

T2 Kreftsykdommer

Ghazwan Al-Haidari (T2.2.1.1, T2.2.1.2), Odd Terje Brustugun (T2.1, T2.2.2, T2.2.6, T2.2.7, T2.2.8), Olav Dajani (T2.2.1), Anders Erik Astrup Dahm (T2.2.10.3), Anne-Sophie von Krogh (T2.2.10, T2.2.12), Gustav Lehne (T2.1, T2.2.3, T2.2.4, T2.2.5, T2.2.9, T2.2.11, T2.2.13), Eskild Lundebj (T2.2.5), Jørgen Smeby (T2.2.1.6, T2.2.1.7).

Innhold

T2.1	Om legemiddelbehandling av kreft.....	s.1	T2.2.4.4	Vulvacancer	s.28
T2.1.1	Prinsipper for behandlingen	s.2	T2.2.4.5	Trofoblastsykdom	s.29
T2.1.2	Bivirkninger av cytostatika	s.3	T2.2.5	Urologisk cancer	s.29
T2.1.3	Bivirkninger av immunterapi	s.6	T2.2.5.1	Cancer i nyreparenkym	s.29
T2.1.4	Bivirkninger av signalhemmere	s.9	T2.2.5.2	Cancer i nyrebekken, ureter, blære og urethra	s.30
T2.1.5	Behandlingsopplegg	s.11	T2.2.5.3	Prostatacancer	s.30
T2.1.5.1	Gjennomføring og kontroll av cytostatikaterapi.....	s.11	T2.2.5.4	Testiscancer	s.32
T2.1.5.2	Praktisk bruk av cytostatika	s.13	T2.2.6	Cancer i hode–halsregionen	s.32
T2.1.6	Høydosebehandling med stamcellestøtte	s.13	T2.2.7	Cancer i tyreoida	s.33
T2.1.7	Profylakse og behandling av kvalme og brekninger	s.14	T2.2.7.1	Jodprofylakse ved strålingsulykker	s.34
T2.1.8	Støttebehandling	s.16	T2.2.8	Malignt melanom	s.35
T2.2	Legemiddelbehandling av vanlige kreftsykdommer.....	s.16	T2.2.9	Sarkomer	s.36
T2.2.1	Gastrointestinalcancer	s.16	T2.2.10	Leukemier	s.37
T2.2.1.1	Øsofagus cancer	s.17	T2.2.10.1	Akutte leukemier	s.37
T2.2.1.2	Ventrikkelt cancer	s.17	T2.2.10.2	Kroniske leukemier	s.40
T2.2.1.3	Pankreascancer	s.18	T2.2.10.3	Myelodysplastiske syndromer	s.42
T2.2.1.4	Galleveiscancer	s.18	T2.2.11	Maligne lymfomer	s.43
T2.2.1.5	Levercancer	s.19	T2.2.12	Plasmacellesykdom	s.45
T2.2.1.6	Kolorektal cancer	s.19	T2.2.12.1	Myelomatose.....	s.45
T2.2.1.7	Anal cancer	s.20	T2.2.12.2	AL-amyloidose	s.47
T2.2.1.8	Endokrine svulster i gastrointestinaltraktus	s.20	T2.2.12.3	Waldenstrøms sykdom	s.48
T2.2.2	Bronkialcancer	s.21	T2.2.13	Kreft hos barn.....	s.49
T2.2.2.1	Småcellet lungekarsinom	s.21	T2.2.13.1	Leukemier hos barn.....	s.49
T2.2.2.2	Ikke-småcellet lungekarsinom	s.22	T2.2.13.2	Lymfomer hos barn.....	s.50
T2.2.3	Mammacancer	s.24	T2.2.13.3	Svulster i sentralnervesystemet hos barn	s.50
T2.2.4	Gynekologisk cancer	s.26	T2.2.13.4	Solide svulster utenfor sentralnervesystemet hos barn.....	s.51
T2.2.4.1	Cervixcancer	s.27	T2.3	Tabeller.....	s.52
T2.2.4.2	Corpuscancer	s.27	T2.4	Kilder.....	s.52
T2.2.4.3	Ovarialcancer	s.28			

T2.1. Om legemiddelbehandling av kreft

Revidert: 09.06.2022
Sist endret: 10.11.2022

Generelt

Legemiddelbehandling av kreft omfatter cytostatisk kjemoterapi, endokrin behandling og immunmodulerende terapi, cytokiner eller legemidler rettet mot cellulære reguleringsmekanismer. For en begrenset gruppe av kreftsykdommer gir effektiv legemiddelbehandling muligheter for helbredelse, men for det store flertall (ca. 85 %) har den et palliativt og livsforlengende siktemål. Den livsforlengende effekten kan ikke sjelden være betydelig – opptil flere år. Det pågår en rekke kliniske studier av nye legemidler og det er ønskelig at flest mulige pasienter, hvor dette er relevant, får mulighet til å delta i disse studiene.

Medikamentell kreftbehandling gis ved kreftavdelinger ved enten lokal- eller universitetssykehus, ofte poliklinisk. Komplisert og intensiv kombinasjonskjemoterapi startes og styres oftest fra universitetsavdelinger. Når pasientens reaksjoner er iaktatt og doseringen er fastlagt, kan ofte en del av den videre kjemoterapi skje ved lokalsykehus, ev. ved distriktsmedisinsk senter (DMS), som har erfaring med aktuell behandling og de komplikasjoner og bivirkninger som kan oppstå.

Kreft hos barn [Kreft hos barn](#) domineres av andre krefttyper enn hos voksne, og kan som regel behandles med kurativ målsetning. Fordi kreft hos barn er sjelden og det er relativt få pasienter ved hvert behandlingssenter, er det et utstrakt nasjonalt, nordisk og internasjonalt samarbeid. I behandlingsprotokollene inngår oftest kombinasjonskjemoterapi som er meget intensiv og krever spesialkompetanse.

Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS) har forhandlet priser for enkelte kreftlegemidler.

IMPRESS-Norway - en nasjonal klinisk kreftstudie

Målet med studien [Impress-Norway](#) er at pasienter fra alle de [fire helseregionene](#) skal få tilgang til ny kreftbehandling basert på molekylære forandringer i kreftsvulsten.

Off-label: Studien er åpen for pasienter med langtkommen, ikke-kurerbar kreft. Målet er å tilby målrettet behandling til flere norske kreftpasienter gjennom å bruke legemidler som allerede er godkjent for bestemte kreftdiagnoser på nye krefttyper, basert på molekylære forandringer. I studien testes dermed godkjente legemidler på nye indikasjoner, såkalt *off-label* behandling, ved at man tar utgangspunkt i pasientens molekylære profil heller enn kreftens lokasjon.

