



SUNDHEDSSTYRELSEN

# Vidensopsamling på senfølger efter kræft hos voksne



2017

# Vidensopsamling på senfølger efter kræft hos voksne

© Sundhedsstyrelsen, 2017.

Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Sundhedsstyrelsen  
Islands Brygge 67  
2300 København S

[www.sst.dk](http://www.sst.dk)

## Udarbejdet for Sundhedsstyrelsen af følgende:

Fra Afdelingen for Livet efter Kræft, Center for Kræftforskning, Kræftens Bekæmpelse;  
Postdoc, MSc, ph.d. Trille Kjær  
Projektkoordinator, sygeplejerske Randi Karlsen  
Overlæge, ph.d. Susanne Dalton  
Studentermød hjælp Anne Katrine Levinsen  
Professor, overlæge, dr.med. ph.d. Christoffer Johansen

Fra Afdelingen for Statistik og Farmakoepidemiologi, Center for Kræftforskning, Kræftens Bekæmpelse;  
Chefstatistiker Klaus Kaae Andersen

Fra Onkologisk klinik, Rigshospitalet, Københavns Universitet;  
Professor, overlæge, dr.med. ph.d. Christoffer Johansen

**Version:** 1,2

**Versionsdato:** 04.10.2017

**Format:** pdf

Udgivet af Sundhedsstyrelsen, oktober 2017.

**Elektronisk ISBN:** 978-87-7104-919-0

## Forord

I Sundhedsstyrelsens faglige oplæg til Kræftplan IV ”Styrket indsats på kræftområdet”(2016), beskrives et særligt behov for udvikling af rehabiliteringsindsatser rettet mod patienter med senfølger til kræftsygdom. Andelen af mennesker med kræft, som overlever en kræftsygdom, er steget og flere lever derfor med senfølger af kræftsygdommen eller fra behandlingen heraf. Derfor er der behov for øget fokus på håndtering af senfølger, som en del af rehabiliteringen.

I regeringens udspil ”Patienternes Kræftplan- Kræftplan IV” (2016) er der fokus på at skabe samlet viden om senfølger og i udmøntningsaftalen for Kræftplan IV er der afsat midler til et løft i den generelle rehabilitering og senfølgeindsats for kræftpatienter i kommunerne. For at skabe et fundament af viden for udvikling af senfølgeindsatsen har Sundhedsstyrelsen fået udarbejdet nærværende rapport. Rapporten er udarbejdet i foråret 2017 for Sundhedsstyrelsen og har forinden udgivelse været i høring hos 4 relevante fagpersoner, hvorefter den er drøftet i Sundhedsstyrelsen Udvalg for Kræft.

Rapporten skal danne afsæt for, at parterne kan drøfte, hvordan midlerne til senfølgeindsatsen skal anvendes og. rapporten vil ligeledes blive anvendt som et led i, at Sundhedsstyrelsen reviderer ”Forløbsprogram for rehabilitering og palliation i forbindelse med kræft” (Sundhedsstyrelsen, 2012) og udvalgte pakkeforløb for kræft. Revidering af førnævnte vil bidrage til klare faglige anbefalinger for rehabiliterings- og senfølgeindsatsen på kræftområdet.

Med venlig hilsen



Janet M. Samuel  
Enhedschef, Planlægning

# Indhold

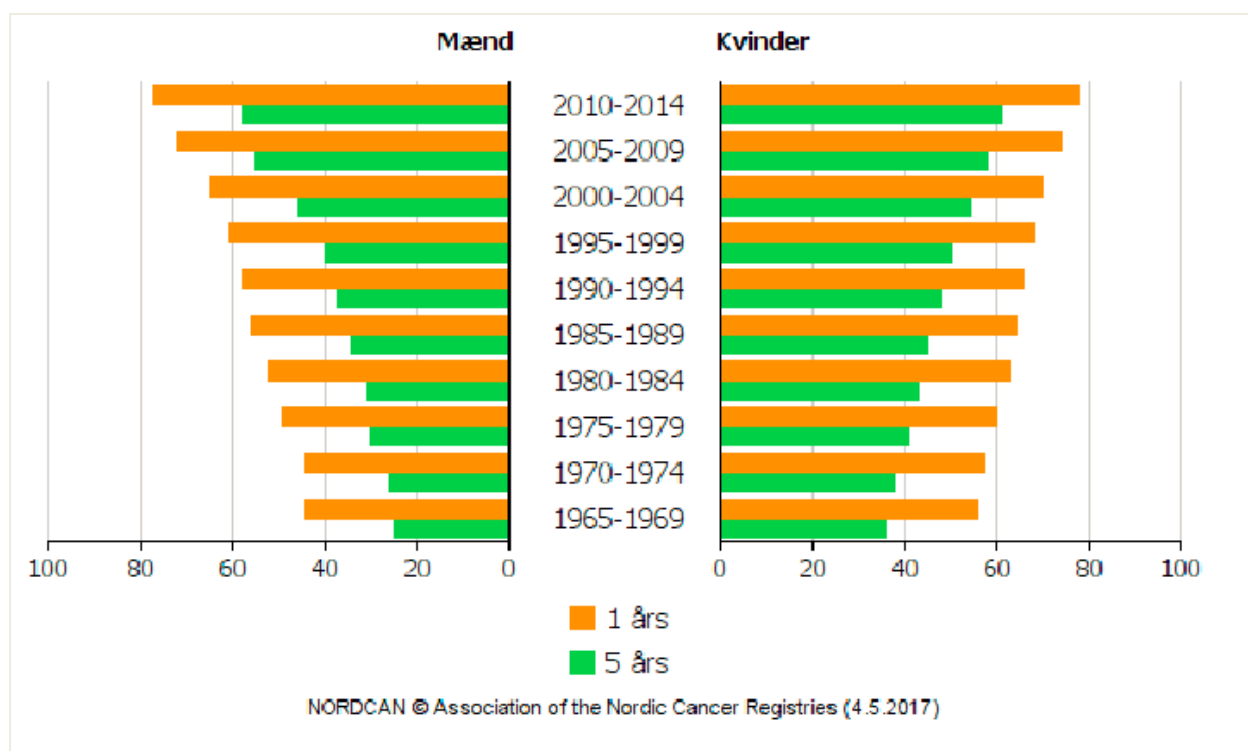
<b>1</b>	<b>Indledning</b>	<b>6</b>
<b>2</b>	<b>Sammenfattende om vidensopsamlingen</b>	<b>10</b>
<b>3</b>	<b>Definition af senfølger efter kræft</b>	<b>11</b>
<b>4</b>	<b>Metodebeskrivelse</b>	<b>14</b>
4.1	Litteratursøgning	14
4.1.1	Afgrænsning	14
4.1.2	Resultatet af søgningen	15
4.1.3	Vurdering af kvaliteten af de inkluderede publikationer	15
4.2	Statistik	21
<b>5</b>	<b>Karakteristik af danske kræftoverlevende</b>	<b>21</b>
<b>6</b>	<b>Behandlingspecifikke senfølger. Forskellige kræftbehandlinger og efterfølgende skader på vævet</b>	<b>30</b>
6.1	Kirurgi	30
6.2	Stråleterapi	31
6.3	Kemoterapi og endokrin terapi	32
6.3.1	Kemoterapi	32
6.3.2	Endokrin terapi	32
<b>7</b>	<b>Videns opsamling på senfølger efter kræft hos voksne - litteratur review</b>	<b>34</b>
7.1	Ny primær kræftsygdom	35
7.2	Påvirkning af hjernen og nervesystemet	36
7.2.1	Neuropati	36
7.2.2	Kognitiv dysfunktion	37
7.3	Påvirkning af øjne og ører	38
7.4	Problemer med mund, tænder og hals	39
7.5	Kardiovaskulære problemer	39
7.6	Pulmonale problemer	41
7.7	Endokrin påvirkning	42
7.7.1	Dysfunktion af hypothalamus, hypofyse og skjoldbruskkirtel	42
7.7.2	Dysfunktion af gonader	43
7.7.3	Behandlingsinduceret menopause	44

7.8	Problemer med lymfesystemet (lymfødem)	44
7.9	Problemer med mave-tarm kanalen	45
7.10	Muskel, led og skeletproblemer	47
7.10.1	Muskler og led	47
7.10.2	Skelet	48
7.10.3	Osteoradionekrose	48
7.11	Problemer med nyre og urinveje	49
<b>8</b>	<b>Universelle kroniske senfølger</b>	<b>50</b>
8.1	Psykologisk påvirkning	50
8.1.1	Distress	50
8.1.2	Angst og depression	51
8.1.3	Angst for tilbagefald	51
8.1.4	Kræft-relateret post traumatisk stress syndrom (PTSD)	52
8.2	Psykosocial påvirkning	52
8.2.1	Arbejdsmarkedstilknytning og økonomiske forhold	52
8.2.2	Sociale relationer	53
8.2.3	Seksuel dysfunktion	53
8.2.4	Body image	55
8.2.5	Kræftrelateret træthed (fatigue)	56
8.2.6	Søvnproblemer	57
8.2.7	Smerter	58
<b>9</b>	<b>Konstitutionelle problemer</b>	<b>58</b>
9.1	Accelereret aldring	58
9.2	Metaboliske forandringer	59
<b>10</b>	<b>Det videre perspektiv</b>	<b>60</b>
<b>11</b>	<b>Litteraturliste</b>	<b>62</b>
<b>12</b>	<b>Bilag</b>	<b>80</b>

# 1 Indledning

På grund af store fremskridt i kræftbehandlinger er overlevelsen for kræftpatienter forbedret signifikant over de sidste 5 årtier (Figur 1). Patienter, der diagnosticeres med kræftsygdomme, som tidligere var fatale (f.eks. testikelkræft, Hodgkin lymfom, akut leukæmi hos børn), kan nu rutinemæssigt helbredes. Som et resultat af den adjuverende behandling er patienter med andre hyppigere forekomne kræfttyper (f.eks. bryst- og prostatakræft) også begunstiget med bedre og længere sygdomsfri overlevelse. Selv meget syge patienter kan leve med kræft, der er kontrolleret i længere perioder, selvom de ikke kan helbredes.

Figur 1. Alders-standardiseret relativ 1 – og 5-års overlevelse 1965 – 2014, fordelt på køn



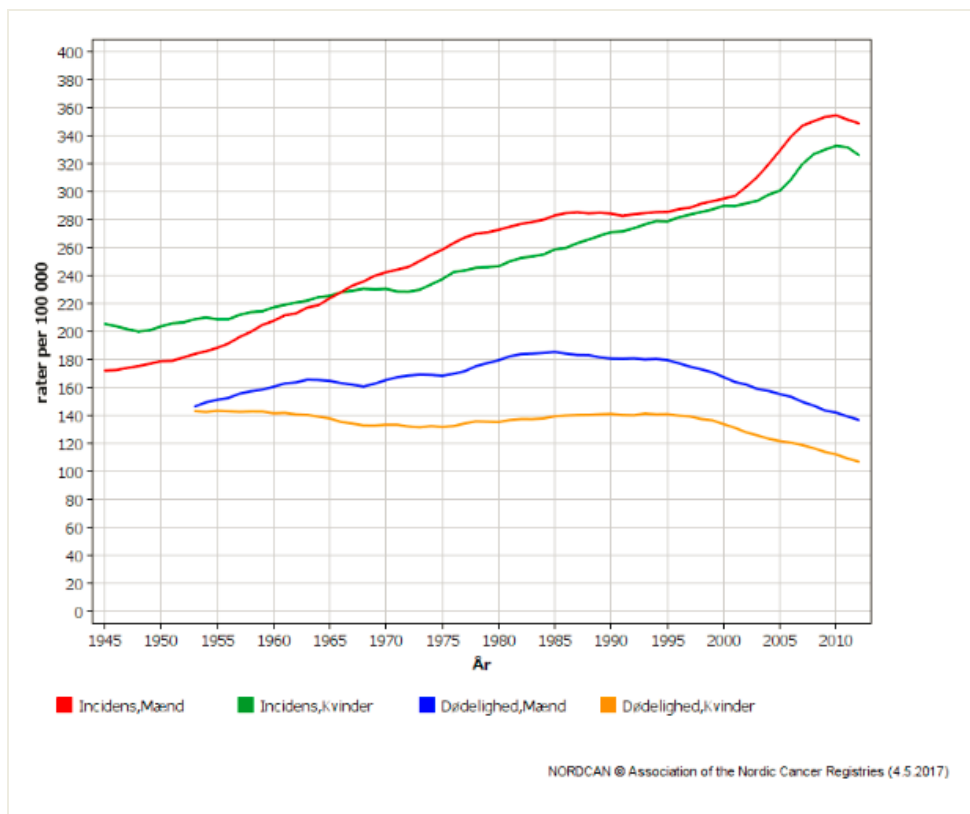
Samtidig med den faldende dødelighed er forekomsten af nye kræfttilfælde stigende (figur 2), hvilket gør, at hele populationen af danske kræftpatienter er stigende (Figur 3).

Omkring 60 % af ny diagnosticerede kræftpatienter kan forvente at overleve mere end 5 år efter diagnosen. Dette tal afspejler de næsten 300.000 kræftoverleverede, der er i Danmark i dag.

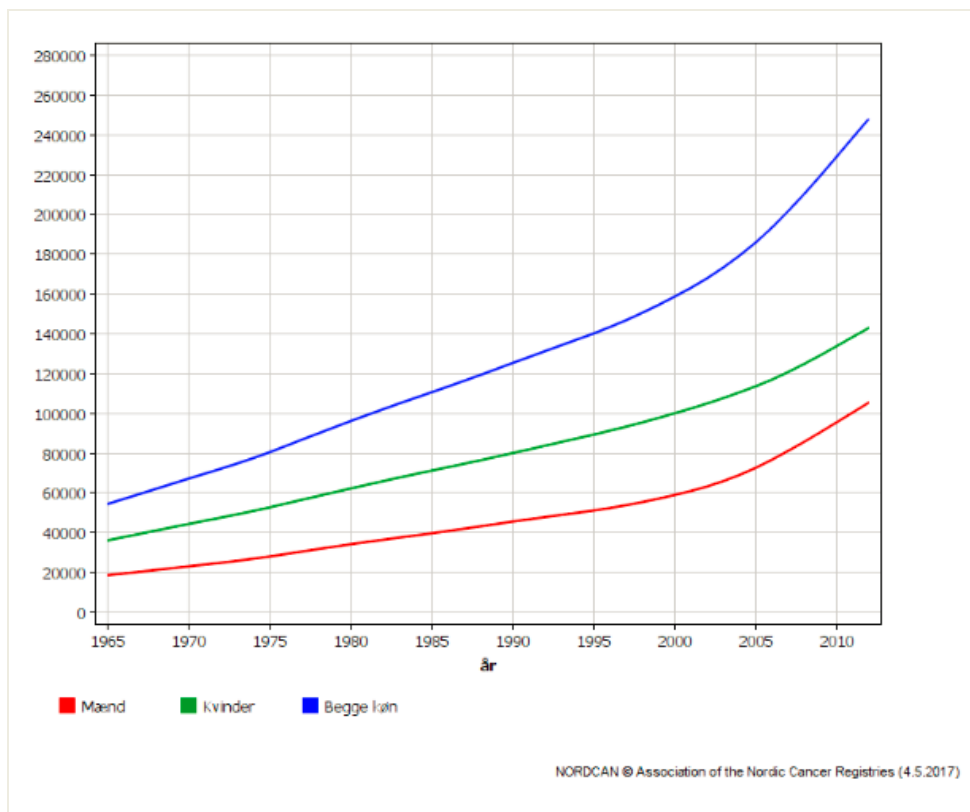
For nogle kræftoverleverede er konsekvenserne af kræft og kræftbehandling minimale. Disse patienter kan vende tilbage til deres normale liv, efter behandlingen er overstået.

Majoriteten af kræftoverleverede rapporterer faktisk, at de er ved godt helbred og har god eller meget god livskvalitet uden kræft-relaterede symptomer<sup>1-8</sup>. Men for nogle kræftpatienter har den forbedrede behandling og den længere overlevelse sin pris. Mange behandlingsrelaterede fysiske og psykosociale effekter af kræften og kræftbehandlingen udvikler sig først i årene efter behandlingen<sup>9</sup>.

Figur 2. Forekomst af nye kræfttilfælde og dødelighed i Danmark. Alle kræftformer fordelt på køn, 1945 - 2010



Figur 3. Antal kræftoverlevende i Danmark 1965 – 2010, fordelt på køn



Samtidig bliver befolkningen som helhed ældre. Da kræft hovedsagelig er en sygdom, der rammer ældre personer, er majoriteten af de danske kræftoverlevende ældre end 65 år. En kræftoverlever kan derfor have følgeskab af aldersrelaterede følgesygdomme (komorbiditet), som kan komplicere både behandlingen og forløbet efter behandlingen. Det er velkendt, at personer med komorbide sygdomme har ringere prognose end patienter, der starter kræftbehandling uden at være tynget af andre sygdomme 10.

Nogle sene følger opstår allerede under behandlingen og vedvarer. Andre ses først måneder eller år efter behandlingen. Problemerne kan rangere fra milde til svære, andre kan være invaliderende og endda livstruende. Nogle problemer er temporale eller forbedres over tid, mens andre problemer er progressive og/eller permanente. Flere samtidige senfølger kan optræde i grupper, hvor de er indbyrdes relateret til hinanden og forstærker hinandens effekt (symptom clustre). F.eks. består et velkendt symptom cluster af smerte, kræftrelateret træthed (fatigue), søvnproblemer og depression, som tilsammen kan have signifikant indflydelse på patientens funktionelle status og overordnede livskvalitet 11.

Det skønnes, at mindst 50 % af kræftoverlevende oplever en eller anden senfølge af behandlingen. De mest almindelige problemer hos kræftoverlevende er depression, smerter og fatigue. Men der er dog mange andre senfølger, som også rapporteres hos et større antal overlevende. De eksakte forekomster (prævalenser) af de forskellige senfølger er meget svære at kvantificere, fordi kun ganske få videnskabelige undersøgelser har undersøgt det i longitudinelt design, hvor man sammenligner patienter med og uden kræft for at være i stand til at differentiere mellem effekten af kræft og kræftbehandling og effekten af den normale aldring. Generelt mener man, at prævalensen af senfølger hos kræftoverlevende er stigende over tid, sandsynligvis fordi kræftbehandlingerne er blevet mere komplekse og intense med kombinationer af kirurgi, stråleterapi, kemoterapi, endokrin terapi, immunterapi, og targeteret biologisk behandling styret af individuelle genetiske karakteristika 1.

En effektiv håndtering af de fysiske og psykosociale helbredsproblemer hos kræftoverlevende, samt forebyggelse af sene følger af behandlingen, vil medvirke til at forbedre livet for kræftoverlevende. I første omgang er det dog nødvendigt at kortlægge, hvilke problemer kræftpatienter oplever, problemernes omfang og de konsekvenser problemerne har på længere sigt, hvis vi skal gøre os håb om at håndtere senfølgerne effektivt og hjælpe patienterne til at forbedre livskvaliteten.

Denne rapport har fokus på forekomst af senfølger efter kræft og kræftbehandling. Ved hjælp af analyser foretaget på populationsbaserede data fra alle danske kræftoverlevende siden 2009, samt et review af den tilgængelige internationale litteratur, vil vi karakterisere danske kræftoverlevende og gennemgå de hyppigste og mest alvorlige senfølger efter kræft og kræftbehandling. Rapporten vil ikke være et komplet billede af alle senfølger hos alle kræftoverlevende, men skal ses som et katalog over nogle af de problemer, kræftoverlevende kan opleve. For et mere komplet billede af forekomst og manifestation af senfølgerne hos særlige grupper af kræftoverlevende henviser vi til den omfattende litteraturliste.

Majoriteten af danske kræftoverlevende får onkologisk opfølgning hos specialister, hvor patienten monitoreres for recidiv og ny primær kræftsygdom. Patienten bliver ofte også fulgt i almen praksis af egen læge, hvor præventive foranstaltninger, som f.eks. monitorering af kroniske sygdomme som eksempelvis diabetes, foregår.



Hvordan disse to specialer bedst koordineres, er udenfor denne rapports fokus, men faktum er, at kræftoverleverne har disse muligheder for at få adresseret eventuelle problemer. I nogle subspecialer eksisterer der specialiserede senfølgeklinikker, hvor patienter med særlige problemstillinger knyttet til langtidskonsekvenserne af kræftbehandling bliver fulgt. Et godt eksempel er senfølgeklinikkerne på Rigshospitalet i København og Skejby Sygehus, som modtager overleverne efter børnekræft.

Rapporten består udover dette kapitel af otte kapitler:

- ➔ Kapitel 2 indeholder en sammenfatning af rapportens vigtigste fund og pointer
- ➔ Kapitel 3 præciserer hvad senfølger er, og hvorfor det er så komplekst at beskrive senfølger
- ➔ Kapitel 4 beskriver det metodiske grundlag for rapporten, og processen med at udvælge og kvalitetsbestemme de publikationer der findes om senfølger
- ➔ Kapitel 5 giver på baggrund af data indhentet fra populationsbaserede danske registre en karakteristik af danske kræftoverleverne
- ➔ Kapitel 6 giver et skematisk overblik over nogle af de fysiske senfølger kræftoverleverne kan opleve efter hhv. operation, stråleterapi, kemoterapi og hormonel behandling
- ➔ Kapitel 7, 8 og 9 gennemgår den internationale litteratur om senfølger. For hver senfølge beskrives forekomsten, omfanget og tidsperspektivet, såfremt det er beskrevet i litteraturen
- ➔ Kapitel 10 afrunder rapporten og beskriver det videre perspektiv.

## 2 Sammenfattende om vidensopsamlingen

Denne rapport handler om langtidskonsekvenserne af kræft og kræftbehandling (senfølger) hos voksne kræftoverlevende. Udover en indledende definition af senfølger baserer vidensopsamlingen sig på to kilder;

**For det første** indeholder afdækningen en statistisk analyse af overlevelsen hos 152.224 danske kræftoverlevende, der er diagnosticeret fra 1. januar 2009 til 31. december 2014 og betydningen af sociodemografiske og helbredsmæssige forhold på overlevelsen. Oplysningerne er indhentet fra de danske populationsbaserede registre. Dette har vi gjort for at give en karakteristik af, hvem de danske kræftoverlevende er, og om der er særlige forhold, der gør sig gældende for dem.

Resultatet af disse analyser viste, at kun ca. 60 % af kræftpatienter er i live 5 år efter diagnosen. Der var et tydeligt billede af, at overlevelsen efter kræft rammer populationen skævt, idet der er en bedre overlevelse for kvinder samt for de overlevende, der havde de højeste indkomster. Som ventet var der også store forskelle i overlevelsen i forskellige diagnosegrupper i årene efter diagnosen. De grupper der har den bedste overlevelse er overlevende efter testikelkræft, modermærkekræft, brystkræft og prostatakræft. Den gruppe der har den ringeste overlevelse er lungekræftpatienter. På nær testikelkræft er det også de kræftsygdomme, som flest danskere rammes af.

Næsten 40 % af kræftpatienter lider af komorbide sygdomme på tidspunktet for kræftdiagnosen, hvilket kan komplicere behandlingen og forløbet derefter. Vores analyse viste, at patienter med komorbid sygdom har ringere overlevelse sammenlignet med de patienter, der ikke har komorbiditet ved kræftdiagnosen, og at overlevelsen var ringere, jo flere komorbide sygdomme patienten havde. En mindre del af patienterne, der ikke har komorbiditet ved kræftdiagnosen, udvikler ny komorbiditet i årene efter behandlingen - senfølger. Samtidig har de patienter der har komorbiditet, når kræftdiagnosen stilles, en relativt større risiko for at få yderligere komorbiditet i årene efter behandlingen.

**For det andet** baserer afdækningen sig på en systematisk søgning af international og national videnskabelig litteratur, der er publiceret i perioden 2000-2017 omhandlende senfølger efter kræft og andre forhold af betydning for kræftoverlevende. Forskning i senfølger efter voksenkræft har først i de senere år for alvor fået fart på. Der er områder, som er rigtigt godt undersøgt og andre områder, der er næsten uafdækkede. Fordi den samlede mængde publikationer var uforholdsmæssig stor, er denne vidensopsamling udelukkende baseret på reviews (systematiske, metaanalyser og narrative reviews). I alt blev 239 publikationer udtaget. Denne litteratur er gennemgået og vurderet for videnskabelig kvalitet. Herefter er den opsamlede viden syntetiseret og beskrevet dels i skematisk form for hver behandling og dels enkeltvis for hver senfølge. Hvis litteraturen har tilladt det, er senfølgerne også beskrevet for de enkelte kræftformer. I vidensopsamlingen er der lagt vægt på forekomst og manifestation af senfølger efter kræft hos voksne.

Resultatet viser, at næsten alle organsystemer kan påvirkes af kræftbehandlingen, og at der er stor variation i forekomst og manifestation af senfølger hos kræftoverlevende. Nogle senfølger er specifikt knyttet til de enkelte behandlinger og rammer særlige organer eller kræftpatienter, og andre senfølger er mere universelle og rammer mere bredt. Sammenfattende kan man sige, at det er sandsynligt, at majoriteten af kræftoverlevende vil opleve senfølger i årene efter kræftbehandlingen. Mange af disse vil være milde og håndterbare, men en del af kræftoverleverne vil opleve svære senfølger, som kan have stor betydning for den enkelte kræftoverlever.

### 3 Definition af senfølger efter kræft

Der eksisterer endnu ikke en officiel dansk definition af senfølger på dansk. I denne rapport definerer vi senfølger efter kræft som:

Senfølger er helbredsproblemer, der opstår under primær behandling og bliver kroniske, eller som opstår og manifesterer sig måneder eller år efter behandlingen er afsluttet. Senfølgerne omfatter ny primær kræftsygdom og fysiske, psykiske eller sociale forandringer, der er en følge af kræftsygdommen og/eller behandlingen af denne.

Denne definition afspejler det meget komplekse område, som senfølger efter kræft er, og det faktum at årsagerne til senfølger er multifaktorielle (Figur 4). Som man kan se af figuren, er der mange forskellige faktorer, som kan betyde noget for, om den enkelte patient oplever en senfølge. Disse faktorer kan både være enkeltstående eller synergetiske, ligesom de kan være udefrakommende i form af uønskede følger af kræftbehandlingen og sygdommen. Faktorerne kan også være indefrakommende i form af biologiske og fysiologiske og psykosociale faktorer i kombinationer, der er unikke for hver enkelt kræftoverlever.

Gennem efterhånden en del år er der gjort mange forsøg på at definere, hvad senfølger er<sup>12-16</sup>. Det nærmeste vi kommer på en international definition er fra det amerikanske National Cancer Institute, som definerer senfølger på følgende måde: *"A health problem that occurs months or years after a disease is diagnosed or after treatment has ended. Late effects may be caused by cancer or cancer treatment. They may include physical, mental, and social problems and second cancers."*<sup>17</sup>.

Senfølger kan ramme alle organsystemer og kan klassificeres som enten

- Ny primær kræftsygdom hvor en øget risiko for en bestemt type kræft forbindes med den primære kræft eller ny kræftsygdom som følge af kemoterapi og stråleterapi
- Fysiske skader, fejl eller for tidlig aldring af organer, immunsuppression eller kompromitteret immunforsvar og endokrine skader
- Funktionelle fysiologisk baserede ændringer såsom lymfødem, inkontinens, smerter, neuropatier, seksuel dysfunktion og træthed
- Associeret komorbiditet såsom osteoporose, arthritis og hypertension, der ofte er knyttet til funktionstab
- Universelle kroniske senfølger såsom psykologisk og psykosocial påvirkning.

En af udfordringerne ved at beskrive senfølger efter kræft er, at nogle af senfølgerne, såsom ny primær kræftsygdom eller kardio-vaskulær sygdom, typisk opstår mange år efter, behandlingen er slut. Det betyder, at de senfølger patienterne får i dag, ikke nødvendigvis vil være de samme, som de senfølger nuværende patienter vil få fra mere nutidige behandlingsregimer. Den lange latenstid betyder, at vores viden om senfølger hele tiden vil være bagud. For at se den fulde effekt af de moderne behandlingerne vi anvender i dag må vi vente 10-30 år, hvorefter det samme problem med latenstid vil melde sig<sup>18, 19</sup>.

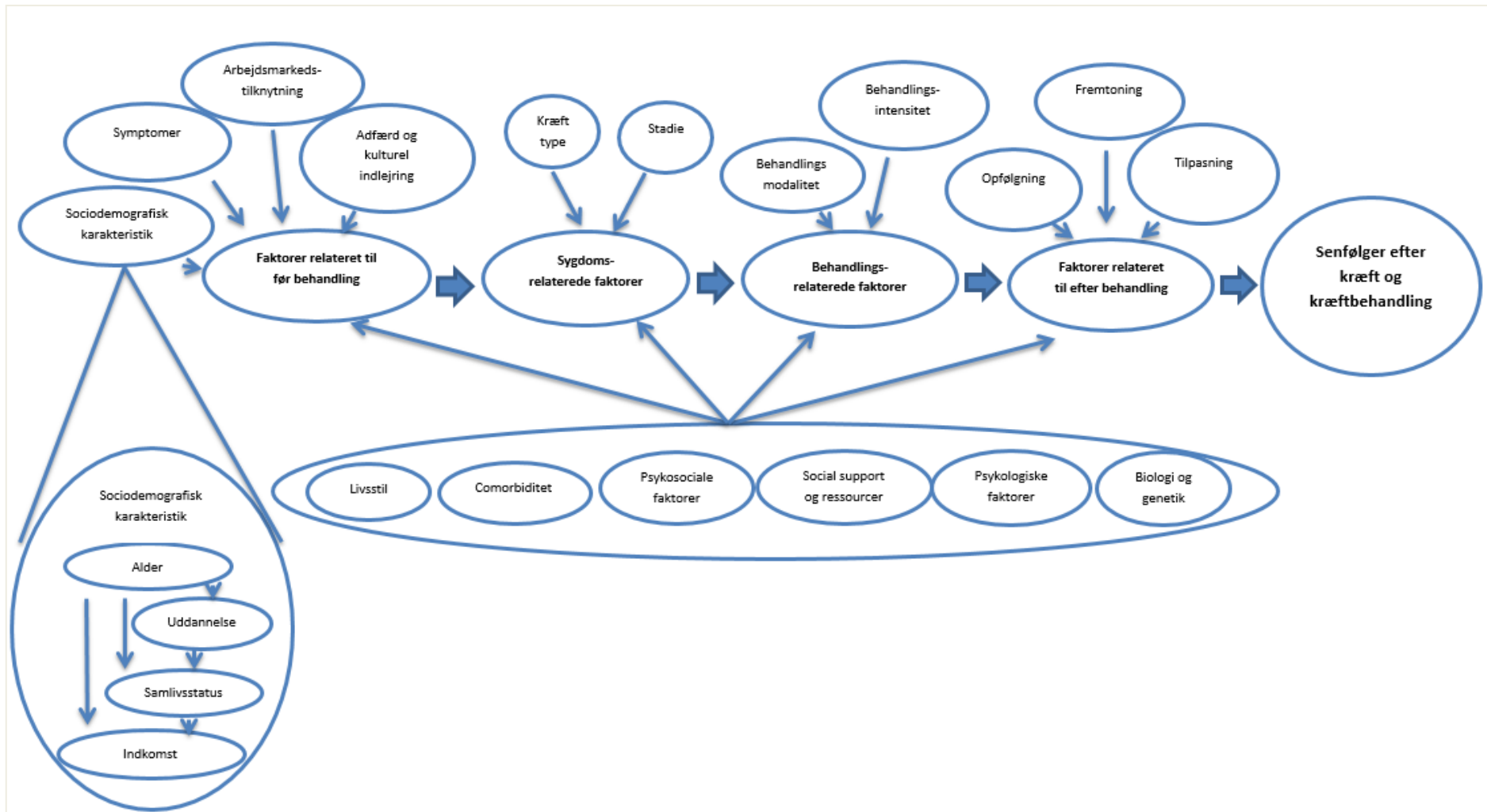
En anden udfordring er, at mange af de sygdomme som kræftoverlevende oplever også er prævalente i baggrundsbefolkningen, f.eks. seksuel dysfunktion, kardiovaskulær sygdom, depression og angst mv. Yderligere stiger forekomsten af mange af disse sygdomme med alderen. Da hovedparten af kræftoverlevende er ældre personer, kan det være svært at skelne, om et givet symptom skyldes kræftsygdommen og behandlingen, eller om symptomet ville være opstået alligevel uafhængigt af kræftbehandlingen. Den sande værdi ligger nok et sted derimellem, men noget tyder på, at kræftbehandlingen kan speede processen op eller forværre den, hvorved komorbide sygdomme vil manifestere sig hurtigere.

En tredje udfordring ved at beskrive senfølger efter kræft er, at onkologer, forskere og klinikere verden over ikke er enige om, hvordan senfølger skal defineres - ej heller hvornår et symptom er en senfølge, eller hvornår man er en kræftoverlevende. Myriaden af forskellige definitioner gør det vanskeligt at skabe det klare overblik over forekomst og sværhedsgrad af senfølgerne, som vi gerne vil have.

En fjerde udfordring ved at beskrive senfølger efter kræft er, at kræft som bekendt ikke kun er én sygdom men mange forskellige. Desuden behandles hver kræftsygdom forskelligt, samtidig med at alle menneskers fysiske og psykiske forudsætninger er forskellige, og vi reagerer dermed forskelligt på sygdom. Som følge heraf kommer patienternes senfølger ofte også meget forskelligt til udtryk. Man kan derfor sagtens se, at det samme objektive symptom har forskellige udtryk hos to forskellige patienter.

