


Senfølger etter akutt lymfatisk leukemi – hva vet pasientene?

 Engelsk oversettelse på www.tidsskriftet.no

Sammendrag

Bakgrunn. Over 80 % av barn med akutt lymfatisk leukemi (ALL) overlever, men mange utvikler senfølger etter behandlingen. Vi ønsket å studere hvor mye norske voksne behandlet for akutt lymfatisk leukemi før 16 års alder vet om risikoen for senfølger.

Materiale og metode. Deltakerne (n = 139) ble rekruttert fra en tverrsnittstudie (ALLBARN) av voksne behandlet for akutt lymfatisk leukemi før 16 års alder i perioden 1970–2002. Deres kunnskap om diagnose, behandling og langtidsfølger ble undersøkt i et semistrukturert intervju.

Resultater. Median 23 år etter behandling for akutt lymfatisk leukemi var det 85 (61 %) av deltakerne som ikke kunne nevne eksempler på mulige senfølger av kreftbehandlingen. Nedsatt fertilitet var kjent for 35 deltakere (25 %), mens få kjente til faren for hjertesvikt (n = 3) og sekundær malignitet (n = 5). De som hadde kunnskap om senfølger, hadde oftest personlig erfaring med problemstillingen. Deltakerne hadde derimot god kunnskap om egen diagnose og gjennomgått behandling.

Fortolkning. Langtidsoverlevende etter akutt lymfatisk leukemi i barne- og ungdomsalderen vet lite om risikoen for senfølger. Formidling av informasjon om potensielle følger av behandling bør forbedres.

Appendiks på www.tidsskriftet.no/ruudsappendiks

> Se også side 2034

Ellen Ruud

ellen.ruud@rikshospitalet.no

Adriani Kanellopoulos

Bernward Zeller

Avdeling for barnemedisin
Kvinne- og barneklisnikken
Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

Eva Widing

Avdeling for barnemedisin
Kvinne- og barneklisnikken,
Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
og Ullevål

Geir Erland Tjønnfjord

Avdeling for blodsykdommer
Medisinsk klinikk
Oslo universitetssykehus
og
Institutt for klinisk medisin
Universitetet i Oslo

Sophie Dorothea Fosså

Institutt for klinisk medisin
Universitetet i Oslo
og
Nasjonalt kompetansesenter for seneffekter
etter kreft
Avdeling for kreftbehandling
Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet

Kreft hos barn er sjelden og utgjør kun 1 % av total kreftforekomst i Norge (1). Barnekreftomsorgen er spesiell fordi pasienten er i vekst/utvikling, og de fleste har utsikter til et langt liv etter kurativ kreftbehandling. Prognosen ved kreftsykdom hos barn er vanligvis god (5 års overlevelse > 80 %) (2, 3), og antall barn som overlever kreft er stadig økende (4). Man regner nå med at én av 640 voksne i aldersgruppen 20–39 år er langtidsoverlevende etter barnekreft (4).

Oppmerksomheten rundt barn som overlever kreftbehandling har internasjonalt økt betydelig de siste årene, og Oeffinger og medarbeidere presenterte i 2006 en stor banebrytende amerikansk studie der de fant at 62,3 % av 10 337 barnekreftoverlevende hadde minst en kronisk senfølgetilstand, gjennomsnittlig 17,5 år etter behandling (5). Hos 27,5 % av hele studiepopulasjonen var tilstanden definert som alvorlig eller livstruende. En fersk svensk studie har vist at nedsatt arbeidsevne og økt behov for offentlig støtte også gjelder nordiske barnekreftoverlevende (6). Langtidsoverlevende etter hjernesvulst er mest belastet. De alvorligste senfølgene etter barnekreftbehandling er nevrologiske sekveler, kardiologiske sykdommer, sekundær malignitet, hormonfor-

styrrelser og kognitive senskader (7). Sekundær malignitet etter barnekreftbehandling er i en studie vist å oppstå hos 9,7 % gjennomsnittlig 17,8 år etter primær kreftdiagnose (spredning 5–35,2 år) (8). Det hevdes at langtidsoverlevende etter barnekreft har 11 ganger økt dødelighet sammenliknet med normalbefolkningen (9). Økt dødelighet av andre typer kreft og hjerte- og karsykdommer vedvarer mer enn 25 år etter at behandlingen ble påbegynt. Dette understreker behovet for kunnskapsbasert oppfølging etter behandling av barn og ungdom med kreftsykdommer (10).