Presisjonsmedisin: Alle pasienter som får tilbud om utvidet genpanel-analyse med kartlegging av omlag 500 gener, kan delta i studien og vil bli vurdert for behandling. Genforandringer man finner, danner grunnlaget for hvilken behandling som kan være aktuell for pasienten. Dette kalles *presisjonsmedisin*, og er ansett som et viktig steg i retning mot en mer effektiv kreftbehandling.

Nettressurser

[Impress-Norway - en nasjonal klinisk kreftstudie.](#)

T2.1.1. Prinsipper for behandlingen

Revidert: 09.06.2022

Behandlingens målsetning

Det er viktig å definere et behandlingsmål for den enkelte pasient, der sannsynlig terapigevinst veies mot ulemper ved behandlingen. Det kan skilles mellom:

- 1) *Kurativ målsetting:* Dette gjelder sykdommer hvor det erfaringsmessig er mulig å oppnå helbredelse. De klassiske eksemplene er barneleukemi, Hodgkin lymfom og testikkelkreft. Behandlingen vil nesten alltid være meget intens og gis oftest i form av kombinasjonsterapi. Den bør igangsettes så tidlig som mulig etter at diagnosen er stilt. Bivirkninger vil ofte være opp mot grensen for det tolerable.
- 2) *Adjuvant målsetting:* Dette gjelder pasienter som skal ha kurativ kirurgi eller stråleterapi der kjemoterapi er nødvendig for å eliminere eventuell restsykdom og mulige mikrometastaser, ev. også å motvirke spredning av tumorceller i tilslutning til selve operasjonen. Adjuvant terapi er en viktig del av behandlingen ved blant annet lungekreft, brystkreft og tykktarmskreft. Siden målsetningen er kurativ bør behandlingsintensiteten opprettholdes. Adjuvant behandling gis etter lokalbehandlingen for å redusere risikoen for tilbakefall. Når behandlingen gis på forhånd, kaller vi det neoadjuvant behandling. Medikamentell behandling parallelt med stråleterapi kalles konkomitant behandling.
- 3) *Livsforlengende målsetting:* Dette gjelder pasienter som kan oppnå sykdomskontroll i lengre tid uten at sykdommen er helbredet. Ofte oppnår pasientene symptomfrihet, og remisjonen kan vare i flere år. Livsforlengende behandling er særlig knyttet til nye behandlingsprinsipper som immunterapi og behandling med signalhemmere, men også endokrin behandling kan gi langvarig respons. Immunterapi gis ofte i en viss periode, og pasientene følges ubehandlet deretter, mens signalhemmerne og endokrin terapi vanligvis gis kontinuerlig til progresjon. Det er rimelig å skille mellom livsforlengende behandling som kan ha en betydelig livsforlengende effekt, og palliasjon som har en begrenset tidshorisont.
- 4) *Palliativ målsetting:* Dette gjelder pasienter ved livets avslutning og som har behov for symptomlindring eller symptomforebygging. Her er livskvalitet et overordnet mål. Det må legges stor vekt på pasientens allmenntilstand, alder og innstilling, slik at behandlingens mulige gevinst veies mot risiko for bivirkninger og andre ulemper som kan forverre livskvaliteten. Hos en del pasienter er det riktig å avstå helt fra å bruke medikamentell kreftbehandling.

Cytostatika og målrettede medikamenter

Cytostatika har ingen selektiv virkning på kreftceller. Riktignok er det visse biologiske forskjeller på kreftceller og normale celler som gjør kreftcellene mer sårbare for letal eller subletal skade, blant annet mindre effektive reparasjonsmekanismer, men alle celler påvirkes mer eller mindre, spesielt celler i aktiv deling. Konvensjonelle cytostatika virker oftest ved, direkte eller indirekte, å skade DNA eller mitoseprosessen. Derfor rammes raskt prolifererende vev (både normale og maligne) spesielt sterkt. En av faktorene som ser ut til å ha betydning for hvor effektivt et cytostatikum virker på en celle, er hvorvidt cellens egne mekanismer for programmert celledød (apoptose) utløses. I tillegg er det biologiske ulikheter mellom celler fra ulike vev og egenskaper ved den enkelte kreftcelle som avgjør sensitiviteten overfor de ulike cytostatika.

I tillegg til konvensjonelle cytostatika har vi i dag en rekke nye legemidler med veldefinerte molekylære angrepsmål. Disse er gjerne selektivt uttrykt i kreftceller og styrer grunnleggende funksjoner med betydning for

cellevekst og celleoverlevelse. Bruk av legemidler som rammer slike molekylære angrepsmål kalles målrettet behandling, og omfatter både lavmolekylære forbindelser (eks. signalhemmere) som kan tas peroralt, og makromolekyler (eks. antistoffer) som administreres parenteralt.

Hormoner og hormonantagonister

Kreftceller utgått fra hormonfølsomme organer er ofte hormonavhengige. Reduksjon av sirkulerende hormon eller blokkering av hormonreseptor kan bremse tumorveksten og noen ganger føre til regress av tumor. En forutsetning for effekt av endokrin terapi er at svulstvevet har intakte hormonreseptorer. Slik terapi spiller i dag størst rolle ved brystkreft, endometriekreft og prostatakreft.

Glukokortikoidene har kraftig veksthemmende effekt og kan indusere apoptose av en del hematogene kreftceller, særlig ved akutte lymfatiske levkemier og maligne lymfomer. I tillegg anvendes glukokortikoidenes symptomatiske effekter mot bl.a. sterke kvalmerekasjoner, hjerneødem med økt intrakranielt trykk, kompresjon av medulla spinalis og nerverøtter, vena cava superior syndrom, enkelte tilfeller av betennelsesreaksjoner, hyperkalsemi, og ved kreftindusert anoreksi.

Immunmodulerende behandling

Det har lenge vært kjent at kreftsykdom kan igangsette en immunrespons. Når en kreftsvulst får lov til å etablere seg, er immunresponsen for svak til å hindre vekst og spredning av sykdommen. Økt kunnskap om hvordan immunapparatet reguleres, har brakt nye medikamenter som kan forsterke immunresponsen eller skape en immunrespons der denne mangler. Hvis dette skal kunne benyttes i behandlingen, må en slik immunrespons i størst mulig grad kunne skille mellom friske celler og kreftceller. Til forskjell fra normale celler kan kreftceller ha forsvarsmekanismer som svekker eller opphever immunresponsen. Immunmodulerende behandling hemmer slike forsvarsmekanismer og styrker immunresponsen. I dag ser vi en rivende utvikling på dette området, og flere nye medikamenter har i betydelig grad bedret prognosen for flere kreftsykdommer, som for eksempel avanserte stadier av malignt melanom, ikke småcellet lungekarsinom, brystkreft og kolorektalkreft.