Til sidst skal også nævnes, at meget af forskningen der eksisterer på området er koncentreret omkring problemer, der kan opstå kort tid efter behandling og op til 5 år efter. Der har ikke været tradition for at fokusere på de særlige problemer, voksne langtidsoverlevende (overlevelse >5 år efter diagnose) oplever. I takt med den stigende kræftoverlevelse vil gruppen af langtidsoverlevende sandsynligvis vokse i de kommende år.

Figur 4. Senfølgeres kompleksitet



## 4 Metodebeskrivelse

Denne rapport er baseret på flere forskellige datakilder. Først og fremmest bygger rapporten på en systematisk gennemgang af den videnskabelige litteratur, der er publiceret nationalt og internationalt siden 2000 og frem til i dag. Denne litteratur er gennemgået og vurderet i forhold til videnskabelig kvalitet.

Derudover inkluderer rapporten en række statistiske data, som beskriver den sociodemografiske fordeling helbredsmæssige forhold hos voksne danskere, der i perioden 1 januar 2009 til 31 december 2014 fik en kræftdiagnose og hvordan disse forhold påvirker overlevelsen.

### 4.1 Litteratursøgning

Som grundlag for videns opsamlingen der præsenteres i denne rapport, er der gennemført systematiske søgninger i fem forskellige online videnskabelige søgedatabaser (Embase, Pubmed, Cinahl, Psycinfo, Cochrane library). Søgningen har fulgt den strikse metodologi ved systematiske reviews, der anbefales af Crochrane gruppen 20 for at sikre, at kvaliteten af søgningen var bedst mulig, samt at alle relevante publikationer er medtaget.

Da 'senfølger' og 'kræftoverlever' (engelsk: late effects og cancer survivor) generelt ikke er termer, der er systematisk eller konsekvent brugt i litteraturen i den undersøgte periode, har vi anvendt forskellige alternative søgeord. Ordene er udvalgt på baggrund af vores mangeårige forskningserfaring med feltet og inkluderer følgende ord: late toxicit\*, long term effect\*, adverse event\*, radiation late effect, chemotherapy late effect\*, radiotherapy late effect\*, cancer survivor, survivorship, post treatment, post therapy, consequential effect. Disse søgeord er kombineret på forskellige måder sammen med 'cancer' og 'neoplasms\*'. Ord efterfulgt af \* er brugt for at afsøge flere ord med samme begyndelsesbogstav.

Covidence software (<https://www.covidence.org/about-us>), som er udviklet i samarbejde med Cochrane, blev brugt til at håndtere reviewprocessen. Søgstringen er udarbejdet i samarbejde med en informationsspecialist fra Det Natur og Sundhedsvidenskabelige Fakultetsbibliotek i København.

Søgerapporten med de enkelte databaser, søgestrengen der er brugt samt de resulterende antal publikationer kan ses i bilag 1.

#### 4.1.1 Afgrænsning

Søgningen blev i første omgang afgrænset til engelsksprogede undersøgelser, der er publiceret og registreret i en af de fem søgedatabaser i perioden januar 2000 til februar 2017. Antallet af hits (n=18.682) var imidlertid så stort, at vi ikke ville kunne nå at gennemgå alle referencerne indenfor tidsrammen, og det blev derfor besluttet at begrænse søgningen yderligere og kun medtage systematiske reviews, metaanalyser samt andre ikke-systematiske reviews (også betegnet narrative reviews) – herefter for nemheds skyld betegnet som reviews.

Denne fremgangsmåde blev valgt, da den muliggør en hurtig men stringent identifikation af, hvilke senfølger der beskrives i litteraturen<sup>21, 22</sup>.

Datagrundlaget i denne rapport bygger således på reviews og ikke originale artikler. Forskellen på de to typer artikler er, at et review oftest syntetiserer den tilgængelige viden om et givet felt på baggrund af flere originale arbejder, hvor originale artikler oftest rapporterer resultaterne fra en enkelt undersøgelse.

#### 4.1.2 Resultatet af søgningen

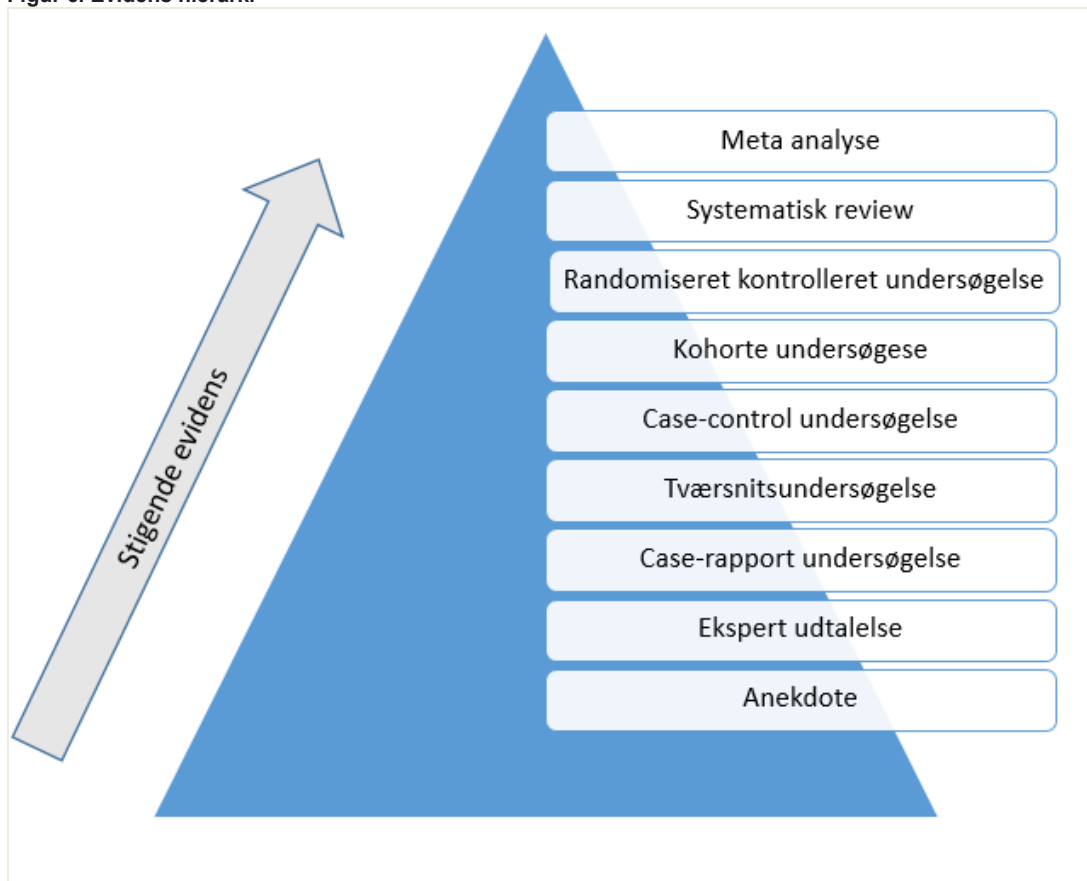
Søgningen med de ovennævnte afgrænsninger resulterede i 4.150 reviews, hvis titler og abstracts blev screenet for relevans af to forskellige personer med videnskabelig baggrund. Inklusionskriterierne var følgende: voksne kræftoverlevende, behandlet med kurativ intention, 1 år eller længere siden afsluttet behandling. Desuden skulle publikationen specifikt handle om *forekomst* af senfølger. Eksklusionskriterierne var: senfølger hos børnkræftoverlevende, medicinafprøvning, sammenligning af behandlingsmetoder, akutte bivirkninger, 'survivorship care plans'.

Efter denne proces blev 541 publikationer udvalgt til såkaldt 'full-text review', hvor hver af de udvalgte publikationer blev gennemlæst for at se, om den kunne indgå i nærværende vidensopsamling. Af disse er 239 fundet egnet til at indgå i denne rapport. Et flow-chart over søgningen, antal publikationer der indgik i processen, samt eksklusionsbegrundelserne er vist i Figur 5 – se næste side.

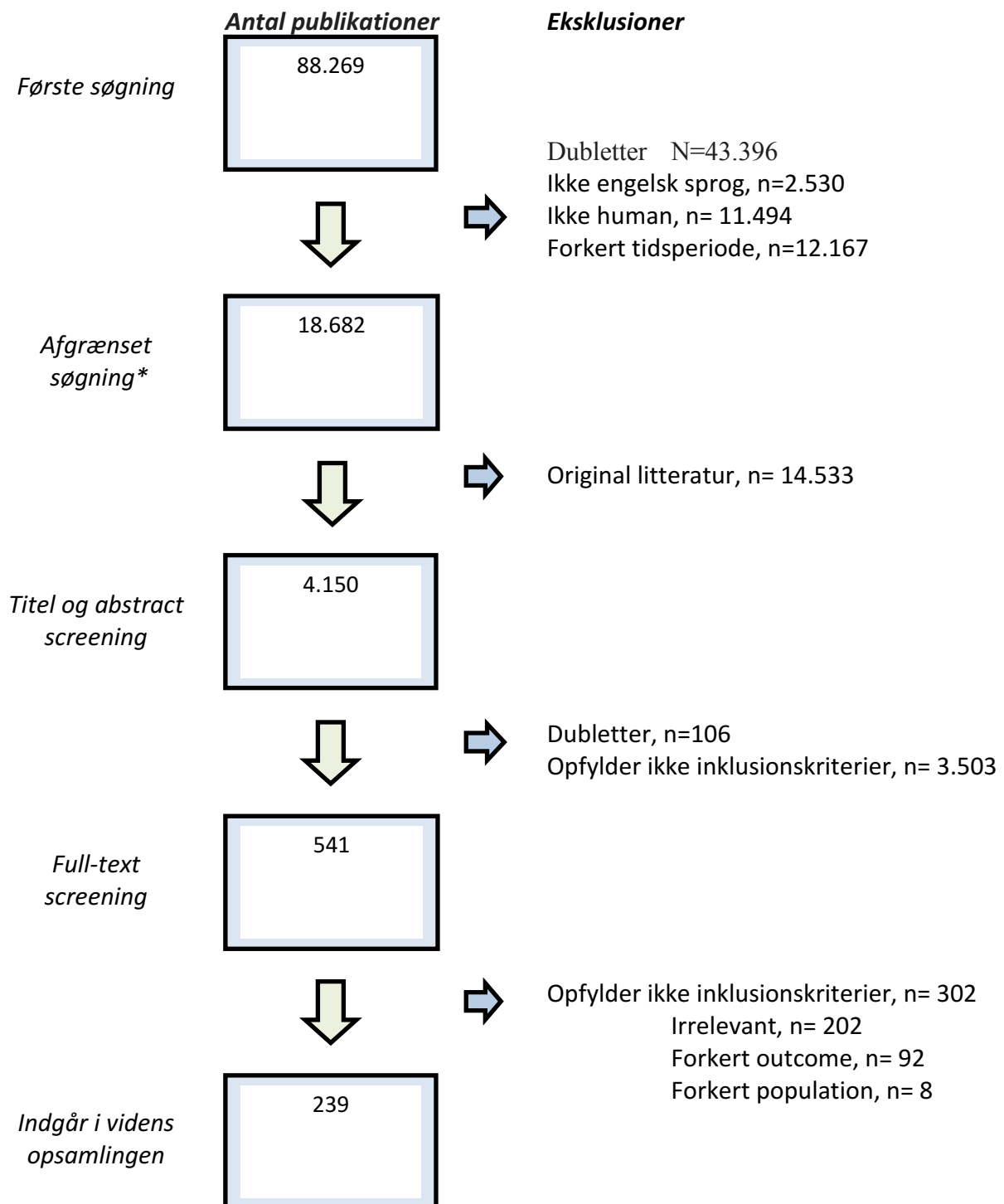
#### 4.1.3 Vurdering af kvaliteten af de inkluderede publikationer

Overordnet kan kvaliteten af videnskabelig litteratur groft illustreres som en pyramide, hvor toppen repræsenterer stærkest mulig evidens og bunden svagest, se Figur 6.

Figur 6. Evidens hierarki



Figur 5. Flowchart over litteratursøgningen i videns opsamlingen

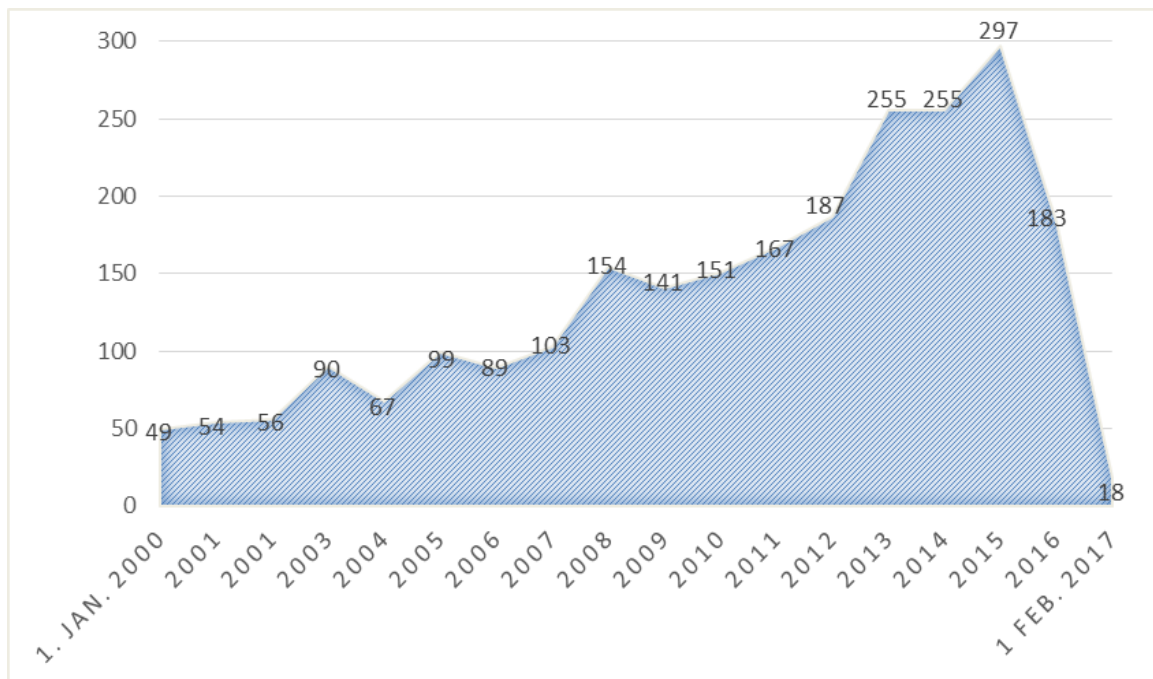


\* Systematiske reviews, metaanalyser og narrative reviews

Litteraturen om senfølger efter kræft afspejler faktisk selve feltet, fordi der endnu ikke er klar konsensus om, hvad senfølger er, og hvordan vi skal håndtere dem, hvilket betyder, at litteraturen fremstår 'rodet'. Som det ses af Figur 7, er det først i de seneste år, at forskningen indenfor feltet for alvor har taget fart. Figuren viser antallet af publikationer, der er publiceret indenfor vores søgestreng på PubMed i perioden 2000 – 2017.



Figur 7. Antal hits i PubMed på litteratursøgningens søgestreng (reviews), 2000 – 2017



Selvom mængden af review-publikationer har været støt stigende igennem 20 år, er kvaliteten af litteraturen meget svingende. Langt størstedelen af litteraturen er såkaldte narrative reviews, hvor forfatterne ikke præsenterer eller beskriver sit emne ud fra systematiske kriterier, men snarere ud fra hvad forfatterne finder vigtigst i forhold til den undersøgte problemstilling. Det betyder ikke, at kvaliteten af reviewet nødvendigvis er ringere end et review, der bygger på en mere systematisk litteraturgennemgang, da et narrativt review ofte er skrevet af eksperter og bygger på langvarig klinisk erfaring eller forskningsarbejde indenfor et givet felt. Man ser ofte narrative reviews i velansete videnskabelige tidsskrifter med høj impact factor. Problemet med narrative reviews er dog, at det kan være svært for læseren at vurdere, om alt relevant litteratur er medtaget, og derfor om den præsenterede konklusion er valid og repræsenterer hele feltet.

Den langt overvejende del af de eksisterende nationale og internationale oversigtsartikler om forekomsten af senfølger efter kræft er netop narrative reviews. De 239 oversigtsartikler, der er medtaget i denne rapport, afspejler dette, idet 187 (78 %) af dem er narrative reviews og altså objektivt i bunden af evidenshierarkiet. At de alligevel er medtaget som en del af grundlaget for denne rapport skyldes, at tabet af viden om forekomst af senfølger ville være for stort, hvis vi kun skulle basere det på systematiske reviews og metaanalyser.

Vi har dog valgt at bruge de narrative reviews overvejende som baggrundslitteratur, i den erkendelse at evidensniveauet i disse reviews ikke kan vurderes.

#### 4.1.3.1 AMSTAR

Kun 52 af de 239 oversigtsartikler der opfyldte inklusionskriterierne til nærværende rapport er metaanalyser (n=10) og/eller systematiske reviews (n=42). Dertil kommer 3 publikationer som er konsensudokumenter, hvor eksperter kommer med anbefalinger inden for et område på baggrund af et ofte meget stort forarbejde inklusiv systematisk review, der dog ikke altid er beskrevet i publikationen.

Til nærværende rapport er kvaliteten af publikationerne vurderet efter AMSTAR kriterierne<sup>23,24</sup>. AMSTAR er et internationalt anerkendt værktøj, man kan bruge til at vurdere kvaliteten af systematiske oversigtsartikler. Følgende 11 spørgsmål danner grundlag for AMSTAR vurderingen:

1. Was an 'a priori' design provided?
2. Was there duplicate study selection and data extraction?
3. Was a comprehensive literature search performed?
4. Was the status of publication (i.e.) grey literature used as an inclusion criterion?
5. Was a list of studies (included and excluded) provided?
6. Were the characteristics of the included studies provided?
7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented?
8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulation conclusions?
9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate?
10. Was the likelihood of publication bias assessed?
11. Was the conflict of interest included?

12 (23 %) af de 52 systematiske review og metaanalyser fik AMSTAR vurderingen 'høj', 28 (54 %) var af 'moderat' kvalitet og 12 (23 %) var af 'lav' kvalitet. Se venligst bilag 2 for at se AMSTAR-scoren for de enkelte systematiske reviews og metaanalyser samt bilag 1 for skematisk resume af publikationerne.

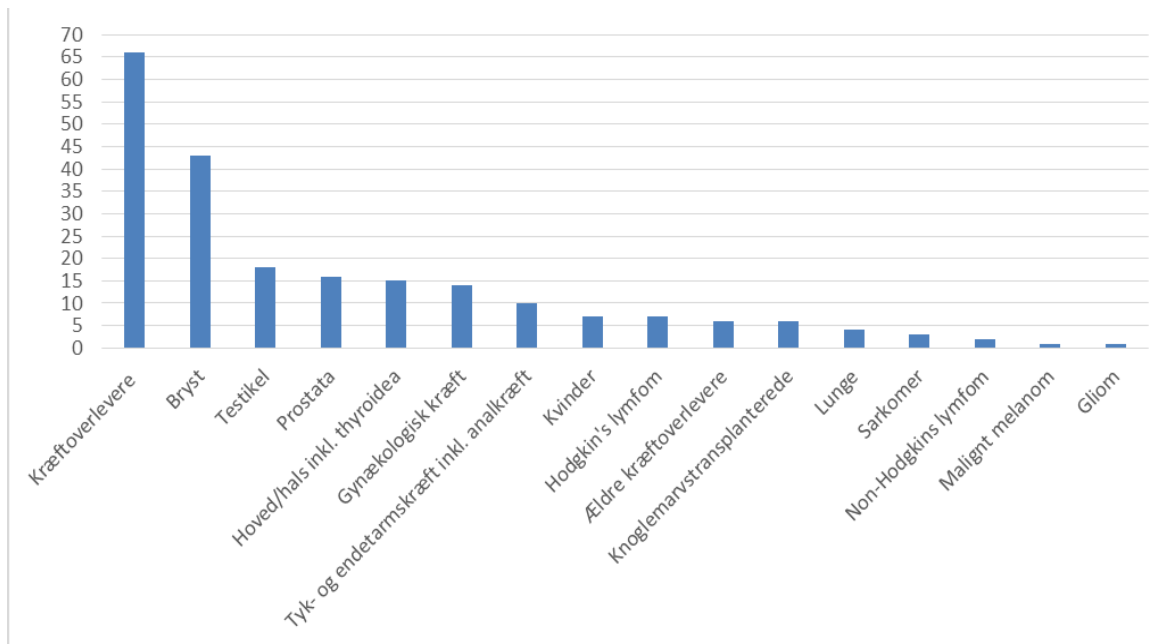
#### **4.1.3.2 Smalt vidensgrundlag**

Et andet forhold der gør sig gældende ved litteraturen, der danner grundlag for denne rapport, er, at den er relativ smal. Figur 8 viser, hvordan de forskellige reviews fordeler sig på kræftsygdomme. Det ses tydeligt, at bryst og prostatakraft er de typer af kræft, der er bedst beskrevet, og at andre kræftsygdomme er mere sparsomt repræsenteret eller helt fraværende. Det skal dog her bemærkes, at der givetvis er en del originale arbejder, som omhandler særlige kræfttyper eller senfølger. Disse publikationer er ikke inkluderet i denne rapport, som udelukkende bygger på viden fra reviews. Der er muligvis også reviews som burde være medtaget i rapporten, men som ikke er fanget af vores søgestreng fordi de keywords, der var tilknyttet reviewet, ikke var inkluderet i vores søgestreng.

Det betyder dog ikke, at kræftoverlevende med andre diagnoser ikke oplever senfølger, kun at der ikke er *publiceret* oversigtsartikler i vores søgestreng om følgerne af mindre hyppige kræftformer i samme omfang som f.eks. brystkræft.

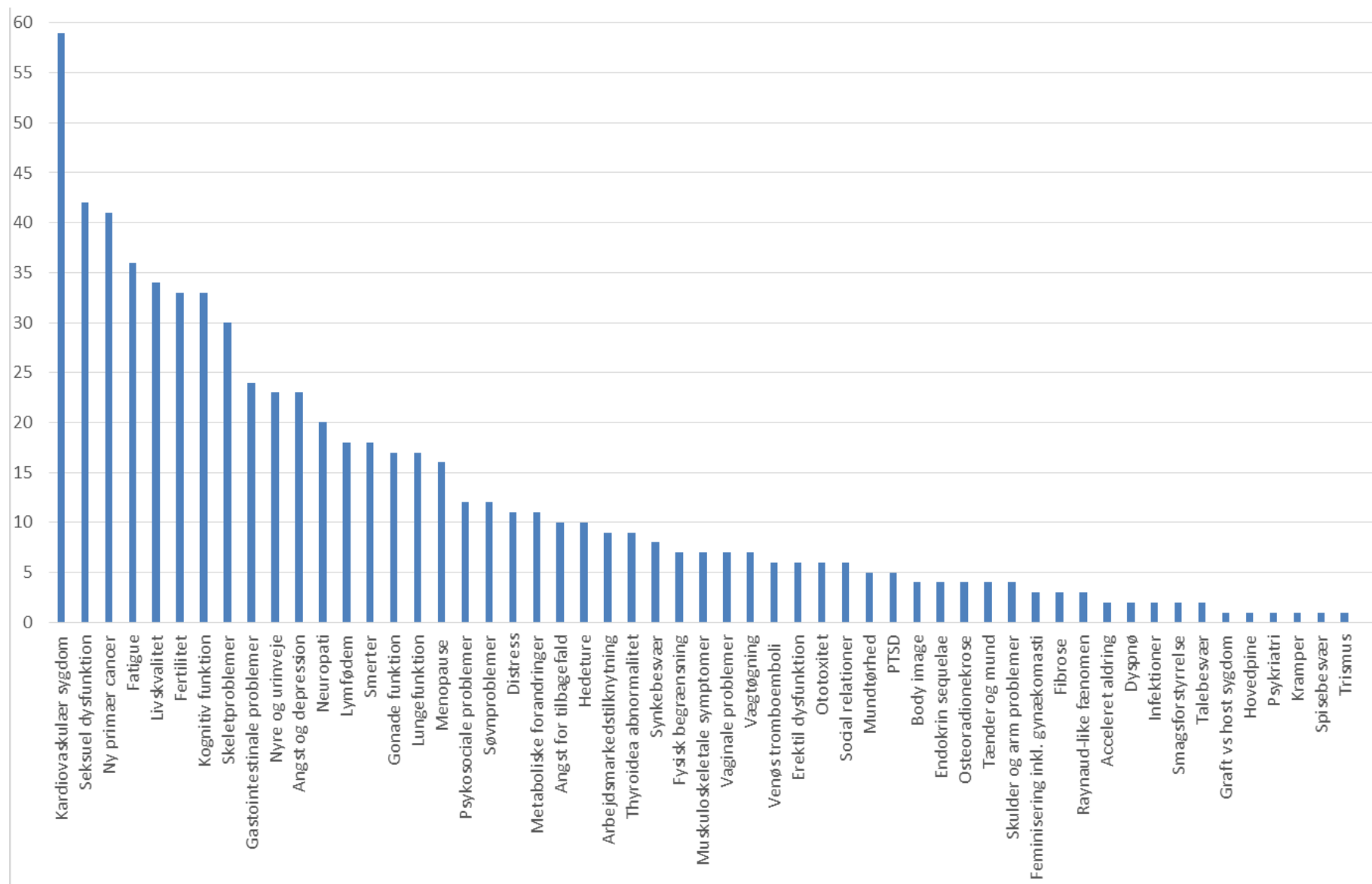
Det giver i nogen grad god mening, at litteraturen er mest omfattende indenfor bryst- og prostatakraft, i betragtning af, at disse kræftformer tegner sig for majoriteten af nye kræfttilfælde i Danmark, og patienterne på tværs af stadie har lang overlevelse. Historisk har der i kræftforskning været relativt meget mere fokus på især brystkræft, og dette kan man således også se afspejlet i litteraturen om senfølger.

Figur 8. Antal publikationer (reviews) fordelt på kræfttype



Det samme gør sig gældende, når man ser på, hvilke senfølger der er beskrevet. I Figur 9 ses, hvordan publikationerne fordeler sig på de enkelte senfølger. På den ene side kan den smalle litteratur og det store fokus på få men alvorlige senfølger betyde, at det simpelthen *er* de alvorligste senfølger kræftpatienter oplever. På den anden side vil enhver med klinisk erfaring med, eller kendskab til, kræftoverlevende kunne konstatere, at listen bestemt ikke er udtømmende.

Figur 9. Antal publikationer (reviews) fordelt på senfølge



## 4.2 Statistik

For at få et bredt overblik over den sociodemografiske fordeling af den danske kræftoverlever har vi til denne rapport hentet data fra de danske populationsbaserede administrative registre inklusiv Cancerregistret, CPR-registret, Landspatientregistret og de danske sociale registre, der administreres af Danmarks Statistik.

Vi inkluderede alle personer mellem 20 og 100 år, der i perioden 1 januar 2009 til 31 december 2014, blev diagnosticeret med en kræftsygdom (ICD-10 kode: C00 - C97).

I alt 152.224 kræftoverlevere indgik i analyserne. Hver overlever er fulgt op i registrene i op til fem år efter diagnose eller til evt. død.

Observeret overlevelse opdelt på køn, disponibel indkomst, region, kræftdiagnose, og komorbiditet er beregnet efter Kaplan-Meier metoden, som er vægtet efter alder, samt køn hvor det var relevant.

Vi brugte ICD-10 diagnosekoder indhentet fra Landspatientregistret til at definere observeret komorbid sygdom i den undersøgte periode. Komorbiditet er defineret efter det vægtede indeks Charlson Comorbidity Index (CCI)<sup>25</sup>, som er opgjort ved diagnosetidspunkt og 1, 2, og 5 år efter diagnose.

CCI blev oprindeligt udviklet i 1984 til at forudsige 1-års dødeligheden for brystkræftpatienter med komorbide tilstande som f.eks. myocardi infarkt, hjerteinsufficiens, diabetes mellitus med senkomplikationer m.m. (19 tilstande i alt). Hver sygdom giver en score på 1, 2, 3, eller 6 afhængig af risikoen for at dø af sygdommen.

For hver patient er udregnet en samlet CCI score. Herefter er scoren inddelt i kategorierne 0, 1, 2 og 3+.

I denne rapport bruger vi et modificeret CCI, idet vi ikke har medregnet scoren fra den oprindelige kræftsygdom i beregningerne.

## 5 Karakteristik af danske kræftoverlevere

Der bor 280.747 kræftoverlevere i Danmark (2014 tal), svarende til ca. 5 % af den samlede befolkning. Tabel 1 viser de 21 hyppigst forekomne kræftformer hos danskere, og hvordan prævalensen og 5-års overlevelsen er for patienter diagnosticeret med disse kræftformer.

Som det ses af tabellen, er den overvejende del af populationen overlevere efter brystkræft (62.437 personer), prostatakræft (33.649 personer), tarmkræft (33.490 personer) og modermærkekræft (25.644 personer). 5-års overlevelsen for disse sygdomme er god eller relativt god, med over 80 % for bryst, prostata og modermærkekræft og over 60 % for personer med tarmkræft. Der er derfor primært kræftoverlevere med disse diagnoser, der vil bruge sundhedsydelser inklusiv tilbud om rehabilitering i kommunerne eller specifikke tilbud for at behandle senfølger uanset hvilke sektor, der har ansvaret.

**Tabel 1. Incidens, prævalens og 5-årsoverlevelse for de 21 hyppigst forekomne kræfttyper (opgjort ved udgangen af 2014) <sup>26</sup>**

Incidens (antal; %)	Prævalens (antal, %)	5-års overlevelse, aldersstandardiseret (2010-2014) (%)	
		Mænd	Kvinder
<b>Mænd og kvinder samlet</b>		Mænd	Kvinder
<b>Tyk- og endetarm (5.421; 16)</b>	Bryst (62.437;24)	Modermærke (88)	Modermærke (93)
<b>Lunge (4.635; 14)</b>	Prostata (33.649; 13)	Prostata (86)	-
<b>Bryst (4.643; 14)</b>	Tyk- og endetarm (33.490; 13)	Skjoldbruskkirtel (81)	Skjoldbruskkirtel (87)
<b>Prostata (4.577; 14)</b>	Modermærke (25.644; 10)	-	Bryst (86)
<b>Modermærke (2.194; 7)</b>	Blære og urinveje (18.001; 7)	-	Livmoder (83)
<b>Blære og urinveje (2.059; 6)</b>	Hjerne og centralnervesystem (16.056; 6)	Blære og urinveje (74)	Non-Hodgkin lymfom (75)
<b>Hjerne og centralnervesystem (1.491; 4)</b>	Livmoder (10.863; 4)	Non-Hodgkin lymfom (69)	Hjerne og centralnervesystem (73)
<b>Non-Hodgkin lymfom (1.165; 4)</b>	Lunge (9.861; 4)	-	Cervix (69)
<b>Bugspytkirtel (956;3)</b>	Non-Hodgkin lymfom (9.836; 4)	Strube (62)	Blære og urinveje (65)
<b>Nyre (866; 3)</b>	Cervix (8.922; 3)	Tyk- og endetarm (61)	Tyk- og endetarm (63)
<b>Leukæmi (801; 2)</b>	Leukæmi (7.208; 3)	Hjerne og centralnervesystem (61)	Leukæmi (63)
<b>Livmoder (765; 2)</b>	Nyre (5.435; 2)	Nyre (59)	Nyre (60)
<b>Mund og svælg (721; 2)</b>	Mund og svælg (4.536; 2)	Leukæmi (58)	Strube (59)
<b>Mave (583; 2)</b>	Skjoldbruskkirtel (3.588; 1)	Mund og svælg (49)	Mund og svælg (58)
<b>Ovarie (503; 1)</b>	Ovarie (2.434; 0,9)	Myelomatose (49)	Myelomatose (51)
<b>Spiserør (499; 1)</b>	Strube (2.181; 0,8)	-	Ovarie (40)
<b>Lever (466; 1)</b>	Myelomatose (1.955; 0,7)	Mave (19)	Mave (18)
<b>Cervix (411; 1)</b>	Mave (1.708; 0,6)	Spiserør (12)	Lunge (17)
<b>Myelomatose (367; 1)</b>	Bugspytkirtel (1.124; 0,4)	Lunge (12)	Spiserør (15)
<b>Skjoldbruskkirtel (350;1)</b>	Spiserør (1.004; 0,4)	Bugspytkirtel (7)	Lever (10)
<b>Strube (243; 1)</b>	Lever (609; 0,2)	Lever (8)	Bugspytkirtel (8)

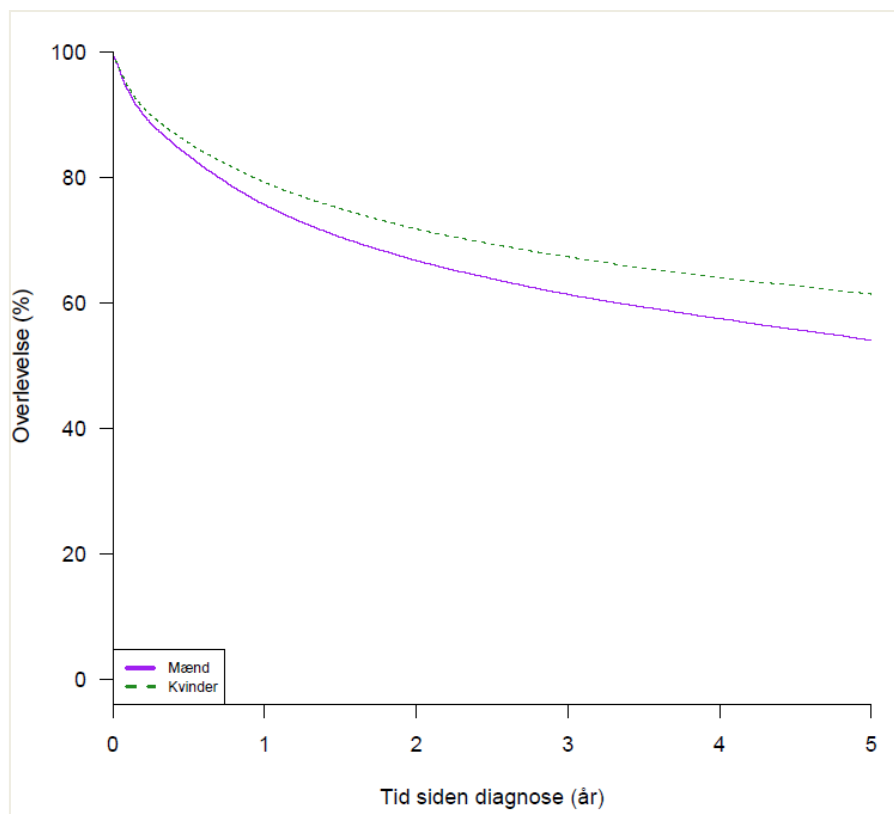
I flere tilfælde er der diskrepans mellem, hvor hyppigt en kræftsygdom forekommer, og hvor mange kræftoverlevende der er. Dette hænger sammen med, hvordan overlevelsen er. Et eksempel er lungekræft, som er den næst hyppigste kræftform blandt danskere, men hvor 5-års overlevelsen er ringe (17 %). Prævalensen bliver derfor tilsvarende lav, nemlig under 10.000 personer i 2014. Det samme gør sig gældende for kræft i bugspytkirtlen, som er den 9. hyppigste kræftform med 956 nye tilfælde i 2014. Ikke desto mindre lever der kun 1.124 personer med denne sygdom, fordi 5-årsoverlevelsen er meget ringe (8 %).