Mange barnekreftoverlevende får ikke målrettet langtidsoppfølging, og få kjenner til risikoen for senfølger etter kreftsykdommen (11, 12). I en fersk norsk studie hos langtidsoverlevende etter malignt lymfom i barne- og ungdomsalder bekreftet man at pasientene har manglende kunnskaper om mulige senfølger av behandlingen (13).

Vår studie konsentrerer seg om langtidsoverlevende etter akutt lymfatisk leukemi (ALL), som utgjør en tredel av barnekrefttilfellene (14, 15). Den kliniske oppfatningen har lenge vært at denne gruppen er lite utsatt for senfølger, spesielt etter at profylaktisk strålebehandling av sentralnervesystemet (CNS) ble utelatt fra primærbehandlingen (16). Men nyere studier viser at også langtidsoverlevende etter akutt lymfatisk leukemi har økt forekomst av sykkelighet og dødelighet. De strålebehandlede utgjør den største risikogruppen, men også behandling av akutt lymfatisk leukemi uten stråling gir økt fare for utvikling av behandlingsrelaterte senfølger (17, 18). Hypotesen i vår studie var at voksne som var blitt behandlet for akutt lymfatisk leukemi i barne- og ungdomsalder, hadde lite kunnskap om mulige senfølger av kreftsykdommen.

Hovedbudskap

- Pasienter med akutt lymfatisk leukemi (ALL) kan utvikle følgetilstander etter behandlingen
- Nær halvparten av langtidsoverlevende etter akutt lymfatisk leukemi i barne- og ungdomsalder kjenner ikke til risikoen for senfølger
- Hensiktsmessige systemer for langtidsoppfølging etter barne- og ungdomskreft bør utvikles i Norge

Materiale og metode

Studiepopulasjon

Fra juni 2009 til juli 2011 ble voksne som var blitt behandlet for akutt lymfatisk leukemi i barne- og ungdomsalder, invitert til å delta i studien ALLBARN ved Oslo universitetssykehus. Studien, inkludert understudier, var godkjent av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK) og av Personvernombudet ved Oslo universitetssykehus.

Krefregisteret identifiserte aktuelle deltakere ut fra følgende kriterier:

- Akutt lymfatisk leukemi diagnostisert i perioden 1970–2002
- Alder < 16 år på diagnostidspunktet
- Alder ved undersøkelsen > 18 år
- Minimum fem år etter avsluttet kreftbehandling
- Behandlet ved Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet eller Ullevål

Totalt 210 personer var i live og tilfredsstilte utvalgsriteriene. Studien inkluderte 160 deltakere etter informert samtykke, og 140 møtte til klinisk undersøkelse (e-figur 1).

Egenanamnesestudier

I forbindelse med klinisk undersøkelse ble alle deltakerne i ALLBARN-studien intervjuet av journal skrivende lege om diagnose, behandling og risikoen for senfølger etter behandlingen av akutt lymfatisk leukemi. Denne delen av studien fikk navnet *Egenanamnesestudier*. Intervjuguiden er tilgjengelig som appendiks til elektronisk versjon av denne artikkelen, se www.tidsskriftet.no/ruudsappendiks. Den baserte seg på tilsvarende tidligere gjennomførte studier (11–13). Pasientdata vedrørende kreftdiagnose, behandlingsdetaljer, påviste senfølger av behandlingen og videre oppfølging ble hentet fra pasientjournalene på Oslo universitetssykehus, Ullevål eller Rikshospitalet og brukt som sammenlikningsgrunnlag for deltakernes svar i intervjuet.

Data ble bearbejdet i det statistiske datahåndterings- og dataanalyseverktøyet PASW Statistics 18.0, og resultatene er presentert deskriptivt.

Resultater

Demografi

139 voksne ble inkludert i denne delstudien. Tabell 1 viser demografiske data vedrørende alder og oppfølging. De fleste deltakerne var blitt behandlet ved Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet (n = 110). De resterende 29 hadde fått behandlingen ved Barneavdelingen på Oslo universitetssykehus, Ullevål.