For at immunresponsen skal resultere i celledrap, trengs cytotoxiske T-celler. Når disse binder seg til en kreftcelle oppreguleres proteinet CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4) på drepercellens overflate, og gir et signal om å bremse immunresponsen. Tilsvarende fins et annet protein, PD-1 (programmed cell death proein 1), som binder seg til en ligand på kreftcellens overflate. Også denne bindingen bidrar til å bremse immunresponsen. Gjennom å hemme CTLA4 og PD-1/PD-L1 med antistoff kan immunresponsen mot kreftceller forsterkes. For å målrette behandlingen mot kreftspesifikke antigener, er det utviklet terapeutiske kreftvaksiner mot blant annet prostatakreft, og genmodifiserte T-celler kan benyttes til kurativ behandling av visse former for leukemi og lymfom. Metoden går ut på at T-celler høstes fra pasienten, reprogrammeres i et laboratorium og gjeninnsettes som målrettede T-celler, såkalt CAR-T celler (chimeric antigene reseptor T-cells) som gjenkjenner kreftantigener og angriper kreftcellene selektivt.

Persontilpasset medisin

Med persontilpasset medisin menes forebygging, diagnostikk, behandling og oppfølging tilpasset biologiske forhold hos den enkelte pasient. Hensikten er å tilby mer presis diagnostikk og målrettet behandling basert på genpaneler, slik at behandlingen blir mer treffsikker. Genpaneler vil kunne avsløre onkogene mutasjoner som det finnes målrettet behandling mot. Den patologisk anatomiske diagnosen kan i visse tilfeller bli underordnet den genetiske feilen som driver kreftprosessen. Behandlingen blir derfor tumoragnostisk. Dette gir nye behandlingsmuligheter for sjeldne kreftformer. Det foregår i dag en rivende utvikling på dette feltet takket være et nært samarbeid mellom klinikk og forskningsmiljøer. Se [IMPRESS-Norway - en nasjonal klinisk kreftstudie](#), [Nasjonal strategi for persontilpasset medisin i helsetjenesten 2017 - 2021](#) og [Individualisert legemiddelbehandling \(Legemiddelbehandling i persontilpasset medisin \(G11\)\)](#).

T2.1.2. Bivirkninger av cytostatika

Revidert: 09.06.2022

Generelt

Vev med hurtig proliferasjon er spesielt sårbare for virkningen av konvensjonelle kreftlegemidler, såkalte cytostatika. Dette gjelder spesielt beinmarg, gastrointestinalepitel, testis og hårfollikler. Derfor er infeksjoner, kvalme og brekninger, håravfall og redusert fertilitet nokså vanlige bivirkninger ved cytostatikabehandling. I tillegg kommer spesifikk organtoksisitet som kan være helt forskjellige mellom de ulike virkestoffene. De vanligste bivirkningene for hver legemiddelgruppe eller hvert enkelt virkestoff er angitt i legemiddelomtalen i L2.

Fatigue

Fatigue er en av de vanligste seneffektene etter kurativ kreftbehandling uavhengig av diagnose. Pasientene opplever symptomer i form av uttalt trøtthet, slitenhet, mangel på energi, ofte også nedsatt konsentrasjonsevne og hukommelse, samt økt søvnbehov.

Gastrointestinale bivirkninger

Kvalme og brekninger oppleves av mange pasienter som den største påkjenningen ved kreftbehandlingen. Uten forebyggende tiltak kan et intenst ubehag med kvalme melde seg nokså umiddelbart under behandlingen og i noen tilfeller vare i mange dager etter behandlingen. Effekten er ofte doseavhengig. Varianter av platinumforbindelser og antrasykliner er blant de mest emetogene cytostatika. Kvalmen og brekningene utløses av et komplisert samspill mellom perifere og sentrale mekanismer som aktiverer brekningscenteret i bunnen av 4. hjerneventrikel hvor afferente signaler omsettes til efferente nerveimpulser. Både serotonin og neurokinin er viktige mediatorer. Derfor er serotonin- og neurokininantagonister effektive i kvalmebehandlingen. Betingede reflekser, angst og smerter kan bidra til å forsterke kvalmen, slik at en avslappet og trygg atmosfære er viktig ved siden av en adekvat kvalmeprofylakse, se T2.1.7 [Profylakse og behandling av kvalme og brekninger](#) og T21.1.2.1 [Kvalme og oppkast/brekninger \(T21.1.2.1\)](#).

Flere cytostatika kan gi toksiske slimhinnereaksjoner med *stomatitt, glossitt og øsofagitt* som gir svelgsmerter og problemer med fødeinntak som sammen med anoreksien kan svekke ernærings- og allmenntilstanden. God pleie er viktig (se T2.1.7 [Profylakse og behandling av kvalme og brekninger](#) og T21.1.2.4 [Munntørretthet og andre plager i munn og svelg \(T21.1.2.4\)](#)). *Diaré* er vanlig ved høydosebehandling og tyrosinkinasehemmere (TKI)-behandling. Vinkaalkaloidene er nevrotoksiske og kan redusere tarmperistaltikken, som igjen kan føre til obstipasjon og kolikk, i sjeldne tilfeller også paralytisk ileus.

Beinmarg

Beinmargstoksitet eller myelotoksitet kan føre til fatale infeksjoner og er ofte en behandlingsbegrensende faktor. De fleste cytostatika påvirker benmargen, men graden av myelosuppresjon er doseavhengig. Ved intensiv kjemoterapi som for eksempel ved akutt levkemi, er det helt avgjørende å indusere en kraftig myelosuppresjon for at behandlingen skal virke. Eksempler på kreftlegemidler som ikke gir myelosuppresjon er monoklonale antistoffer og proteinkinasehemmere.

Eldre pasienter, pasienter som har fått strålebehandling mot større beinmargsområder, pasienter med tumorinfiltrasjon i beinmargen, og pasienter som får intensiv kjemoterapi, er mest utsatt for alvorlig myelosuppresjon. Som regel er beinmargshemmingen trilineær, hvilket medfører både nøytropeni, trombocytopeni og anemi. Transfusjoner kan korrigere både anemi og trombocytopeni, men ikke nøytropeni. Ved nøytropeni (nøytrofile granulocytter $< 0.5 \times 10^9/L$) er infeksjonsforsvaret svekket i en slik grad at det er økt risiko for alvorlig infeksjon. Når nivået av nøytrofile granulocytter i perifert blod er på det laveste (nadir) er risikoen også størst. I de fleste tilfellene inntreffer nadir 10–12 dager etter behandling.

Granulocytt kolonistimulerende faktor (G-CSF) i form av filgrastim/pegfilgrastim kan benyttes til å forkorte nøytrophenifasen etter kjemoterapi og dermed redusere infeksjonsrisikoen. Dette gjelder først og fremst regimer som er særlig beinmargstoksiske. Pasienter som har fått nøytropen feber uten G-CSF vekstfaktorstøtte, bør ha G-CSF ved påfølgende kurer.