På baggrund af dataudtræk fra de danske populationsbaserede registre er data fra 152.244 kræftoverlevende, der blev diagnosticeret i perioden 1 januar 2009 til 31 december 2014, udtaget til nærmere analyse. Populationen og de statistiske metoder er nærmere beskrevet i kapitel 4.2.

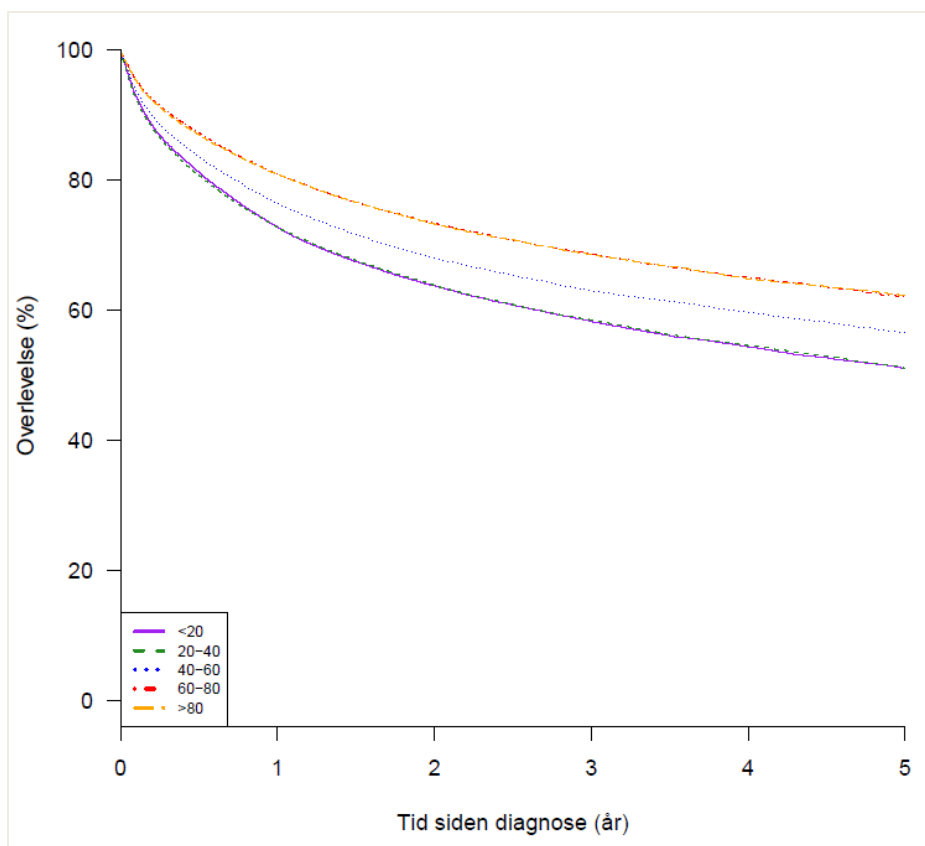
Figur 10-14 viser forskelle i køn, disponibel indkomst, region, kræfttype og komorbiditet i forhold til overlevelsen i op til 5 år efter en kræftdiagnose. Overordnet er ca. 60 % af danske kræftpatienter i live 5 år efter diagnosen. Der er store forskelle i den sociodemografiske profil af kræftoverlevende. Således er overlevelsen bedre for kvinder end for mænd (Figur 10). Som forventet har kræftoverlevende med de højeste disponible indkomster, også den bedste overlevelse

(Figur 11). Det er velkendt, at der social ulighed i overlevelse efter kræft <sup>27</sup>, hvilket også kan ses af Figur 11, som viser en trinvis ringere overlevelse i takt, med at den disponible indkomst falder. Figur 12 viser, at der er forskelle i overlevelse i blandt kræftoverleverne bosat i de forskellige regioner. Denne forskel afspejler sandsynligvis ikke forskelle i behandling eller sundhedstilbud i regionerne, men snarere at der er forskel i sociale og livsstilmæssige karakteristika hos borgerne, der bor i de respektive landsdele.

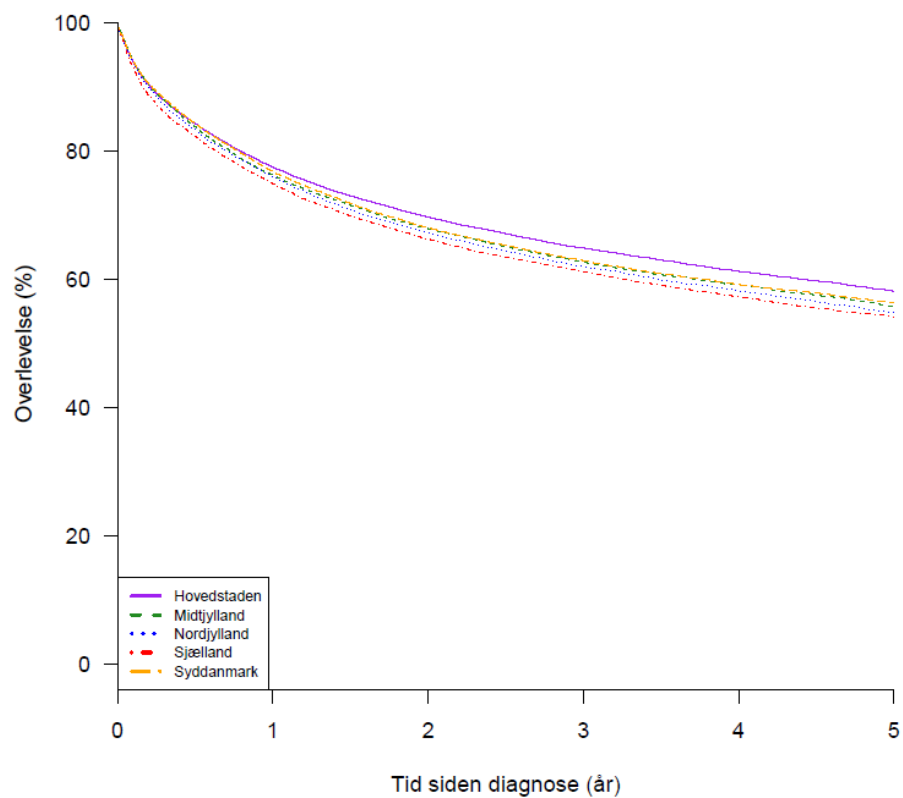
**Figur 10 Overlevelse efter køn**



Figur 11. Overlevelse efter indkomst, kvintiler



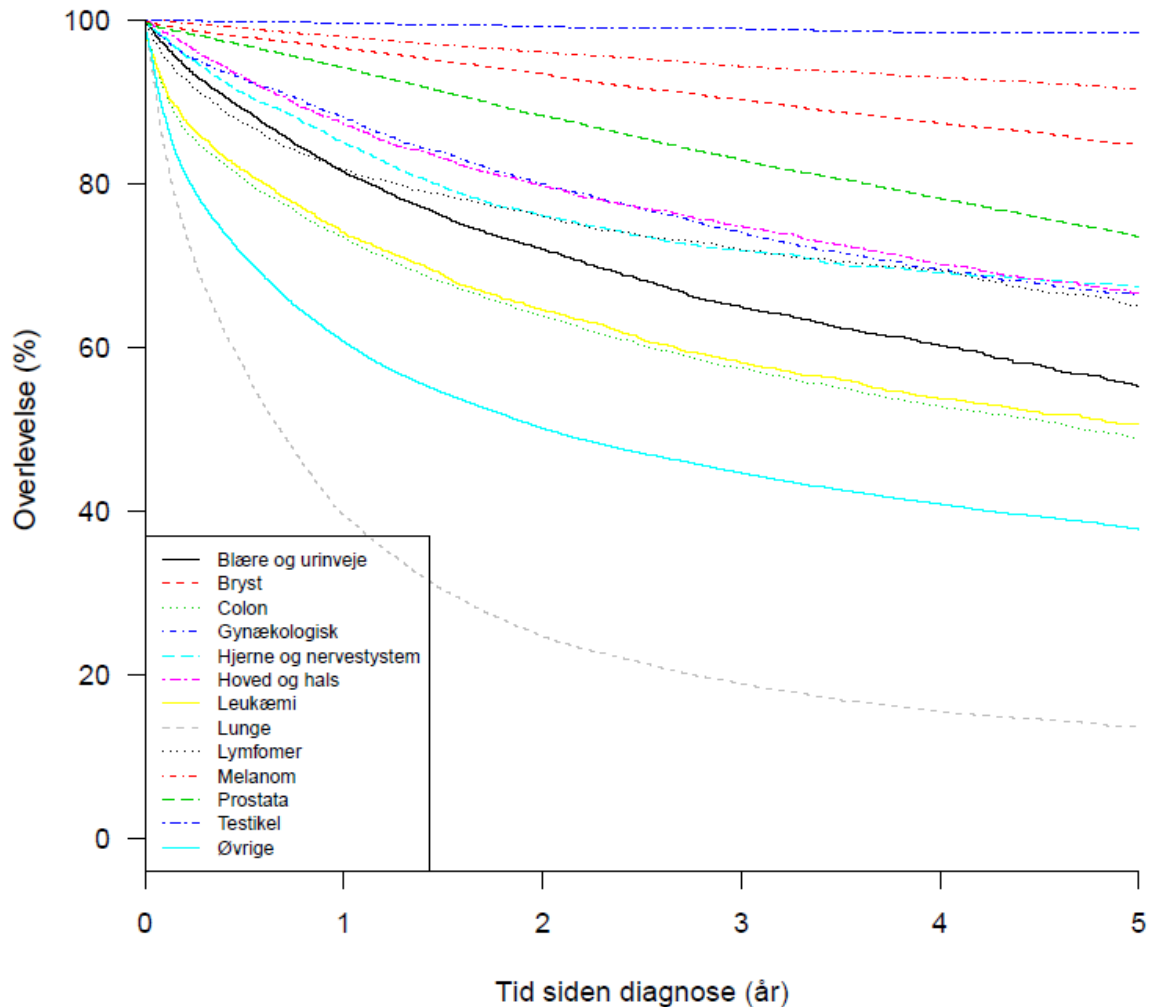
Figur 12. Overlevelse efter region





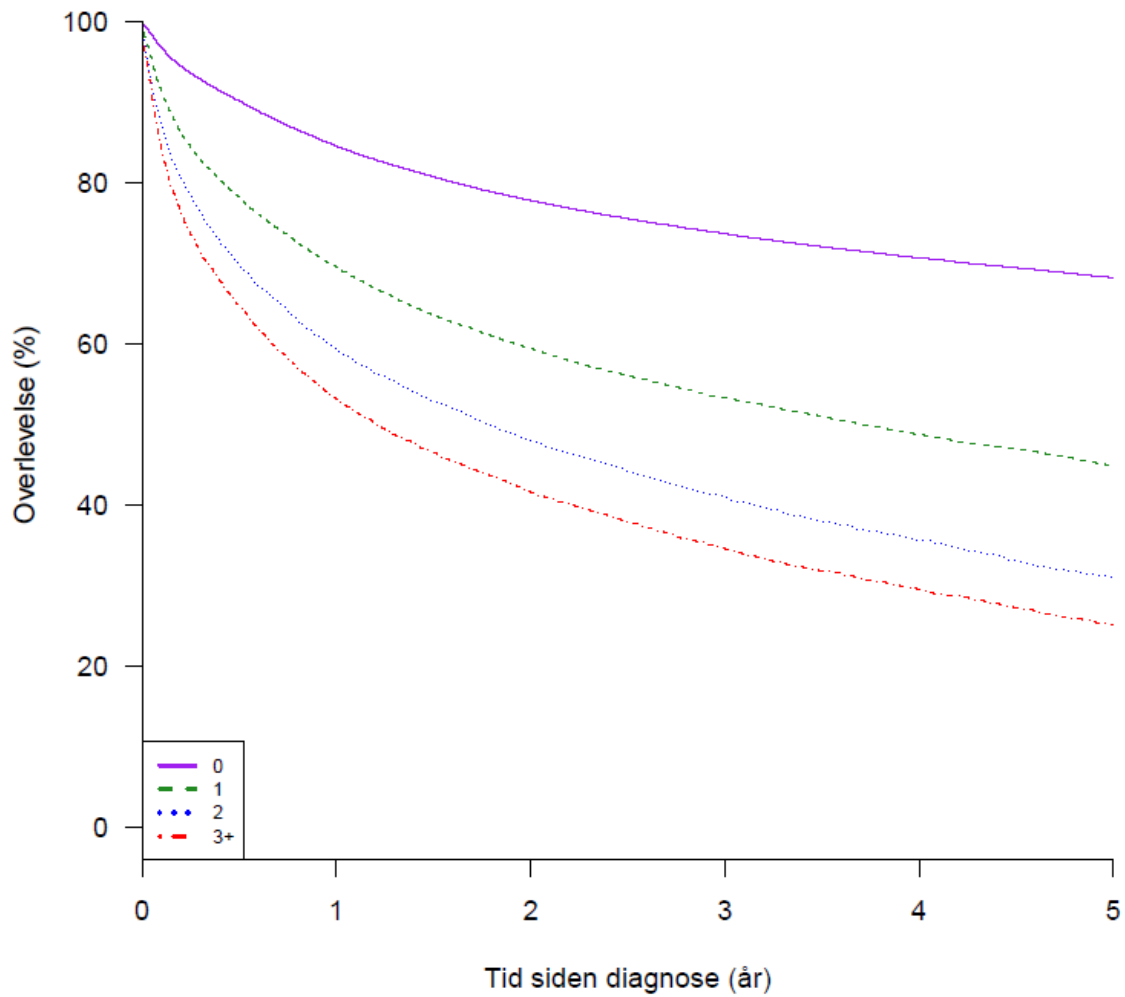
Typen af kræftsygdom betyder meget for kræftoverleverens chancer for at overleve. Figur 13 viser den relative forskel i overlevelse i udvalgte diagnosegrupper i op til 5 år efter diagnosen. Der ses tydelige forskelle grupperne imellem med næsten 70-90 % forskel mellem de grupper, der har den bedste overlevelse (testikel, modermærke og brystkræft), og den gruppe der har den ringeste overlevelse (lungekræft).

Figur 13. Overlevelse efter kræfttype



Som ventet er der også stor forskel i kræftoverlevelsen, såfremt patienten har komorbide sygdomme ved diagnostidspunkt. I Figur 14 ses der en tydelig ringere overlevelse i takt med, at antallet af komorbide sygdomme stiger.

Figur 14. Overlevelse efter komorbiditet (Charlson)



Af Tabel 2 fremgår, at næsten 40 % af kræftoverlevere har komorbid sygdom ud over kræftdiagnosen ved diagnosetidspunktet, hvoraf hjertesygdom, kroniske obstruktiv lungesygdom (KOL) og diabetes tegner sig tilsammen for 23 %.

En mindre del af kræftoverleverne har flere kroniske sygdomme ved diagnosen. Ud over kræftsygdommen er de hyppigste kombinationer af komorbid sygdom hjertesygdom + KOL (2,9 %) samt hjertesygdom + diabetes (2,5 %).

Tabel 2. Fordeling af CCI score<sup>1</sup> ved diagnose hos kræftoverlevende samt kombinationer af komorbiditet ved diagnose for 152.224 kræftoverlevende diagnosticeret i perioden 2009-2014

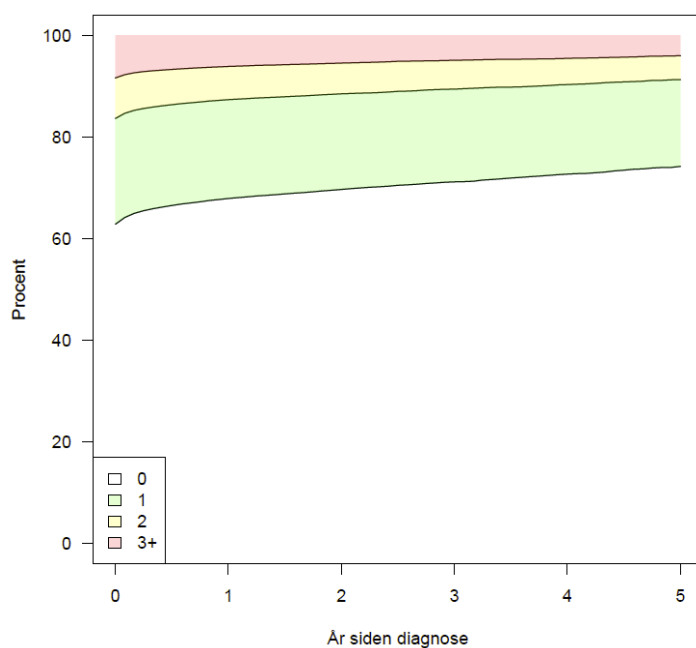
	Antal	%
Andel af overlevende med CCI score 0	95.640	62,8
Andel af overlevende med CCI score 1	31.670	20,8
Andel af overlevende med CCI score 2	12.126	7,9
Andel af overlevende med CCI score 3+	12.788	8,4
Andel af overlevende med hjertesygdomme	20.080	13,2
Andel af overlevende med KOL	15.692	10,3
Andel af overlevende med diabetes	12.264	8,0
Andel af overlevende der har hjertesygdom + diabetes	3.857	2,5
Andel af overlevende der har hjertesygdom + KOL	4.394	2,9
Andel af overlevende der har KOL + diabetes	2.124	1,4
Andel af kræftoverlevende der har hjertesygdom + KOL + diabetes	1.006	0,7

CCI: Charlson Comorbidity Index, KOL: Kronisk obstruktiv lungesygdom

<sup>1</sup> Modificeret CCI der er beregnet uden den primære kræftdiagnose

Figur 15 viser betydning af komorbiditet ved diagnostidspunkt for fordelingen af komorbiditet op til 5 år efter diagnosen. Af figuren fremgår, at andelen af patienter uden komorbiditet ved diagnose er større efter 5 år, idet patienter med komorbiditet har større dødelighed og derfor udgør en mindre andel af de overlevende over tid.

Figur 15. Betydningen af komorbiditet ved diagnose for fordeling af komorbiditet de første 5 år efter diagnose



I Tabel 3a og 3b kan man se, hvor meget ny alvorlig komorbiditet der er kommet til efter henholdsvis 3 og 5 år. Kolonnerne viser andelen af kræftoverleverne, som havde CCI score 0 - 3+ ved diagnose, og rækkerne viser andelen henholdsvis 3 år (Tabel 3a) og 5 år (Tabel 3b) efter diagnosen. Af tabel 3a kan man se, at der blandt de kræftoverleverne, der ikke havde komorbiditet ved diagnose, var 88 % der fortsat ikke havde komorbiditet efter 3 år, hvorimod 9 % havde fået nytilkommen komorbiditet (CCI score =1), 1,8 % havde fået komorbiditet svarende til CCI=2 og 0,8 % havde fået svær komorbiditet svarende til CCI = 3+ i de 3 år, der var gået siden diagnosen. Det er altså relativt få personer, der får ny komorbiditet efter diagnosetidspunktet, hvis de ikke havde det på diagnosetidspunktet. Et lidt anderledes billede tegner sig for personer, der allerede ved diagnosetidspunktet har komorbiditet udover kræftsygdommen. Her er der relativt flere personer, der efter 3 år får mere komorbiditet. Et lignende billede ses 5 år efter diagnosen. De absolutte tal er dog mindre, da der er færre overleverne efter fem år (jvf. Figur 14) og opfølgningstiden er kortere.

**Tabel 3a. Fordeling af CCI score 3 år ved diagnose og 3 år efter diagnose blandt 48.900 3- års kræftoverleverne, diagnosticeret 2010- 2011. Tabellen viser antal (%).**

Ved diagnose		CCI score			
		0	1	2	3+
CCI score	Efter 3 år	0	1	2	3+
	0	35.327 (88 %)	0	0	0
	1	3.682 (9 %)	8.343 (81 %)	0	0
	2	732 (1,8 %)	1.291 (13 %)	2.451 (77 %)	0
	3+	326 (0,8 %)	632 (6 %)	737 (23 %)	2.779 (100 %)

**Tabel 3b. Fordeling af CCI score ved diagnose og 5 år efter diagnose blandt 13.589 5- årsoverleverne, diagnosticeret i 2010. Tabellen viser antal (%).**

Ved diagnose		CCI score			
		0	1	2	3+
CCI score	Efter 5 år	0	1	2	3+
	0	10.279 (85 %)	0	0	0
	1	1.375 (11 %)	2.110 (76 %)	0	0
	2	308 (2,5 %)	446 (16 %)	541 (71 %)	0
	3+	157 (1,2 %)	233 (8 %)	223 (29 %)	659 (100 %)

Disse beregninger falder godt i tråd med forskning, der tidligere er udført på den delvis samme population af kræftoverlevende, som den vi beskriver her. I 2011 udførte Hovaldt et al. en registerundersøgelse, der havde til formål at kortlægge mønstre i social position og komorbid sygdom blandt danske kræftoverlevende 1943 – 2010 sammenlignet med den danske baggrundsbeholdning<sup>28</sup>. Resultatet viste en odds ratio (OR) på 1.59 (95% CI 1.57–1.60) for at have flere komorbide sygdomme sammenlignet med personer uden kræft efter justering for alder og køn. At være mand samt ældre var signifikant associeret med at have komorbid sygdom. Sammenlignet med kræftoverlevende med lang uddannelse havde kortuddannede kræftoverlevende 57 % (95% CI 1.53–1.62) højere odds for at have en komorbid sygdom, og personer med mellemlang uddannelse sammenlignet med kort uddannede havde 33 % (95% CI 1.29–1.36) højere odds. At bo alene sammenlignet med samboende var signifikant associeret med at have komorbide sygdomme (OR 1.45, 95% CI 1.41–1.50)<sup>28</sup>.

Opsummerende kan man sige, at der blandt danske kræftoverlevende er en tydelig fordeling af sociale faktorer og af sygdomme, som er tilstede både før og efter den primære behandling for kræft.

## 6 Behandlingsspecifikke senfølger. Forskellige kræftbehandling og efterfølgende skader på vævet

I dette afsnit beskrives de fysiske senfølger af de mest gængse behandlingsmodaliteter, der benyttes til behandling af kræft nemlig operation, stråleterapi, kemoterapi samt endokrin terapi. Nyere behandlingsformer som f.eks. immunterapi er ikke gennemgået, da disse behandlingsformer er så nye, at eventuelle senfølger endnu ikke er udførligt beskrevet i litteraturen.

Næsten alle behandlingsformer kan give senfølger, og disse er tit specifikke for en given kræftform. Enkelte organer samt hele organsystemer kan være påvirket (Tabel 4, frit efter Ganz<sup>29</sup>).

**Tabel 4. Organer og organsystemer der er i risiko for at blive påvirket af kræftbehandling**

Hjernen og nervesystemet
Øjne og ører
Mund og tænder
Hjerte og kar
Lunger
Endokrine system
Lymfesystemet
Mave-tarm kanalen
Knogler og bindevæv
Nyrer og urinveje
Lever
Blod og bloddannende organer
Immunsystemet
Reproduktive organer

Visse typer af senfølger kan forventes, fordi patienten eksponeres for bestemte terapier, er ældre ved behandlingstidspunktet, får flere behandlingsmodaliteter og/eller modtager høj behandlingsintensitet.

Generelt resulterer kemoterapi i akut toksicitet, der kan vedvare, mens stråleterapi, udover akut hudtoksicitet, kan føre til sequelae, der ikke er umiddelbart synlige. Kombinationer af kemoterapi og stråleterapi øger risikoen for senfølger<sup>30</sup>. Skader i væv eller organer med lav reparationspotentialer kan være permanent eller længerevarende. Risiko for død, som følge af andre årsager end recidiv, er størst blandt overlevende behandlet med en kombination af kemoterapi og stråleterapi<sup>13</sup>. De hyppigst rapporterede medicinske senfølger i litteraturen er dysfunktioner af hjertet og gonader, ny primær kræftsygdom, neurokognitiv dysfunktion og mave-tarm problemer.

### 6.1 Kirurgi

I løbet af de seneste årtier er den kirurgiske behandling mere og mere perfektioneret. Ikke desto mindre er der en række følger af kirurgiske indgreb, som kan påvirke normal funktion ligesom der kan ses vævsskade hvor kræften har været. Tabel 5 viser nogle af de kirurgiske senfølger.

**Tabel 5** Eksempler på mulige senfølger af kirurgi hos kræftoverlevende (frit efter <sup>13,15,31</sup>)

<b>Procedure</b>	<b>Senfølge</b>
Alle indgreb	Smerter, kosmetiske sequelae, psykosociale følger, nedsat sårheling
Kirurgi der involverer neurologisk strukturer (hjerne, rygmarv)	Nedsat kognitiv funktion, påvirket motor sensor funktion, syn, synkning, sprog, tarm og blære kontrol
Hoved/hals kirurgi	Besvær med at kommunikere, synke, trække vejret, kosmetiske sequelae og skade på muskler og strukturer der styrer bevægelse
Fjernelse af lymfeknuder	Lymfødeme, retrograd ejakulation hos testikelkræftoverlevende
Abdominal kirurgi	Tarmobstruktion, hernie, ændret fordøjelse, kroniske abdominalsmerter
Bækken kirurgi	Seksuel dysfunktion, inkontinens, hernie, tarmobstruktion
Fjernelse af milt	Nedsat immunfunktion, øget risiko for sepsis, hernie
Amputationer, ekstremitets-og organ-besparende procedurer	Funktionelle ændringer, kosmetiske deformiteter, psykosocial påvirkning, accelereret arthritis i andre led, postkirurgisk, fantom og/eller neuropatisk smerte
Lunge resektion	Besvær med vejtrækning, fatigue, generel svækkelse
Prostataektomi	Urininkontinens, seksuel dysfunktion, negativ body image
Ooforektomi	Præmatur menopause og infertilitet, osteoporose
Orchiektomi	Infertilitet, nedsat testosteronniveau med heraf afledte følger som nedsat energi og kropslige ændringer
Stomi	Obstruktion, forstoppelse, kvalme, opkastning, appetitløshed, fatigue, negativ body image

## 6.2 Stråleterapi

Ligesom kirurgien er perfektioneret over de sidste mange år, har stråleterapi også gennemgået en imponerende udvikling. Stråleterapiens primære formål er at slå kræftceller ihjel, men det er ofte svært at undgå, at normalt væv også bestråles i processen. Resultatet kan være, at patienterne både under behandlingen og i måneder eller år efter behandlingen kan opleve symptomer relateret til stråleskaderne på normalt væv. Symptomerne, som skyldes celledød eller sårheling i bestrålet væv, kan være milde eller svære, selvbegrænsende eller progressive, ligesom de kan udvikle sig langsomt eller komme pludseligt<sup>30</sup>.

Stråleskader kan inddeles i akutte reaktioner, kroniske og sene følger. Akutte skader skyldes vævets inflammatoriske respons og er ikke altid begrænset til strålefeltet men kan brede sig ud over det direkte bestrålede område. Akutte skader er som regel transiente, og symptomerne forsvinder i ugerne efter behandlingen. Hos nogle patienter heler de akutte skader dog ikke fuldstændigt men vedvarer i længere tid med kronisk skade til følge<sup>30</sup>. Sene stråleskader begrænses ofte til det væv, der er bestrålet og inkluderer fibrose, atrofi og funktionsbegrænsning eller svigt af organer afhængig af det bestrålede organ samt størrelsen af strålefeltet og stråledosis<sup>32,33</sup>.

Sene stråleskader manifesterer sig på to måder: 1) som senfølger på normalt væv og 2) som stråle-induceret ny primær kræftsygdom<sup>34-36</sup>. Tabel 6 viser nogle af de senfølger, man kan observere efter stråleterapi.

**Tabel 6 Mulige senfølger efter stråleterapi (frit efter<sup>13,15,29-33,35-37</sup>)**

<b>Organer eller organ system</b>	<b>Senfølge</b>
Alt væv	Ny primær kræftsygdom, smerter
Kardiovaskulær	Ardannelse eller inflammation af hjerte, koronar hjertesygdom, ardannelse i pericardium, pericardit
Knogler og bindevæv	Atrofi, fibrose, kosmetiske deformiteter, osteroradionekrose, bevægeindskrænkning såfremt led er involveret
Tænder og mund	Skader på emalje og tandrødder, karies, nedsat spyttproduktion
Lunger	Pneumonitis, pulmonal fibrose, nedsat lungevolumen
Nervesystemet	Kognitiv dysfunktion, herunder problemer med at tænke, at lære, hukommelse, strukturelle ændringer i hjerne, blødning i hjernen
Blod og bloddannende organer	Blodmangel, myelodysplastisk syndrom, akut leukæmi
Nyrer	Hypertension, nedsat nyrefunktion
Blære- og urinveje	Blære fibrose, kontrakturer, nedsat blærekapacitet
Mave-tarm kanal	Malabsorption, intestinale strikturer, påvirket leverfunktion
Endokrine system (Hypofysen, thyroidea, gonader)	Endokrinopater, hypothyroidisme, abnorm vækst af thyroidea Mænd: risiko for sterilitet, nedsat testosteronniveau Kvinder: ovarie dysfunktion (sterilitet), præmatur menopause
Øjne og ører	Grå stær, synsnedsettelse, høretab
Lever	Abnorm lever funktion, leversvigt

## 6.3 Kemoterapi og endokrin terapi

### 6.3.1 Kemoterapi

Toksicitet i forbindelse med kemoterapi kan være relateret til proliferation af cellepopulationer, fordi disse lægemidler normalt er afhængig af cellecyklus. De organer eller væv der er mest modtagelige for toksicitet, er dem som har høje proliferationsrater inklusiv huden, knoglemarven, slimhinden i mave-tarm kanalen, lever og testikler. De mindst modtagelige organer hvis celler replikerer meget langsomt eller slet ikke og omfatter muskler, nervebaner og bindevæv. Der kan dog godt ses neurale skader af visse typer kemoterapi, ligesom nogle stoffer kan give knogle- og hjerte-skade<sup>31</sup>.

### 6.3.2 Endokrin terapi

I omkring 75 % af diagnosticerede brystkræft tilfælde er kræftcellerne østrogenreceptor (ER)-positive, og majoriteten af kvinder med brystkræft bliver behandlet med adjuverende endokrin terapi, idet østrogen deprivation har vist sig at øge overlevelsen<sup>38</sup>. Talrige undersøgelser har vist, at 5 års behandling med Tamoxifen reducerer risikoen for lokalt tilbagefald og nedsætter den brystkræft-specifikke mortalitet hos kvinder med ER-positive tumorer uanset alder og menopausal status. Risikoen for kontralateral brystkræft er også reduceret<sup>39</sup>. I Danmark tilbydes



kvinder, der er præmenopausale på diagnosetidspunktet, adjuverende behandling med endokrin terapi i 10 år efter primær behandling.

Taximofen er en østrogen-receptor antagonist i brystvæv med en partiel agonistisk effekt på knogler. Hos præmenopausale kvinder er Tamoxifen associeret med knogletab, hvorimod medicinen hos postmenopausale kvinder er ”knoglebesparende”. Bivirkninger inkluderer hedeturer og tørre slimhinder, særligt i vagina. Der er forøget, men lav, risiko for endometriecancer og venøse tromboembolier<sup>39</sup>.