Gjennomgått behandling

Alle inkluderte hadde fått cellegift, enten som eneste behandling (n = 120) eller sammen med strålebehandling, kirurgi (ablativ testis) eller stamcelletransplantasjon. 14 pasienter hadde høy kumulativ dose av antracykliner (> 300 mg/m²), 20 hadde fått pro-

Tabell 1 Demografiske/kliniske data for 139 voksne behandlet for akutt lymfatisk leukemi som barn. Antall (%) dersom ikke annet er angitt

	Utvalg
Median alder ved diagnose (spredning)	5 (0–15)
Median alder ved undersøkelse (spredning)	28 (18–46)
Median observasjonstid (spredning)	23 (7–40)
Kjønn	
kvinner	68 (49)
menn	71 (51)
Utdanning	
≥ høyskole	62 (45)
< høyskole	77 (55)
Behandling	
profylaktisk strålebehandling av sentralnervesystemet	20 (14)
residivbehandling	20 (14)
antracykliner	106 (76)
Mottatt oppsummerende sammendrag	12 (9)
Fått oppfølging for senfølger	26 (19)
Påvist følgetilstand før inklusjon i studien	32 (23)

fylaktisk strålebehandling av sentralnervesystemet, tre hadde gjennomgått allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon (benmargstransplantasjon), og 20 hadde opplevd residiv av akutt lymfatisk leukemi.

Kunnskap om tidligere behandling

Alle visste at de hadde hatt leukemi/blodkreft og hvor gamle (+/– 1 år) de var da de fikk diagnosen. To deltakere husket ikke at de hadde fått cellegift, og noen trodde at de hadde fått strålebehandling (n = 5) eller hadde gjennomgått stamcelletransplantasjon (n = 5) uten at det var tilfelle. Alle som var stamcelletransplantert kjente til det, mens tre pasienter ikke visste at de var blitt strålebehandlet.

Senfølger

Ut fra pasientenes egne opplysninger i intervjuet og/eller journalinformasjon fra før inklusjon i ALLBARN-studien, hadde 107 av deltakerne (77%) ingen erkjente følgetilstander av behandlingen. Ingen var diagnostisert med sekundære kreftsykdommer. De hyppigste plagene ut fra opplysninger i journal eller pasientens egenrapportering var nedsatt fertilitet (n = 10), kognitiv funksjonssvikt (n = 6), redusert vekst (n = 6) og skjelettnekroser (n = 5).

Fordeling av kunnskapsnivået om senfølger er illustrert i figur 2. Kunnskap om risikoen for senfølger varierte betydelig i gruppen. 60 deltakere (43%) visste ikke at behandling for akutt lymfatisk leukemi av barn kunne gi behandlingsrelaterte følgetilstander. 25 deltakere (18%) visste at barnekreftbehandling kunne få følger på lang sikt, men de kjente ikke til eksempler på slike. De resterende kunne gi et eller flere eksempler på potensielle senfølger. Nedsatt fertilitet var den mest kjente følgetilstanden, og i figur 3 beskriver vi antall studiedeltakere som anga ulike typer senfølger.

Oppfølging

12 pasienter (9%) husket at de hadde fått et skriftlig oppsummerende sammendrag av egen behandling (tab 1). 26 pasienter (19%) anga at de var blitt fulgt opp for et påvist eller mulig påført helseproblem etter avsluttet oppfølging ved behandlingsansvarlig avdeling, mens 113 (81%) opplevde at de verken var i, eller hadde vært i, et strukturert oppfølgingssystem etter avsluttet standard poliklinisk oppfølging på regionsykehusene (median 12 års standard oppfølging).