Infeksjoner

Infeksjoner er en relativt vanlig komplikasjon til intensiv kjemoterapi. Praktisk talt alle typer infeksjoner kan forekomme. Hyppigst er infeksjoner i lunger og urinveier, samt sepsis, med eller uten oppvekst av bakterier i blodkultur. Bakterielle infeksjoner er dominerende, men også mer opportunistiske infeksjoner med bl.a. cytomegalovirus, pneumocystis jiroveci og ulike typer soppinfeksjoner forekommer. Alle pasienter som får beinmargshemmende kjemoterapi, blir instruert i å oppsøke sykehuset dersom de har feber $> 38.3^\circ$ (rektal temperatur) mellom kurene. Ved ankomst i sykehuset skal pasientene undersøkes omgående med tanke på nøytropen feber og sepsis. Intravenøs sepsisbehandling startes på mistanke etter at relevante prøver er tatt. Skulle det vise seg at pasienten er immunkompetent og har negative blodkulturer kan behandlingen avsluttes der og da.

Hår og hud

Total alopeci (tap av hodehår og kroppshår) er nokså vanlig etter kombinasjonskjemoterapi, særlig der syklofosamid, vinkristin, cisplatin, taksaner eller doksorubicin inngår. Hårveksten regenererer gjerne 1-3 måneder etter fullført behandling. Flere typer hudforandringer kan forekomme. Bleomycin og paklitaksel er særlig forbundet med kløende erytem i tilslutning til administrasjon av kur. Fluorouracil, perorale fluoropyrimidiner og kapecitabin kan gi sår og tørr hud i håndflater og på fotsåler. Proteinkinasehemmere gir relativt ofte hudreaksjoner som kan variere fra tørr, erytematøs hud til makulopapuløse utslett og aknelignende hudforandringer. Lokalbehandling er ofte virksom og kan innsettes for å unngå seponering av kreftbehandlingen.

Hånd- og fotsyndrom, se UpToDate [Hand-Foot syndrome \(acral erythema\)](#).

Nervesystemet

Vinkaalkaloidene (særlig vinkristin), taksaner, cisplatin, oksaliplatin og brentuksimabvedotin er nevrotoksiske. Vanligst er en gradvis progredierende perifer nevropati, også med lesjoner av autonome nerver. Mild og moderat grad av nevropati er som regel reversibel. Sentralnervøs affeksjon er sjelden.

Metotreksat, intrakranielt eller systemisk i høye doser over lang tid hos barn, kan gi forskjellige symptomer på cerebral affeksjon (kramper, pareser). Disse er som regel reversible, og det er sjelden man ser varige følgetilstander. Høye doser cytarabin og fluorouracil kan gi et cerebellarsyndrom med ataksi. Etter cytarabin er dette ikke alltid reversibelt. Ifosfamid og fluorouracil kan også gi encefalopati. Symptomer utløst av ifosfamid kan reverseres med metylenblått. Hjernebestråling kan forsterke cytostatikainduisert cerebral affeksjon.

Lever og pankreas

Høydosebehandling med metotreksat (2 -10 g/m²) kan gi akutt, oftest reversibel, leveraffeksjon. Langtidsbehandling kan gi levercirrhose selv ved relativt lave doser. Parenkymale leverskader kan også sees som følge av andre cytostatika, bl.a. merkaptopurin, azatioprin, oksaliplatin og irinotekan. Akutt pankreatitt med pseudocystedannelser forekommer ved bruk av asparaginase.

Nyrer og urinveier

Metotreksat kan gi nyreskade, spesielt ved høye doser. Dette kan forebygges ved ekstra væsketilførsel og alkalisering av urinen. Også andre cytostatika har betydelig nefrotoksisitet, spesielt cisplatin, sjeldnere nitrosureastoffene og høye doser av syklofosfamid, melfalan og mitomycin. Tilstrekkelig mengde intravenøs væske før, under og etter kur er viktig for å sikre god diurese, som reduserer risikoen for nyreskade. Syklofosfamid og ifosfamid metaboliseres blant annet til akrolein som er urinveistoksisk og kan gi hemoragisk cystitt. Toksisiteten kan motvirkes med mesna som nøytraliserer virkningen av akrolein. Mesna gis som regel profylaktisk når dosen av syklofosfamid eller ifosfamid er over et visst nivå.

Hjerte

Antrasyklinene, se L2.1.4 Cytotoksiske antibiotika Cytotoksiske antibiotika (L2.1.4), har har kjent behandlingsbegrensende kardiotoxiskitet, som kan gi kliniske symptomer mange år etter fullført behandling. Risikoen kan reduseres betydelig om totaldosen doksurubicin holdes under 550 mg/m² (750 mg/m² ved lavdosert palliativ doksurubicinbehandling) og 350 mg/m² hos barn. Den kritiske totaldosen vil imidlertid være lavere hvis pasienten har fått stråleterapi mot mediastinum (f.eks. restriktiv perikarditt) eller har kjent underliggende hjertesykdom. Grense for total kumulativ dose epirubicin og daunorubicin ligger i området 600 - 900 mg/m². Også mitoksantron kan være kardiotoxisk, og totaldosen bør holdes under 160 mg/m². Merk at lavere totaldoser, 120 -140 mg/m², også er angitt. Myokardaffeksjon (og ev. utvikling av hjertesvikt) er også observert ved bruk av andre cytostatika, bl.a. med høye doser syklofosfamid eller fluorouracil. Fluorouracil kan utløse angina pectorislignende symptomer. Trastuzumab, imatinib, sunitinib og andre signalhemmere kan også ha kardiotoxiske effekter.

Lunger

Interstitiell pneumonitt med påfølgende lungefibrose kan oppstå som følge av behandling med flere cytostatika, særlig bleomycin, som kan gi fatal lungeskade. Derfor skal kumulativ dose av bleomycin ikke overstige 400 000 IE. Diverse andre cytostatika, bl.a. alkylende stoffer, mitomycin og metotreksat og enkelte proteinkinasehemmere, kan også være lungetoksiske. Risikoen øker hvis lungetoksiske stoffer kombineres med strålebehandling mot lungefelt. Symptomene er tørrhoste og dyspné. Røntgenologisk er funnene ofte sparsomme i tidlige stadier, mens lungeinfiltratene senere i forløpet kan by på differensialdiagnostiske problemer i forhold til metastaser, infeksiose komplikasjoner, eller strålereaksjoner.