Aromatasehæmmere nedsætter omdannelsen af androgen til østrogen i kroppen. Behandlingen anbefales til kvinder, der er postmenopausale på diagnosetidspunktet, eller til kvinder hvis menstruation ikke er vendt tilbage 12 måneder efter kemoterapi. Hos postmenopausale kvinder er aromatasehæmmere mere effektive end Tamoxifen til at reducere recidivrisikoen. Bivirkninger inkluderer hedeture, vaginal tørhed, ledsmerter, tab af knoglemasse og en øget forekomst af frakturer<sup>39-41</sup>.

Anti-androgen Terapi (ADT) bruges til systemisk behandling af prostakræft. Behandlingen bruges ofte sammen med enten bilateral orchiektomi eller, mere hyppigt, medicinsk kastration<sup>42</sup>. Det er velkendt, at mænd som får ADT taber knoglemasse og har øget risiko for frakturer, ligesom ADT kan give metaboliske bivirkninger i form af øget fedtmasse, kolesterol og triglycerider samt nedsat insulin sensitivitet<sup>41, 42</sup>. Desuden kan patienten opleve bivirkninger i form af nedsat libido, vasomotoriske gener, anæmi og fatigue. Det formodes at være et resultat af en kombination af testosteronmangel og nedsat omdannelse af testosteron til østrogen. Tabel 7 viser nogle af de senfølger, man kan observere efter kemoterapi og endokrin terapi.

**Tabel 7. Mulige senfølger efter kemoterapi og endokrin terapi (frit efter<sup>15,31,43</sup>)**

<b>Organer eller organ system</b>	<b>Senfølge</b>
Alt væv	Ny primær kræftsygdom, smerter
Kardiovaskulær	Inflammation af hjerte, hjerteinsufficiens
Knogler og væv	Osteonekrose, øget risiko for frakturer
Lunger	Pneumonitis, lungeinsufficiens
Hjerne og nervesystemet	Kognitiv dysfunktion, herunder problemer med at tænke, at lære, hukommelse, strukturelle ændringer i hjernen, paralyse, anfald, følelseløshed, sitren i fingre og tæer
Blod og bloddannende organer	Myelodysplastisk syndrom, akut leukæmi
Nyrer	Nedsat nyrefunktion, nyresvigt
Urinveje	Hæmoragisk cystitis, hyppig tissetrang, urgency, blødning og smerte
Mave-tarm kanal	Motilitets problemer
Endokrine system	Diabetes, metaboliske forandringer Mænd: sterilitet, nedsat testosteron niveau Kvinder: sterilitet, præmatur menopause
Øjne og ører	Grå stær, høretab
Lever	Abnormal leverfunktion, skrumpeliver, leversvigt

## 7 Videns opsamling på senfølger efter kræft hos voksne - litteratur review

I dette afsnit gennemgås de forskellige alvorlige senfølger efter kræft, som er beskrevet i litteraturen. Den tilgrundliggende kvalitet af de undersøgelser der benyttes til denne gennemgang er beskrevet i detaljer i metodeafsnittet (kapitel 4).

Afsnittet er opbygget således, at senfølgerne beskrives, som de fremstilles i litteraturen. Senfølgerne der beskrives er altså *ikke* en udtømmende oversigt men udelukkende baseret på den tilgængelige og publicerede litteratur, hvorfor ikke alle senfølger hos alle kræftoverlevende beskrives.

Der er naturligt nok mest litteratur om de største kræftsygdomme som brystkræft, prostatakræft, tarmkræft, idet det er sygdomme, hvor der er relativ god overlevelse, og som rammer mange mennesker hvert år. Derfor er disse sygdomme også mere i fokus, når senfølgerne til behandlingen skal beskrives. For andre sygdomme er litteraturen mere sparsom. F.eks. er der kun ganske lidt fokus på senfølger efter hjernekræft. Det betyder dog ikke, at behandlingen for hjernekræft ikke kan medføre senfølger - langt fra.

Et godt eksempel er forskningen i følger efter børnekræft. Der er kun omkring 250 danske børn og unge under 20 år, der rammes af kræft om året, og det skønnes, at der lever næsten 24.000 børnekræftoverlevende i alle de nordiske lande (Danmark, Finland, Island, Norge, Sverige) tilsammen<sup>44,45</sup>. Interessen for feltet og tilgangen af økonomiske ressourcer har imidlertid gennem årtier været meget stor. Børnekræftoverlevende lever generelt i mange år som overlevende, hvilket gør dem særligt sårbare overfor senfølger. Denne patientgruppe er desuden udsat for kræftbehandling i en sårbar periode af livet, hvor organismen er i vækst. Store europæiske og amerikanske forskergrupper har arbejdet sammen om at opnå de banebrydende gennembrud i forhold til behandling af børnekræft, som er sket og samtidig dokumentere de særlige senfølger, denne patientgruppe oplever. En lignende samlet international indsats eksisterer ikke indenfor voksenkræft, selvom der er mange millioner af overlevende efter voksenkræft verden over. Således har børnekræftområdet fungeret som et mønstereksempel på, hvordan senfølger kan blive opgjort i observationelle undersøgelser, og hvordan dette arbejde har ledt frem til opdagelse af potentielle biomarkører for nogle af de senfølger, denne gruppe af kræftpatienter er i øget risiko for<sup>46</sup>.

Et andet eksempel er testikelkræft. Selvom denne kræftform er meget sjælden med under 300 nye tilfælde i Danmark om året, er følgerne efter behandlingen af denne sygdom yderst velbeskrevet i litteraturen. Testikelkræft er en 'model for en kurabel kræftsygdom' og der er stor forskningsaktivitet indenfor feltet. Behandlingen af denne kræftform har undergået markante forbedringer siden 1970'erne. Patienter med testikelkræft er hovedsagelig yngre mænd, og der er generelt en meget høj overlevelse. Overlevende efter testikelkræft er derfor eksponeret for potentielle følger af kræftbehandling over lang tid, hvilket betyder noget for forekomsten af senfølger hos denne gruppe<sup>47</sup>. Senfølger efter andre kræftformer, f.eks. modermærkekræft samt blære- og urinvejskræft, er mere sparsomt beskrevet i litteraturen, der danner grundlag for denne rapport, hvilket

dog sandsynligvis ikke er det samme som, at disse patientgrupper ikke oplever senfølger.

I det følgende vil de enkelte senfølger blandt voksne kræftoverlevende blive gennemgået. For hver senfølge beskrives forekomsten og hvis muligt alvorligheden, omfanget og tidsperspektivet for senfølgen hos kræftoverlevende generelt. Herefter beskrives de samme faktorer opdelt på de enkelte kræfttyper, såfremt dette er beskrevet i litteraturen.

## 7.1 Ny primær kræftsygdom

En af de mest alvorlige og dødelige følger af kræft og kræftbehandling er den øgede risiko for udvikling af ny primær kræft. Ny primær kræftsygdom kan udvikle sig mange år efter kræftbehandlingen og inkluderer både solide tumorer og hæmatologiske kræftsygdomme. Årsager til ny kræftsygdom formodes at ligge i den karcinogene effekt af kemoterapi og stråleterapi, miljømæssige faktorer, genetiske prædispositioner, livsstilsfaktorer eller en kombination af disse faktorer<sup>48-50</sup>. Det er sandsynligt, at de faktorer, der var årsag til at den første kræftsygdom opstod, også medvirker til, at ny kræftsygdom kan opstå<sup>48, 49</sup>.

Patientens livsstil før og efter behandlingen er særligt betydende for om patienten udvikler en ny primær kræftsygdom. I en omfattende analyse blandt to millioner kræftoverlevende, der er registreret i det amerikanske SEER register, fandt man, at omkring 35 % af den øgede risiko for ny primær kræft skyldes adfærdsmæssige faktorer såsom rygning og alkoholforbrug. Andre undersøgelser har vist, at brug af tobak ikke kun øger risikoen for ny primær kræftsygdom men multiplicerer effekten af stråleterapi og kemoterapi i forhold til udvikling af ny primær lungekræft blandt overlevende efter brystkræft og Hodgkin lymfom<sup>48</sup>.

Der har været en meget stor national og international interesse for denne senfølge gennem årtier, og dette afspejles i litteraturen<sup>48-60</sup> mfl. Særligt omfattende er litteraturen i forhold til brystkræft<sup>61-70</sup> og testikelkræft<sup>71-82</sup> men også prostatakræft<sup>83</sup>, Hodgkin lymfom<sup>84-88</sup>, lungekræft<sup>89, 90</sup> samt mange andre kræfttyper er beskrevet, om end mere sparsomt.

Strålerelateret ny kræftsygdom diagnosticeres typisk med en latenstid på 10 – 15 år efter stråleterapi for den første kræftsygdom og associeres til både stråledosis og til spredt bestråling udover det egentlige strålefelt<sup>48, 53</sup>. Ioniserende stråling er en kendt risikofaktor for talrige maligne sygdomme især kræft i skjoldbruskkirtel, bryst, hjerne, mave-tarm kanal og hud<sup>48, 53, 56</sup>. Typiske eksempler er udviklingen af brystkræft efter mediastinal bestråling for Hodgkin lymfom<sup>56</sup> og kræft i spiserøret efter thorakal stråleterapi hos kvinder med brystkræft<sup>53, 63</sup>. Selvom stråleterapi ofte rapporteres som en kausal faktor for udvikling af ny kræftsygdom, har undersøgelser dog vist at kun 8 % af nye primære kræfttilfælde hos voksne skyldes denne behandlingsmodalitet. Resten tilskrives andre behandlingsmodaliteter, genetiske faktorer, livsstil og alder<sup>56</sup>.

Det er velkendt, at behandling med cytotoksiske stoffer medfører en øget risiko for efterfølgende leukæmi<sup>48</sup> særligt efter behandling af Hodgkin lymfom, testikelkræft og brystkræft<sup>53</sup>. Kemoterapi-relateret leukæmi er også rapporteret for overlevende efter Non-Hodgkin lymfom og myelomatose samt kræft i æggestokke, lunger og knogler<sup>53</sup>. Men omfanget af risikoen for kemoterapi-relateret leukæmi har varieret betydeligt over de sidste mange årtier og fluktuerer med nye behandlingsprotokoller, nye former for kemoterapi, øget brug af adjuverende behandling og brug af vedligeholdelsesbehandling eller flere serier af kemoterapi<sup>53</sup>. Kemoterapi påvirker også

risikoen for ikke-hæmatologiske maligne sygdomme, herunder kræft i lunge, mave, blære, bryst, skjoldbruskkirtel og knogler<sup>53</sup>.

Patienter, som tidligere har været behandlet for næsten hvilken som helst type af kræft, er i risiko for at få en ny primær kræftsygdom<sup>56</sup>. Der er dog stor variation i, hvilke patientgrupper, der er mest udsatte. En prævalensrate på 19 % af alle kræftoverlevende er rapporteret i USA på baggrund af tal fra 9 forskellige populationsbaserede amerikanske kræftregistre<sup>53</sup>. Resultater fra denne undersøgelse viste en kumulativ forekomst af ny primær kræftsygdom 30 år efter den første kræftsygdom på 17 % (95% CI: 16 %-18 %) for overlevende efter testikelkræft, 21 % (20 % – 22 %) for overlevende efter Hodgkin lymfom, 21 % (21 % – 21,4%) (median alder ved diagnose, 59.8) for overlevende efter brystkræft, 18% (17 %-18 %) (median alder ved diagnose, 67.2) for overlevende efter tarmkræft og 27 % (26 % – 27 %) for overlevende efter blærekræft (median alder ved diagnose 67.2). Forekomst af ny primær kræftsygdom var højest blandt yngre personer<sup>53</sup>.

Det er ukendt, hvor stor en andel af de voksne danske kræftoverlevende der diagnosticeres med en ny primær kræft, men Nielsen et al.<sup>91</sup> fandt i en stor national undersøgelse af danske kræftoverlevende registreret i Cancerregisteret i perioden 1980-2007 en 25 % øget risiko for ny kræftsygdom (95 % CI: 1.24-1.26) sammenlignet med matchede personer fra den danske baggrundsbefolkning i forholdet 1:5. Risiko for at den nye primære kræftsygdom var af samme slags som den første kræftsygdom var særligt forhøjet (HR 2.16 95 % CI: 1.98-2.34), hvorimod risikoen for at den nye kræftsygdom var en anden type var mindre (HR 1.13, 95 % CI: 1.12-1.15), hvilket muligvis reflekterer sammenhæng mellem risikofaktorer og genetiske dispositioner mellem første og anden kræftsygdom. Risiko for ny primær kræftsygdom varierede dog betydeligt imellem de forskellige kræftdiagnoser, hvilket sandsynligvis afspejler de forskellige kræftbehandlinger samt tiden siden diagnosen. Højeste risiko for ny kræftsygdom sås blandt overlevende efter strubekræft (HR 1.78, 95 % CI: 1.68-1.88), leukæmi (HR 1.65, 95 % CI: 1.57-1.74), testikelkræft (HR 1.59, 95 % CI: 1.44-1.76) og kræft i svælget (HR 1.59, 95 % CI: 1.52-1.67)<sup>91</sup>.

Paradokset i at kræftbehandlingen med en tydelig dosis-respons sammenhæng, kan føre til ny kræft, er meget debatteret, og der arbejdes intensivt i internationalt regi med at mindske behandlingsintensiteten så meget som muligt uden at kompromittere patientens mulighed for helbredelse.

## 7.2 Påvirkning af hjernen og nervesystemet

Neurologiske komplikationer af kræftbehandling kan være en væsentlig årsag til morbiditet blandt kræftoverlevende. På grund af nervesystemets unikke anatomiske og fysiologiske egenskaber kan skader på systemet være irreversible. Senfølgerne kan opstå efter kirurgi, kemoterapi og/eller stråleterapi<sup>31</sup>.

### 7.2.1 Neuropati

Perifere og centrale neuropatier er nogle af de mest almindelige følger af kræftbehandling<sup>31,70,92,93</sup>. Det rapporteres i litteraturen, at kemoterapi indeholdende vinca alkaloider, platin eller taxaner samt andet kræftmedicin kan forårsage perifer neurotoksicitet. Det estimeres, at omkring 38 % af patienter, der behandles med kombinationsbehandlinger, oplever perifer neuropati<sup>94</sup>. Incidens og prævalens estimerer varierer dog meget imellem undersøgelser<sup>93</sup>, og ætiologien, problemets omfang og tidsperspektivet er ikke helt klart<sup>95, 96</sup>. Perifer neuropati er mest udbredt, men autonom neuropati, retinal toksicitet og skader på synsnerven kan forekomme

me. Symptomerne udvikler sig typisk i hænder, fødder, i mundområdet og i tarmen under aktiv behandling, og hos nogle patienter er generne vedvarende med deraf følgende smerter og sensoriske problemer<sup>93,97</sup>. Perifer neuropati omfatter både sensoriske og motoriske neuropatier. Sensorisk neuropati er mest almindelig og manifesterer sig med enten positive (f.eks. paræstesier eller dysæstesier) eller negative symptomer (f.eks. sensorisk tab). Motorisk neuropati er sjældnere og omfatter svaghed, dropfod og gangforstyrrelse. Risikofaktorer for neurotoksicitet omfatter stigende alder, større kumulative dosis, kombinationsbehandlinger, infusionshastighed, og muligvis allerede eksisterende eller arvelige neuropatier<sup>93</sup>.

For overlevende efter **brystkræft** rapporteres prævalensrater på få procent og op til 33 %<sup>98</sup>, og symptomerne rapporteres at være udtalt blandt kvinder, der har modtaget taxanholdig kemoterapi<sup>68</sup>.

Mellem 20 -40 % af overlevende, der er behandlet med kombinationsbehandling for **testikelkræft**, skønnes at have problemer med perifer neuropati i flere år efter behandling<sup>78,80</sup>. Det er dog stadig uafklaret, hvor længe problemerne kan vedvare<sup>81</sup>.

Også overlevende med **gynækologisk kræft**<sup>99,100</sup>, **lungekræft**<sup>90</sup> og **tarmkræft**<sup>95,101</sup> rapporterer perifere neuropatier med prævalensrater for sidstnævnte gruppe på 12 % af overlevende, der oplevede følelsesløshed, snurren og kuldeudløste smerter i op til 4 år efter adjuverende behandling med oxaliplatin<sup>101</sup>.

### 7.2.2 Kognitiv dysfunktion

En stor del af litteraturen handler om kognitive forandringer hos kræftoverlevende<sup>18,64,67,68,70,95,98,99,102-123</sup>. Forandringerne består af problemer med at huske, koncentrere sig, finde ordene, være opmærksom, planlægge og gøre flere ting på samme tid. Kognitiv påvirkning begynder ofte under behandlingen men bliver mere udtalt, når kræftoverleveren vender tilbage til dagligdagen og f.eks. påbegynder arbejde efter en sygdomsperiode.

Mange kræftoverlevende beskriver kognitive problemer efter behandling med kemoterapi som kan skyldes strukturelle og metaboliske ændringer<sup>18,103</sup>, men også andre behandlinger som f.eks. endokrin terapi kan påvirke den kognitive funktion, og nogle undersøgelser dokumenterer kognitive præstationer, der er lavere end forventet hos 20-30 % af patienterne - selv før kemoterapi<sup>103,121</sup>.

Et systematisk review af 21 longitudinelle undersøgelser, som inkluderede neuropsykologiske vurderinger før og efter medicinsk behandling for brystkræft, viste en forekomst af kognitive problemer i tiden efter behandlingen på 15-25 %<sup>103</sup>.

En af udfordringerne i dette forskningsområde er dog, at kræftoverlevende, der leverer data til undersøgelser, er en selekteret gruppe, der har neuropsykologiske testresultater over gennemsnittet og som kun viser beskedne ændringer over tid. Undersøgelser viser ofte, at det ikke er en nedgang i performance, der er problemet, men snarere vanskeligheder med at lære på trods af træning<sup>123</sup>.

Desuden dækker størstedelen af forskningen på dette område kun over den tidlige fase efter behandling, og undersøgelserne er hovedsagelig gennemført blandt yngre kvinder med brystkræft, selv om kognitive problemer også dokumenteres hos andre kræftoverlevende<sup>103</sup>.

Der er kun få undersøgelser, der er udført blandt langtidsoverlevende (5 år eller mere efter behandling). I et systematisk review af i alt 14 undersøgelser omhandlende associationen mellem kemoterapi og kognitiv dysfunktion (6 undersøgelser), ændringer i hjerne struktur (5 undersøgelser) og demens (4 undersøgelser) fandt Koppelmans et al., at denne gruppes niveau af kognitive problemer er subtile men konsistente over tid, ligesom kemoterapi har potentiale til at kunne ændre hjernes struktur og funktion. Derimod kunne en sammenhæng mellem demens og kemoterapi ikke påvises<sup>110</sup>.

Ætiologien af den kræft-relaterede kognitive svækkelse er multifaktoriel og endnu ikke fuldt afklaret<sup>103, 111, 121</sup>. Både systemisk proinflammatoriske cytokiner som krydser blod-hjerne barrieren samt direkte toksicitet af kemoterapien er impliceret<sup>103, 123</sup>. Ældre patienter med færre kognitive reserver (dvs. kortere uddannelse eller IQ) før diagnose, og som har været eksponeret for kemoterapi, har forøget risiko for kognitiv dysfunktion<sup>103, 111, 121</sup>.

### 7.3 Påvirkning af øjne og ører

En mindre del af patienter der er behandlet med stråleterapi for tumorer, der ligger tæt på *synsnerven*, kan risikere at få optisk neuropati, som er en invaliderende sen komplikation af stråleterapi. Senfølgen, som formodes at skyldes stråle-induceret nekrose af synsnerven, kan resultere i irreversibel synstab. Det visuelle tab kan være ensidigt eller bilateralt. Senfølgen opstår almindeligvis 10-20 måneder efter behandling, men der er set tilfælde i op til 9 år efter behandling. Risikofaktorer inkluderer udover stråledosis også alder, allerede eksisterende kompression af synsnerven, tidligere ekstern stråleterapi og konkomitant kemoterapi, ligesom kemoterapi i sig selv også muligvis er associeret med optisk neuropati<sup>124</sup>.

Det er velkendt, at platin-baseret kemoterapi kan give helt eller delvist *høreskader* incl. tinnitus og høretab af høje frekvenser<sup>31, 76, 125</sup>. Patogenesen menes at være relateret til kemoterapiens selektive skade på sansetrådene i øresneglen<sup>76</sup>. Hørskader er ofte neurosensoriske, bilaterale, øges med højere kumulativ dosis af cisplatin og er som regel permanente<sup>126</sup>.

For overlevende efter **testikelkræft** rapporteres prævalensrater for høretab på op til 20 % op til 10 år efter behandling<sup>127</sup>. Jo højere dosis kemoterapi jo større er høretabet<sup>76</sup>. På baggrund af en stor undersøgelse af 1409 testikelkræftoverlevende op til 10 år efter behandling fandt man en forekomst af svært høretab hos 37 % for overlevende, der havde modtaget mere end 4 serier kemoterapi. Til sammenligning havde 28 %, af de overlevende der havde modtaget 1-4 serier behandling, høretab. Blandt de overlevende, der ikke modtog kemoterapi, var andelen af overlevende med eksisterende høretab på 22 %<sup>127</sup>.

Høretab kan også ses hos overlevende efter **hoved/halskræft**, som kan udvikle denne senfølge efter kemoterapi og efter stråleterapi, der involverer det indre øre. På baggrund af et systematisk review af 48 publikationer, omhandlende cisplatin-baserede senfølger efter planocellulært karcinom i hoved/hals regionen, fandt Rivelli et al. en forekomst på 27 % for ototoxicitet hos disse patienter<sup>126</sup>. Prævalensrater på 50 % for dysfunktion af det eustakiske rør er rapporteret blandt langtidsoverlevende efter næsekræft<sup>128</sup>.



## 7.4 Problemer med mund, tænder og hals

Senfølger i mund, tænder og hals omfatter problemer med mundtørhed, synkebesvær, talebesvær, smagsforstyrrelser, trismus og karies<sup>126, 128-138</sup>.

Senfølgerne viser sig mestendels blandt overlevende efter *hoved/halskræft* som et resultat af den multimodale og aggressive behandling samt den anatomiske lokalisation af tumorerne. Senfølgerne har en væsentlig indflydelse på livskvaliteten hos overlevende, særligt i det første år efter behandlingen, hvorefter livskvalitetsscorerne gradvist returnerer til baseline hos størsteparten af overlevende. Der er dog en mindre gruppe, som oplever svære vedvarende problemer<sup>131, 139</sup>. Risikofaktorer inkluderer højere alder, avanceret stadie, fjernelse af lymfekirtler på halsen efter konkombinant kemo- og stråleterapi samt larynx/hypopharynxcancer<sup>140</sup>.

På baggrund af et systematisk review af 48 publikationer omhandlende senfølger efter platinbaseret konkombinant kemo- og stråleterapi blandt overlevende efter planocellulært karcinom i hoved/hals (HNSCC) fandt Rivelli et al., at *xerostomi* var den hyppigste bivirkning rapporteret af HNSCC patienter behandlet med stråleterapi med rapporterede prævalensrater på 83 % efter konventionel stråleterapi og 30-40 % efter intensitetsmoduleret stråleterapi (IMRT)<sup>126</sup>. Xerostomi kan forekomme selv efter lave doser stråleterapi. Senfølgen skyldes irreversibel skade på de spytkirtler, der er inkluderet i strålefeltet, hvilket fører til ændringer i spytvolumen, konsistens og pH. Symptomet kan have en negativ påvirkning på patienternes livskvalitet på grund af de associerede vanskeligheder med at tale, tygge og synke ligesom xerostomi også kan skade tænder (demineralisering og ekstensiv karies) og give svampeinfektion i munden<sup>126, 128, 132, 135, 136</sup>.

En anden hyppig følge efter multimodal behandling for hoved/hals kræft er *dysfagi*, og det estimeres, at 25-67% af hoved/halskræft overlevende oplever symptomet afhængig af lokalisation af tumoren, behandlingsmodalitet og sygdomsstadie<sup>126, 128, 136</sup>. Symptomerne kan variere fra mild synkebesvær til behov for sondeernæring og kan debutere efter måneder eller år. Svær dysfagi ses hos op til 10 % af overlevende 1 år efter behandlingen og hos 5 % 2 år efter behandlingen<sup>126</sup>. Dysfagi ses hyppigere hos patienter, der er behandlet med konkombinant kemo- og stråleterapi end sammenlignet med patienter, der er behandlet alene med stråleterapi eller kirurgi. Andre risikofaktorer inkluderer dysfagi før behandlingen, ung alder og stråledoser over 50 Gy ( $p < 0.001$ )<sup>126</sup>.

En anden væsentlig komplikation er *aspiration*, som skyldes problemer med lukkerefleksens under synkning og hoste<sup>130</sup>. Symptomet kan blive yderligere forværret af xerostomi.

## 7.5 Kardiovaskulære problemer

Kardiovaskulære følger efter kræftbehandling er alvorlige senfølger, og et område der har nydt stor bevågenhed i de videnskabelige og kliniske miljøer gennem mange år<sup>18, 29, 31, 93, 119, 141-156</sup> blandt overlevende efter brystkræft<sup>61, 62, 64, 67-70, 98, 157, 158</sup>, prostatakræft<sup>42, 118</sup>, testikelkræft<sup>71, 74, 76-81, 159-162</sup>, gynækologisk kræft<sup>163</sup>, stamcelletransplanterede<sup>117, 164, 165</sup>, sarcomer<sup>166</sup>, lymfomer<sup>86, 87</sup> og tarmkræft<sup>95</sup>. Området er meget komplekst, og monitorering og behandling bør kun varetages af multidisciplinære specialist teams<sup>141, 143</sup>.

På grund af den forbedrede overlevelse for en lang række kræftsygdomme har vi i Danmark, vil der være en stigende population af patienter, som vil leve længe nok til, at de når at udvikle kar-

diovaskulær sygdom som en senfølge til kræftbehandlingen. Den høje median alder hos patienter, der modtager kræftbehandling, gør også, at potentielt toksiske stoffer bliver ordineret til en population der i forvejen har en højere forekomst af kardiovaskulære sygdomme og risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom. Derfor kan risikoen for at udvikle ny kardiovaskulær sygdom hos kræftoverlevende være større end risikoen for recidiv og ny kræftsygdom<sup>143</sup>.

Uanset om patienten er behandlet med de "gamle" klasser af kemoterapi (særligt antracykliner og platin-baseret kemoterapi), har modtaget thorakal stråleterapi hvor dele af hjertet er med i strålefeltet, eller har modtaget nyere og mere målrettet behandling med f.eks. Trastuzumab, har de fleste af disse behandlinger potentiale til at fremkalde hjerte-kar-toksicitet gennem forskellige mekanismer ved at påvirke muskelceller, endotelceller eller hjertets ledningssystem. Disse toksiciteter består hovedsagelig af direkte myokardieskade med eller uden hjertesvigt, systemisk hypertension, QT forlængelse, arytmi, myokardieiskæmi, pulmonal hypertension, arteriel/venøse tromboemboliske hændelser, accelereret åreforkalkning, perikardial sygdom og klapinsufficiens<sup>31, 141-144, 146, 150, 151, 155, 167, 168</sup>.

På baggrund af et systematisk review af 364 artikler skønnes det, at ca. 10-30 % af voksne kræftoverlevende udvikler kardiovaskulær sygdom efter stråleterapi i perioden 5-10 år efter behandlingen<sup>142</sup>. Incidensrater for kardiovaskulær sygdom efter kemoterapi er sværere at beregne hos kræftoverlevende, da det er vanskeligt at skelne fra kardiovaskulær sygdom forårsaget af andre faktorer og afhænger bl.a. af kræftdiagnosen og dermed typen af kemoterapi, hvor stor dosis har været, og om kemoterapien er givet konkomitant til stråleterapi<sup>31, 142</sup>. Dog rapporterede Smith et al. i en metaanalyse af 55 publicerede randomiserede undersøgelser en signifikant øget OR på 5.43 (95 % CI 2.34-12.6) for klinisk kardiotoxicitet hos brystkræftoverlevende, der modtog behandling med anthracyclin, i forhold til overlevende der modtog andre slags kemoterapi<sup>168</sup>.

Alder (> 60 år ved diagnose), komorbiditet (især kompromitteret hjertefunktion inden behandling), og rygning ved diagnose er også identificerede risikofaktorer<sup>141, 155, 156</sup>.

Ud over direkte hjerte-kar-skade, som en følge af de forskellige kræftbehandlinger, har mange af de medicinske behandlinger metaboliske følgevirkninger såsom overvægt, hyperlipidæmi, hypertension og hyperglycosæmi, som kan øge risikoen for kardiovaskulær sygdom<sup>18, 31, 143, 169, 170</sup>.

Hypertension er en af de hyppigst forekomne komorbiditeter hos kræftoverlevende, og en prævalens på 38 % er rapporteret<sup>149</sup>. Kræft og hypertension deler flere risikofaktorer (overvægt, alkohol, alder) og ændret VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) signalering. Hypertension er ofte rapporteret i forbindelse med platin-baseret kemoterapi, taxaner og vinca alkaloider og repræsenterer den mest almindelige kardiovaskulære komplikation i forbindelse med VEGF-hæmmere<sup>143,149</sup>.

Både stråleterapi, kemoterapi og endokrin terapi er associeret med kardiovaskulær sygdom hos **brystkræftoverlevende**. Særligt overlevende, der er behandlet med anthracyclin og trastuzumab eller stråleterapi involverende hjertet, rapporteres at have øget risiko<sup>61, 69, 70, 98, 141, 171</sup>. Mange undersøgelser har vist, at brug af adjuverende endokrin terapi med Tamoxifen øger risikoen for venøse tromboemboliske hændelser som f.eks. dyb venetrombose, blodprop i lungerne, slagtilfælde og transient iskæmiske anfald<sup>61, 65, 67</sup>.



Det skønnes, at overlevende efter **prostatakræft** har en 1,2 gang større risiko for at udvikle hjerte-kar sygdom, hvis de får ADT, end kræftoverlevende der ikke får denne medicin<sup>150</sup>. ADT er associeret med metaboliske forandringer såsom øget fedtmasse, øget kolesterol og triglycerid niveau samt nedsat insulin sensitivitet<sup>42, 118</sup> (se også afsnit 9.2).

Sammenlignet med baggrundsbefolkningen, eller patienter der behandles med surveillance eller operation, har overlevende behandlet med kemoterapi for **testikelkræft** en øget risiko for at udvikle kardiovaskulær sygdom<sup>71, 74, 76-81, 159-162</sup>. Relative risici fra 1,4 til 7,1 er rapporteret i litteraturen<sup>76</sup>. Potentielle årsager inkluderer direkte behandlings-relateret vaskulær skade samt indirekte skade gennem en gradvis opbygning af kardiovaskulære risikofaktorer såsom hypertension, hyperlipidæmi, og metabolisk syndrom, som forekommer hyppigere i disse overlevende sammenlignet med raske kontroller<sup>71, 74, 150, 160</sup> svarende til 25-40 % hos testikelkræftoverlevende sammenlignet med 3-4 % hos baggrundsbefolkningen<sup>77</sup>.

Overlevende efter testikelkræft kan også udvikle *Raynaud's fænomen* eller Raynaud-lignende symptomer, en vaskulær konsekvens af kemoterapi, som er karakteriseret af kulde- eller stress-udløst vasokonstriktion i hænderne. Lidelsen medfører bleghed eller cyanose fra iskæmi efterfulgt af rødme og smerte, når blodgennemstrømningen i vævet normaliseres igen. Incidensrater på 10-50 % er rapporteret<sup>71</sup>, og 20-25 % af patienterne har kroniske symptomer, der er rapporteret i 10 år eller længere efter diagnose<sup>73, 77, 127, 162</sup>.

Overlevende efter **hoved/halskræft**, der har modtaget stråleterapi på halsen, har signifikant øget risiko for vaskulopati i medium og store arterier. Tilstanden associeres med den fortykkelse af vævet, der begynder kort tid efter behandlingen er slut, og der er evidens for, at disse overlevende har en dobbelt så stor relativ risiko for både transitorisk iskæmisk anfald og slagtilfælde<sup>128</sup>.

Også blandt overlevende efter behandling for **lymfomer**<sup>86, 87</sup>, **sarkomer**<sup>166</sup> og overlevende behandlet med **stamcelletransplantation**<sup>117, 164, 165</sup> er der fundet øgede risici for kardiovaskulær sygdom. Derimod har overlevende efter **tarmkræft** tilsyneladende ikke en øget behandlings-induceret risiko for kardiovaskulær sygdom<sup>95</sup>.

## 7.6 Pulmonale problemer

Pneumonitis, pulmonal fibrose og en generel nedsat lungefunktion er de mest almindelige pulmonale senfølger og er følger efter kemoterapi, stråleterapi og tilbagevendende luftvejsinfektioner hos immunsupprimerede patienter - især overlevende efter stamcelletransplantation<sup>93, 142</sup>. Mange patienter vil have akutte pulmonale bivirkninger, men det rapporteres, at op til 20 % af patienter der modtager kemoterapi og op til 50 % af patienter der modtager stråleterapi på thorax, vil have længerevarende pulmonale problemer, der kan manifestere sig i måneder til år efter behandlingen<sup>31, 119</sup>.

Pulmonal fibrose, hvorved lungevævet mister elasticitet og funktionalitet, er den hyppigste form for lungeskade som følge af stråleterapi, selvom obstruktiv lungesygdom også kan forekomme<sup>93</sup>. Lungeskader ses hyppigere ved højere stråledosis involverende større lunge felter. Stråleterapi kan desuden forstærke langsigtede toksicitet der kan komme af kemoterapi<sup>93</sup>. Fibrosen stabiliseres normalt 1 – 2 år efter stråleterapi<sup>31</sup>. I takt med at stråleteknikkerne er forbedret, hvorved mindre af det raske lungevæv bestråles, er der set en nedgang i forekomsten af pulmonal fibrose<sup>31</sup>.