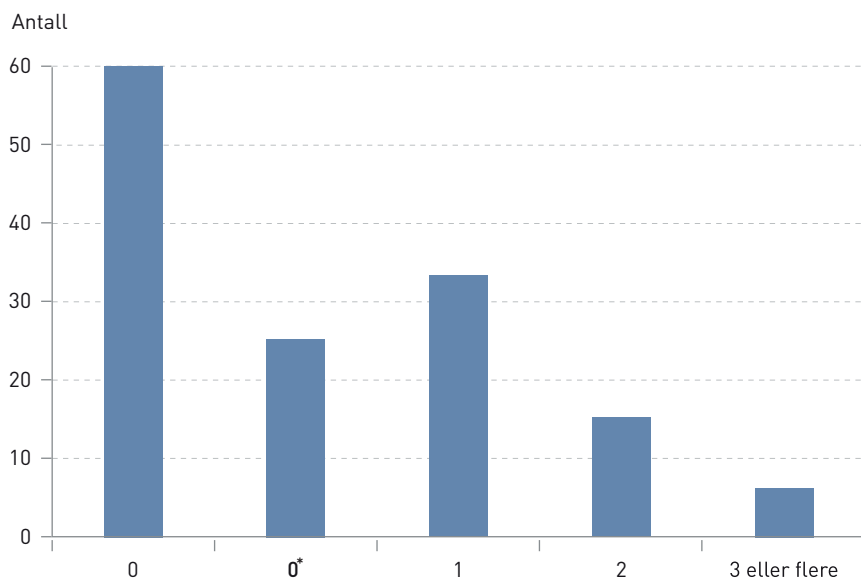
Diskusjon

I denne tverrsnittstudien av voksne som hadde fått behandling for akutt lymfatisk leukemi i barne- og ungdomsårene, fant vi at kunnskapen om risikoen for senfølger etter kreftbehandling var begrenset. Mens over halvparten av deltakerne (61%) ikke kunne angi eksempler på senfølger av behandlingen, var deltakerne godt oppdatert om diagnose og behandling.

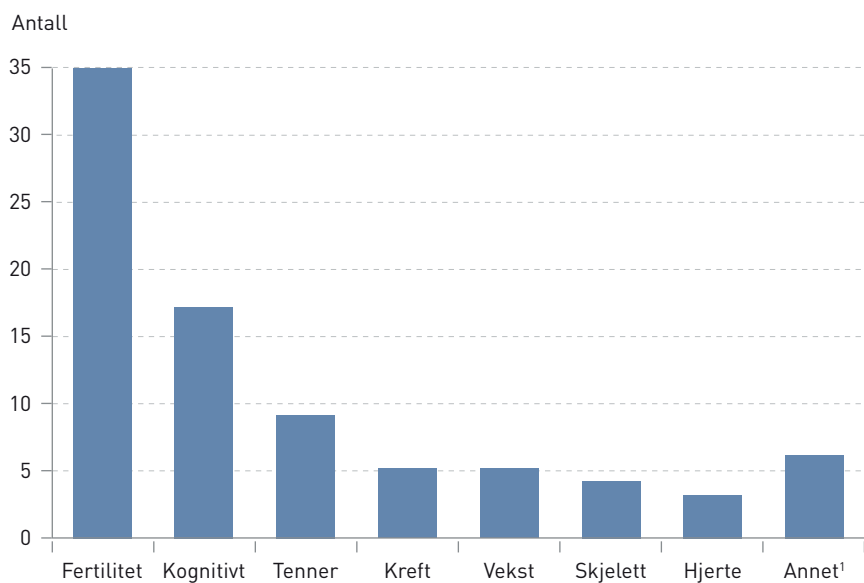
Styrker og svakheter

Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet og Ullevål, har vært og er ansvarlig for behandlingen av 50% av alle norske barn med kreft. Dermed regner vi med at ca. halvparten av alle norske overlevende etter akutt lymfatisk leukemi i barne- og ungdomsårene, behandlet i perioden 1970–2002, ble invitert til å delta i studien ALLBARN. *Egenanamnesestudier* inkluderte 66% av disse, noe som blir ca. en tredel av alle aktuelle i Norge. Selv om dette er et begrenset utvalg mener vi at resultatene kan antyde noe om det generelle kunnskapsnivået om senfølger, men selvfølgelig kunne gruppen som ikke deltok i studien, ha påvirket utfallet. Det er imidlertid ikke utført detaljerte frafallsanalyser på pasientmaterialet.