Gonader

- a) **Spermatogenesisen** er meget følsom for cytostatika, mens seksualfunksjonen er mindre påvirket. Effekten av alkylende stoffer er best dokumentert. I lave doser gir disse en uttalt, men som regel reversibel oligospermi. Ved høyere dosering ser det ut til at aplasien av germinalepitelet ofte er irreversibel. Kombinasjonsbehandling med LVPP (klorambucil, vinblastin, prokarbazin, prednisolon) som tidligere ble brukt mot Hodgkin lymfom medførte varig azospermi hos nærmere 90 % av den mannlige pasientene. Etter de fleste andre kombinasjonskurene blir spermatogenesisen i de fleste tilfellene forbigående hemmet. Pasienter som senere ønsker seg barn, bør tilbys kryopreservering av spermier før behandlingen starter, selv om sæd kvaliteten kan da allerede være redusert pga. sykdommen. Også enkelte proteinkinasehemmere, som for eksempel krizotinib, har gonadale effekter, med til dels betydelig reduksjon av testosteronnivåer.
- b) **Anovulasjon og amenoré** er nokså vanlig under cytostatikabehandling. Kvinner > 30 år har økt tendens til persisterende gonadedysfunksjon og infertilitet etter gjennomgått behandling. For kvinner mellom 14 og 35 år er det mulig å fryse ned ubefruktede egg, embryoer eller ovarialvev før behandlingen med tanke på senere svangerskap. Menopause opptrer ofte tidlig hos kvinner som har gjennomgått intensiv kjemoterapi.

- c) **Behandling av barn:** Det ser ut til at varige skader av forplantningsfunksjonene kan unngås. Dette er best dokumentert for jenter, som vanligvis får normal menarke, ovarialfunksjon og fertilitet etter gjennomgått behandling. Det er allikevel en risiko for tidlig menopause og reduksjon i forventet antall reproduktive år. Hos prepubertale gutter er germinalepitelet mer resistent enn hos voksne menn.

Fosterpåvirkning

Cytostatika i de doser som brukes i kreftbehandling er skadelige for fosteret, særlig i 1. trimester. Det er beskrevet flere typer misdannelser, i tillegg til intrauterin vekstreduksjon og abort. I dyreforsøk har alle undersøkte cytostatika vist seg å være teratogene. Hvor stor risiko de ulike cytostatika (og kombinasjoner av disse) representerer, er vanskelig å avgjøre, fordi det er relativt få gravide kvinner som er behandlet med disse legemidlene. Ved behandling i 2. og 3. trimester er risikoen mindre, og det ser ut til at de fleste kvinner da føder velskapte barn. Imidlertid foreligger det hyppig intrauterin vekstretardasjon, prematuritet og beinmargsdepresjon, og man kan ikke se bort fra muligheten for at det kan oppstå skader som er vanskelige å diagnostisere.

Prinsipielt skal cytostatika ikke gis til gravide, spesielt ikke i første trimester. Hvis en gravid kvinne trenger slik behandling, er dette oftest abortindikasjon i første trimester. Senere i svangerskapet må det foretas en individuell avveining av mulig terapeutisk gevinst mot risikoen for skadelig virkning på fosteret.

Risiko for teratogen effekt er sannsynligvis mindre ved de lavere doser av cytostatika som benyttes ved immunsuppresjon. Azatioprin er best undersøkt og synes å være forholdsvis trygt. Det er mindre data for immunsuppressiv behandling med andre cytostatika, men siden disse er teratogene i høyere doser bør de unngås helt under svangerskapet.

Kvinner som får cytostatika må ikke amme sine barn, se G8.1.3/C.

Vekst og utvikling

Cytostatika og glukokortikoider vil forbigående hemme barns vekst og utvikling, men bare i unntakstilfelle vil selv langvarig cytostatikabehandling påvirke den endelige slutt høyde i vesentlig grad. Undersøkelser viser at barn etter gjennomgått cytostatikabehandling utvikler seg normalt, og har normal vekst. På den annen side vil langvarige ernæringsproblemer og strålebehandling kunne føre til veksthemming.

Karsinogene bivirkninger

De fleste cytostatika kan selv virke kreftfremkallende som en konsekvens av sin virkemekanisme og påvirkning av DNA. Sekundær kreft manifesterer seg ofte som myelodysplastisk syndrom, akutt myelogen leukemi eller blærekreft, alt etter hvilke cytostatika som er benyttet. Kombinasjonskjemoterapi gir høyere risiko enn monoterapi, og særlig kombinasjon med stråleterapi gir økt risiko for sekundær kreft. Det er særlig påvist økt frekvens av sekundær kreft, men også av andre svulster, hos langtidsoverlevende etter cytostatisk terapi for annen malign sykdom. Hyppigst har det dreiet seg om alkylende stoffer, spesielt brukt over lang tid, ofte kombinert med stråleterapi.

Risikoen gjelder også andre cytostatika/immunsuppressiva. Det er imidlertid også en generelt økt kreftrisiko hos dem som tidligere har hatt én kreftform. Risikoen for sekundær malignitetsutvikling er imidlertid ikke så stor at den vanligvis vil legges vekt på når det er spørsmål om å sette i gang en behandling eller ikke. Muligheten for karsinogen effekt krever streng indikasjonsstilling ved bruk av cytostatika i behandlingen av ikke-maligne lidelser.

T2.1.3. Bivirkninger av immunterapi

Revidert: 09.06.2022

Generelt

Immunterapi omfatter sjekkpunkthemmere, terapeutiske antistoffer, terapeutiske kreftvaksiner og CAR-T-behandling (se L2.8). Behandlingen kombinerer selektive angrepspunkt og med aktivering og målretting av immunresponser. Bivirkninger kan oppstå som følge av ringvirkninger i normalvevet (on-target), eller som følge av at behandlingen er mindre presis og rammer normale celler i tillegg (*off-target*). Svært ofte har bivirkningene en inflammatorisk årsak. Bare celledrap i seg selv vil kunne medføre en inflammatorisk signalstorm med tilhørende bivirkninger. Behandling med antistoff eller cellerapi kan også gi anafylaktoide infusjonsreaksjoner.

De særegne bivirkningene ved immunterapi skiller seg en god del fra bivirkningene til konvensjonell kjemoterapi. Som regel er bivirkningene mildere, selv om det forekommer alvorlige og i noen tilfeller livstruende komplikasjoner. Det er påfallende at denne typen bivirkninger ikke nødvendigvis er dose-avhengig, og debutsymptomene kan komme både tidlig og sent i forløpet, noen ganger også etter seponering. Først og

fremst er det hud, slimhinner og kjertelvev som rammes, men i prinsippet kan alle organsystemer affiseres. Bivirkningene er som oftest reversible, men tidlig intervensjon er viktig for prognosen. For å monitorere et bivirkningsforløp er det en stor fordel å kategorisere de toksiske effektene etter anerkjente toksisitetsskalaer som CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events), CRS (Cytokine Release Syndrome) og ICANS (Immune Effector Cell Associated Neurotoxicity Syndrome).