Pulmonale senfølger er rapporteret hos patienter, der har modtaget stråleterapi for lungekræft, Hodgkin lymfom, Non Hodgkin lymfom hvor mediastrium er i strålefeltet, brystkræft og andre kræftformer der involverer thorax<sup>153</sup>.

Patienter, der har modtaget stråleterapi for **lungekræft**, har den største risiko for at udvikle stråle-induceret pneumonitis, og symptomet ses hos 5-15 % af patienterne<sup>142</sup>.

Det skønnes at 60 % af lungekræftoverlevende oplever andre respiratoriske problemer såsom dyspnø, nedsat generel funktion og smerter<sup>90, 172</sup>. Symptomerne har stor indflydelse på det almene velbefindende hos disse overlevende<sup>90</sup>.

For overlevende efter **testikelkræft** rapporteres det, at tidligere tiders store kumulative doser af kemoterapien bleomycin er associeret til pneumonitis, som kan udvikle sig til fibrose. Mere moderne behandlinger har nedsat risikoen for pulmonale følger efter bleomycinbehandling betydeligt<sup>71, 81</sup>. Alder over 40 år, nedsat nyrefunktion, rygning, højt oxygen koncentration under operationen og et mere avanceret stadie er risikofaktorer<sup>71, 78-81, 161</sup>. Platin behandling, med eller uden kirurgi, associeres også til nedsat lungefunktion hos disse overlevende i op til 11 år efter behandling, når der sammenlignes med overlevende, der udelukkende er behandlet med kirurgi<sup>79, 81, 161</sup>. Det skønnes, at 7 – 21 % af patienterne oplever pulmonal toksicitet på længere sigt<sup>76</sup>.

Kombinationen af thorakal stråleterapi og kemoterapi associeres med pulmonal toksicitet gennemsnitlig 18 måneder efter behandling blandt overlevende efter **Hodgkin lymfom**<sup>84, 87</sup>. Det skønnes, at 10 -25 % oplever symptomer<sup>84</sup>.

## 7.7 Endokrin påvirkning

Endokrin dysfunktion er en kendt effekt af kræftbehandling, da systemet er særligt følsomt overfor antineoplastisk behandling gennem direkte vævsdestruktion eller suppression af normal aktivitet<sup>31, 173</sup>. Potentielle endokrine effekter af kræftbehandling inkluderer skader på hypothalamus, hypofysen, gonader og skjoldbruskkirtel. Desuden associeres ændring i mængden af cirkulerende væksthormon, thyroideahormoner, testosteron og østrogen med det metaboliske syndrom eller dele af syndromet<sup>169</sup>.

Nogle af de endokrine senfølger udvikler sig først flere år efter behandlingen, hvorimod andre udvikler sig tidligt og vedvarer flere år. Endokrin dysfunktion er bedst beskrevet hos overlevende efter børnekræft, hvor ca. 40 % af disse overlevende har endokrin dysfunktion<sup>46</sup>. Hos voksne kræftoverlevende er litteraturen mere begrænset, måske fordi forekomst af endokrin dysfunktion hos voksne kræftoverlevende afhænger af behandlingstype, intensitet og tid siden behandling<sup>173</sup>.

### 7.7.1 Dysfunktion af hypothalamus, hypofyse og skjoldbruskkirtel

Hypothalamus og hypofysen spiller en afgørende rolle i kontrollen af mange hormonale og metaboliske funktioner i kroppen. Beskadigelse af hypofysen kan resultere i nedsat thyroidea stimulerende hormon og hypothyroidisme. Hypothyroidisme kan også forekomme ved kirurgi eller stråler direkte på eller nær skjoldbruskkirtlen<sup>31</sup>. Væksthormon-mangel kan bl.a. resultere i træthed og vægtøgning. Skader på hypothalamus og/eller hypofysen kan forstyrre balancen i frigivelsen af antidiuretisk hormon og dermed forårsage diabetes insipidus. Binyrebarkinsufficiens kan forekomme efter meget høje doser af hjerne bestråling og kan tage op til 10 år at udvikle<sup>31</sup>.

For overlevende efter **hoved/halskræft** rapporteres en prævalens på op til 50 % for hypothyroidisme, fordi skjoldbruskkirtlen eller dele af denne ofte er i strålefeltet<sup>126, 128</sup>.

Dysfunktion af skjoldbruskkirtlen ses også efter stråling på halsen for behandling af **Hodgkin lymfom**<sup>84</sup>. Der rapporteres prævalensrater på op mod 60 % afhængig af stråledosis<sup>87</sup>.

### 7.7.2 Dysfunktion af gonader

Kræft og kræftbehandling kan have en betydelig indvirkning på gonadefunktionen og kan føre til nedsat fertilitet både blandt kvinder<sup>34, 84, 87, 145, 165, 174-182</sup> og mænd<sup>67, 71, 73, 74, 77-79, 81, 84, 86, 87, 165, 183</sup> samt præmatur menopause hos kvinder<sup>39, 64, 68, 98, 178, 180, 181, 184, 185</sup> og 'andropause' hos mænd<sup>118, 180</sup>.

Størsteparten af kræftoverlevende er over 65 år ved diagnosetidspunkt, og tab af fertilitet, som følge af dysfunktion af gonader, er derfor ikke en senfølge, der er aktuel for majoriteten af kræftoverlevende. Der er dog nogle patienter, hvor diagnosen stilles i den reproduktive alder, og for dem kan problemer med fertiliteten være betydelige<sup>177</sup> og have indflydelse på livskvaliteten<sup>186</sup>. Det skønnes, at graviditetsrater efter kræft i den fertile voksenalder er nedsat med 26 % hos mandlige og 39 % hos kvindelige kræftoverlevende. Efter indførelse af nyere behandlingsformer i løbet af de sidste 3 årtier er forekomsten af fertilitetsproblemer reduceret betydeligt<sup>18</sup>. Alle former for kræftbehandling kan medføre primær eller sekundær hypogonadisme, afhængig af om skaderne primært rammer testikler/ovarier eller hypofysen/hypotalamus. Derudover kan fibrose eller stenose, som følge af kirurgi og stråleterapi, hindre transport af ægget og sædcellerne<sup>18</sup>.

Effekten af behandlingen på de reproduktive organer kan være direkte (f.eks. kirurgi eller strålebehandling i bækkenet eller kemoterapi) eller kan medieres af hormonelle ændringer (fx stråleskader på hypofyse/hypotalamus), og dysfunktionen kan være midlertidig eller permanent<sup>180</sup>.

Hos **kvinder** kan gynækologisk kirurgi og strålebehandling skade fertiliteten enten ved at påvirke ovarie reserven (f.eks. ved fjernelse af ovarier, stråleinduceret cellulære skader i ovarierne eller accelereret aldring af ovarier) eller ved at ændre en kvindes evne til at blive gravid eller bære en graviditet (f.eks. ved hysterektomi)<sup>178, 180, 187</sup>. Oocyterne kan skades af lave doser strålebehandling, og det skønnes, at 16,5 Gy ved en 20-årig patient og 14,3 Gy ved en 30-årig patient vil introducere sterilitet og fører til permanent ovarietab<sup>179</sup>. Systemiske behandlinger kan forringe den kvindelige fertilitet ved enten at beskadige ovarierne direkte eller ved at forkorte tidsrummet, hvor kvinden kan blive gravid, hvorved naturlig aldring af ovarier kan finde sted (f.eks. årelang tamoxifenbehandling). Fordi mange kemoterapier er ovarie-toksiske kan præ- og perimenopausale kvinder opleve kemoterapi-relaterede amenorré, som kan være midlertidig eller permanent<sup>180</sup>. Jo ældre kvinden er ved diagnose, og jo mere gonadetoksisk kemoterapien er, jo større er sandsynligheden for, at kvinden oplever permanent tab af ovariefunktion, og jo mere sandsynligt vil det være, at hun er infertil<sup>179, 180</sup>.

Nogle **mænd** med kræft kan have oligospermi eller azospermi, som skyldes selve sygdommen, og forskning viser, at selv før behandling har mange mænd med Hodgkin sygdom eller testikelkræft nedsat sædkvalitet<sup>77, 180</sup>. Kirurgi og stråleterapi i bækkenområdet hos mænd kan skade fertiliteten ved enten at beskadige testiklerne (fx fjernelse af testikler, stråling-induceret skade i testiklerne) eller ved at ændre evnen til at ejakulere eller have samleje. Derudover kan antineoplastiske behandlingsformer hæmme fertiliteten hos mænd, fordi den kontinuerte produktion og

differentiation af modne spermatozoer gør testikler særligt følsomme over for cytotoxisk behandling, som targeterer celler, der deler sig hurtigt. Visse kemoterapier kan forårsage azoospermie, mens andre kun synes at forårsage midlertidige reduktioner i sædkvaliteten i de fleste patienter<sup>180</sup>. Kemoterapi i forskellige kombinationer og doser kan også inducere gonadeskade hos mænd. Omfanget af skaden afhænger af typen og dosis af kemoterapien og patientens alder<sup>179</sup>.

Gonaderne hos mænd er meget følsomme overfor stråleterapi, og relativt små doser kan gøre stor skade<sup>18, 93, 179</sup>. Spermato-genesen kan være påvirket allerede efter 0,1 Gy, og permanent azoospermie kan indtræffe efter 4 Gy<sup>179</sup>. De testosteron-producerende Leydiske celler er mere resistente over for stråleterapi og kan tåle op mod 20-30 Gy, inden de ødelægges<sup>179</sup>. Som konsekvens kan spermato-genesen være svært påvirket af stråleterapi, hvorimod testosteron produktion og opretholdelsen af sekundære køns-karakteristika fortsætter relativt uanfægtet<sup>179</sup>. Det rapporteres dog, at mandlige kræftoverlevers testosteronproduktion nedsættes hurtigere end den naturlige gradvise aldersbetingede nedsatte testosteronproduktion, der kan observeres hos individer uden kræft<sup>18</sup>.

### 7.7.3 Behandlingsinduceret menopause

Menopausale symptomer, herunder hedeture, vaginal tørhed, vægtøgning, søvnforstyrrelser, muskuloskeletale symptomer, seksuel dysfunktion m.v. er almindelige hos kvindelige kræft-overlevere og kan påvirke overleverens bodyimage, seksuel funktion og generelle livskvalitet<sup>70, 113, 180, 188</sup>.

Menopause og menopausale symptomer er hyppigst beskrevet for overlevere efter brystkræft<sup>39, 64, 65, 67, 68, 70, 98, 105, 107, 113, 181, 184, 185, 188, 189</sup>, men alle præmenopausale kvinder, der modtager gonade-toksisk terapi, kan opleve symptomer<sup>173, 178, 180, 190, 191</sup>. Prævalensen af kemoterapi-induceret amenorrhea er rapporteret til at være 21-71 % blandt kvinder under 40 år og 49-100% blandt 40-årige eller ældre<sup>173</sup>.

Kvinder der oplever for tidlig permanent kemoterapi-relateret amenorrhea, og kvinder der er behandlet med endokrin terapi, kan udvikle særligt svære symptomer<sup>180</sup>. Se også afsnit 6.3 for en nærmere gennemgang af effekten af endokrin terapi.

## 7.8 Problemer med lymfesystemet (lymfødem)

Lymfødem er en unormal ophobning af proteinrige væsker, som forårsager lokale gener af fylde og smerte, hævelse, inflammation og fibrose. Ætiologien bag lymføden er uafklaret men det skyldes, at kræftbehandlingen beskadiger lymfesystemets evne til at håndtere væskeophobning i vævet. Lymfødem kan opstå tidligt i behandlingsforløbet men kan også opstå flere år efter behandlingen. Lymfødem forekommer i ekstremiteter eller kropsdele, der har fået fjernet lymfeknuder, fx, arm, aksil eller bryst/brystvæg men kan også opstå efter fjernelse af lymfeknuder eller stråleterapi i lysken og på halsen<sup>93, 192, 193</sup>. Med tiden kan væv med lymfødem blive fibrotisk og miste funktionalitet og plasticitet. Fibrose og lymfødem kan derfor ses som et kontinuum, hvor mange patienter oplever dele af begge senfølger samtidigt<sup>128</sup>. Risikofaktorer inkluderer mastektomi, aksillær lymfeknude dissektion, stråleterapi eller kombineret stråleterapi og kirurgi samt mere omfattende kirurgi, overvægt eller fedme, traumer eller infektion<sup>93, 98, 194</sup>.

Lymfødem er mest almindelig efter aksildissektion eller stråleterapi for *brystkræft*<sup>39, 61, 62, 64, 67, 98, 107, 113, 192, 195-197</sup> og har stor indvirkning på livskvaliteten hos disse overlevere<sup>6, 198</sup>. Det estimate-

res, at en ud af fem brystkræftoverlevende vil udvikle lymfødeme. Der er dog stor forskel i de rapporterede forekomster af lymfødeme hos brystkræftoverlevende. Dette afspejler hovedsagelig metoden, der er brugt til at diagnosticere lymfødeme<sup>196</sup>.

På baggrund af 72 undersøgelser i en metaanalyse, der havde til formål at kortlægge incidens af unilateral lymfødeme af armen hos brystkræftoverlevende, fandt DiSipio et al.<sup>194</sup> en forekomst 16,6 % (95% CI: 13,6-20,2). Blev data begrænset til prospektive undersøgelser (30 undersøgelser) var forekomsten på 21,4 % (95% CI: 14,9-29,8). Forekomst af lymfødeme syntes at stige op til 2 år efter diagnose eller operation og var højest, når senfølgen blev vurderet ved hjælp af mere end én diagnostisk metode (ni undersøgelser, 28,2 %, 95% CI: 11,8-53,5) Symptomet var omkring fire gange højere hos kvinder, der fik en aksillær-lymfeknude dissektion (18 undersøgelser, 19,9 %, 95% CI: 13,5-28,2), end dem der fik sentinel node biopsi (18 undersøgelser, 5,6 %, 95% CI: 6,1-7,9)<sup>194</sup>.

Overlevende efter **gynækologisk kræft** har risiko for at udvikle lymfødeme af ben og lyske, og det rapporteres, at omkring 23 % af kvinder med livmoderhalskræft udvikler senfølgen op til 8 måneder efter behandlingen. Også for denne gruppe overlevende kan lymfødemet forværres over tid og risikoen øges i takt med aggressivitet af behandlingen<sup>199</sup>.

Overlevende efter **hoved/halskræft** kan opleve lymfødeme af strube og svælg samt ansigt og hals og senfølgen associeres med signifikant symptombyrde og nedsat funktion<sup>128</sup>.

## 7.9 Problemer med mave-tarm kanalen

Mave-tarm kanalen er modtagelig for både akutte og sene følger af kræftbehandlingen. Senfølger inkluderer anatomiske og funktionelle ændringer, som kan påvirke livskvaliteten og kræftoverleverens generelle sundhed. Nogle af disse komplikationer kan være livstruende 31,93,200.

På grund af sit store areal og hurtige cellefornyelse er mave-tarm kanalen ekstremt følsom over for stråling, og mange patienter oplever ændringer i tarmfunktion og kroniske abdominalsmerter. Afhængig af stråleteknik skønnes det, at omkring 15-30 % af kræftoverlevende der har modtaget stråleterapi i mave-tarm området, oplever senfølger i tarmene, der er så svære at det påvirker patientens sociale liv 201.

Senfølger kan debutere som akutte bivirkninger, der vedbliver, men kan også manifestere sig efter en latensperiode på 8-12 måneder efter behandling og udvikle sig op til 18 måneder efter behandling<sup>31,190</sup>.

Senfølger efter stråleterapi i mave-tarm kanalen er relateret til vaskulær insufficiens og inkluderer kronisk fibrose og iskæmi. Disse ændringer kan udvikle sig over tid og føre til indsnævring af det intestinale lumen med dilatation af tarmen proksimalt for forsnævringen<sup>31,201</sup>.

Vaskulitis, der involverer blodforsyningen til tarmen, kan føre til sår dannelse, blødning, nekrose og eventuelt perforation af tarmvæggen<sup>31,202</sup>. Artdannelse og iskæmi kan forvrænge den normale anatomi i tarmen og forringe motilitet og absorption af næringsstoffer, som kan vise sig ved diarré, obstruktion, fejlernæring og infektion. Artdannelse i tyndtarmen kan ændre dennes evne til at absorbere næringsstoffer såsom vitamin B12, galdesalte, fedt og fedtopløselige vitaminer<sup>31</sup>.

Også kirurgisk behandling af kræft kan give senfølger. Disse kan variere fra ændringer af tarmfunktion på grund af resektion af en del af fordøjelseskanalen til permanent stomi. Kirurgisk behandling af kræft kan kompliceres af udviklingen af sammenvoksninger, tarmobstruktion og fistler. Mange kræftoverlevende oplever kroniske smerter relateret til det operative indgreb, og ernæringstilstanden kan blive påvirket, fordi resektion af den proksimale tyndtarm kan forringe absorption af jern, folat, B12, galdesalte, fedt og fedtopløselige vitaminer<sup>31</sup>.

Fjernelse af bugspytskirtlen kan resultere i diabetes og supplements-krævende pancreasinsufficiens. Kirurgisk behandling af tarmkræft kan resultere i fækal inkontinens, som kan blive yderligere forværret, hvis patienten også har modtaget stråleterapi<sup>31</sup>.

Senfølger efter behandling med kemoterapi afhænger af type og om der er tale om kombinationsbehandling, den kumulative dosis og patientens komorbiditet. Det skønnes, at kun få cytotoxiske stoffer i sig selv er direkte associeret med senfølger i mave-tarm kanalen, hvis man ser bort fra udvikling af ny primær kræftsygdom<sup>201</sup>. Kemoterapi kan dog forstærke den negative virkning, stråleterapi har på tarmen<sup>31</sup>. Virkningerne af forskellige kemoterapeutiske stoffer kan forårsage skader på leveren i form af leverfibrose<sup>31, 201</sup>. Disse følger er dog sjældent forekommende. Personer med kronisk hepatitis B og/eller C, der modtager kemoterapi kan have reaktivering af viral hepatitis<sup>31</sup>.

Overlevende, der har modtaget stråleterapi som definitiv eller adjuverende behandling i bækkenområdet, er særligt udsatte for senfølger i mave-tarm kanalen. Det gælder for overlevende efter prostatakræft<sup>203-205</sup>. I et systematisk review af 26 undersøgelser med i alt 8302 overlevende rapporterede patienterne, at den nedgang i tarm-relateret livskvalitet de oplevede efter stråleterapi ikke bedrede sig med tiden<sup>204</sup>. I et andet systematisk review af 19 undersøgelser omhandlende association mellem akutte og sene følger i mave-tarm kanalen efter stråleterapi fandt Peach et al., at de sene følger i mave-tarm kanalen hos disse overlevende er signifikant og muligvis kausalt relateret til akutte bivirkninger i mave-tarm kanalen<sup>205</sup>.

Også overlevende efter gynækologisk kræft oplever problemer med mave-tarm kanalen efter stråleterapi 100,163,190,206, og det rapporteres, at op mod 50 % af disse kræftoverlevende oplever, at deres livskvalitet er påvirket af symptomerne, ligesom 20-40 % rapporterer symptomerne til at være moderate eller svære<sup>206</sup>.

En stor del af overlevende efter flere former for kræft i mave-tarm kanalen har sene følger efter behandlingen, som har en negativ indvirkning på livskvaliteten<sup>207</sup>. Det skønnes, at 13-50 % af overlevende efter tarmkræft oplever kronisk diarre i op til 10 år efter behandling. Diarre associeres med nedsat livskvalitet og begrænsninger i aktivitetsniveau<sup>101</sup>. Overlevende efter endetarmskræft oplever problemerne hyppigere end overlevende efter tyktarmskræft (24 % vs. 10 %,  $p=0.04$ )<sup>101</sup>. Også for andre symptomer er overlevende efter endetarmskræft tilsyneladende svære ramt sammenlignet med overlevende efter tyktarmskræft pga. forskelle i lokaliseringen af tumor og typen af kirurgisk indgreb<sup>208</sup>. I et systematisk review af 25 undersøgelser omhandlende betydning af bla. inkontinens for livskvaliteten hos kvindelige overlevende efter endetarmskræft fandt Panjari et al., at fækal inkontinens var prævalent hos disse overlevende med rapporterede rater på over 50 % op til 10 år efter behandling, men at betydningen af disse gener i forhold til kvindernes livskvalitet var kompleks og endnu ikke fuldt ud forstået<sup>209</sup>.

For overlevende efter *stamcelletransplantation*, der lider af kronisk graft-vs-host sygdom, en autoimmun-lignende sygdom der kan påvirke multiple organ systemer, rapporteres det, at tilstan-



den kan medføre behandlings-relateret mavekatar, dysmotilitet i mave-tarm kanalen og pancreasinsufficiens<sup>31</sup>.

## 7.10 Muskel, led og skeletproblemer

Effekten af stråleterapien på bevægeapparatet omfatter fibrose af muskel og bindevæv, osteitis eller atrofi og i svære tilfælde osteoradionekrose. Endokrin terapi og østrogen mangel kan bidrage til ændringer i knogle og bindevæv, som kan resultere i smerte, nedsat mobilitet og funktion, osteoporose eller frakturer. Aksillær kirurgi, menopause, patientens alder og komorbiditet kan også påvirke bevægeapparatet<sup>31, 33, 37, 117, 128, 189, 195, 210</sup>.

### 7.10.1 Muskler og led

Uspecifikke milde til moderate gener fra bevægeapparatet, såsom muskel- og ledsmerter, er almindelige hos mange patienter under og efter kemoterapi og stråleterapi, men for nogle overlevende er symptomerne mere betydelige og vedvarende<sup>31</sup>. Disse patienter rapporterer clustre af symptomer, der kan begynde uger og måneder efter behandlingen, omfattende migrerende smerter i led, muskelsmerter, morgenstivhed og hævelse af led i hænder og knæ uden tegn på gigt<sup>31, 33</sup>.

Symptomer fra bevægeapparatet er hyppigst rapporteret efter behandling for **brystkræft**<sup>31, 98, 196, 211, 212</sup>, selvom incidensen af disse senfølger er reduceret efter introduktionen af brystbevarende kirurgi og bedre stråleteknikker<sup>18</sup>. Endokrin terapi med Tamoxifen og i særlig grad aromatasehæmmere rapporteres at være associeret med fibromyalgi-lignende symptomer og forværring af allerede eksisterende gigt eller fremkaldelse af gigt gennem sin anti-østrogene virkning<sup>31, 70, 189</sup>.

I tillæg til lymfødeme (se afsnit 7.8) er brystkræftoverlevende i risiko for at opleve sene følger i arm og skulder karakteriseret ved tilstedeværelsen af sensoriske eller motoriske symptomer, smerter, svaghed, tæthed, nedsat bevægelighed, nerve parese, ændrede bevægelsesmønstre, følelsesløshed eller hævelse i skulder, arm og/eller brystet på den behandlede side. Skulder- og arm-problemer er typisk forbundet med ændringer i brug og funktion af overkroppen og har negative fysiske, psykosociale og sociale konsekvenser, der kan påvirke det daglige aktivitetsniveau og livskvaliteten<sup>196, 212</sup>.

Prævalenser for skulder- og arm-problemer blandt overlevende efter brystkræft rapporteres til at være 10-70 % afhængig af målemetode (selv-rapporteret eller målt)<sup>98</sup>. Et systematisk review af 22 undersøgelser omhandlende skulder- og arm mobilitet blandt 1-års overlevende efter behandling for brystkræft viste, at der er evidens for, at især behandling med stråleterapi og aksillær lymfeknude dissektion kan give sene følger på kvindernes arm- og skulder-funktion. Effektmålene varierede dog betydeligt mellem de enkelte undersøgelser, hvilket tilskrives forskelle i målemetoder og populationer<sup>211</sup>.

For overlevende, der har modtaget **stamcelletransplantation**, rapporteres, at op til 70 % op til 5 år efter transplantationen oplever bl.a. muskelsvaghed, kramper, muskel- og ledsmerter<sup>117</sup>. Særligt overlevende efter **Hodgkin lymfom**, der har modtaget stråleterapi på store dele af overkroppen, rapporteres at have neuromuskulære og andre gener fra bevægeapparatet, skuldresmerter og halsproblemer<sup>33</sup>.

På trods af forbedrede kirurgiske teknikker og stråleterapi har overlevende behandlet for **hoved/halskræft**, risiko for at opleve gener og nedsat mobilitet af muskler og led, der inkluderer kæben, halsen, skuldre og bryst. Gener såsom muskelsvaghed, kramper, smerter og ændret position af hovedet og ryg kan være funktionshæmmende og have indflydelse på livskvaliteten<sup>33, 128</sup>.

### 7.10.2 Skelet

Osteopeni og osteoporose kan være et problem for kræftoverlevende relateret til alder eller genetik alene, men kan også forekomme som en bivirkning af kemoterapi, stråleterapi, endokrin terapi, steroider, eller fra dysfunktion af gonader<sup>18, 31, 40, 41, 213</sup>.

Osteoporose relateret til mandlig eller kvindelig endokrin hypogonadisme kan være et problem for mange overlevende<sup>41</sup>. Fordi østrogen spiller en central rolle i knoglesundheden, vil behandlinger, der undertrykker østrogen, føre til accelereret knogletab hos både mandlige og kvindelige overlevende<sup>40</sup>.

Menopause eller "androgenpause" ses ofte hos kræftoverlevende, der er behandlet for hormonafhængige tumorer såsom bryst- og prostatakraft, eller som følge af kemoterapi for ikke-hormonafhængige tumorer såsom lymfomer<sup>31</sup>.

Problemer med knoglesundhed hos overlevende efter **brystkræft** er hyppigt rapporteret i litteraturen<sup>38, 39, 41, 61, 62, 64, 65, 67, 70, 181, 189, 195, 214-216</sup>. Hos præmenopausale kvinder der modtager adjuverende kemoterapi for brystkræft ser man ofte hypogonadisme<sup>41</sup>. Ved svigt af ovariefunktion ses et signifikant fald i knogletæthed inden for 6 måneder og op til 12 måneder efter kemoterapi<sup>31, 41</sup>.

Aromatasehæmmere, som postmenopausale kvinder ofte behandles med, undertrykker også østrogen niveauet og kan forringe knogletætheden<sup>31, 41</sup>.

Overlevende efter **prostatakraft**, der gennemgår kirurgisk eller medicinsk kastration eller modtager ADT, anses for at være i høj risiko for osteoporose og frakturer<sup>42, 118, 217, 218</sup>. Det rapporteres, at 6 måneder efter diagnose har mænd, der behandles med ADT eller får bilateral orchiektomi, en 5-års risiko for frakturer på 19 % sammenlignet med 12 % i raske matchede kontroller<sup>41</sup>.

En højere incidens af osteopeni og osteoporose er observeret blandt overlevende efter Hodgkin og non-Hodgkin lymfom, der er behandlet med **stamcelletransplantation**. Intensiv kemoterapi, helkropsbestråling og steroidbehandling øger risikoen for osteoporose hos disse overlevende<sup>41, 117, 165</sup>.

Overlevende, der har modtaget stråleterapi i bækkenområdet for **gynækologisk, anal, endetarm og prostatakraft**, har øget risiko for at udvikle 'pelvis insufficiency fractures', som viser sig ved smerter i bækken og i ryg der kan opstå flere år efter stråleterapi<sup>101, 163, 191, 213</sup>. Osteoporose og osteomalaci kan også udvikles efter gastrektomi hos patienter med tidlig **mavekræft** på grund af nedsat absorption af vitamin D og kalcium<sup>31</sup>.

### 7.10.3 Osteoradionekrose

Behandling med kortikosteroider, bisfosfonater og stråleterapi kan påvirke karrene i knoglerne resulterende i nekrose (osteonekrose). Dette sker typisk 3 til 5 år efter behandling, selvom det kan udvikle sig hurtigere. Hofter, ribben og kæbe er hyppigt berørte, ofte bilateralt<sup>31, 37</sup>. Risikoen er øget hos kvinder og blandt overlevende der behandles med steroider, herunder patienter der har undergået **stamcelletransplantation** og har udviklet graft-vs-host sygdom<sup>31</sup>.



Stråleinduceret osteonekrose af kæben er en kendt senfølge hos overlevende efter **hoved/halskræft** som følge af utilstrækkelig sårheling og iskæmisk nekrose efter stråleterapi. Senfølgen forekommer hos ca. 5 % af patienterne og har stor indflydelse på livskvaliteten<sup>37, 126, 129, 133, 136</sup>. Risikofaktorer inkluderer udover stråleterapi, kirurgi i mundhulen, tandudtrækning og progression af dental og periodontal sygdom samt diabetes, rygning, alkohol misbrug og fejler-næring<sup>133</sup>. Patienter, der er behandlet for **myelomatose** eller metastatisk sygdom, har også en øget risiko for at udvikle denne komplikation, som kan variere fra asymptomatisk eller minimal symptomatisk til svær nekrose, der nødvendiggør rekonstruktionskirurgi<sup>31, 133</sup>.

## 7.11 Problemer med nyre og urinveje

Skade på nyre, blære og urinveje kan være en følge af tumorens lokalisation eller kirurgi, stråleterapi og kemoterapi<sup>93</sup>.

Nyrerne er sårbare over for skade fra kemoterapi, fordi mange kemoterapeutiske stoffer og deres metabolitter renses gennem nyrerne<sup>31</sup>. Selvom en eventuel akut nyreskade ofte er reversibel, kan irreversibel skade også forekomme<sup>15, 31, 93</sup>. Eksisterende nyresygdom, alder og samtidig brug af nefrotoksiske lægemidler øger risikoen for kronisk nedsat nyrefunktion hos kræftoverlevende<sup>31</sup>.

Efter stråleterapi kan blæren over en årrække gennemgå varierende grader af fibrotisk forandring med nedsat blærekapacitet, teleangiektasier og iskæmi. Kliniske symptomer inkluderer hyppig vandladning, urgency, dysuri, overaktiv blære, hæmaturi, ulceration og risiko for perforation og fisteldannelse<sup>190</sup>. Det er velkendt, at urininkontinens påvirker livskvaliteten og er associeret med seksuel dysfunktion, social isolation, problemer med at passe arbejdet samt angst og depression<sup>199</sup>.

Det rapporteres, at overlevende efter **brystkræft** kan opleve atrofi af epitelceller i urethra og blæren, som disponerer til stress inkontinens og urinvejsinfektioner<sup>67, 219</sup>.

Bortset fra urininkontinens er svære problemer med urinveje relativt sjældne blandt overlevende efter **prostatakræft**, og over 75 % af patienterne returnerer til baseline status inden for et år efter behandlingen<sup>203, 204</sup>. I et systematisk review af 26 artikler omhandlende helbredsrelateret livskvalitet målt ved EPIC scores efter kirurgisk behandling eller stråleterapi for prostatakræft fandt Lee et al., at radikalt opererede prostatakræftoverlevende oplevede statistisk signifikante problemer med inkontinens, irritation af blære og andre gener ved urinveje umiddelbart efter behandling. Efter 18 måneder var symptomerne dog tilbage på baseline niveauet ( $p=0.002$ ), undtagen scoren for urininkontinens som forblev signifikant forøget ( $p<0.001$ ). Samme billede blev rapporteret for overlevende behandlet med både ekstern stråleterapi og brachyterapi ( $p>0.001$ )<sup>204</sup>.

Det estimeres, at omkring 20–30 % af overlevende efter **testikelkræft** har sene følger på urinveje efter platin-baseret kemoterapi med op til 30 % nedsat glomerulus filtrations rate (GRF) samt forstyrrelser af elektrolyt balancen<sup>71</sup>. Nefrotoksicitet efter platin-baseret kemoterapi er dosisafhængig<sup>81</sup>. Senfølgen kan være asymptomatisk men kan have længerevarende følger, fordi selv små ændringer i GRF kan betyde noget for overleverens risiko for hjerte-kar-sygdom og hypertension<sup>80, 81</sup>.

Det estimeres, at omkring 20 % af overlevende efter **livmoderhalskræft** har sene problemer med blæren så som hæmaturi, stenose eller striktur af urethra, urogenitale fistler og fistler mellem

rectum og urethra samt hæmorrhagisk cystitis<sup>163, 190, 199</sup>. Nogle af overleverne rapporterer symptomer i mindst 20 år<sup>163</sup>.

For overleverne efter *endetarmskræft* rapporteres hyppigt problemer med urinveje<sup>95,101,208,209</sup>. Denlinger et al. fandt prævalenser for problemer med urinveje efter 5 år blandt overleverne behandlet med stråleterapi efterfulgt af total mesorektal ekscision på 38 % for urininkontinens, 31 % for besvær med at tømme blæren, 70 % med hyppig tissetrang og 57 % med behov for at bruge ble<sup>101</sup>. Andre undersøgelser finder, at op til 50 % af overleverne dør med stress- og urgency inkontinens 5 år efter behandling<sup>95</sup>. Risikofaktorer for postoperativ urininkontinens inkluderer præoperativ inkontinens og problemer med at tømme blæren, at være kvinde, nerveskade og permanent stomi. Sværhedsgraden af urininkontinens øges over tid fra omkring 18 % 3 måneder efter behandling til 31 % efter 5 år<sup>101</sup>.

