000. Till skillnad från överlevare efter cancer hos vuxna, många diagnostiserade efter 60 års ålder, har överlevare efter barncancer hela sitt vuxna liv framför sig.

»Bot till rimligt pris«

Behandlingsstrategin har successivt flyttat fokus från »bot till varje pris« till »bot till rimligt pris«, där målet är att bota patienten med minimal risk för sena komplikationer efter både sjukdomen och behandlingen. Priset som man kan behöva betala som överlevare kan ibland vara högt. Studier från Nordamerika och Holland har visat att 60–70 procent av överlevarna har åtminstone en sen komplikation efter sjukdom och behandling och att 30 procent har en allvarlig eller rent av livshotande sen komplikation [4, 5]. Dessutom ökar andelen sena komplikationer med uppföljningens längd utan att man ännu sett en platå i incidensökningen.

Vid hjärntumör eller strålbehandling som en del i behandlingen är patienten extra utsatt, men även vid andra sjukdomar kan patienterna drabbas. Inte minst de som behandlats med stamcellstransplantation kräver livslång uppföljning.

I en studie från Göteborg undersöktes unga vuxna som haft akut lymfatisk leukemi (ALL) i tidig barndom avseende tillväxthormoninsöndring och hjärtmuskeldysfunktion [6, 7]. Man fann att 50 procent av de patienter som fått låg dos strålbehandling mot CNS hade låg insöndring av tillväxthormon som vuxna, trots att de inte visade några tecken på detta under barndom och pubertet. Den låga insöndringen av tillväxthormon var relaterad till metabola riskfaktorer. Likaledes fann man att hälften av patienterna som fått behandling med relativt låga doser antracyklin visade tecken på nedsatt vänsterkammarmfunktion vid maximalt arbete mätt med stress-ekokardiografi.

I en studie från Lund kunde man knyta brist på tillväxthor-

■ sammanfat tat

I dag lever 80 procent av patienterna med cancer i barn- och ungdomsåren fem år efter diagnos.

Ungefär 6 000–7 000 individer i Sverige är före detta barncancerpatienter.

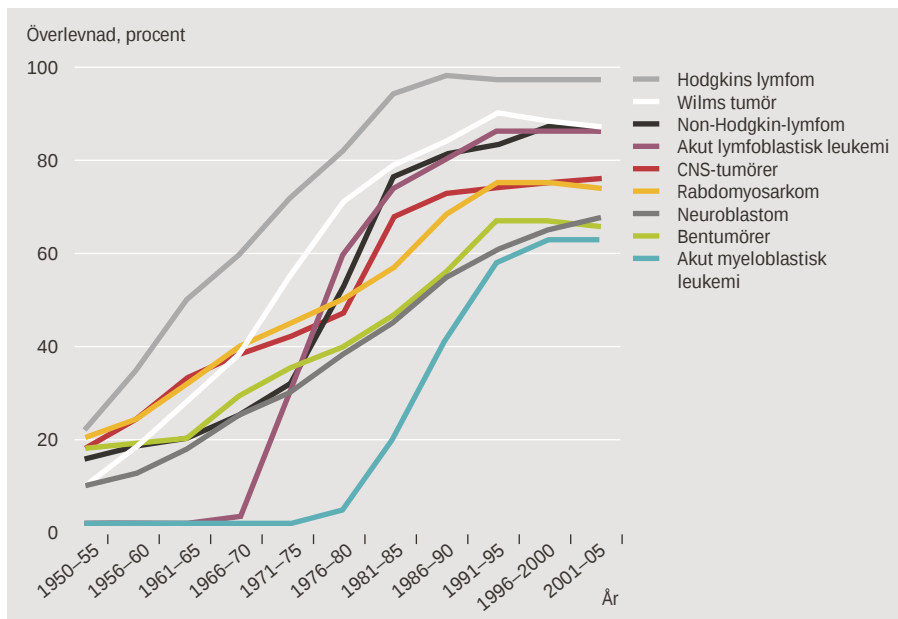
Sena komplikationer till sjukdom och behandling ses hos 60–70 procent av överlevarna.

Extra utsatta är de med hjärntumör, de som strålbehandlats och vissa grupper som stamcellstransplanterats.