Bivirkninger fra hud, slimhinner, hår og øyne

Kløende utslett er en relativt vanlig bivirkning som kan lindres med lokal behandling og/eller systemisk behandling med antihistaminer, eventuelt også steroider. Ved behandlingsresistent kløe kan en GABA agonist (gabapentin, pregabalin) ha lindrende effekt. Akne kan behandles med tetracykliner. Andre mindre vanlige bivirkninger er alopeci, konjunktivitt, uveitt, episkleritt, blefaritt og mukositt. De mest alvorlige bivirkningene er Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, men disse er sjeldne. CTLA4 hemmeren ipilimumab gir hyppige (ca. 40%) kutane bivirkninger, som hos 20% av pasientene krever seponering. Fotografisk dokumentasjon er viktig for å monitorere hudbivirkninger. Alvorlige og progredierende kutane bivirkninger krever at utløsende legemiddel seponeres.

Gastrointestinale bivirkninger

Diaré er den vanligste formen for gastrointestinal toksisitet, og ledsages gjerne av oppblåst buk, magesmerter og i noen tilfeller kvalme og brekninger. Det er viktig å utelukke andre årsaker som infeksiøs enterokolitt og forstyrrelser i tarmens mikrobiom etter antibiotikabehandling. Som oftest er diaréen selvbegrensende og trenger kun konservativ behandling. Ved grad 2-3 bør behandlingen settes på pause. Ved grad 4 toksisitet bør den seponeres. Diaréen kan bli profus og vandig med tilblanding av blod og slim. Systemisk behandling med høydose steroider, ev. med tillegg av annen immundempende behandling som infliksimab eller mykofenolat, er indisert ved alvorlig toksisitet. Koloskopi vil kunne avdekke slimhinneødem, inflammatoriske infiltrater og sår dannelse. Forandringene kan være omfattende. Som regel er hele kolon og ileum involvert. De mest alvorlige tilfellene er livstruende, og perforasjon forekommer. Abdominalt CT er nødvendig for å diagnostisere både tarmperforasjon og toksisk megakolon.

Hepatitt er særlig assosiert med sjekkpunkthemmeren ipilimumab, og risikoen øker ved kombinasjon med en annen sjekkpunkthemmer (pembrolizumab, nivolumab). Transaminasestigning og økt bilirubin kan være tidlige tegn. Feber og sykdomsfølelse følger ofte med. Differensialdiagnostiske overveielser er viktig for å kunne utelukke infeksjon, tromboemboliske komplikasjoner og levermetastaser. Billediagnostikk med CT, ultralyd eller MR har en avgjørende plass i vurderingen. Ved alvorlig hepatitt skal utløsende agens seponeres og systemisk behandling straks igangsettes med høydose steroider, ev med tillegg av annen immundempende behandling som mykofenolat (obs infliksimab er levertoksisk). Pankreatitt forekommer relativt sjelden.

Hormonelle bivirkninger

Hormonelle bivirkninger er blant de vanligste bivirkningene ved behandling med sjekkpunkthemmere. Selv om symptomene kan være alvorlige, behandles de effektivt med eksogen tilførsel av det manglende hormon. Tyroidea er det organ som oftest rammes i form av hyper- og hypotyreose som følge av tyroiditt. Regelmessige kontroller av stoffskifte hormoner (TSH, fritt T4) vil avdekke malfunksjon. Vanligvis er det uproblematisk å fortsette behandlingen med utløsende agens, men livslang substitusjonsbehandling kan bli nødvendig. Sjekkpunkthemmere kan også indusere både type I og II diabetes. Det er viktig å være oppmerksom på dette da livstruende ketoacidose kan oppstå. Steroider har en hyperglykemisk effekt som gjør det betenkelig å bruke dem til å dempe immunresponsen mot beta-cellene. Hypofysitt presenterer seg ofte med diffuse symptomer (fatigue, muskelsvakhet, kvalme), men dersom hypofysen blir mye forstørret, tilkommer det gjerne trykksymptomer med hodepine og synsforstyrrelser på grunn av chiasmakompresjon. Lavdosert steroidbehandling gir effektiv symptomlindring.

Lungebivirkninger

Pneumonitt er en sjelden, men potensielt alvorlig bivirkning som kan utvikle seg til lungenektose og være dødelig. Symptomene er som ved luftveisinfeksjoner dyspnoe, hoste og iblant feber. Redusert oksygenmetning er ofte et tidlig funn. Differensialdiagnoser er infeksjon, og metastaser. Diagnostiske prosedyrer omfatter blodprøver med hematogram, blodgasser og infeksjonsparametre, CT thorax og eventuelt bronkoalveolær lavage (BAL). Pneumonitt svarer ofte på steroidbehandling med symptomlindring i løpet av 2-3 døgn. I steroidresistente tilfeller kan anti-interleukin-6 behandling med tocilizumab ha god effekt.

Kardiovaskulære bivirkninger

En rekke forskjellige kardiovaskulære bivirkninger er rapportert, blant annet myokarditt, perikarditt, hjerteinfarkt, rytmeforstyrrelser og hypertensjon. Vanligst er myokarditt som allikevel forekommer relativt sjelden, og er først og fremst assosiert med hemmere av CTLA4 og PD-(L)1, fordi disse tumorassosierte antigenene også beskytter hjertemuskelen mot T-celle mediert inflammasjon. Myokarditt kan komme snikende og manifestere seg som asymptomatisk økning av biokjemiske hjertemarkører (troponin, proBNP). Sviktsymptomer og rytmeforstyrrelser kan melde seg i forløpet, som i alvorlige tilfeller kan utvikle seg til

kardiogent sjokk og hjertestans. Det er derfor viktig å monitorere hjertemarkører, følge med på EKG-forandringer og ha en lav terskel for ekko cor ved nyoppståtte svikt symptomer. Da nesten halvparten av pasientene som får påvist kardiovaskulære bivirkninger vil ha et alvorlig forløp, bør utløsende agens settes på pause allerede ved grad 1 toksisitet. Ved høyere toksisitetsgrad skal utløsende agens seponeres, og ikke gjeninnsettes. Behandling med høydose steroider må igangsettes på et tidlig stadium og pasienten henvises til kardiologisk enhet.

Bivirkninger fra nyre og urinveier

Immunologiske legemidler er forholdsvis lite nyretoksisk, men både autoimmun nefritt og glomerulonefritt forekommer. Det er viktig å monitorere behandlingen med blodprøver som avspeiler nyrefunksjonen direkte (kreatinin, karbamid) og indirekte (elektrolytter). Dialyse er sjelden aktuelt, men utløsende behandling må stanses ved toksisitetsgrad 2 eller høyere. Steroider har en gunstig effekt. Det er viktig å være klar over at nyretransplanterte pasienter har økt risiko for reaksjon når de behandles med denne typen legemidler.