## 8 Universelle kroniske senfølger

Der er en række kroniske senfølger, som er prævalente under hele behandlingsforløbet og kan persistere i 10 år eller længere efter behandling. Universelle senfølger ses på tværs af mange kræfttyper og behandlinger. De er ikke nødvendigvis livstruende, som man f.eks. kan se ved kardiovaskulær sygdom, men de kan ikke desto mindre have negativ påvirkning på kræftoverlevens daglige liv og livskvalitet<sup>18</sup>. På grund af mangfoldigheden i emne- og evidensniveau i den videnskabelige litteratur om senfølger, er det umuligt at fastslå den nøjagtige incidensrate for mange af disse symptomer. Men det er vigtigt at understrege, at der på tværs i materialet rapporteres om kræftoverleverne, der oplever de selvsamme symptomer, selvom de er eksponeret for meget forskellige kræftbehandlinger. Som ved enhver anden kompleks sammenhæng af forskellige helbredsudfald er det sandsynligt, at årsagen til symptomerne er multifaktoriel, og det ville være præmaturligt at prøve at specificere ætiologien relateret til disse faktorer.

### 8.1 Psykologisk påvirkning

#### 8.1.1 Distress

Nogle patienter rapporterer, at oplevelsen af at have haft kræft i nogle henseender har været positiv, fordi det har medført en styrkelse af relationelle forhold, en følelse af taknemmelighed og empowerment samt en øget tilfredsstillelse med livet. Mange andre kræftoverleverne er dog i risiko for at opleve negativ emotionel psykologisk påvirkning i form af angst og depression og andre former for emotionelle oplevelser af psykologisk, social og eksistentiel karakter, der kan forstyrre individets evne til at mestre kræft og kræftbehandlingen (distress)<sup>1, 90, 100, 104, 107, 116, 117, 123, 172, 210, 220-222</sup>. Risikofaktorer for distress inkluderer kognitiv påvirkning, svær komorbid somatisk sygdom, ukontrollerede symptomer, kommunikationsbarrierer, tidligere psykiatrisk sygdom, depression eller misbrug. Sociale forhold som f.eks. at bo alene, yngre alder, at være kvinde, tidligere udsat for fysisk eller seksuelt misbrug er også risikofaktorer for psykologisk distress<sup>1</sup>. Distress er associeret med angst for tilbagefald eller død eller viser sig sekundært til fysiske, sociale eller praktiske problemer og kan have stor indflydelse på livskvaliteten. Kræftoverleverne med ubehandlet distress er mindre tilbøjelige til at efterleve sundhedsanbefalinger og mindre tilbøjelige til at engagere sig i sundhedsfremmende tiltag<sup>1</sup>.

### 8.1.2 Angst og depression

Angst og depression er alvorlige senfølger, og der findes en del reviews om emnet<sup>18, 74, 90, 95, 98, 104-107, 109, 112, 113, 116, 120, 123, 127, 172, 190, 199, 222-225</sup>. Prævalenser fra 1,5 % til 50 % rapporteres i litteraturen<sup>223</sup>. Prævalensen er dog afhængig af kræfttype, hvornår i behandlingsforløbet depressionsdiagnosen stilles, hvilken definition der er brugt for depression og metoden der er brugt til at stille diagnosen.

Der er noget der tyder på, at forekomsten af depression er mest udtalt i årene lige efter behandlingen.

En stor metaundersøgelse analyserede risikoen for angst og depression gennemsnitligt 7 år efter kræftbehandling. Data fra 14 undersøgelser med i alt 51.381 kræftoverlevende og 217.630 personer uden kræft blev poollet<sup>224</sup>. Depression blandt kræftoverlevende blev gennemsnitligt diagnosticeret 7 år tidligere og forekomst af depression var både selv vurderet og vurderet via kliniske interview. Metaanalysen viste en prævalens for depression på 11,6 % blandt kræftoverlevende sammenlignet med 10,2 % blandt personer uden kræft. Den fundne lille forskel i forekomst mellem kræftoverlevende og raske personer var ikke signifikant ( $p=0,16$ ). Den højeste forekomst af depression fandt man blandt patienter, der var diagnosticeret indenfor de seneste 2 år sammenlignet med patienter diagnosticeret 2-10 år tidligere (risiko ratio (RR) 1.74  $p=0.0009$ ) og 10 eller flere år tidligere (RR 2.09,  $p=0.0001$ ). En tilsvarende metaanalyse viste også, at prævalensen af depression er højest under behandlingen sammenlignet med det første år og længere efter diagnosen<sup>123</sup>. Det er altså i perioden lige efter diagnosen, og op til 2 år efter, at flest patienter oplever depression, selvom risiko for at blive indlagt med depression har vist sig at være forhøjet op til 10 år efter kræftdiagnosen<sup>226</sup>.

Samme undersøgelse viste et andet billede i forhold til forekomst af *angst* hos kræftoverlevende. Resultatet fra 8 undersøgelser med i alt 48.964 kræftoverlevende blev sammenlignet med 226.467 raske kontroller på forekomst af angst. De poolede analyser viste en signifikant højere prævalens på 17,9 % hos kræftoverlevende sammenlignet med 13,9 % hos raske kontroller og en RR på 1,27 ( $p=0.0039$ ). Den øgede risiko for angst var mest udtalt i gruppen, som var diagnosticeret mindst 10 år tidligere sammenlignet med dem, der var diagnosticeret 2-10 år tidligere (RR ratio 0,67,  $p=0.0001$ )<sup>224</sup>, hvilket indikerer, at angst tilsyneladende kan persistere hos kræftoverlevende i op til 10 år eller mere efter diagnosen.

### 8.1.3 Angst for tilbagefald

Angst for tilbagefald er en anden senfølge, som flere undersøgelser har beskæftiget sig med<sup>18, 64, 90, 98, 100, 104, 123, 154, 220, 221, 227</sup>. Selvom der ikke er helt konsensus for, hvordan symptomet defineres<sup>227</sup>, er det oftest som en angst for, at kræften skal komme tilbage det samme sted eller et andet sted i kroppen. De forskellige definitioner forklarer måske, hvorfor meget forskellige prævalensrater rapporteres på mellem 39-97 % hos kræftoverlevende<sup>18</sup>. De fleste kræftoverlevende oplever lidt eller moderate niveauer af angst for tilbagefald<sup>123</sup>. Symptomet stabiliseres over tid<sup>18, 227</sup>, men kan reaktiveres, hvis patienten udsættes for en række 'triggere' såsom kontrolbesøg på hospitalet<sup>123</sup>. Angst for tilbagefald er relateret til kræftoverlevendes sundhedsadfærd<sup>227</sup> (f.eks. brug af sundhedsydelse) og nedsat livskvalitet hos kræftoverlevende og deres pårørende<sup>123</sup>. Yngre alder, svære fysiske symptomer, emotionel påvirkning og funktionsnedsættelse øger risikoen for at opleve symptomet<sup>227</sup>.

#### 8.1.4 Kræft-relateret post traumatisk stress syndrom (PTSD)

PTSD forekommer typisk hos et mindretal af kræftoverlevende efter endt behandling, og forekomsten falder tilsyneladende i tiden derefter<sup>123, 228</sup>. I en metaanalyse som inkluderede 25 undersøgelser fandt Abbey et al. prævalensrater på 10-15 %. Prævalensen var afhængig af målemetoden, der blev brugt til at stille diagnosen (klinisk interview: 6,4 % for akut PTSD og 12,6 % for kronisk PTSD, screening med cluster scoring: 13,8 %). Yngre alder, avanceret sygdom, nyligt afsluttet behandling og tidligere PTSD øger risikoen for PTSD hos kræftoverlevende<sup>228</sup>.

PTSD-lignende symptomer hos patienter såsom påtrængende tanker, genoplevelse af kræftrelaterede begivenheder og at undgå at blive mindet om kræftsygdommen rapporteres imidlertid i litteraturen som hyppigere forekommende blandt kræftoverlevende diagnosticeret 2 år efter diagnose<sup>123</sup>.

## 8.2 Psykosocial påvirkning

### 8.2.1 Arbejdsmarkedstilknytning og økonomiske forhold

I Danmark er over 82% af mænd og 77 % kvinder aktive på arbejdsmarkedet (<http://www.dst.dk/da/Statistik/nyt/NytHtml?cid=23033>), og for de fleste personer, der er erhvervsaktive, når de får deres kræftdiagnose, er det at vende tilbage til arbejde et vigtigt mål. En kræftdiagnose medfører ofte en svækkelse af den fysiske arbejdsevne, som kan være midlertidig eller permanent<sup>18</sup>. Der er ganske meget litteratur, der omhandler den negative effekt af en kræftdiagnose på arbejdsmarkedstilknytning i forhold til f.eks. ansættelsesforhold, arbejdsevne, ydeevne og tilfredsstillelsen med arbejdet, ændrede arbejdsvilkår og arbejdsløshed<sup>18, 81, 115, 116, 119, 229-234</sup>. Et stort systematisk review fandt på baggrund af 64 undersøgelser, at 62 % (range 50-81%) af kræftoverlevende kommer tilbage på arbejde inden for et år efter diagnose og 89 % inden for 2 år efter diagnose<sup>231</sup>. Det kan dog godt være et problem at forblive på arbejdspladsen eller varetage de samme opgaver, når man er tilbage<sup>18, 119, 230, 232, 234</sup>. I et systematisk review omfattende 30 publikationer af fysiske og psykosociale faktorer, der er relateret til kræftoverleveres arbejdsmarkedstilknytning, fandt Duijts et al.<sup>230</sup>, at både fysiske problemer (f.eks. problemer med at løfte ting og menopausale symptomer) såvel som psykosociale problemer (f.eks. kognitive og mestingsproblemer, fatigue, depression og angst) var negativt associeret til arbejdsevnen<sup>230</sup>. Også diskrimination i forhold til karriereforskeligheder er rapporteret, hvor kræftoverlevende sjældnere tages i betragtning, når nye opgaver skal fordeles på arbejdspladsen<sup>115, 119</sup>, ligesom reduktion i arbejdstimer, lønning og ændringer i arbejdsopgaver også er mere udtalte hos kræftoverlevende<sup>231</sup>.

Andre undersøgelser viser, at arbejdsløshed blandt kræftoverlevende er et reelt problem. En international metaanalyse baseret på 26 undersøgelser med data fra 20.366 kræftoverlevende og 157.603 raske kontroller, fandt de Boer et al.<sup>229</sup>, at kræftoverlevende havde signifikant større sandsynlighed for at være arbejdsløse (34 % vs. 15 %, poollet relativ risiko 1,37 (95 % CI 1,11-1,49)). Arbejdsløshedsraterne var højest for overlevende efter brystkræft samt gynækologisk kræft. Overlevende efter blodkræft, prostatakræft og testikelkræft havde samme arbejdsløshedsrater som kontrolgruppen<sup>229</sup>.

Ændringer i arbejdsvilkår som f.eks. nedsat arbejdstid eller arbejdsløshed medfører også faldende indtjening. Undersøgelser har vist, at signifikant flere kræftoverlevende modtager førtidspension sammenlignet med raske kontrolpersoner<sup>18</sup>. Førtidspension indebærer som regel en indtægtsnedgang for den enkelte. Mehnert et al. fandt en 12 % nedgang i indtægt på tværs af diag-

noser med overlevende efter leukæmi, lymfom, lunge, hjerne, knogle, kolorektal og hoved/halskræft, som de mest berørte grupper. Andre faktorer såsom kort uddannelse, mangel på social støtte, kemoterapi, at være selvstændig, tidligere kortvarig ansættelse samt deltidsarbejde har også vist sig at påvirke indtjening hos kræftoverlevende<sup>231</sup>.

Disse resultater peger ikke kun på, at det kan være et problem at vende tilbage til arbejdet. At forblive på en arbejdsplads og yde det samme som før diagnosen kan være et problem for kræftoverlevende, ligesom arbejdsvilkårene f.eks. arbejdstiden eller opgaverne kan ændres, uden at kræftoverleveren har ønsket det.

Kvinder behandlet for **brystkræft** rapporterer at kognitive problemer, hovedpine og arm-skulder problemer reducerer deres produktivitet på arbejdet<sup>115,232</sup>. Hos patienter som er kirurgisk behandlet for **prostatakræft** kan fysiske opgaver som f.eks. løft være forbundet med urinlækage, ligesom kognitive problemer på arbejdspladsen også er rapporteret som almindeligt hos mænd behandlet for prostatakræft<sup>18</sup>. For overlevende efter **Hodgkin Lymfom** rapporteres der om problemer med nedsat kapacitet til at udføre arbejdet eller at vænne sig til arbejdsmiljøet<sup>116</sup>.

### 8.2.2 Sociale relationer

Der er ikke evidens for, at skilsmisse eller separation er en følge af kræft og kræftbehandling. I nogle tilfælde kan kræftforløbet endda tjene til at styrke partnerskabet<sup>104</sup>. Det betyder dog ikke, at kræftoverleveres sociale forhold ikke kan være belastet. Risikofaktorer for dårlig relationel tilpasning i familier inkluderer svær belastning af sygdommen, vedvarende symptomer på angst og depression, usikkerhed og håbløshed, andre samtidige stressfaktorer, rolleproblemer, kommunikationsproblemer og manglende støtte<sup>18,104</sup>. De pårørendes tilpasning kan også blive påvirket, hvis sygdommen og behandlingen opstår i sårbare eller travle perioder i familielivet (f.eks. unge familier med små børn)<sup>104</sup>.

I en stor undersøgelse af risiko for skilsmisse sammenlignede Carlsen et al. 46.303 danske kræftoverlevende, diagnosticeret fra 1981-2000, med 221.028 kræftfrie personer fra baggrundsbeholdningen, der var matchede på alder og køn. Resultatet viste en relativ risiko for skilsmisse på 1.03 (95 % CI: 1.0-1.1) for kvinder og 0.95 (95 % CI: 0.9-1.0) for mænd efter justering for sociodemografiske og helbredsrelaterede forhold<sup>235</sup>.

### 8.2.3 Seksuel dysfunktion

Seksuel dysfunktion, der bl.a. omfatter tab af seksuel lyst og ophidselse, problemer med at opnå orgasme, smerter ved samleje, rejsningsproblemer og ejakulationsproblemer er en af de mest almindelige følger af kræft og kræftbehandling, og litteraturen om denne senfølge er meget omfattende<sup>2, 18, 67, 70, 74, 80, 81, 95, 98, 99, 104, 106, 107, 109, 112, 116, 120, 123, 154, 175, 182, 189-191, 199, 204, 206, 208, 209, 221, 236-246</sup>. Alle former for kræftbehandling kan have direkte eller indirekte effekt på en patients seksualitet, og ikke sjældent oplever kræftoverlevende problemerne langvarige og frustrerende med negativ indvirkning på livskvaliteten<sup>2, 5-7, 236, 237, 247</sup>. Årsagerne til seksuel dysfunktion er multifaktorielle og involverer, udover det fysiske aspekt, også psykologiske, relationelle og kulturelle elementer, og det er derfor vigtigt at have en integrativ bio-psykosocial tilgang for at forstå og adressere dette fundamentale aspekt af livet som kræftoverlevende<sup>236</sup>. Ulig mange andre problemområder hos kræftoverlevende som godt kan mindskes over tid, kan seksuelle problemer forværres med tiden. Afhængig af hvilken population det handler om, og hvilke metoder og redskaber der er brugt til at vurdere seksuelle problemer, er prævalensen af seksuel dysfunktion mellem 30-100 %<sup>123,236</sup>.

Særligt udsatte er patienter med tumorer, som involverer køns- eller bækkenorganer. Patienter hvis behandling påvirker de hormonelle systemer, som medierer seksuel funktion som f.eks. lyst og glæde, er også udsatte<sup>175</sup>. Men selv hos patienter der er behandlet for kræftsygdomme, der ikke direkte involverer kønsorganer, kan seksualiteten være påvirket gennem forskellige fysiske og psykologiske bivirkninger af behandlingen<sup>237</sup>.

Primære problemer for **kvindelige kræftoverlevende** er nedsat lyst, nedsat ophidselse, lubrikationsproblemer og smerter ved samleje (dyspareuni), som kan stamme fra vaginal tørhed, utilstrækkelig lubrikation, atrofi af vagina eller stenose<sup>154, 182, 240, 244</sup>. Kvinder, der får behandlingsinduceret menopause, oplever ofte problemer i en ond cirkel, hvor de mister interessen for seksuel aktivitet, fordi det er smertefuldt, hvilket kan medføre vaginal atrofi, som igen kan forstærke den manglende lyst.

Kirurgisk behandling kan forandre den kvindelige anatomi især for patienter med brystkræft eller gynækologiske kræftformer. Kirurgi for gynækologisk kræft, resulterer ofte i betydelige problemer i form af smerte og sensorisk tab. Hertil kommer at fjernelse af ovarier hos præmenopausale kvinder inducerer menopause med de deraf følgende hormonelle og fysiske ændringer, der kan ændre patientens seksualitet<sup>240</sup>.

Kemoterapiens systemiske virkninger kan dæmpe både seksuel lyst og ophidselse. Derudover kan kemoterapi fremkalde ovariesvigt med et pludseligt tab af østrogen med udtalte menopause-symptomer til følge<sup>182, 240</sup>.

Nogle behandlinger kan forårsage toksicitet af slimhinden i vagina eller endetarm<sup>182, 240</sup>. Endokrin terapi med Tamoxifen øger tilsyneladende ikke risikoen for seksuel dysfunktion<sup>70, 189, 221</sup>, hvorimod behandling med aromatasehæmmere øger risiko for seksuel dysfunktion signifikant, da dette præparat er associeret med mere vaginal tørhed, dyspareuni og nedsat libido sammenlignet med Tamoxifen<sup>70, 107</sup>.

Stråleterapi kan også have indflydelse på seksuel funktion hos kvinder som f.eks. fortykkelse og ændring af hud og slimhinder samt smerter. Kvindelige patienter, der modtager stråleterapi i bækken regionen, kan have betydelige seksuelle problemer relateret til vaginal fibrose, stenose og tab af lubrikation, der kan begrænse en kvindes evne og lyst til vaginal samleje. Disse ændringer varer længe efter, stråleterapien er afsluttet<sup>240</sup>.

Det estimeres, at omk. 20-30% af **brystkræftoverlevende** oplever en høj grad af seksuel dysfunktion og adskillige undersøgelser indikerer, at seksuel dysfunktion kan forekomme i flere år efter behandling<sup>107, 109</sup>. Et systematisk review af 9 undersøgelser viste, at disse patienter oplever gener især i forhold til nedsat libido (23-64%), nedsat lubrikation (20-48 %), dyspareuni (35-38%), anorgasme (16-36%), body image problemer (30-67%) og nedsat følsomhed af brystvorten efter kirurgi (>90%)<sup>236</sup>. Risiko for at have seksuel dysfunktion er mere udtalt hos brystkræftoverlevende, der er behandlet med kemoterapi, blev postmenopausale under behandlingen, rapporterede seksuelle problemer før diagnose og kvinder med vaginal tørhed<sup>98, 221</sup>.

Det estimeres, at over 80 % af kræftoverlevende efter **gynækologiske kræftsygdomme** oplever seksuel dysfunktion<sup>236</sup>, og litteraturen om denne patientgruppe er omfattende<sup>2, 99, 190, 191, 199, 206, 241, 243, 245</sup>. De hyppigst forekomne symptomer, der refereres i litteraturen, kan alle påvirke seksualiteten og indbefatter anatomiske ændringer af genitale organer, bækken nerveskade, smerter, ki-



rurgisk fjernelse af klitoris, vaginal stenose og recto-vaginale fistler, nedsat fysisk funktion, fatigue, diarré, dyspareunia, infertilitet og post-coital blødning.

**Mænd**, der er behandlet for kræft, oplever ofte seksuel dysfunktion i form af erektil og ejakulatorisk dysfunktion, nedsat libido, feminisering og hypogonadisme<sup>175</sup>.

Det estimeres, at 25-80 % af overlevende efter **prostatakræft** oplever seksuelle problemer såsom erektil dysfunktion, penil deformitet, tab af lyst, ejakulatorisk dysfunktion og orgasme vanskeligheder samt ændringer i parforhold<sup>109, 236, 238</sup>. Den nøjagtige forekomst af denne senfølge er ukendt, da den store forskel i prævalens i de rapporterede undersøgelser sandsynligvis skyldes forskelle i målinger af seksuel funktion og i mindre grad type af behandling<sup>236</sup>.

Trods forbedringer i kirurgiske teknikker har radikal prostatektomi en negativ og omfattende indvirkning på den erektile funktion, og mange mænd genvinder aldrig det præoperative funktionsniveau<sup>204</sup>. Ydermere kan både ekstern stråleterapi og brachyterapi for prostatakræft, også føre til erektil dysfunktion<sup>236</sup>. ADT påvirker også kræftoverleveres seksuelle funktion betydeligt<sup>106, 236</sup>. Udover komplet tab af libido og erektil dysfunktion associeres behandlingen også med en række bivirkninger såsom feminisering incl. gynækomasti<sup>106, 118, 248</sup>, følelsesmæssig labilitet, hedeture<sup>118</sup>, træthed, søvnforstyrrelser og kognitive symptomer - alle symptomer som kan påvirke kræftoverleverens seksualitet, selvopfattelse og maskulinitet<sup>236</sup>.

Den multimodale behandling for **tarmkræft** kan potentielt påvirke kræftoverleveres seksuelle funktion<sup>95</sup>. Bækkenkirurgi for tarmkræft kan beskadige nerver og resultere i erektile og ejakulatoriske lidelser for mænd og føre til dyspareuni, nedsat libido, og ændringer i orgasme for kvinder. Stråling af bækkenet ved endetarmskræft er også forbundet med seksuel dysfunktion. Udfordringerne efter kræftbehandling er ikke kun fysiske. At genvinde seksuel funktion med f.eks en stomi kan være komplekst, hvor skam, angst for at stomien lækker, ændret body-image og forlegenhed rapporteres i litteraturen<sup>236</sup>.

Særligt overlevende efter **analkræft** rapporteres at have seksuelle problemer<sup>208, 209</sup>. Et systematisk review af 25 undersøgelser af kvindelige anal kræft overlevende fandt, at op til 60 % af disse patienter rapporterede seksuelle problemer<sup>209</sup>.

**Blærekræft** kan også have en betydelig indvirkning på både mænd og kvinders seksuelle funktion. Radikal cystektomi kan resultere i høje forekomster af erektil dysfunktion hos mænd og udbredte seksuelle problemer hos kvinder<sup>236</sup>.

Mandlige og kvindelige **stamcelletransplantations-overlevende** har vist sig at have alvorlig seksuel dysfunktion i flere år efter transplantationen<sup>117, 236</sup>. Vaginal graft-vs-host sygdom kan hos kvinder forårsage smerte, betændelse, ardannelse og stenose. Mænd kan opleve ardannelse, smerte og krumning af penis som følge af genital graft-vs-host. Pga. den behandlings-relaterede immunsuppression kan nogle transplantationsoverlevende være bange for, om intim kontakt kan overføre bakterier og infektioner, hvilket kan være en reel hindring for kræftoverleverens genoptagelse af seksuel aktivitet.

#### 8.2.4 Body image

At bekymre sig om det kirurgiske indgrebs indvirkning på kroppen beskrives relativt ofte i litteraturen<sup>104, 236, 249</sup>. I et systematisk review af 25 undersøgelser omhandlende body image hos kræftoverlevende, fandt Lehmann dog ikke overbevisende evidens for, at kræftoverlevende har et

væsentligt mere negativt body image end raske kontroller. Der var dog en høj grad af potentielle bias i de inkluderede undersøgelser, ligesom der var store forskelle på, hvordan body image blev målt<sup>249</sup>. Nogle publikationer beskriver, hvordan **brystkræft** overleverer er uforberedt på de følelser, der er forbundet med at miste brystet eller følelsen i brystvorten, selv om de fleste overleverer var tilfredse med udseendet af deres bryster efter brystrekonstruktion<sup>236</sup>.

### 8.2.5 Kræftrelateret træthed (fatigue)

Fatigue er en persisterende, subjektiv følelse af fysisk, emotionel og kognitiv træthed eller udmattelse, som kan relateres til kræft og kræftbehandling og som ikke forsvinder ved hvile eller søvn. Fatigue er et af de symptomer, kræftoverleverer hyppigst rapporterer uafhængig af kræfttype og behandling<sup>18, 123</sup>. Det estimeres, at omkring 25-33% af kræftoverleverer oplever persisterende fatigue 10 år eller mere efter diagnose<sup>123</sup>.

Fatigue ledsages ofte af andre kliniske symptomer såsom generel svaghed, nedsat koncentrationsevne, søvnløshed eller hypersomnia og følelsesmæssig påvirkning. Fatigue kan medføre nedsat fysik, social, kognitiv funktion og have indflydelse på arbejdsevnen ligesom humørændringer, søvnforstyrrelser, noncompliance med behandlinger, emotionel og eksistentiel distress for både kræftoverleveren og dennes familie<sup>250</sup>. Høje niveauer af fatigue påvirker desuden kræftoverleverens livskvalitet, funktionelle status og symptomhåndtering<sup>21</sup>.

Ætiologien er kompleks og endnu ikke fuldt afklaret. Vurderingen af symptomet kompliceres af, at fatigue er multifaktoriel og kan have både fysiske og psykosociale årsager, ligesom det også er et hyppigt forekommen symptom i baggrundsbefolkningen<sup>18, 251, 252</sup>, hvorfor det kan være svært at påvise en direkte effekt af kræftbehandlingen. Fatigue er associeret med inflammatoriske processer så vel som ændringer af hypothalamus og hypofyse reguleringen samt det autonome nervesystem. Hypogonadisme, kardiovaskulær sygdom, hypothyroidisme, anæmi, nedsat nyrefunktion, ny primær kræftsygdom, misbrug, depression og andre psykiatriske og somatiske sygdomme er også associeret med fatigue<sup>92, 113, 122, 127, 253</sup>. Risikofaktorer for fatigue blandt kræftoverleverer inkluderer bl.a. tidligere psykologisk sygdom, symptomer på angst og depression under aktiv behandling, multimodalitet, forhøjet BMI, en tendens til katastrofetænkning, ensomhed og modgang tidligt i livet<sup>123</sup>.

Det rapporteres hyppigt i litteraturen, at fatigue hos både kræftpatienter og kræftoverleverer er underdiagnosticeret og underbehandlet<sup>70, 250</sup>.

Talrige undersøgelser har beskrevet forekomst og betydning af fatigue hos kræftoverleverer<sup>18, 21, 92, 104, 109, 122, 123, 250-253</sup>. Særligt blandt overleverer efter brystkræft er litteraturen omfattende<sup>64, 67, 70, 98, 105, 107, 113, 254-256</sup>, men fatigue er også beskrevet blandt overleverer efter prostatakræft<sup>106, 247</sup>, testikelkræft<sup>74, 81, 127</sup>, gynækologisk kræft<sup>100</sup>, stamcelletransplanterede<sup>117</sup>, hoved/halskræft inklusiv thyroidea<sup>128, 257</sup>, tyk-og endetarmskræft<sup>95</sup>, Hodgkin lymfom<sup>5, 116</sup>, lungekræft<sup>90, 172</sup> og gliom<sup>120</sup>.

I en metaanalyse omhandlende risikofaktorer og prævalens af fatigue blandt kurativt behandlede **brystkræftoverleverer** op til 5 år efter behandling fandt Abrahams et al. på baggrund af 27 undersøgelser (12.327 overleverer) en poollet prævalens på 27 % (95 % CI: 23-31) for fatigue<sup>256</sup>. Der var dog stor variation af prævalensraterne i de inkluderede undersøgelser (7 % - 52%). Risikofaktorer for svær fatigue inkluderer avanceret stadie (RR 1.18 (95 % CI: 1.08-1.28), kemoterapi (RR 1.12 (95 % CI: 1.06-1.19) og multimodal behandling med kemoterapi, stråleterapi og kirurgi uden tillæg af endokrin terapi (RR: 1.18 (95 % CI: 1.05-1.33) og med tillæg af endokrin terapi (RR 1.38 (95 % CI: 1.15-1.66). Risiko for fatigue var nedsat, hvis kræftoverleveren havde



en partner (RR 0.96 (95 % CI: 0.93-0.98), udelukkende var behandlet med kirurgi (RR 0.83 (95 % CI: 0.70-0.98) eller med en kombination af kirurgi og stråleterapi (RR 0.87 (95 % CI: 0.78-0.96). Der sås store fald i prævalensen indenfor de første 6 måneder efter behandlingen, hvorefter raterne stabiliseredes<sup>256</sup>.

Der er noget, der tyder på, at forekomst af fatigue hos brystkræftoverlevende er nogenlunde konstant forhøjet over tid. Således fandt Harrington et al. på baggrund af 39 undersøgelser bla. prævalensrater på 16-49 % (6-12 måneder efter behandlingen), 20-35 % (1-2 år efter behandlingen), 20-56 % (2-5 år efter behandlingen) og 34 % (5 år efter behandlingen)<sup>109</sup>.

Blandt 1.080 overlevende efter **testikelkræft** fandt man en forekomst af fatigue på 17 % sammenlignet med 10 % hos alders-matchedde kontroller. Fatigue var associeret med lavere livskvalitet og multiple psykologiske og somatiske helbredsproblemer<sup>74, 81, 127</sup>.

### 8.2.6 Søvnproblemer

Udover fatigue er søvnforstyrrelser et af de hyppigste symptomer, der rapporteres af kræftpacienter på tværs af diagnoser, og meget tyder på, at søvnforstyrrelser ikke aftager med tiden men fortsætter i lang tid efter behandling<sup>122, 258</sup>. Søvnforstyrrelser består af problemer med at falde i søvn, problemer med at forblive i søvnen, uforfriskende søvn, nedsat søvnkvalitet og reduceret søvneffektivitet<sup>258</sup>. Søvnforstyrrelser forekommer i 30-50% af kræftoverlevende, afhængig af kræfttype, og symptomet ses ofte i kombination med fatigue, angst og depression<sup>112, 258</sup>.

Forstyrret søvn kan være en prædikator for fatigue. På den anden side kan mindre fysisk aktivitet som følge af fatigue forværre søvnforstyrrelser, og det er uklart, om disse to symptomer fatigue og søvnforstyrrelser er samtidigt forekomne symptomer i den samme patient, eller om der er en kausal sammenhæng<sup>223</sup>.

Risikofaktorer for søvnforstyrrelser hos kræftoverlevende er kort uddannelse, stillesiddende livsstil, hedeture symptomer, uro-genitale eller mave-tarm symptomer, øget BMI, mindre social støtte og nattesved<sup>258</sup>. Epidemiologiske data indikerer, at søvnløshed uafhængigt af alder, køn og symptombyrde er en prædikator for mortalitet<sup>223</sup>.

For overlevende efter **brystkræft** er søvnforstyrrelser fundet at være et problem i op til 5 år efter behandling, hvor 59 % af disse overlevende rapporterer søvnproblemer 1-2 år efter diagnose og op til 14 % 2-5 år efter diagnose<sup>109</sup>. Vasomotoriske symptomer, fatigue, depression og angst er associeret med søvnløshed i denne population<sup>113, 259</sup>. På baggrund af 12 prospektive undersøgelser, der registrerede søvnkvalitet ved både objektive og subjektive metoder, fandt Budhrani et al.<sup>260</sup>, at brystkræftoverlevende ikke havde væsentligt forbedret søvnkvalitet 1 år efter kemoterapi sammenlignet med 1 måned efter behandling.

Omkring 40 % af overlevende efter **prostatakræft** rapporterer søvnproblemer mellem 6 mdr. og 2 år efter behandling<sup>109</sup>. Søvnforstyrrelser rapporteres af cirka en tredjedel af alle radikalt prostektomerede patienter, og antiandrogen behandling er identificeret som en specifik risikofaktor for søvnforstyrrelser hos disse patienter, selvom den fysiologiske virkningsmekanisme endnu er uklar<sup>106</sup>.

Søvnforstyrrelser er almindelige blandt patienter med **hoved/halskræft** og prævalensrater op mod 83 % er rapporteret<sup>128</sup>. Søvnforstyrrelserne er ofte relateret til eksisterende søvnforstyrrelser ved diagnosen, tumor- og behandlingsrelaterede symptomer såsom smerter, mundtørhed,

øget slimproduktion i munden, trakeostomi, medicinsk behandling af angst og depression samt søvnapnø<sup>128</sup>.

### 8.2.7 Smerter

Smerter er et hyppigt forekommende problem hos kræftoverlevende særligt i de første par år efter behandling<sup>21,92,97,109,122,123,261-263</sup>. På længere sigt har ca. 5-10% kroniske stærke smerter, der påvirker patientens funktionsniveau<sup>97</sup>. Smerter ses ofte i symptom clustre med angst, depression og søvnproblemer og har stor indvirkning på patienternes livskvalitet<sup>172</sup>.

Alle behandlingsmodaliteter har potentiale til at forårsage smerte, og smerte syndromerne er forskellige i ætologi og natur<sup>262</sup>. Den hyppigste årsag omfatter kirurgiske komplikationer (fx postoperativ smerte syndromer som efter mastektomi eller torakotomi), følger af stråleterapi (f.eks. insufficiens frakturer eller osteoradionekrose), kemoterapi (som smertefuld perifer neuropati) eller endokrin terapi (f.eks. aromatasehæmmer-inducerede ledsmerter)<sup>97,261-263</sup>.

Prævalensen for kroniske smerter er meget højere i visse delpopulationer. 30-50% af **brystkræftoverlevende** rapporterer persisterende smerter i bryst, arm og skulderområdet 3-5 år efter kirurgi og stråleterapi<sup>64,98</sup>. Aksildissektion øger sandsynligheden for at rapportere smerter<sup>92, 105, 195, 261</sup>.