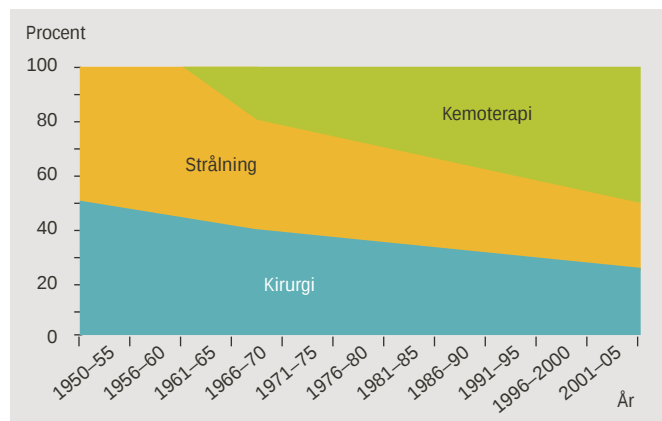
Inte alla som behandlats för cancer i barn- och ungdomsåren drabbas av sena komplikationer.

En kohortstudie bestående av alla i Norden som under 20 års ålder insjuknade i cancer (n ≈ 55 000) åren 1943–2008 har påbörjats 2010.

Riktlinjer för uppföljning efter barncancer baserat på given behandling har tagits fram av Svenska arbetsgruppen för långtidsuppföljning efter barncancer (SALUB).



Figur 1. Överlevnaden i barncancer 1950–2005 för nio diagnosgrupper (data från Svenska barncancerregistret).



Figur 2. Fördelningen av cancerbehandling 1950–2005 (data från Svenska barncancerregistret).

mon till ökad risk för kardiovaskulär sjukdom hos vuxna före detta ALL-patienter som fått både kemoterapi och strålbehandling [8]. Samma forskargrupp fann att vuxna före detta ALL-patienter med tillväxthormonbrist skattade sin livskvalitet som normal, men objektivt fann man nedsatt neuropsykologisk förmåga 20 år efter bestrålning av CNS [9].

Ett annat livslångt problem som överlevare av barncancer drabbas av är ökad risk för utveckling av en ny cancersjukdom, enligt en färsk registerstudie från de nordiska länderna [10].

Hälsobörda för individen och samhället

De kroniska hälsoproblemen är en börda inte bara för individen och dennes familj utan också för sjukvården och samhället. Därför är det av stor vikt att individerna får information om möjliga biverkningar för att de tidigt ska kunna anpassa sin livsstil och upptäcka eventuella sena komplikationer för att med rätt omhändertagande förbättra sin hälsa och livskvalitet och också för att på bästa sätt utnyttja hälso- och sjukvårdens resurser. Jämfört med befolkningen i övrigt har

överlevare efter barncancer ökad sen dödlighet, räknat som död mer än fem år efter diagnos, som initialt beror på sjukdomen i sig men som efter 15–20 år mer går över i att bero på behandlingskomplikationer från bla hjärta-kärl och lungor eller en ny cancersjukdom [11].

Risken för andra sjukdomar

Bland viktiga frågor att besvara finns de som gäller huruvida överlevare efter barncancer löper större risk att drabbas av vanliga ålderssjukdomar som ökar exponentiellt i befolkningen efter 40 års ålder eller om dessa sjukdomar kommer tidigare hos överlevarna. Denna osäkerhet och oro är befogad eftersom cancerbehandlingen ägde rum när individens kropp och organ var under utveckling och i många avseenden ännu omogna. Studier har visat ökad risk för hjärt-kärlsjukdom, särskilt när det finns nära släktingar med hjärt-kärlsjukdom. Prospektiva studier pågår för att monitorera övriga

riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom, såsom lipider och blodtryck [12].

Vi vet exempelvis att risken för prematur menopaus är större hos vissa kvinnliga överlevare än hos befolkningen i övrigt, vilket leder till ett snävtare fertilt fönster, något som dessa kvinnor måste vara medvetna om [13]. Nyligen visade en svensk studie att hypogonadism, som potentiellt kan förebyggas, är vanligare hos manliga före detta barncancerpatienter än hos friska kontroller [14]. Nya data angående antracyklin- och strålbehandling visar också att det inte finns någon säker lägre nivå för vare sig kumulativ antracyklindos eller strålbehandling [15]. I Europa finns dock goda möjligheter att belysa dessa frågor då vi har cancerregister som sträcker sig bakåt till 1940-talet som längst (1958 i Sverige).

Kunskap om sena komplikationer

Mycket av den kunskap som i dag finns avseende sena komplikationer efter cancer i barn- och ungdomsåren härrör från en nordamerikansk (Childhood cancer survivor study, CCSS, <<http://ccss.stjude.org/>>) och en brittisk kohortstudie (British childhood cancer survivor study, BCCSS, <http://www.haps.bham.ac.uk/publichealth/ccss/bccss_objectives.shtml>).