Bivirkninger fra bevegelsesapparatet

Ledd- og muskelsmerter forekommer relativt ofte i forbindelse med immunterapi. De fleste har milde symptomer, men i mer alvorlige tilfeller vil plagene kunne gå ut over både livskvalitet og funksjonsnivå. Symptomene skyldes inflammasjon som kan manifestere seg i form av artritt, polymyalgi, eller myositt. Sekundær artritt kan affisere både store og små ledd, og noen ganger være ledsaget av konjunktivitt eller uretritt. De fleste pasientene er seronegative, men autoantistoffer kan foreligge (eks RF, anti-SSA, anti-SSB). Mange pasienter utvikler også sicca syndrom med tørre øyne og tørr munn. Bivirkninger fra bevegelsesapparatet kan forekomme når som helst i et behandlingsforløp. Steroider vil effektivt dempe den inflammatoriske reaksjonen.

Nevrologiske bivirkninger

Nevrotoksisitet er ikke uvanlig ved behandling med konvensjonelle cytostatika som hemmer mikrotubuli (eks vinkristin). Antistoff som er kovalent bundet til tubulinhemmere (brentuximabvedotin, polatumabvedotin, belantamabmafodotin) har også en nevtrotoksisk effekt, og kan gi varierende grad av perifer polynevropati. Anti-CD20 antistoff (rituximab, obinotuzumab) som retter seg mot B-lymfocytter, gir langvarig immunsuppresjon som predisponerer for opportunistiske CNS infeksjoner, slik som progressiv multifokal leukencefalopati, en sjelden, men svært alvorlig og ofte dødelig komplikasjon. De fleste nevrologiske symptomene er milde og dreier seg først og fremst om hodepine og perifer sensorisk nevropati. Alvorlige nevrologiske bivirkninger forekommer hos < 1 % av pasientene og omfatter et bredt spekter av nevrologiske syndromer som myastenia gravis, Guillain-Barré syndrom, transvers myelitt, aseptisk meningitt og encefalitt. Tidlig diagnostikk og seponering av utløsende agens er viktig. Steroider har sin plass i behandlingen og doseres etter alvorlighetsgrad. Ved encefalitt kan det bli nødvendig å benytte metylpredisolon i gramdoser. Plasmautskifting og IVIG kan vurderes i kritiske tilfeller.

Etter CAR-T celleterapi opplever noen pasienter nevrologiske symptomer i form av konfusjon, ordletingsproblemer, hodepine, hallusinasjoner, afasi, pareser, kramper og somnolens. Dette oppfattes som en egen T-celle relatert bivirkning, selv om virkningsmekanismen ikke er nærmere klarlagt. Syndromet går under navnet CRES (CAR T cell-related encephalopathy syndrome) eller ICANS (Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome).

Hematologiske bivirkninger

Anemi opptrer hos omkring 11% av pasientene som behandles med sjekkpunkthemmere. Flesteparten responderer på seponering av utløsende medikament og behandling med steroider, IVIG og eventuelt vekstfaktorstøtte. Autoantistoffer er ofte til stede hos pasienter som utvikler hemolytisk anemi. Trombocytopeni er relativt sjelden. Behandlingen er seponering, steroider og ev. platetransfusjon. Akvirert blødersykdom forekommer, og krever oppfølging av hematolog med antistoffmonitorering og substitusjon med aktuell koagulasjonsfaktor. Hematologiske bivirkninger er for det meste milde og reversible, men grad 2 toksisitet eller høyere krever seponering og og immunosupprimerende behandling med steroider i tillegg til støttebehandling med transfusjoner, koagulasjonsfaktorer, vekstfaktorer, IVIG eller plasmautskifting etter behov. Det er verdt å merke seg at lymfopeni forekommer relativt ofte. Graden av immunsuppresjon følges med CD4 tall i perifert blod. Medikamentell profylakse mot *Pneumocystis jiroveci* (trimetoprim-sulfametoksazol, dapson, atovakvon, pentamidin) er et effektivt forebyggende tiltak mot alvorlig opportunistisk pneumoni. Sjekkpunkthemmere må bare brukes med stor forsiktighet til pasienter som har gjennomgått hematopoietisk stamcelletransplantasjon på grunn av økt fare for transplantat-mot-vert sykdom (GvHD).

Cytokinfrigjøringsyndrom (CRS)

Cytokinfrigjøringsyndrom (CRS) er en systemisk inflammatorisk respons på T-celleaktivering. Immunterapi som baserer seg på cytotoxiske T-celler, for eksempel bispesifikke antistoffer (eks blinatumumab) eller CAR-T celler, kan skyte over mål og føre til en cytokinstorm som varierer i alvorlighetsgrad fra milde, influensalignende symptomer til en alvorlig hyperinflammatorisk respons, som kan ramme alle organsystemer. CRS inndeles i 4 alvorlighetsgrader (ASTCT CRS Consensus Grading) som brukes til å bedømme tiltaksnivå på behandlingen. Alvorlige tilfeller karakteriseres med gjerne med høy feber, hypoksi, hypotensjon, kapillærlekkasje,

sirkulasjonssvikt og eventuelt multiorgansvikt. Tilstanden er livstruende, og krever behandling av intensivmedisiner. Det er viktig å skille mellom CRS og infeksjøs sepsis da pasientene ofte er nøytropene i denne fasen. Cytokinstormen skyldes i hovedtrekk en kjedereaksjon som starter med massiv frigjøring av interferon- (INF-) fra aktiverte T-celler og tumorceller, og som resulterer i frigjøring av multiple cytokiner, hvorav interleukin-6 (IL-6) regnes som den viktigste. Derfor kan syndromet også effektivt behandles med et anti-IL-6 antistoff (tocilizumab). Steroider kan benyttes, men med forsiktighet, da steroidbehandling også rammer T-celler som har til oppgave å eliminere kreftcellene.

T2.1.4. Bivirkninger av signalhemmere

Revidert: 09.06.2022

Generelt

Økt kunnskap om molekulære signalveier som er aktivert hos kreftceller, har skaffet oss en helt ny familie av legemidler som kalles signalhemmere. Disse griper inn i viktige cellulære prosesser som omfatter proliferasjon, differensiering, angiogenese, migrasjon og apoptose. Proteinkinasehemmere hvorav de fleste er tyrosin kinasehemmere (TKI), retter seg mot spesifikke vekstfaktorer eller tilhørende reseptorer, som for eksempel epidermal vekstfaktor (EGF), vaskulær endoteial vekstfaktor (VEGF), human EGF-reseptor 2 (HER2), platederivert vekstfaktor (PDGF), føtal lever tyrosinkinase 3 (FLT3), og anaplastisk lymfom kinase (ALK). I tillegg har vi legemidler som hemmer cellesyklus (CDK4/6, mTOR) og celledeling (BRAF) i nøkkelposisjoner. Både reseptor og ligand er mål for signalhemmere, som foreligger i ulike formuleringer, fra antistoffer til småmolekulære forbindelser, fra injeksjonsvæsker til tabletter. Bivirkningspanoramaet gjenspeiler som regel virkemekanismen og skyldes at normale signalveier også i noen grad kan blokkeres (*off-target* bivirkning).