En annen begrensning er kvaliteten på innhentede journalopplysninger fra tiden før



Figur 2 Kunnskap om senfølger hos voksne behandlet for akutt lymfatisk leukemi som barn ($n = 139$). Figuren viser antall senfølger som den enkelte deltaker kunne angi. Kolonnen merket 0 viser antall deltakere som ikke visste at det kunne oppstå senfølger, mens kolonnen merket 0* viser antall deltakere som visste om senfølger, men ikke kunne gi noen eksempler



¹ fedme, lunge, hormoner, nevropati, fatigue (tretthet) og generell svakhet (en i hver kategori)

Figur 3 Typer senfølger deltakerne kunne beskrive (hver deltaker kunne angi flere typer)

inkludering i ALLBARN-studien. Disse journalopplysningene var ofte mangelfulle og vanskelig å finne. Et prospektivt system for rapportering av senfølger, f. eks et offentlig register for senfølger, ville ha fanget opp mer valide bakgrunnsopplysninger, men det er ikke etablert i Norge. Dette kan være en av forklaringene på at det var færre pasienter med erkjente senfølger i vår studiegruppe enn det som er rapportert fra andre (5). Det faktum at deltakerne ikke var blitt systematisk undersøkt for senfølger på tidspunktet for *Egenanamnesestudien*, og at akutt lymfatisk leukemi ikke gir så synlige senfølger som mange andre barnekrefttilstander, er

andre mulige forklaringer på den lave prevalensen av senfølger i materialet.

Viten om senfølger

Man har lenge visst at profylaktisk strålebehandling av sentralnervesystemet ved akutt lymfatisk leukemi kan gi kognitive og endokrinologiske langtidsfølger (17, 19), og i de fleste internasjonale behandlingsprotokollene unngår man nå forebyggende strålebehandling ved akutt lymfatisk leukemi (20). Øvrige langtids effekter etter behandling for akutt lymfatisk leukemi med cellegift alene er derimot blitt ansett som beskjedne, og den generelle oppfatningen

blant mange barneonkologer har vært at følgetilstandene er neglisjerbare. Helsevesenet har ikke vært tilstrekkelig klar over at behandling ved akutt lymfatisk leukemi hos barn uten bruk av stråleterapi også kan være forbundet med kardiologiske senfølger (21), sekundær malignitet (17, 22), økt fare for nye kreftsykdommer (8, 23, 24), kognitiv funksjonssvikt (25), nedsatt fertilitet (26), fatigue (tretthet) (27) og fedme (28). Det medfører livslang økt dødelighet for pasientgruppen sammenliknet med normalbefolkningen (29).

Denne kunnskapen er relativt nyervervet, og det er fortsatt mange senfølger som ikke er tilstrekkelig kartlagt. Mange hevder at pasienter med akutt lymfatisk leukemi er mindre påvirket av sin tidligere kreftbehandling enn pasienter med flere andre typer kreft (f.eks. hjernesvulst), og det kan være en korrekt påstand. Samtidig rokker ikke det ved kjensgjerningen om at barn og unge som er blitt behandlet for akutt lymfatisk leukemi også er utsatt for senfølger.

Sammenlikning med tilsvarende norsk studie

Våre funn samsvarer med resultatene fra Hess og medarbeidere, som gjennomførte en tilsvarende norsk studie hos voksne behandlet for lymfom i barne- og ungdomsalder (13). Forfatterne fant en signifikant forskjell i kunnskap om senfølger i forhold til i hvilket tiår pasienten var blitt behandlet, med økende kunnskap hos de yngste som ble behandlet siste tiår. Denne forskjellen kom ikke like tydelig frem i vår studie (data ikke vist).

Fertilitet, hjertesykdom og kreft

Nedsatt fertilitet var den hyppigste senvirkningen studiedeltakerne kjente til. Dette er overraskende fordi ingen studier har vist en klar sammenheng mellom behandling av akutt lymfatisk leukemi basert på kjemoterapi alene og alvorlig nedsatt fertilitet (26, 30). Derimot øker intensivt behandling med stamcelletransplantasjon, kirurgisk fjerning av testis (ablatio testis) eller radioterapi av testis/profylaktisk strålebehandling av sentralnervesystemet faren for infertilitet. Men slik tilleggsbehandling hadde kun vært aktuell for et mindretall av pasientene med akutt lymfatisk leukemi ($n = 21$). Svært få hadde kjennskap til økt risiko for utvikling av nye kreftsykdommer ($n = 5$) og hjertesykdommer ($n = 3$), og det synes vi er et alarmende funn. Kunnskap om slike alvorlige senfølger er viktige for at langtidsoverlevende følger hensiktsmessige råd for sunn livsstil og medisinsk årvåkenhet.