Den nordamerikanska studien har via frågeformulär samlat in data från ca 14 000 individer diagnostiserade åren 1970–1986 vid 25 olika institutioner omfattande de flesta men inte alla cancerdiagnoser. Som kontroller finns ca 5 000 syskon. Den brittiska studien är något större och omfattar en längre tidsperiod, men principen för den insamlade informationen och den resulterande forskningen är likartad i båda studierna.

Glädjande nog har Norden, via strategiska forskningsmedel från Danmark, nyligen kunnat starta en studie, Nordic childhood cancer study (NCCS), numera Adult life after childhood

»När överlevarna lämnar barnklinikerna kommer problemen med överföring till vuxenmedicinska kliniker allt mer i dagen.«

cancer in Scandinavia (ALICCS), som på fem års sikt kommer att bidra med unika data från en kohort bestående av alla i Norden som under 20 års ålder åren 1943–2008 insjuknade i cancer (n ≈ 55 000).

I studiens första del kommer kohorten att jämföras med en kontrollgrupp som inte diagnostiserats för barncancer (n ≈ 275 000) avseende förekomst av sjukdomar som hjärt-lungsjukdomar, infertilitet, sjukdomar/missbildningar hos deras avkomma, endokrina sjukdomar, sekundära cancersjukdomar, psykosociala seneffekter och död. Allt detta möjliggörs av de möjligheter till länkning av data från olika register som finns i Norden. I studiens andra del kommer olika behandlings påverkan på dessa sena komplikationer att studeras i flera fall-kontrollstudier.

Uppföljningsgrupper i Sverige och Europa

År 2001 bildades Svenska arbetsgruppen för långtidsuppföljning efter barncancer (SALUB) inom ramen för sektionen för pediatrik hematologi och onkologi (PHO-sektionen) inom Barnläkarföreningen på initiativ av professor Stanislaw Garwicz i Lund. I gruppen finns representanter för alla sex barncancercentra i landet samt för PHO-sektionens olika arbetsgrupper. År 2007 hölls i Lund det första europeiska mötet avseende sena komplikationer efter barncancer, European Symposium on Late Complications after Childhood Cancer (ESLCCC 2007). Mötet återkommer vart annat år och hölls 2009 i Edinburgh, Skottland (<http://www.eslccc2009.com/>).

På det europeiska planet bildades år 2008 Pan-European Network for Care of Survivors after Childhood and Adolescent Cancer (PanCare), vars mål är att på sikt tillförsäkra varje europeisk överlevare efter barn- och ungdomscancer samma optimala långtidsuppföljning oavsett var man bor (<http://www.PanCare.eu>). PanCare har nu mer än 140 medlemmar från 25 europeiska länder och Kanada. Ett konsortium utgående från PanCare har i april 2010 framgångsrikt sökt medel i EU:s 7:e ramprogram under ämnet »Predicting long-term side effects to cancer therapy«. Konsortiet PanCareSurFup förväntas starta sitt arbete februari 2011.

Skillnader i överlevnad och uppföljning

Inom Europa finns stora skillnader både i överlevnad och i hur långtidsuppföljningen efter cancer i barn- och ungdomsåren går till. Även inom länderna ses ibland stora skillnader i hur långtidsuppföljningen är organiserad. En nyligen utförd undersökning av PanCare visade att 3 av 26 länder inte hade någon särskild uppföljningsklinik. Inom vissa länder slutade uppföljningen efter fem år. Hinder för uppföljningen angavs vara avstånd till kliniken, okunskap hos både patienten och klinikerna samt brist på lokaler och pengar.

När överlevarna lämnar barnklinikerna kommer problemen med överföring till vuxenmedicinska kliniker allt mer i dagen. En annan PanCare-undersökning visade att 42 procent av vårdgivarna inte hade någon form av överföringsprogram. Många gånger är det barnonkologerna som följer patienterna långt upp i åldrarna. Inte alla, men några, överlevare behöver denna intensiva uppföljning. Speciellt utsatta är, som nämnts, de som haft hjärntumörer och de som genomgått strålbehandling som del i sin behandling, där de som stam-