Overlevende efter **hoved/halskræft** har typisk modtaget multimodal kræftbehandling og kan især opleve smerter i mundhule, hals, ansigt og skulder<sup>131, 136, 261</sup>. Det rapporteres, at 40 % af disse patienter oplever smerter et år efter diagnose, og 15 % har smerter 5 år efter behandling<sup>261</sup>. På baggrund af 15 undersøgelser konkluderede Wissinger et al.<sup>131</sup> dog, at for hovedparten af patienterne er smerteniveauet tilbage ved baseline 1 år efter behandling. Kirurgisk behandling og konventionel stråleterapi synes at være associeret med smerter efter behandling<sup>131, 136</sup>.

Kronisk proctitis (inflammation i endetarmslimhinden) efter stråleterapi mod bækkenområdet er en af de vigtigste risikofaktorer for at udvikle kroniske smerter hos overlevende efter **endetarmskræft**<sup>95</sup>.

For overlevende efter **lungekræft** rapporteres, at 25-40 % af 5-års overlevende oplever smerter, inklusiv neuropatiske og post-torakotomi smerter<sup>89, 90, 172</sup>. Kroniske smerter er den hyppigste komplikation efter kirurgi i denne patientgruppe og et af de hyppigst rapporterede symptomer blandt overlevende med stor negativ effekt på patienternes livskvalitet<sup>89</sup>.

## 9 Konstitutionelle problemer

### 9.1 Accelereret aldring

Et vigtigt aspekt hos kræftoverlevende er den kort- og langsigtede effekt, kræftbehandling har på aldringsprocessen. Enkelte undersøgelser beskriver, hvordan behandlingen kan medvirke til en slags accelererende aldrings-fænotype, som kan gøre kræftoverlevende mere sårbar over for alders-relaterede sygdomme som f.eks. kardiovaskulær sygdom<sup>264</sup>.

Fysiologiske konsekvenser af naturlig biologisk aldring såsom aldring af celler, DNA skade, oxidativ stress, inflammation og afkortede telomerer manifesterer sig ved nedsat organ reserve-

kapacitet og kompensationssevne i alle organ systemer samt en overordnet nedsat homeostatisk reserve<sup>103, 265</sup>. Selv om organfunktion med alderen generelt forbliver tilstrækkelig til at kunne tage højde for kravene i dagligdagen, vil den nedsatte kapacitet gøre det aldrende individ sårbar overfor ændringer i homeostasen. De kroniske forandringer kræftbehandlingen skaber i individet efterligner den naturlige aldring, samtidig med, at de speeder aldringsprocessen op, ligesom individet kan have svært ved at kompensere for tabt funktion<sup>265</sup>.

## 9.2 Metaboliske forandringer

Fedme, diabetes og kardiovaskulær sygdom er veletablerede risikofaktorer for kræft i bryst (postmenopausale), tyktarm, nyre, bugspytkirtel og livmoder m.fl., og således er en stor del af disse kræftpatienter overvægtige eller fede på diagnosetidspunktet. Yderligere vægtøgning kan også forekomme under eller efter kræftbehandling særligt hos overlevende efter brystkræft og prostatakræft, hvilket kan have negativ indflydelse på livskvaliteten og funktionsniveauet<sup>13, 65, 68, 70, 118, 154, 189</sup>.

Fedme er en fælles manifestation af flere metaboliske lidelser, der ofte observeres hos kræftoverlevende. Det metaboliske syndrom er en samlebetegnelse for bl.a. fedme, insulin resistens, dyslipidæmi og hypertension<sup>169</sup> og er muligvis et vigtigt led mellem kræftbehandling, kardiovaskulær toksicitet og accelereret arteriosklerose hos kræftoverlevende<sup>169, 170</sup>. Alle kræftbehandlinger kan øge risikoen for metabolisk syndrom muligvis på grund af forskellige og til tider overlappende mekanismer<sup>169, 170, 266</sup>. Både lokal og systemisk kræftbehandling kan skabe direkte og indirekte ændringer i de endokrine og metaboliske funktioner via ændringer i b.la. thyroideahormoner, væksthormoner, østrogen og testosteronniveauer, hvilket muligvis medvirker til udvikling af det metaboliske syndrom<sup>169, 266</sup> med deraf afledt øget risiko for diabetes<sup>170</sup>. Det metaboliske syndroms ætiologi og sammenhæng med kræftbehandling er multifaktoriel og afhænger af type af behandling, diagnosen og patienten. Området er meget komplekst, og forskningen er kun i sin vorden, hvorfor der kun er en kort gennemgang her.

Rapporterede prævalenser for metabolisk syndrom varierer mellem 26 – 55 %<sup>169</sup>, men det er meget svært at sige noget definitivt om prævalensen, da litteraturen rapporterer denne på baggrund af vidt forskellige klassifikationer, follow-up kriterier og populationer<sup>169</sup>. Noget tyder dog på, at kræftoverlevende som rutinemæssigt behandles med endokrin terapi er særligt udsatte for metaboliske forandringer sekundært til kræftbehandlingen<sup>170, 266, 267</sup>.

Behandling for **brystkræft** og risiko for udvikling af det metaboliske syndrom er kompliceret af de mange forskellige behandlingsmodaliteter, som på hver sin måde kan bidrage til udvikling af syndromet. Virkningsmekanismerne og sammenhængen mellem disse og patientens livsstil er endnu ikke klarlagt. Behandlings-induceret undertrykkelse af østrogen (f.eks ved kirurgisk fjernelse af ovarier eller endokrin terapi), ændringer i fedtsammensætning og vægtøgning rapporteres til at være betydende for udvikling af det metaboliske syndrom<sup>169, 170, 266</sup>.

Det er velkendt, at overlevende efter **prostatakræft**, som modtager ADT, har en øget risiko for kardiovaskulære sygdomme<sup>266</sup> (se afsnit 7.5). Lavt testosteronniveau, uanset om det er sekundært til dysfunktion af gonader eller afledt af ADT, har vist sig at medvirke til øgede niveauer af totalt kolesterol, øget low-density lipoprotein, og øgede triglycerider - alle faktorer som er associeret til en øget risiko for kardiovaskulær sygdom. Desuden er insulinresistens associeret til ADT med medfølgende øget risiko for diabetes eller hyperglycosæmi - som vel at mærke udvik-

les uafhængigt af patientens alder og BMI. Dette indikerer, at ADT i sig selv, og ikke patientens livsstil, bidrager til den fundne association mellem kræftbehandling og den øgede risiko for glykæmiske abnormiteter<sup>266</sup>.

I en metaanalyse, involverende 16 undersøgelser og 573 overleverere efter *prostatakræft*, undersøgte Haseen et. al. indvirkning af ADT på disse overleveres kropskomposition og fandt, at ADT påvirker kropskompositionen gennem vægtøgning (2,1 %), øget BMI (2,2 %) og fedtmasse (7,7 %) og faldende lean body mass (2,8 %)<sup>267</sup>.

For overleverere efter *testikelkræft* er der også rapporteret en øget risiko for metabolisk syndrom<sup>78, 169</sup> muligvis som en følge behandlings-induceret lavt testosteron niveau. Follow-up undersøgelser har påvist høj incidens af øget serum kolesterol, dyslipædemi, fedme og hypertension. Den øgede risiko for metabolisk syndrom er rapporteret som overvejende tilstede blandt patienter behandlet med kemoterapi<sup>78</sup>.

## 10 Det videre perspektiv

Den voldsomme ændring i demografi, der medfører langt flere borgere, som vil få og leve med en kræftsygdom, peger på nødvendigheden af at fordele de ressourcer, der er tilstede efter et 'shared-care' og risikobaseret princip. Vi ved fra den store danske undersøgelse af sammenhængen mellem sociale faktorer og kræftoverlevelse 27, at på tværs af alle kræftsygdomme vil de veluddannede med gode sociale vilkår og ressourcer leve signifikant længere end deres medborgere med kort uddannelse, alene-boende og med få sociale ressourcer. Det vil betyde, at senfølger i princippet vil være et klinisk problem for de patienter, der lever lang tid efter diagnose af deres kræftsygdom og som har en lav forekomst af andre kroniske sygdomme.

Princippet om 'shared-care' kunne man forestille sig oversat til faldende intensitet og kontakthyppeghed mellem kræftpatient og sundhedssystem for de samfundslag, der har gode overlevelsessandsynlighed sammenlignet med de mere udsatte grupper. Dermed ville en stor del af opfølgning, forebyggelse, tidlig opsporing og behandling af senfølger i denne gruppe kræftpatienter i høj grad blive lagt ud til borgeren, mens mere udsatte patientgrupper ville få en mere intensiv opfølgning.

Dette princip, om selv at rapportere og 'holde øje med' udvikling i symptomer, er i overensstemmelse med de få undersøgelser, hvor man har anvendt patient rapporterede outcomes (PRO) som redskab til at understøtte behandling og opfølgning af kræftpatienter 268. Samtidig må en risikobaseret tilgang også forventes at blive standard, idet ressourcerne ikke antages at blive forøget, hvor imod antallet af overleverere synes at stige næsten eksponentielt. Ikke blot for kræftsygdom men for de fleste andre kroniske sygdomme. Dette peger igen på, at de der har de sværeste somatiske, psykologiske og sociale problemer som kræftoverleverere må tilgodeses med flere ressourcer fra det offentlige sundhedssystem.

Kræftforskning i senfølger må derfor fortsat stræbe mod at fastlægge kriterierne for henvisning for senfølger, kriterierne for hvor der skal henvises til, hvilke motiverende tiltag der skal igangsættes og hvad kræftoverleverere efter afslutning af primær kræftbehandling selv kan foretage sig. Her med særlig vægtning på de forandringer i livsstil som World Cancer Report angiver som

værende en livsstil med perspektiv, en livsstil der er som den borgerne bør føre for at undgå kræft og som i flere undersøgelser har vist sig at bidrage både til at forbedre fysiologisk funktion, psykisk velbefindende og (i få randomiserede undersøgelser) medføre forlænget overlevelse.

Opfølgning af kræftpatienter bør indeholde observation af de umiddelbare effekter fremkaldt af kræftbehandlingen, når den primære behandling er afsluttet og en observation af de mere intermediære effekter, der opstår imellem afslutningen på primær behandling og til de mere sene følger opstår.

Det næste kliniske scenarie 'kræftbehandling 2.0' indeholder høj anvendelse af PRO som patientens tilbagemelding til sundhedssystemet og som et kommunikationsværktøj mellem patient og sundhedssystem. Den indeholder opgaveglidning, hvor sygeplejersker bliver uddannet til at overvåge denne monitorering, nye definitioner af speciallægens funktion og en anden involvering af praksissektoren i opfølgningen. Her tænkes særlig på undersøgelser af de nyudviklede 'overleverplaner' (Survivorship Care Plans i USA), som kan være et grundlag for samtaler mellem egen læge og kræftpatient, og som kontinuerligt kan blive tilrettet af både patient og fagperson<sup>269, 270</sup>.

Rapporten peger også på, at der er et behov for at forskningen fortsat gennemfører observationelle undersøgelser, hvor store grupper af patienter følges over tid, men samtidig iværksættelse af forskning indenfor biomarkør området der kan indkredse patienter i særlig risiko og eksperimentelle undersøgelser af behandlinger, der målrettet kan forebygge eller mindske alvorlighed/varighed af senfølger. Ligeledes er forskning i at forebygge forekomst af senfølger væsentligt.

Der pågår et videnskabeligt arbejde med at udarbejde algoritmer, som kan prædiktere risiko for senfølger givet forskellige behandlinger og kombinationer af behandlinger med henblik på at kunne kvantificere risici for fremtidige patienter. Dette væsentlige arbejde vil i fremtiden blive beriget med patient rapporterede udfald, altså integration af subjektive data for mere præcist at kunne angive risiko for senfølger.

## 11 Litteraturliste

1. NCCN National Comprehensive Cancer Network U. [https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/survivorship.pdf](https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/survivorship.pdf). 2017.
2. Ahmed-Lecheheb D, Joly F. Ovarian cancer survivors' quality of life: A systematic review. *Journal of Cancer Survivorship*. 2016;10(5):789-801.
3. Husson O, Haak HR, Oranje WA, Mols F, Reemst PH, van de Poll-Franse LV. Health-related quality of life among thyroid cancer survivors: a systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;75(4):544-554.
4. Jansen L, Koch L, Brenner H, Arndt V. Quality of life among long-term ( $\geq 5$  years) colorectal cancer survivors--systematic review. *Eur J Cancer*. 2010;46(16):2879-2888.
5. Linendoll N, Saunders T, Burns R, et al. Health-related quality of life in Hodgkin lymphoma: A systematic review. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2016;14.
6. Mols F, Vingerhoets AJ, Coebergh JW, van de Poll-Franse LV. Quality of life among long-term breast cancer survivors: a systematic review. *Eur J Cancer*. 2005;41(17):2613-2619.
7. Sodergren SC, Vassiliou V, Dennis K, et al. Systematic review of the quality of life issues associated with anal cancer and its treatment with radiochemotherapy. *Support Care Cancer*. 2015;23(12):3613-3623.
8. Tang MH, Pan DJW, Castle DJ, Choong PFM. A systematic review of the recent quality of life studies in adult extremity sarcoma survivors. *Sarcoma*. 2012;2012 (no pagination)(171342).
9. Johansen C. *Kræft. Senfølger og rehabilitering*. København: Hans Reitzels Forlag; 2013.
10. Rowland JH, Bellizzi KM. Cancer survivorship issues: life after treatment and implications for an aging population. *J Clin Oncol*. 2014;32(24):2662-2668.
11. Miaskowski C, Barsevick A, Berger A, et al. Advancing Symptom Science Through Symptom Cluster Research: Expert Panel Proceedings and Recommendations. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(4).
12. Aziz NM. Cancer survivorship research: state of knowledge, challenges and opportunities. *Acta Oncol*. 2007;46(4):417-432.
13. Aziz NM, Rowland JH. Trends and advances in cancer survivorship research: challenge and opportunity. *Semin Radiat Oncol*. 2003;13(3):248-266.
14. Bentzen SM, Dorr W, Anscher MS, et al. Normal tissue effects: reporting and analysis. *Semin Radiat Oncol*. 2003;13(3):189-202.



15. Ganz PA. Monitoring the physical health of cancer survivors: a survivorship-focused medical history. *J Clin Oncol.* 2006;24(32):5105-5111.
16. Shapiro CL, Jacobsen PB, Henderson T, et al. ReCAP: ASCO Core Curriculum for Cancer Survivorship Education. *J Oncol Pract.* 2016;12(2):145, e108-117.
17. (NCI) NCI. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?expand=L>. 2017.
18. Kiserud CE, Dahl AA, Loge JH, Fossa SD. Cancer survivorship in adults. *Recent Results Cancer Res.* 2014;197:103-120.
19. Rowland JH, Bellizzi KM. Cancer survivors and survivorship research: a reflection on today's successes and tomorrow's challenges. *Hematology/oncology clinics of North America.* 2008;22(2):181-200, v.
20. Higgins JPT GSe. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.handbook.cochrane.org](http://www.handbook.cochrane.org).
21. Brearley SG, Stamatakis Z, Addington-Hall J, et al. The physical and practical problems experienced by cancer survivors: a rapid review and synthesis of the literature. *Eur J Oncol Nurs.* 2011;15(3):204-212.
22. Hartling L, Chisholm A, Thomson D, Dryden DM. A descriptive analysis of overviews of reviews published between 2000 and 2011. *PLoS One.* 2012;7(11):e49667.
23. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2007;7:10.
24. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol.* 2009;62(10):1013-1020.
25. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-383.
26. Engholm G FJ, Christensen N, Kejs AMT, Hertzum-Larsen R, Johannesen TB, Khan S, Leinonen MK, Ólafsdóttir E, Petersen T, Schmidt LKH, Trykker H, Storm HH. . NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries, Version 7.3 (08.07.2016). Association of the Nordic Cancer Registries. Danish Cancer Society. Available from <http://www.ancr.nu>, accessed on 13/05/2017.
27. Dalton SO, Schuz J, Engholm G, et al. Social inequality in incidence of and survival from cancer in a population-based study in Denmark, 1994-2003: Summary of findings. *Eur J Cancer.* 2008;44(14):2074-2085.
28. Hovaldt HB, Suppli NP, Olsen MH, et al. Who are the cancer survivors? A nationwide study in Denmark, 1943-2010. *Br. J. Cancer.* 2015;112(9):1549-1553.

29. Ganz PA. Late effects of cancer and its treatment. *Seminars in oncology nursing*. 2001;17(4):241-248.
30. Stone HB, Coleman CN, Anscher MS, McBride WH. Effects of radiation on normal tissue: consequences and mechanisms. *Lancet Oncol*. 2003;4(9):529-536.
31. Miller KD, Triano LR. Medical issues in cancer survivors--a review. *Cancer J*. 2008;14(6):375-387.
32. Greenberger JS. Radioprotection. *In vivo (Athens, Greece)*. 2009;23(2):323-336.
33. Stubblefield MD. Radiation fibrosis syndrome: neuromuscular and musculoskeletal complications in cancer survivors. *PM & R : the journal of injury, function, and rehabilitation*. 2011;3(11):1041-1054.
34. Camp-Sorrell D. Cancer and its treatment effect on young breast cancer survivors. *Seminars in oncology nursing*. 2009;25(4):251-258.
35. Mohanti BK, Bansal M. Late sequelae of radiotherapy in adults. *Support Care Cancer*. 2005;13(10):775-780.
36. Rose T, Caracciolo J, Gatenby R. Cancer survivorship, a unique and growing cohort in medical practice: radiology perspective. *Am J Med*. 2013;126(9):759-767.
37. Delanian S, Lefaix JL. Current management for late normal tissue injury: radiation-induced fibrosis and necrosis. *Semin Radiat Oncol*. 2007;17(2):99-107.
38. Milat F, Vincent AJ. Management of bone disease in women after breast cancer. *Climacteric*. 2015;18 Suppl 2:47-55.
39. Brennan ME, Houssami N. Overview of long term care of breast cancer survivors. *Maturitas*. 2011;69(2):106-112.
40. Coleman RE, Rathbone E, Brown JE. Management of cancer treatment-induced bone loss. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9(6):365-374.
41. Lustberg MB, Reinbolt RE, Shapiro CL. Bone health in adult cancer survivorship. *J Clin Oncol*. 2012;30(30):3665-3674.
42. Saylor PJ, Keating NL, Smith MR. Prostate cancer survivorship: prevention and treatment of the adverse effects of androgen deprivation therapy. *J Gen Intern Med*. 2009;24 Suppl 2:S389-394.
43. Treanor CJ, Donnelly M. The late effects of cancer and cancer treatment: a rapid review. *J Community Support Oncol*. 2014;12(4):137-148.
44. Olsen JH, Moller T, Anderson H, et al. Lifelong cancer incidence in 47,697 patients treated for childhood cancer in the Nordic countries. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(11):806-813.
45. Winther JF, Kenborg L, Byrne J, et al. Childhood cancer survivor cohorts in Europe. *Acta Oncol*. 2015;54(5):655-668.



46. de Fine Licht S, Winther JF, Gudmundsdottir T, et al. Hospital contacts for endocrine disorders in Adult Life after Childhood Cancer in Scandinavia (ALiCCS): a population-based cohort study. *Lancet*. 2014;383(9933):1981-1989.
47. Kier MG, Hansen MK, Lauritsen J, et al. Second Malignant Neoplasms and Cause of Death in Patients With Germ Cell Cancer: A Danish Nationwide Cohort Study. *JAMA Oncol*. 2016;2(12):1624-1627.
48. Travis LB, Demark Wahnefried W, Allan JM, Wood ME, Ng AK. Aetiology, genetics and prevention of secondary neoplasms in adult cancer survivors. *Nat Rev Clin Oncol*. 2013;10(5):289-301.
49. Wood ME, Vogel V, Ng A, Foxhall L, Goodwin P, Travis LB. Second malignant neoplasms: assessment and strategies for risk reduction. *J Clin Oncol*. 2012;30(30):3734-3745.
50. Bhatia S. Genetic variation as a modifier of association between therapeutic exposure and subsequent malignant neoplasms in cancer survivors. *Cancer*. 2015;121(5):648-663.
51. Cuperus E, Leguit R, Albrechts M, Toonstra J. Post radiation skin tumors: basal cell carcinomas, squamous cell carcinomas and angiosarcomas. A review of this late effect of radiotherapy. *Eur J Dermatol*. 2013;23(6):749-757.
52. Kumar S. Second malignant neoplasms following radiotherapy. *Int J Environ Res Public Health*. 2012;9(12):4744-4759.
53. 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.
54. Ng AK, Kenney LB, Gilbert ES, Travis LB. Secondary malignancies across the age spectrum. *Semin Radiat Oncol*. 2010;20(1):67-78.
55. Ng AK, Travis LB. Second primary cancers: an overview. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2008;22(2):271-289, vii.
56. Oeffinger KC, Baxi SS, Novetsky Friedman D, Moskowitz CS. Solid tumor second primary neoplasms: who is at risk, what can we do? *Semin Oncol*. 2013;40(6):676-689.
57. Travis LB. The epidemiology of second primary cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(11):2020-2026.
58. Travis LB, Ng AK, Allan JM, et al. Second malignant neoplasms and cardiovascular disease following radiotherapy. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(5):357-370.
59. VanderWalde AM, Hurria A. Second malignancies among elderly survivors of cancer. *Oncologist*. 2011;16(11):1572-1581.
60. Berrington de Gonzalez A, Gilbert E, Curtis R, 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):224-233.

61. Bodai BI, Tuso P. Breast cancer survivorship: a comprehensive review of long-term medical issues and lifestyle recommendations. *The Permanente journal*. 2015;19(2):48-79.
62. Chalasani P, Downey L, Stopeck AT. Caring for the breast cancer survivor: a guide for primary care physicians. *Am J Med*. 2010;123(6):489-495.
63. 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.
64. Kenyon M, Mayer DK, Owens AK. Late and long-term effects of breast cancer treatment and surveillance management for the general practitioner. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2014;43(3):382-398.
65. Lyon DE, Roux G, Voll S. Hormonal breast cancer agents: implications for the primary care provider. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*. 2006;18(11):518-523.
66. Marcu LG, Santos A, Bezak E. Risk of second primary cancer after breast cancer treatment. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2014;23(1):51-64.
67. Mrozek E, Shapiro CL. Survivorship and complications of treatment in breast cancer. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2005;3(3):211-222, 238.
68. Partridge AH, Winer EP. Long-term complications of adjuvant chemotherapy for early stage breast cancer. *Breast disease*. 2004;21:55-64.
69. Raj KA, Marks LB, Prosnitz RG. Late effects of breast radiotherapy in young women. *Breast disease*. 2005;23:53-65.
70. Stan D, Loprinzi CL, Ruddy KJ. Breast cancer survivorship issues. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2013;27(4):805-827, ix.
71. Abouassaly R, Fossa SD, Giwercman A, et al. Sequelae of treatment in long-term survivors of testis cancer. *Eur Urol*. 2011;60(3):516-526.
72. Curreri SA, Fung C, Beard CJ. Secondary malignant neoplasms in testicular cancer survivors. *Urol Oncol*. 2015;33(9):392-398.
73. Fossa SD. Long-term sequelae after cancer therapy--survivorship after treatment for testicular cancer. *Acta Oncol*. 2004;43(2):134-141.
74. Fossa SD, Oldenburg J, Dahl AA. Short- and long-term morbidity after treatment for testicular cancer. *BJU Int*. 2009;104(9 Pt B):1418-1422.
75. Fung C, Fossa SD, Beard CJ, Travis LB. Second malignant neoplasms in testicular cancer survivors. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012;10(4):545-556.
76. Fung C, Fossa SD, Williams A, Travis LB. Long-term Morbidity of Testicular Cancer Treatment. *Urol Clin North Am*. 2015;42(3):393-408.

77. Fung C, Vaughn DJ. Complications associated with chemotherapy in testicular cancer management. *Nat Rev Urol*. 2011;8(4):213-222.
78. Gospodarowicz M. Testicular cancer patients: considerations in long-term follow-up. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2008;22(2):245-255, vi.
79. Haugnes HS, Stephenson AJ, Feldman DR. Beyond stage I germ cell tumors: current status regarding treatment and long-term toxicities. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2014:e180-190.
80. Singhera M, Lees K, Huddart R, Horwich A. Minimizing toxicity in early-stage testicular cancer treatment. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2012;12(2):185-193.
81. Travis LB, Beard C, Allan JM, et al. Testicular cancer survivorship: research strategies and recommendations. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(15):1114-1130.
82. Travis LB, Fossa SD, Schonfeld SJ, et al. Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(18):1354-1365.
83. Wallis CJ, Mahar AL, Choo R, et al. Second malignancies after radiotherapy for prostate cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;352:i851.
84. Gotti M, Fiaccadori V, Bono E, et al. Therapy-related late adverse events in Hodgkin's lymphoma. *Lymphoma*. 2013;2013 (no pagination)(952698).
85. Lorigan P, Radford J, Howell A, Thatcher N. Lung cancer after treatment for Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *Lancet Oncol*. 2005;6(10):773-779.
86. Ng AK. Current survivorship recommendations for patients with Hodgkin lymphoma: focus on late effects. *Blood*. 2014;124(23):3373-3379.
87. Ng AK, LaCasce A, Travis LB. Long-term complications of lymphoma and its treatment. *J Clin Oncol*. 2011;29(14):1885-1892.
88. Ibrahim EM, Kazkaz GA, Abouelkhair KM, et al. Increased risk of second lung cancer in Hodgkin's lymphoma survivors: a meta-analysis. *Lung*. 2013;191(1):117-134.
89. Sugimura H, Yang P. Long-term survivorship in lung cancer: a review. *Chest*. 2006;129(4):1088-1097.
90. Vijayvergia N, Shah PC, Denlinger CS. Survivorship in Non-Small Cell Lung Cancer: Challenges Faced and Steps Forward. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015;13(9):1151-1161.
91. Nielsen SF, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Associations between first and second primary cancers: a population-based study. *CMAJ*. 2012;184(1):E57-69.
92. Silver JK, Baima J, Mayer RS. Impairment-driven cancer rehabilitation: an essential component of quality care and survivorship. *CA Cancer J Clin*. 2013;63(5):295-317.
93. Stricker CT, Jacobs LA. Physical late effects in adult cancer survivors. *Oncology (Williston Park)*. 2008;22(8 Suppl Nurse Ed):33-41.

94. Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, 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):1941-1967.
95. El-Shami K, Oeffinger KC, Erb NL, et al. American Cancer Society Colorectal Cancer Survivorship Care Guidelines. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(6):428-455.
96. Grisold W, Cavaletti G, Windebank AJ. Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents: diagnosis, treatment, and prevention. *Neuro-oncology*. 2012;14 Suppl 4:iv45-54.
97. Glare PA, Davies PS, Finlay E, et al. Pain in cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2014;32(16):1739-1747.
98. Ewertz M, Jensen AB. Late effects of breast cancer treatment and potentials for rehabilitation. *Acta Oncol*. 2011;50(2):187-193.
99. Andrews S, von Gruenigen VE. Management of the late effects of treatments for gynecological cancer. *Curr Opin Oncol*. 2013;25(5):566-570.
100. Lockwood-Rayermann S. Survivorship issues in ovarian cancer: a review. *Oncol Nurs Forum*. 2006;33(3):553-562.
101. Denlinger CS, Barsevick AM. The challenges of colorectal cancer survivorship. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009;7(8):883-893; quiz 894.
102. Ahles TA. Brain vulnerability to chemotherapy toxicities. *Psychooncology*. 2012;21(11):1141-1148.
103. Ahles TA, Root JC, Ryan EL. Cancer- and cancer treatment-associated cognitive change: an update on the state of the science. *J Clin Oncol*. 2012;30(30):3675-3686.
104. Alfano CM, Rowland JH. Recovery issues in cancer survivorship: a new challenge for supportive care. *Cancer J*. 2006;12(5):432-443.
105. Brem S, Kumar NB. Management of treatment-related symptoms in patients with breast cancer: Current strategies and future directions. *Clinical journal of oncology nursing*. 2011;15(1):63-71.
106. Elliott S, Latini DM, Walker LM, Wassersug R, Robinson JW. Androgen deprivation therapy for prostate cancer: Recommendations to improve patient and partner quality of life. *Journal of Sexual Medicine*. 2010;7(9):2996-3010.
107. Fallowfield L, Jenkins V. Psychosocial/survivorship issues in breast cancer: are we doing better? *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(1):335.
108. Ferguson RJ, Ahles TA. Low neuropsychologic performance among adult cancer survivors treated with chemotherapy. *Current neurology and neuroscience reports*. 2003;3(3):215-222.

109. Harrington CB, Hansen JA, Moskowitz M, Todd BL, Feuerstein M. It's not over when it's over: Long-term symptoms in cancer survivors: A systematic review. *International Journal of Psychiatry in Medicine*. 2010;40(2):163-181.
110. Koppelmans V, Breteler MM, Boogerd W, Seynaeve C, Schagen SB. Late effects of adjuvant chemotherapy for adult onset non-CNS cancer; cognitive impairment, brain structure and risk of dementia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;88(1):87-101.
111. Mandelblatt JS, Jacobsen PB, Ahles T. Cognitive effects of cancer systemic therapy: implications for the care of older patients and survivors. *J Clin Oncol*. 2014;32(24):2617-2626.
112. Mehta RD, Roth AJ. Psychiatric considerations in the oncology setting. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(4):300-314.
113. Pinto AC, de Azambuja E. Improving quality of life after breast cancer: Dealing with symptoms. *Maturitas*. 2011;70(4):343-348.
114. Pullens MJJ, De Vries J, Roukema JA. Subjective cognitive dysfunction in breast cancer patients: A systematic review. *Psycho-Oncology*. 2010;19(11):1127-1138.
115. Reid-Arndt SA. The potential for neuropsychology to inform functional outcomes research with breast cancer survivors. *NeuroRehabilitation*. 2006;21(1):51-64.
116. Roper K, McDermott K, Cooley ME, Daley K, Fawcett J. Health-related quality of life in adults with Hodgkins Disease. *Cancer nursing*. 2009;32(6):E1-E17.
117. Syrjala KL, Martin PJ, Lee SJ. Delivering care to long-term adult survivors of hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2012;30(30):3746-3751.
118. Trost LW, Serefoglu E, Gokce A, Linder BJ, Sartor AO, Hellstrom WJG. Androgen deprivation therapy impact on quality of life and cardiovascular health, monitoring therapeutic replacement. *Journal of Sexual Medicine*. 2013;10(Suppl 1):84-101.
119. Valdivieso M, Kujawa AM, Jones T, Baker LH. Cancer survivors in the United States: a review of the literature and a call to action. *International journal of medical sciences*. 2012;9(2):163-173.
120. Vargo M, Henriksson R, Salander P. Rehabilitation of patients with glioma. *Handbook of clinical neurology*. 2016;134:287-304.
121. Wefel JS, Kesler SR, Noll KR, Schagen SB. Clinical characteristics, pathophysiology, and management of noncentral nervous system cancer-related cognitive impairment in adults. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(2):123-138.
122. Wu H-S, Harden JK. Symptom burden and quality of life in survivorship: A review of the literature. *Cancer nursing*. 2015;38(1):E29-E54.
123. Stanton AL, Rowland JH, Ganz PA. Life after diagnosis and treatment of cancer in adulthood: contributions from psychosocial oncology research. *Am Psychol*. 2015;70(2):159-174.

124. Danesh-Meyer HV. Radiation-induced optic neuropathy. *J Clin Neurosci.* 2008;15(2):95-100.
125. Waissbluth S, Peleva E, Daniel SJ. Platinum-induced ototoxicity: a review of prevailing ototoxicity criteria. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017;274(3):1187-1196.
126. Rivelli TG, Mak MP, Martins RE, da Costa e Silva VT, de Castro G, Jr. Cisplatin based chemoradiation late toxicities in head and neck squamous cell carcinoma patients. *Discov Med.* 2015;20(108):57-66.
127. Gilligan T. Quality of life among testis cancer survivors. *Urol Oncol.* 2015;33(9):413-419.
128. Murphy BA, Deng J. Advances in Supportive Care for Late Effects of Head and Neck Cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(29):3314-3321.
129. Epstein JB, Murphy BA. Late effects of cancer and cancer therapy on oral health and quality of life. *Journal of the Massachusetts Dental Society.* 2010;59(3):22-27.
130. Murphy BA, Gilbert J. Dysphagia in head and neck cancer patients treated with radiation: assessment, sequelae, and rehabilitation. *Semin Radiat Oncol.* 2009;19(1):35-42.
131. Wissinger E, Griebisch I, Lungershausen J, Byrnes M, Travers K, Pashos CL. The humanistic burden of head and neck cancer: a systematic literature review. *Pharmacoeconomics.* 2014;32(12):1213-1229.
132. Deng J, Jackson L, Epstein JB, Migliorati CA, Murphy BA. Dental demineralization and caries in patients with head and neck cancer. *Oral Oncol.* 2015;51(9):824-831.
133. Epstein JB, Thariat J, Bensadoun RJ, et al. Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship. *CA Cancer J Clin.* 2012;62(6):400-422.
134. Hutcheson KA, Lewin JS. Functional assessment and rehabilitation: how to maximize outcomes. *Otolaryngologic clinics of North America.* 2013;46(4):657-670.
135. List MA, Bilir SP. Evaluations of quality of life and organ function. *Semin Oncol.* 2004;31(6):827-835.
136. Turner L, Mupparapu M, Akintoye SO. Review of the complications associated with treatment of oropharyngeal cancer: a guide for the dental practitioner. *Quintessence international (Berlin, Germany : 1985).* 2013;44(3):267-279.
137. Wall LR, Ward EC, Cartmill B, Hill AJ. Physiological changes to the swallowing mechanism following (chemo)radiotherapy for head and neck cancer: a systematic review. *Dysphagia.* 2013;28(4):481-493.
138. Spotten LE, Corish CA, Lorton CM, et al. Subjective and objective taste and smell changes in cancer. *Ann Oncol.* 2017;28(5):969-984.
139. Murphy BA. Advances in quality of life and symptom management for head and neck cancer patients. *Curr Opin Oncol.* 2009;21(3):242-247.