Det er utfordrende legekunst å porsjonere informasjon slik at den kommer pasientene til nytte. Man må balansere informasjonen om mulige senfølger slik at det ikke sykkelgjør pasienten, men representerer nyttig informasjon som øker langtidsoverleverens evne til å ta vare på egen helse. Man bør sette

et økt forskningssøkelys på utviklingen av tilfredsstillende kommunikasjonsmetoder, for senfølger etter kreftbehandling vil bli en voksende problemstilling i takt med at antall langtidsoverlevende etter kreft tilar.

Oppfølging

Hvilket system som er best egnet for oppfølging av norske barn med kreft er viktig å avklare. Det finnes ulike modeller, enten basert på sentralisert oppfølging i spesialtilpassede klinikker, desentralisert oppfølging hos fastlegen eller en kombinasjonsløsning av fastlege og spesialiserte klinikker (31, 32). Mange hevder at det bør være et system med flere nivåer som favner ulike alvorlighetsgrader av senfølger, med allmennlegen som koordinator. Uansett kreves det øremerkede midler for å bygge opp et velfungerende system. Implementering av nasjonale oppfølgingsplaner og anbefalinger er en forutsetning for å lykkes i dette viktige arbeidet (33, 34).

Vi må skjele til hva andre land har etablert – og lære av det. Flere land har utviklet nasjonale oppfølgingsplaner basert på ekspertpanelers vurdering av tilgjengelig litteratur om risikofaktorer. Det foregår kontinuerlig en internasjonal harmonisering av retningslinjene som norske barnekreftoverlevende kan dra nytte av.

Konklusjon

Mange voksne behandlet for akutt lymfatisk leukemi i barne- og ungdomsalder vet lite om risikoen for senfølger av behandlingen. Det finnes ulike modeller for langtidsoppfølging, og vi mener at man bør legge til rette for at hensiktsmessige strategier utvikles i Norge.

e-fig 1 finnes kun i Tidsskriftets netttutgave.

Ellen Ruud (f. 1965)

er dr.med. og overlege i barneonkologi. Hun er leder for BAKOPP, et nettverk for forskning på barnekreftoverlevende. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Adriani Kanellopoulos (f. 1971)

er barnelege og ph.d.-stipendiat i forskningsprosjektet ALLBARN. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun har mottatt et ph.d.-stipend fra Helse Sør-Øst.

Bernward Zeller (f. 1954)

er overlege og ph.d.-stipendiat på fatigue (tretthet) og cerebrale MR-funn hos langtidsoverlevende etter barnekreft. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Eva Widing (f. 1949)

er overlege i barneonkologi. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Geir Erland Tjønnfjord (f. 1953)

er avdelingsleder og professor i hematologi. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Sophie Dorothea Fosså (f. 1941)

er professor emerita dr.med. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun er styremedlem i BMS og har mottatt honorar for konsulentarbeid for Amgen og Sanofi. Hun har også mottatt stipend fra Helse Sør-Øst og honorar for foredrag for Amgen og Sanofi.