»Ett observandum för framtiden är att det rör sig om sällsynta sjukdomar, och det finns många nya läkemedel och idéer men få patienter.«

fakta 1

Länkar till uppföljningsrekommendationer och uppföljda kohorter

<<http://www.sign.ac.uk/pdf/sign76.pdf>> (rekommendationer från SIGN)
<<http://www.cclg.org.uk/researchandtreatment/content.php?3id=29&2id=19>> (rekommendationer från CCLG)
<<http://www.survivorshipguidelines.org>> (rekommendationer från COG)
<<http://www.blf.net/onko/page6/page14/files/SALUB2008v466.pdf>> (rekommendationer från SALUB)
<<http://ccss.stjude.org/>> (CCSS:s webbplats)
<http://www.haps.bham.ac.uk/publichealth/ccss/bccss_objectives.shtml> (BCCSS webbplats)

cellstransplanterats utgör en viktig grupp om de fått helkroppsbestrålning.

»Överlevarpass«

För att göra det möjligt för långtidsöverlevarna att själva ta ansvar för sitt liv och därmed för uppföljningen efter sin cancer talas det internationellt om begreppet »empowerment«, dvs makten att bestämma själv. För att detta ska vara möjligt krävs att sjukvården tillhandahåller nödvändig kunskap för att de ska kunna fatta ett någorlunda överlagt beslut om hur de vill bli omhändertagna och vilka möjligheter som finns.

I Sverige har SALUB tagit fram ett dokument, »Sammanfattning av cancerbehandling«, som det är tänkt att varje överlevare som lämnar barnsjukvården ska få. I dokumentet står vilken diagnos det gäller, vilken behandling som givits (cytostatikabehandling, kirurgi eller strålbehandling) och vilken uppföljning som är rimlig med tanke på den givna behandlingen.

Internationellt talas det om olika slags »survivor passports«, som på ungefär samma sätt ska innehålla relevanta upplysningar för både individen och den eventuella sjukvårdsinstans han eller hon söker sig till. Med dagens rörliga och globaliserade samhälle är det också rimligt att denna information finns hos individen själv och kan tas med vart individen än reser och var än individen bor. Internetbaserade system finns på flera håll, bl a Late Effects Assessment Programme (LEAP) i Nya Zeeland.

Uppföljningens organisation i Sverige

Utöver att bemyndiga överlevarna att själva ta ansvar för sin uppföljning och sina eventuella hälsoproblem behövs också en organisation inom sjukvården där denna uppföljning kan äga rum. Hur organisationen slutligen ska se ut i olika delar av vårt land är ännu oklart, men det är sannolikt att specifika modeller kan passa olika bra beroende på lokala förutsättningar och tidigare erfarenhet. En sådan organisation skulle kunna fungera som ett regionalt kunskapscentrum för utveckling och forskning och engagera barn- och vuxenonkologer, distriktsläkare, internmedicinare etc.

Det är viktigt att den information som kommer fram vid en sådan enhet återförs till dem med störst intresse för denna information, nämligen de som konstruerar nya behandlingsprotokoll och utvärderar de gamla, så att informationen inte går till spillo.

Uppföljning efter barncancer

För att tydligare visa vilka grupper av långtidsöverlevare som kräver mer intensiv uppföljning tog SALUB 2007 fram en

samling riktlinjer, och internationellt finns riktlinjer från Children's Oncology Group i Nordamerika, Children's Cancer and Leukemia Group i Storbritannien och SIGN Guidelines i Skottland (Fakta 1). Med de svenska riktlinjerna kan det individuella omhändertagandet förbättras samtidigt som hälso- och sjukvårdens resurser används på ett så klokt och effektivt sätt som möjligt.

Barncancerfonden och barncancerföreningarna

I Sverige är Barncancerfonden sedan den bildades 1982 den stora bidragsgivaren till forskning kring barncancer liksom till information och utbildning (<http://www.barncancerfonden.se>). I samarbete med SALUB tog Barncancerfonden för några år sedan fram två informationsskrifter, »Sena komplikationer efter sjukdom och behandling» och »Kognitiva och psykosociala sena komplikationer». På det lokala planet har landets sex barncancerföreningar på olika sätt genom åren stöttat barnen, deras familjer samt inblandad personal.

Medaljens framsida

Inte alla överlevare efter barncancer har långsiktiga besvär av sin sjukdom eller behandling. Det finns flera bevis på att god anpassningsförmåga och motståndskraft tvärtom har gjort vissa individer starkare och mer insiktsfulla [16, 17].