140. Machtay M, Moughan J, Trotti A, et al. Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: an RTOG analysis. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3582-3589.
141. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2017;35(8):893-911.
142. Carver JR, Shapiro CL, Ng A, 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.
143. Cautela J, Lalevee N, Ammar C, et al. Management and research in cancer treatment-related cardiovascular toxicity: Challenges and perspectives. *Int J Cardiol*. 2016;224:366-375.
144. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nature reviews. Cardiology*. 2015;12(9):547-558.
145. Fossa SD, Vassilopoulou-Sellin R, Dahl AA. Long term physical sequelae after adult-onset cancer. *J Cancer Surviv*. 2008;2(1):3-11.
146. Jaworski C, Mariani JA, Wheeler G, Kaye DM. Cardiac complications of thoracic irradiation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(23):2319-2328.
147. Mantini G, Smaniotto D, Balducci M, et al. Radiation-induced cardiovascular disease: impact of dose and volume. *Rays*. 2005;30(2):157-168.
148. Nolan MT, Lowenthal RM, Venn A, Marwick TH. Chemotherapy-related cardiomyopathy: a neglected aspect of cancer survivorship. *Intern Med J*. 2014;44(10):939-950.
149. O'Hare M, Sharma A, Murphy K, Mookadam F, Lee H. Cardio-oncology Part I: chemotherapy and cardiovascular toxicity. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2015;13(5):511-518.
150. Steingart RM, Yadav N, Manrique C, Carver JR, Liu J. Cancer survivorship: cardiotoxic therapy in the adult cancer patient; cardiac outcomes with recommendations for patient management. *Semin Oncol*. 2013;40(6):690-708.
151. Svilaas T, Lefrandt JD, Gietema JA, Kamphuisen PW. Long-term arterial complications of chemotherapy in patients with cancer. *Thrombosis research*. 2016;140 Suppl 1:S109-118.
152. Vasu S, Hundley WG. Understanding cardiovascular injury after treatment for cancer: an overview of current uses and future directions of cardiovascular magnetic resonance. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2013;15:66.
153. Yahalom J, Portlock CS. Long-term cardiac and pulmonary complications of cancer therapy. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2008;22(2):305-318, vii.
154. Duska LR, Dizon DS. Improving quality of life in female cancer survivors: current status and future questions. *Future Oncol*. 2014;10(6):1015-1026.

155. Accordino MK, Neugut AI, Hershman DL. Cardiac effects of anticancer therapy in the elderly. *J Clin Oncol*. 2014;32(24):2654-2661.
156. Rao AV, Demark-Wahnefried W. The older cancer survivor. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2006;60(2):131-143.
157. Onitilo AA, Kar P, Engel JM, Glurich I. Long-term cardiac and vascular disease outcomes following adjuvant tamoxifen therapy: current understanding of impact on physiology and overall survival. *Minerva medica*. 2013;104(2):141-153.
158. Singla A, Kumar G, Bardia A. Personalizing cardiovascular disease prevention among breast cancer survivors. *Current opinion in cardiology*. 2012;27(5):515-524.
159. Christensen JF, Bandak M, Campbell A, Jones LW, Hojman P. Treatment-related cardiovascular late effects and exercise training countermeasures in testicular germ cell cancer survivorship. *Acta Oncol*. 2015;54(5):592-599.
160. Feldman DR, Schaffer WL, Steingart RM. Late cardiovascular toxicity following chemotherapy for germ cell tumors. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012;10(4):537-544.
161. Haugnes HS, Oldenburg J, Bremnes RM. Pulmonary and cardiovascular toxicity in long-term testicular cancer survivors. *Urol Oncol*. 2015;33(9):399-406.
162. Zoltick BH, Jacobs LA, Vaughn DJ. Cardiovascular risk in testicular cancer survivors treated with chemotherapy: incidence, significance, and practice implications. *Oncol Nurs Forum*. 2005;32(5):1005-1009; quiz 1010.
163. Maduro JH, Pras E, Willemse PH, de Vries EG. Acute and long-term toxicity following radiotherapy alone or in combination with chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *Cancer Treat Rev*. 2003;29(6):471-488.
164. Armenian SH, Chow EJ. Cardiovascular disease in survivors of hematopoietic cell transplantation. *Cancer*. 2014;120(4):469-479.
165. Tichelli A, Rovo A, Socie G. Late effects after hematopoietic stem cell transplantation--critical issues. *Current problems in dermatology*. 2012;43:132-149.
166. Janeway KA, Grier HE. Sequelae of osteosarcoma medical therapy: a review of rare acute toxicities and late effects. *Lancet Oncol*. 2010;11(7):670-678.
167. Ryberg M. Cardiovascular toxicities of biological therapies. *Semin Oncol*. 2013;40(2):168-177.
168. Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ, et al. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials (Structured abstract). *BMC Cancer*. 2010;10:337(2).  
<http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/cldare/articles/DARE-12010006109/frame.html>.
169. de Haas EC, Oosting SF, Lefrandt JD, Wolffenbuttel BH, Sleijfer DT, Gietema JA. The metabolic syndrome in cancer survivors. *Lancet Oncol*. 2010;11(2):193-203.



170. Westerink NL, Nuver J, Lefrandt JD, Vrieling AH, Gietema JA, Walenkamp AM. Cancer treatment induced metabolic syndrome: Improving outcome with lifestyle. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;108:128-136.
171. Taylor C, Correa C, Duane FK, et al. Estimating the Risks of Breast Cancer Radiotherapy: Evidence From Modern Radiation Doses to the Lungs and Heart and From Previous Randomized Trials. *J Clin Oncol*. 2017;35(15):1641-1649.
172. Pozo CL, Morgan MA, Gray JE. Survivorship issues for patients with lung cancer. *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center*. 2014;21(1):40-50.
173. Stava CJ, Jimenez C, Vassilopoulou-Sellin R. Endocrine sequelae of cancer and cancer treatments. *Journal of Cancer Survivorship*. 2007;1(4):261-274.
174. Carter J, Lewin S, Abu-Rustum N, Sonoda Y. Reproductive issues in the gynecologic cancer patient. *Oncology (Williston Park)*. 2007;21(5):598-606; discussion 606.
175. Goldfarb S, Mulhall J, Nelson C, Kelvin J, Dickler M, Carter J. Sexual and reproductive health in cancer survivors. *Semin Oncol*. 2013;40(6):726-744.
176. Jones AL. Fertility and pregnancy after breast cancer. *Breast*. 2006;15 Suppl 2:S41-46.
177. Kort JD, Eisenberg ML, Millheiser LS, Westphal LM. Fertility issues in cancer survivorship. *CA Cancer J Clin*. 2014;64(2):118-134.
178. Letourneau J, Chan SW, Rosen MP. Accelerating ovarian age: cancer treatment in the premenopausal woman. *Seminars in reproductive medicine*. 2013;31(6):462-468.
179. Nieman CL, Kazer R, Brannigan RE, et al. Cancer survivors and infertility: a review of a new problem and novel answers. *The journal of supportive oncology*. 2006;4(4):171-178.
180. Ruddy KJ, Partridge AH. Fertility (male and female) and menopause. *J Clin Oncol*. 2012;30(30):3705-3711.
181. Stricker CT. Endocrine effects of breast cancer treatment. *Seminars in oncology nursing*. 2007;23(1):55-70.
182. Turan V, Oktay K. Sexual and fertility adverse effects associated with chemotherapy treatment in women. *Expert opinion on drug safety*. 2014;13(6):775-783.
183. Magelssen H, Brydoy M, Fossa SD. The effects of cancer and cancer treatments on male reproductive function. *Nature clinical practice. Urology*. 2006;3(6):312-322.
184. Ganz PA. Menopause and breast cancer: symptoms, late effects, and their management. *Semin Oncol*. 2001;28(3):274-283.
185. Ganz PA. Breast cancer, menopause, and long-term survivorship: critical issues for the 21st century. *Am J Med*. 2005;118 Suppl 12B:136-141.
186. Sobota A, Ozakinci G. Fertility and parenthood issues in young female cancer patients—a systematic review. *Journal of Cancer Survivorship*. 2014;8(4):707-721.

187. Wo JY, Viswanathan AN. Impact of radiotherapy on fertility, pregnancy, and neonatal outcomes in female cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;73(5):1304-1312.
188. Knobf MT. The influence of endocrine effects of adjuvant therapy on quality of life outcomes in younger breast cancer survivors. *Oncologist*. 2006;11(2):96-110.
189. Hershman DL, Cho C, Crew KD. Management of complications from estrogen deprivation in breast cancer patients. *Curr Oncol Rep*. 2009;11(1):29-36.
190. Maher EJ, Denton A. Survivorship, late effects and cancer of the cervix. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2008;20(6):479-487.
191. Viswanathan AN, Lee LJ, Eswara JR, et al. Complications of pelvic radiation in patients treated for gynecologic malignancies. *Cancer*. 2014;120(24):3870-3883.
192. McLaughlin SA. Lymphedema: separating fact from fiction. *Oncology (Williston Park)*. 2012;26(3):242-249.
193. Cormier JN, Askew RL, Mungovan KS, Xing Y, Ross MI, Armer JM. Lymphedema beyond breast cancer: a systematic review and meta-analysis of cancer-related secondary lymphedema. *Cancer*. 2010;116(22):5138-5149.
194. 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):500-515.
195. Frassica DA, Bajaj GK, Tsangaris TN. Treatment of complications after breast-conservation therapy. *Oncology (Williston Park)*. 2003;17(8):1118-1128; discussion 1131.
196. Hayes SC, Johansson K, Stout NL, et al. Upper-body morbidity after breast cancer: incidence and evidence for evaluation, prevention, and management within a prospective surveillance model of care. *Cancer*. 2012;118(8 Suppl):2237-2249.
197. Hull MM. Lymphedema in women treated for breast cancer. *Seminars in oncology nursing*. 2000;16(3):226-237.
198. Pusic AL, Cemal Y, Albornoz C, et al. Quality of life among breast cancer patients with lymphedema: A systematic review of patient-reported outcome instruments and outcomes. *Journal of Cancer Survivorship*. 2013;7(1):83-92.
199. Pfaendler KS, Wenzel L, Mechanic MB, Penner KR. Cervical cancer survivorship: long-term quality of life and social support. *Clin Ther*. 2015;37(1):39-48.
200. Andreyev HJ, Wotherspoon A, Denham JW, Hauer-Jensen M. "Pelvic radiation disease": new understanding and new solutions for a new disease in the era of cancer survivorship. *Scand J Gastroenterol*. 2011;46(4):389-397.
201. Di Fiore F, Van Cutsem E. Acute and long-term gastrointestinal consequences of chemotherapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2009;23(1):113-124.

202. 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):179-192.
203. Budaus L, Bolla M, Bossi A, et al. Functional outcomes and complications following radiation therapy for prostate cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol*. 2012;61(1):112-127.
204. Lee TK, Breau RH, Mallick R, Eapen L. A systematic review of expanded prostate cancer index composite (EPIC) quality of life after surgery or radiation treatment. *The Canadian journal of urology*. 2015;22(1):7599-7606.
205. Peach MS, Showalter TN, Ohri N. Systematic Review of the Relationship between Acute and Late Gastrointestinal Toxicity after Radiotherapy for Prostate Cancer. *Prostate Cancer*. 2015;2015 (no pagination)(624736).
206. Duska LR, Fader AN, Dizon DS. Survivorship in gynecologic cancer: enduring the treatment toward a new normal. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2014:e288-294.
207. Numico G, Longo V, Courthod G, Silvestris N. Cancer survivorship: long-term side-effects of anticancer treatments of gastrointestinal cancer. *Curr Opin Oncol*. 2015;27(4):351-357.
208. Fish D, Temple LK. Functional consequences of colorectal cancer management. *Surgical oncology clinics of North America*. 2014;23(1):127-149.
209. Panjari M, Bell RJ, Burney S, Bell S, McMurrick PJ, Davis SR. Sexual function, incontinence, and wellbeing in women after rectal cancer—A review of the evidence. *Journal of Sexual Medicine*. 2012;9(11):2749-2758.
210. Stein KD, Syrjala KL, Andrykowski MA. Physical and psychological long-term and late effects of cancer. *Cancer*. 2008;112(11 Suppl):2577-2592.
211. Levangie PK, Drouin J. Magnitude of late effects of breast cancer treatments on shoulder function: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;116(1):1-15.
212. Rietman JS, Dijkstra PU, Hoekstra HJ, et al. Late morbidity after treatment of breast cancer in relation to daily activities and quality of life: a systematic review (Provisional abstract). 2003;29(3):229-238.  
<http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/cldare/articles/DARE-12003009440/frame.html>.
213. Higham CE, Faithfull S. Bone Health and Pelvic Radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2015;27(11):668-678.
214. Abdel-Razeq H, Awidi A. Bone health in breast cancer survivors. *Journal of cancer research and therapeutics*. 2011;7(3):256-263.
215. Choksi P, Williams M, Clark PM, Van Poznak C. Skeletal manifestations of treatment of breast cancer. *Current osteoporosis reports*. 2013;11(4):319-328.

216. Mackey JR, Joy AA. Skeletal health in postmenopausal survivors of early breast cancer. *Int J Cancer*. 2005;114(6):1010-1015.
217. Chi KN, Nguyen PL, Higano CS. Androgen deprivation for prostate cancer: when and how, the good and the bad. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2013.
218. McLeod N, Huynh CC, Rashid P. Osteoporosis from androgen deprivation therapy in prostate cancer treatment. *Aust Fam Physician*. 2006;35(4):243-245.
219. Lester JL, Bernhard LA. Urogenital atrophy in breast cancer survivors. *Oncol Nurs Forum*. 2009;36(6):693-698.
220. Howren MB, Christensen AJ, Karnell LH, Funk GF. Psychological factors associated with head and neck cancer treatment and survivorship: evidence and opportunities for behavioral medicine. *J Consult Clin Psychol*. 2013;81(2):299-317.
221. Kornblith AB, Ligibel J. Psychosocial and sexual functioning of survivors of breast cancer. *Semin Oncol*. 2003;30(6):799-813.
222. Mosher CE, Winger JG, Given BA, Helft PR, O'Neil BH. Mental health outcomes during colorectal cancer survivorship: A review of the literature. *Psycho-Oncology*. 2016;25(11):1261-1270.
223. Irwin MR, Olmstead RE, Ganz PA, Haque R. Sleep disturbance, inflammation and depression risk in cancer survivors. *Brain Behav Immun*. 2013;30 Suppl:S58-67.
224. 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):721-732.
225. Watts S, Leydon G, Birch B, et al. Depression and anxiety in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of prevalence rates. *BMJ Open*. 2014;4(3):e003901.
226. Dalton SO, Laursen TM, Ross L, Mortensen PB, Johansen C. Risk for hospitalization with depression after a cancer diagnosis: a nationwide, population-based study of cancer patients in Denmark from 1973 to 2003. *J Clin Oncol*. 2009;27(9):1440-1445.
227. Simard S, Thewes B, Humphris G, et al. Fear of cancer recurrence in adult cancer survivors: A systematic review of quantitative studies. *Journal of Cancer Survivorship*. 2013;7(3):300-322.
228. Abbey G, Thompson SB, Hickish T, Heathcote D. A meta-analysis of prevalence rates and moderating factors for cancer-related post-traumatic stress disorder. *Psychooncology*. 2015;24(4):371-381.
229. de Boer AG, Taskila T, Ojajarvi A, van Dijk FJ, Verbeek JH. Cancer survivors and unemployment: a meta-analysis and meta-regression. *JAMA*. 2009;301(7):753-762.
230. Duijts SF, van Egmond MP, Spelten E, van Muijen P, Anema JR, van der Beek AJ. Physical and psychosocial problems in cancer survivors beyond return to work: a systematic review. *Psychooncology*. 2014;23(5):481-492.

231. Mehnert A. Employment and work-related issues in cancer survivors. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011;77(2):109-130.
232. Mehnert A, de Boer A, Feuerstein M. Employment challenges for cancer survivors. *Cancer*. 2013;119 Suppl 11:2151-2159.
233. Spelten ER, Sprangers MAG, Verbeek JHAM. Factors reported to influence the return to work of cancer survivors: A literature review. *Psycho-Oncology*. 2002;11(2):124-131.
234. Taskila T, Lindbohm ML. Factors affecting cancer survivors' employment and work ability. *Acta Oncol*. 2007;46(4):446-451.
235. Carlsen K, Dalton SO, Frederiksen K, Diderichsen F, Johansen C. Are cancer survivors at an increased risk for divorce? A Danish cohort study. *Eur J Cancer*. 2007;43(14):2093-2099.
236. Bober SL, Varela VS. Sexuality in adult cancer survivors: challenges and intervention. *J Clin Oncol*. 2012;30(30):3712-3719.
237. Sadosky R, Basson R, Krychman M, et al. Cancer and sexual problems. *J Sex Med*. 2010;7(1 Pt 2):349-373.
238. Chung E, Brock G. Sexual rehabilitation and cancer survivorship: A state of art review of current literature and management strategies in male sexual dysfunction among prostate cancer survivors. *Journal of Sexual Medicine*. 2013;10(Suppl 1):102-111.
239. Chung E, Gillman M. Prostate cancer survivorship: a review of erectile dysfunction and penile rehabilitation after prostate cancer therapy. *Med J Aust*. 2014;200(10):582-585.
240. Falk SJ, Dizon DS. Sexual dysfunction in women with cancer. *Fertil Steril*. 2013;100(4):916-921.
241. Gilbert E, Ussher JM, Perz J. Sexuality after gynaecological cancer: a review of the material, intrapsychic, and discursive aspects of treatment on women's sexual-wellbeing. *Maturitas*. 2011;70(1):42-57.
242. Huffman LB, Hartenbach EM, Carter J, Rash JK, Kushner DM. Maintaining sexual health throughout gynecologic cancer survivorship: A comprehensive review and clinical guide. *Gynecol Oncol*. 2016;140(2):359-368.
243. Krychman M, Millheiser LS. Sexual health issues in women with cancer. *J Sex Med*. 2013;10 Suppl 1:5-15.
244. Stead ML. Sexual dysfunction after treatment for gynaecologic and breast malignancies. *Current opinion in obstetrics & gynecology*. 2003;15(1):57-61.
245. White ID. The assessment and management of sexual difficulties after treatment of cervical and endometrial malignancies. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2008;20(6):488-496.
246. White ID. Sexual Difficulties after Pelvic Radiotherapy: Improving Clinical Management. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2015;27(11):647-655.

247. Baker H, Wellman S, Lavender V. Functional Quality-of-Life Outcomes Reported by Men Treated for Localized Prostate Cancer: A Systematic Literature Review. *Oncol Nurs Forum*. 2016;43(2):199-218.
248. Dobs A, Darkes MJ. Incidence and management of gynecomastia in men treated for prostate cancer. *J Urol*. 2005;174(5):1737-1742.
249. Lehmann V, Hagedoorn M, Tuinman MA. Body image in cancer survivors: A systematic review of case-control studies. *Journal of Cancer Survivorship*. 2015;9(2):339-348.
250. Mitchell SA. Cancer-related fatigue: state of the science. *PM & R : the journal of injury, function, and rehabilitation*. 2010;2(5):364-383.
251. Braun IM, Greenberg DB, Pirl WF. Evidenced-based report on the occurrence of fatigue in long-term cancer survivors. *J Natl Compr Canc Netw*. 2008;6(4):347-354.
252. Manzullo EF, Escalante CP. Research into fatigue. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2002;16(3):619-628.
253. Weis J. Cancer-related fatigue: prevalence, assessment and treatment strategies. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2011;11(4):441-446.
254. Minton O, Stone P. How common is fatigue in disease-free breast cancer survivors? A systematic review of the literature. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;112(1):5-13.
255. Moore HC. Impact on quality of life of adjuvant therapy for breast cancer. *Curr Oncol Rep*. 2007;9(1):42-46.
256. Abrahams HJ, Gielissen MF, Schmits IC, Verhagen CA, Rovers MM, Knoop H. Risk factors, prevalence, and course of severe fatigue after breast cancer treatment: a meta-analysis involving 12 327 breast cancer survivors. *Ann Oncol*. 2016;27(6):965-974.
257. Sawka AM, Naeem A, Jones J, et al. Persistent posttreatment fatigue in thyroid cancer survivors: a scoping review. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2014;43(2):475-494.
258. Davis MP, Goforth HW. Long-term and short-term effects of insomnia in cancer and effective interventions. *Cancer J*. 2014;20(5):330-344.
259. Palesh O, Aldridge-Gerry A, Ulusakarya A, Ortiz-Tudela E, Capuron L, Innominato PF. Sleep disruption in breast cancer patients and survivors. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013;11(12):1523-1530.
260. Budhrani PH, Lengacher CA, Kip K, Tofthagen C, Jim H. An integrative review of subjective and objective measures of sleep disturbances in breast cancer survivors. *Clinical journal of oncology nursing*. 2015;19(2):185-191.
261. Burton AW, Fanciullo GJ, Beasley RD, Fisch MJ. Chronic Pain in the Cancer Survivor: A New Frontier. *Pain Medicine*. 2007;8(2):189-198.
262. Carmona-Bayonas A, Jimenez-Fonseca P, Castanon E, et al. Chronic opioid therapy in long-term cancer survivors. *Clin Transl Oncol*. 2017;19(2):236-250.



263. Yazdani S, Abdi S. Brief review: pain management for cancer survivors: challenges and opportunities. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*. 2014;61(8):745-753.
264. Hurria A, Jones L, Muss HB. Cancer Treatment as an Accelerated Aging Process: Assessment, Biomarkers, and Interventions. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2016;35:e516-522.
265. Henderson TO, Ness KK, Cohen HJ. Accelerated aging among cancer survivors: from pediatrics to geriatrics. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2014:e423-430.
266. Redig AJ, Munshi HG. Care of the cancer survivor: metabolic syndrome after hormone-modifying therapy. *Am J Med*. 2010;123(1):87.e81-86.
267. Haseen F, Murray LJ, Cardwell CR, O'Sullivan JM, Cantwell MM. The effect of androgen deprivation therapy on body composition in men with prostate cancer: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Cancer Survivorship*. 2010;4(2):128-139.
268. Basch E, Dueck AC, Rogak LJ, et al. Feasibility Assessment of Patient Reporting of Symptomatic Adverse Events in Multicenter Cancer Clinical Trials. *JAMA Oncol*. 2017.
269. Nicolaije KA, Ezendam NP, Vos MC, et al. Impact of an Automatically Generated Cancer Survivorship Care Plan on Patient-Reported Outcomes in Routine Clinical Practice: Longitudinal Outcomes of a Pragmatic, Cluster Randomized Trial. *J Clin Oncol*. 2015;33(31):3550-3559.
270. Maly RC, Liang LJ, Liu Y, Griggs JJ, Ganz PA. Randomized Controlled Trial of Survivorship Care Plans Among Low-Income, Predominantly Latina Breast Cancer Survivors. *J Clin Oncol*. 2017;35(16):1814-1821.



## 12 Bilag

**Bilag 1:** Udvidet søgerapport, Videns opsamling på senfølger efter kræft hos voksne.

**Bilag 2:** Metodologisk kvalitetsvurdering af de inkluderede reviewartikler efter AMSTAR vurderings instrument

## Bilag 1. Udvidet søgerapport; Vidensopsamling på senfølger efter kræft hos voksne

Database Dato	Søgnings nr.	Søgestreng	Limitations	Antal referencer
Pubmed 27/2 2017	#1	neoplasm*[Title/Abstract] OR cancer[Title/Abstract]		1,509,336
	#2	late effect*[Title/Abstract] OR late toxicit*[Title/Abstract] OR long term effect*[Title/Abstract] OR adverse event[Title/Abstract] OR chemotherapy late effect*[Title/Abstract] OR radiation late effect*[Title/Abstract] OR radiotherapy late effect*[Title/Abstract] OR "cancer survivor"[Title/Abstract] OR survivorship[Title/Abstract] OR "post treatment"[Title/Abstract] OR "post therapy"[Title/Abstract] OR "consequential effect"[Title/Abstract]		99,752
	#3	#1 AND #2		16,538
	#4		"2000/01/01"[PDat] : "2017/12/31"[PDat]	14,678
	#5		Humans[Mesh]	11,515
	#6		English[lang])	10,934
	#7		Meta-Analysis[ptyp] OR Review[ptyp] OR systematic[sb]	2,356
Embase 27/2 2017	#1	(cancer or neoplasms).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer,		

		drug manufacturer, device trade name, keyword, floating sub-heading]		2,874,628
	#2	("late effect" or "late effects" or "late toxicity" or "late toxicities" or "long term effect" or "long term effects" or "adverse event" or "adverse events" or "radiation late effect" or "chemotherapy late effect" or "radiation late effects" or "radiotherapy late effect" or "radiotherapy late effects" or "cancer survivor" or survivorship or "post treatment" or "post therapy" or "consequential effect").mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating sub-heading]		165,074
	#3	#1 AND #2		51,144
	#4		human	46,646
	#5		yr="2000 -Current"	43,833
	#6		english language	42,108
	#7		exclude medline journals	2,634
	#8		"systematic review" and meta analysis	73
<b>Cinahl</b> 27/2 2017	#1	"cancer or neoplasms"		254,442

	#2	“late effect* OR late toxicit*OR long term effect* OR adverse event OR radiation late effect* OR chemotherapy late effect* OR radiotherapy late effect* OR cancer survivor OR survivorship OR post treatment or post therapy OR consequential effect”		43.602
	#3	S1 AND S2		8,303
	#4		Limiters – English language	8,274
	#5		Limiters – Human	4,636
	#6		Limiters –Published date:20000101-20171231	4.497
	#7		Exclude MEDLINE records	402
	#8		Publication type: Meta Analysis, Review, Systematic review	35
<b>PsychInfo</b> 27/2 2017	#1	Cancer OR neoplasms*		72.967
	#2	late effect* OR late toxicit* OR long term effect* OR adverse event OR radiation late effect* OR chemotherapy late effect* OR radiotherapy late effect* OR “cancer survivor” OR survivorship OR “post treatment” or “post therapy” OR “consequential effect”		39,426
	#3	S1 AND S2		3,702
	#4		Limiters – Publication year: 2000-2017	3,526
	#5		Limiters – Lan-	3,312

			guage: English; Population Group: Human	
	#6		Narrow by Method- ology: -meta analy- sis, systematic re- view, literature re- view	290
<b>Cochrane library</b> 27/2 2017	#1	Cancer or neoplasm*:ti,ab,kw		102,058
	#2	Late effect* or late toxic* or long term effect* or adverse event* or radiation late effect* or chemotherapy late effect* or radiotherapy late effect* or “cancer survivor” or survivor- ship or “post treatment” or “post therapy” or consequential ef- fect”		87,477
	#3	#1 and #2		8,580
	#4	#3	Publication Year from 2000 to 2017	1,401

## Bilag 2. Metodologisk kvalitetsvurdering af de inkluderede reviewartikler efter AMSTAR vurderings instrument

- Scores: 0-4 = Low quality, 5-8= Moderate quality, 9-11 = High quality
- Yes = 1 point, No = 0 point, Cant' answer = 0 point, Not applicable = 0 point

Forfatter	Topic	Scores for de enkelte kriterier (spørgsmål 1-11)											Total score	Quality	Bemærkninger
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11			
Abbey, Thompson et al. 2015		1	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	8	Moderate	
Abrahams, Gielissen et al. 2016	Fatigue and breast cancer survivors	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1	9	High	
Ahmed-Lecheheb and Joly 2016	Ovarian cancer QoL	1	1	1	1	0	1	0	0	1	0	1	7	Moderate	
Armenian, Lacchetti et al. 2017	Cardiac dysfunction	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	9	High	
Baker, Wellman et al. 2016	QoL and PC	1	1	1	0	0	1	1	1	1	0	0	7	Moderate	

Budaus, Bolla et al. 2012)	Functional outcomes following radiation PC	1	1	1	1	0	1	1	0	1	0	1	8	Moderate	
Budhrani, Lengacher et al. 2015	Sleep disturbances and BC	1	0	1	1	0	1	0	0	0	0	1	5	Moderate	
Carver, Shapiro et al. 2007	Cardiac and pulmonal late effects in adult survivors	1	1	1	1	0	1	0	0	1	0	1	7	Moderate	
Cormier, Askew et al. 2010	Lymphedema beyond BC	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1	9	High	
Cuperus, Leguit et al. 2013	Post radiation skin tumors	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	4	Low	
de Boer, Taskila et al. 2009	Survivors and unemployment	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	9	High	
de Haas, Oosting et al. 2010	Metabolic syndrom	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	2	Low	
DiSipio, Rye et al. 2013	Unilateral arm lymphoedema	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	10	High	
Duijts, van Egmond et al. 2014	Survivors and returning to work	1	1	1	0	0	1	1	1	0	0	0	6	Moderate	grey litt?
El-Shami, Oeffinger et al. 2015	Colorectal cancer survivorship guidelines	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0	1	8	Moderate	
Gilbert, Ussher et al. 2011	Sexuality after gynaecological cancer	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	4	Low	



Grantzau and Overgaard 2015	Second non-breast cancer	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1	9	High	
Hamaker, Prins et al. 2014	Physical capacity after colorectal cancer treatment	1	1	1	0	0	1	1	1	1	0	1	8	Moderate	
Harrington, Hansen et al. 2010	Long-term symptoms in cancer survivors	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	Low	
Haseen, Murray et al. 2010	Effect of androgen deprivation therapy on body composition in PC	1	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	6	Moderate	
Husson, Haak et al. 2011	HRQOL Thyroid cancer	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	1	6	Moderate	pub med
Jansen, Koch et al. 2010	QOL colorectal	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0	1	6	Moderate	Het. grey litt
Kenyon, Mayer et al. 2014	Late and long-term effects of BC treatment	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	3	Low	
Koppelmans, Breteler et al. 2013	chemo cognitiv impairments	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	4	Low	grey litt?
Kwong, Furtado et al. 2014	survivorship sarcoma	1	0	1	0	0	1	1	1	0	0	1	6	Moderate	grey litt?
Lee, Breau et al. 2015	Quality of life after after surgery or radiation treatment for PC	1	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	5	Moderate	

Lehmann, Hagedoorn et al. 2015	Body image in cancer survivors	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1	9	High	
Levangie and Drouin 2009	Late effects on shoulder function in BC survivors	1	1	1	0	0	1	1	1	1	0	0	7	Moderate	
Linendoll, Saunders et al. 2016	HQoL in Hodgkin lymphoma	1	1	1	0	0	1	1	1	0	1	1	8	Moderate	
Lorigan, Radford et al. 2005	Lung cancer after treatment for Hodg. Lymp	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	1	6	Moderate	
Mehnert 2011	Employment and work	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	5	Moderate	
Minton and Stone 2008	Fatigue and breast cancer survivors	1	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	5	Moderate	
Mitchell, Ferguson et al. 2013	Depression and anxiety cancer survivors	1	1	1	1	1 ?	1	1	1	1	1	1	11	High	list of excluded studies on-line?
Mols, Vingerhoets et al. 2005	QoL BC	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0	1	8	Moderate	
Mosher, Winger et al. 2016	Mental Health in colorectal cancer survivors	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	4	Low	
Panjari, Bell et al. 2012	Sexual function, incontinence and wellbeing in women after rectal cancer	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	3	Low	

Peach, Showalter et al. 2015	Relationship between acute and late GI tox. After radiotherapy for PC	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	4	Low		
Pullens, De Vries et al. 2010	Cognitive dysfunction BC	1	1	1	0	0	1	1	1	1	0	0	7	Moderate	Heterogenity	
Pusic, Cemal et al. 2013	QoL BC with lymphedema	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	1	6	moderate		
Rietman, Dijkstra et al. 2003	Late morbidity after treatment for BC	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	0	8	Moderate		
Rivelli, Mak et al. 2015	Cisplatin based chemoradiation late toxicities in HNC	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	3	Low		
Simard, Thewes et al. 2013	Fear of recurrence in cancer survivors	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	0	8	Moderate		
Smith, Cornelius et al. 2010	Cardiotoxicity of anthracycline agents	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1	9	High		
Sodergren, Vassiliou et al. 2015	QoL anal cancer and radiochemotherapy	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1	9	High		
Sobota and Ozakinci 2014	Fertility and parenthood issues in young female survivors	1	1	1	1	0	1	?	1	1	1	0	1	9	High	study characteristics on-line
Spelten, Sprangers et al. 2002	Return to work cancer survivors	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	4	Low		

Tang, Pan et al. 2012	QoL in adult extremity survivors	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0	1	6	Moderate
Wall, Ward et al. 2013	Physiological changes and swallowing following chemoradiotherapy in HNC	1	1	1	0	0	1	1	1	1	0	1	8	Moderate
Wallis, Mahar et al. 2016	Second malignancies after radiotherapy and PC	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	10	High
Watts, Leydon et al. 2014	Depression and anxiety PC	1	1	1	1	0	1	0	0	1	0	1	7	Moderate
Wissinger, Griebisch et al. 2014	Humanistic burden of HNC	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	5	Moderate
Wu and Harden 2015	Symptomburden and QoL in survivorship	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	3	Low