Litteratur

- Kreftregisteret. Kreft i Norge 2009 – Kreft insidens, mortalitet, overlevelse og prevalens i Norge. Oslo: Kreftregisteret, 2011.
- Howlader N, Noone AM, Krapcho M et al. SEER Cancer Statistics Review 1957–2009 (Vintage 2009 Populations). http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/ (15.9.11).
- Gatta G, Zigon G, Capocaccia R et al. Survival of European children and young adults with cancer diagnosed 1995–2002. *Eur J Cancer* 2009; 45: 992–1005.
- Hewitt M, Weiner SL, Simone JV, red. Childhood cancer survivorship: improving care and quality of life. Washington, DC: National Academies Press, 2003.
- Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 1572–82.
- Hjern A, Lindblad F, Boman KK. Disability in adult survivors of childhood cancer: a Swedish national cohort study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5262–6.
- Diller L, Chow EJ, Gurney JG et al. Chronic disease in the childhood cancer survivor study cohort: a review of published findings. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2339–55.
- Friedman DL, Whitton J, Leisenring W et al. Subsequent neoplasms in 5-year survivors of childhood cancer: the childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 1083–95.
- Reulen RC, Winter DL, Frobisher C et al. Long-term cause-specific mortality among survivors of childhood cancer. *JAMA* 2010; 304: 172–9.
- Haupt R, Spinetta JJ, Ban I et al. Long term survivors of childhood cancer: cure and care. The Erice statement. *Eur J Cancer* 2007; 43: 1778–80.
- Kadan-Lottick NS, Robison LL, Gurney JG et al. Childhood cancer survivors' knowledge about their past diagnosis and treatment: childhood cancer survivor study. *JAMA* 2002; 287: 1832–9.
- Bashore L. Childhood and adolescent cancer survivors' knowledge of their disease and effects of treatment. *J Pediatr Oncol Nurs* 2004; 21: 98–102.
- Hess SL, Jóhannsdóttir IM, Hamre H et al. Adult survivors of childhood malignant lymphoma are not aware of their risk of late effects. *Acta Oncol* 2011; 50: 653–9.
- Kolmannskog S, Flaegstad T, Helgestad J et al. Akutt lymfatisk leukemi hos barn i Norge 1992–2000. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007; 127: 1493–5.
- Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2008; 371: 1030–43.
- Pui CH, Campana D, Pei D et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med* 2009; 360: 2730–41.
- Mody R, Li S, Dover DC et al. Twenty-five-year follow-up among survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the childhood cancer survivor study. *Blood* 2008; 111: 5515–23.
- Shah A, Stiller CA, Kenward MG et al. Childhood leukaemia: long-term excess mortality and the proportion 'cured'. *Br J Cancer* 2008; 99: 219–23.
- Taylor AJ, Little MP, Winter DL et al. Population-based risks of CNS tumors in survivors of childhood cancer: the British childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 5287–93.
- Pui CH, Campana D, Pei D et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med* 2009; 360: 2730–41.
- Ness KK, Armenian SH, Kadan-Lottick NS et al. Adverse effects of treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia: general overview and implications for long-term cardiac health. *Expert Rev Hematol* 2011; 4: 185–97.
- Armstrong GT, Liu W, Leisenring W et al. Occurrence of multiple subsequent neoplasms in long-term survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3056–64.
- Reulen RC, Frobisher C, Winter DL et al. Long-term risks of subsequent primary neoplasms among survivors of childhood cancer. *JAMA* 2011; 305: 2311–9.
- Olsen JH, Möller 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: 806–13.
- Moleski M. Neuropsychological, neuroanatomical, and neurophysiological consequences of CNS chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Arch Clin Neuropsychol* 2000; 15: 603–30.
- Byrne J, Fears TR, Mills JL et al. Fertility of long-term male survivors of acute lymphoblastic leukemia diagnosed during childhood. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42: 364–72.
- Meeske KA, Siegel SE, Globe DR et al. Prevalence and correlates of fatigue in long-term survivors of childhood leukemia. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5501–10.
- Garmey EG, Liu Q, Sklar CA et al. Longitudinal changes in obesity and body mass index among adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4639–45.
- Armstrong GT, Liu Q, Yasui Y et al. Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: a summary from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2328–38.
- Nurmio M, Keros V, Lähteenmäki P et al. Effect of childhood acute lymphoblastic leukemia therapy on spermatogonia populations and future fertility. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2119–22.
- Freyer DR. Transition of care for young adult survivors of childhood and adolescent cancer: rationale and approaches. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4810–8.
- Skinner R, Wallace WH, Levitt GA. Long-term follow-up of people who have survived cancer during childhood. *Lancet Oncol* 2006; 7: 489–98.
- Henderson TO, Friedman DL, Meadows AT. Childhood cancer survivors: transition to adult-focused risk-based care. *Pediatrics* 2010; 126: 129–36.
- Landier W, Bhatia S, Eshelman DA et al. Development of risk-based guidelines for pediatric cancer survivors: the children's oncology group long-term follow-up guidelines from the children's oncology group late effects committee and nursing discipline. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4979–90.

Mottatt 29.2. 2012, første revisjon innsendt 26.4. 2012, godkjent 21.6. 2012. Medisinsk redaktør Merete Holtermann.