Framtiden

För att ytterligare förbättra behandlingsresultaten för barn med cancer krävs nya strategier, såsom målinriktad behandling med små molekyler eller monoklonala antikroppar eller användning av olika immunologiska behandlingsmekanismer. Troligtvis kommer det att krävas en kombination av nya och gamla behandlingsmodaliteter för att nå bästa resultat gällande överlevnad, och parallellt med detta måste en prospektiv uppföljning av eventuella sena komplikationer och livskvalitet göras. Ett observandum för framtiden är att det rör sig om sällsynta sjukdomar, och det finns många nya läkemedel och idéer men få patienter. Således krävs fortsatt ett samarbete både nationellt och internationellt för att snabbast möjligt nå pålitliga resultat.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P, Berrino F, Coebergh JW, Lacour B, et al. Geographical

patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCIS

project): an epidemiological study. *Lancet*. 2004;364(9451):2097-105.

2. Kaatsch P, Steliarova-Foucher E, Crocetti E, Magnani C, Spix C, Zambon P. Time trends of cancer incidence in European children (1978-1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer*. 2006;42(13):961-71.
3. Gatta G, Zigon G, Capocaccia R, Coebergh JW, Desandes E, Kaatsch P, et al. Survival of European children and young adults with cancer diagnosed 1995-2002. *Eur J Cancer*. 2009;45(6):992-1005.
4. 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.
5. Geenen MM, Cardous-Ubbink MC, Kremer LCM, Van den Bos C, Van der Pal HJH, Heinen RC, et al. Medical assessment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer. *JAMA*. 2007;297(24):2705-15.
6. Jarfelt M, Bjarnason R, Lannering B. Young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: spontaneous GH secretion in relation to CNS radiation. *Pediatr Blood Cancer*. 2004;42(7):582-8.
7. Jarfelt M, Kujacic V, Holmgren D, Bjarnason R, Lannering B. Exercise echocardiography reveals subclinical cardiac dysfunction in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;49(6):835-40.
8. Link K, Moëll C, Garwicz S, Cavallin-Ståhl E, Björk J, Thilén U, et al. Growth hormone deficiency predicts cardiovascular risk in young adults treated for acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(10):5003-12.
9. Link K, Moëll C, Österberg K, Persson R, Ørbaek P, Garwicz S, et al. Adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia with GH deficiency have normal self-rated quality of life but impaired neuropsychological performance 20 years after cranial irradiation. *Clin Endocrinol*. 2006;65:617-25.
10. Olsen JH, Möller T, Anderson H, Langmark F, Sankila R, Tryggvadóttir L, et al. Lifelong cancer incidence in 47,697 patients treated for childhood cancer in the Nordic countries. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101:806-13.
11. Möller TR, Garwicz S, Barlow L, Falck Winther J, Glatte E, Olafsdóttir G, et al. Decreasing late mortality among five-year survivors of cancer in childhood and adolescence: a population-based study in the Nordic countries. *J Clin Oncol*. 2001;19(13):3173-81.
12. Andersson A, Näslund U, Tavelin B, Enblad G, Gustavsson A, Malmér B, et al. Long-term risk of cardiovascular disease in Hodgkin lymphoma survivors - retrospective cohort analyses and a concept for prospective intervention. *Int J Cancer*. 2009;124(8):1914-17.
13. Green DM, Sklar CA, Boice JD Jr, Mulvihill JJ, Whitton JA, Stovall M, et al. Ovarian failure and reproductive outcomes after childhood cancer treatment: results from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol*. 2009;27(14):2374-81.
14. Romerius P, Ståhl O, Moëll C, Relander T, Cavallin-Ståhl E, Wiebe T, et al. Hypogonadism risk in men treated for childhood cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(11):4180-6.
15. Tukenova M, Guibout C, Oberlin O, Doyon F, Mousannif A, Haddy N, et al. Role of cancer treatment in long-term overall and cardiovascular mortality after childhood cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:1308-15.
16. Phipps S. Adaptive style in children with cancer: implications for positive psychology approach. *J Pediatr Psychol*. 2007;32(9):1055-66.
17. Sundberg KK, Lampic C, Björk O, Arvidson J, Wettergren L, et al. Positive and negative consequences of childhood cancer influencing the lives of young adults. *Eur J Oncol Nurs*. 2009;13(3):164-70.

Inget login eller lösenord

Nu kan du söka fritt i Sveriges mest kompletta medicinska kunskapsbank med över 40 000 artiklar
<http://ltarkiv.lakartidningen.se/>

Utmanande
saklig

Läkartidningen