Bivirkninger fra slimhinner, hud og hår

Kutane bivirkninger av EGF eller EGF reseptor (EGFR) tyrosinkinasehemmere forekommer ofte, og skyldes at EGFR spiller en rolle for hudens naturlige homeostase. EGFR-hemmere gir svært ofte tørr og flassende hud, aknelignende utslett, erytem, negleforandringer og hypertrikose som reflekterer deres farmakologiske virkninger. Hudreaksjonene er som oftest milde og moderate, utvikles gjerne i løpet av de første 3 behandlingsukene, og forsvinner etter behandling uten varig skade. Graden av hudreaksjon kan i noen grad predikere tumorrespons. Kutane bivirkninger er også vanlige under behandling med BRAF-hemmere, oftest som kløe, erytem og håravfall, men også fotosensitive hudreaksjoner, solar keratose, keratoakantom og utvikling av plateepitelkarsinom forekommer. Kløende utslett kan behandles systemisk med et antihistamin eller lokalt med krotamiton krem, eventuelt kan behandlingen kombineres med steroider. Akne kan behandles med tetrasykliner.

Alvorlige reaksjoner i form av Steven-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse forekommer i sjeldne tilfeller, og krever seponering av utløsende legemiddel. Også multikinasehemmere (sunbitinib, sorafenib) kan gi hudforandringer, men ikke så ofte som EGFR-hemmere. Foruten makulopapuløst utslett forekommer depigmentering av hud og hår samt hånd-og-fotsyndrom som gir plagsom vesikkeldanneles i håndflatene og fotsålene. Ved grad 2 toksisitet som har stått mer enn én uke eller grad 3 toksisitet seponeres utløsende legemiddel. Behandlingen kan gjenopptas på et lavere dosenivå når forandringene har gått tilbake (grad 0-1).

Mukositt forekommer ved EGF/EGFR-rettet behandling både med antistoff (trastuzumab, cetuximab) og proteinkinaser (erlotinib, gefitinib). Oral mukositt medfører smerter i munn og svelg, som i alvorlige tilfeller kan hindre svelging av mat og drikke. Gastrointestinal mukositt gir magesmerter, distendert buk og diaré. Vanligvis oppstår symptomene etter 7–10 dager, og er selvbegrensende så lenge forløpet ikke kompliseres av en superinfeksjon med sopp, virus eller bakterier. God munnhygiene og velsanerte tenner virker preventivt på oral mukositt. Inntak av varm mat og varme drikker forverrer symptomene. Kalde drikker lindrer.

Gastrointestinale bivirkninger

Diare forekommer relativt ofte under behandling med de fleste tyrosinkinasehemmerne, både multikinasehemmere og spesifikke hemmere. Også antistoff mot VEGF (bevacizumab) gir en del diaré. Bortsett fra at bevacizumab er assosiert med tarmischemi, har vi ingen god forklaring på de patofysiologiske forhold som ligger til grunn for proteinkinase utløst diaré. Tilstanden behandles konservativt med elektrolytt korrigerende væsketilførsel og loperamide dersom tarmpatogene mikrober kan utelukkes. Grad 1-2 diaré kan enkelt behandles poliklinisk. Ved persisterende diaré kreves nærmere diagnostikk, intravenøs væske og elektrolyttsubstitusjon samt dosereduksjon eller seponering av utløsende agens.

Gastrointestinal perforasjon i ventrikkel, tynntarm og tykktarm er rapportert i kliniske utprøvinger av bevacizumab ved kolorektal og ovarial cancer. Kronisk inflammasjon, peptisk ulcus, gjennomgått kirurgi eller abdominal strålebehandling samt obstruerende tumor i mage-tarmtraktus kan være predisponerende faktorer. Kirurg bør konsulteres ved akutte magesmerter. Funn av fri luft i bukhulen med abdominalt CT er diagnostisk. Gastrointestinal perforasjon er en livstruende komplikasjon, slik at videre behandling med bevacizumab må avsluttes. Mutikinasehemmere og EGFR-TKI er ikke assosiert med samme risiko for gastrointestinal perforasjon.

Hormonelle bivirkninger

Hormonelle bivirkninger er blant de vanligste bivirkningene ved behandling med sjekkpunkthemmere. Selv om symptomene kan være alvorlige, behandles de effektivt med eksogen tilførsel av det manglende hormon. Tyroidea er det organ som oftest rammes i form av hyper- og hypothyreose som følge av tyroiditt. Regelmessige kontroller av stoffskiftehormoner (TSH, fritt T4) vil avdekke malfunksjon. Vanligvis er det uproblematisk å fortsette behandlingen med utløsende agens, men livslang substitusjonsbehandling kan bli nødvendig. Sjekkpunkthemmere kan også indusere både type I og II diabetes. Det er viktig å være oppmerksom på dette da livstruende ketoacidose kan oppstå. Steroider har en hyperglykemisk effekt som gjør det betenkelig å bruke dem til å dempe immunresponen mot beta-cellene. Hypofysitt presenterer seg ofte med diffuse symptomer (fatigue, muskelsvakheter, kvalme), men dersom hypofysen blir mye forstørret, tilkommer det gjerne trykksymptomer med hodepine og synsforstyrrelser på grunn av chiasmakompresjon. Lavdosert steroidbehandling gir effektiv symptomlindring.

Væskeretensjon og hypertensjon

Hos kreftpasienter blir pleuraeffusjon, ascites og ødem oftest assosiert med sykdomsprogresjon. I enkelte tilfeller er væskeretensjon forårsaket av behandling med en tyrosinkinase hemmer, for eksempel sunitinib, sorafenib, erlotinib eller bevacizumab. Ved toksisitetsgrad 3-4 sponeres TKI, hvis andre årsaker som progresjon, hjertesvikt, hypothyreose, eller lungeemboli kan utelukkes. Støttebehandling med diuretika må innsettes. ACE-hemmere kan forsøkes, men det foreligger ingen dokumentasjon for slike tilfeller.

Hypertensjon er den vanligste bivirkningen av VEGF/VEGFR rettet behandling enten det dreier seg om monoklonale antistoff (eks bevacizumab) eller VEGFR -TKI (eks sunitinib). Virkemekanismen er ikke fullstendig klarlagt, men det er holdepunkter for at VEGF induserer vasodilatasjon via frigjøring av endotelialt nitrogenoksid. I kliniske prøvninger er hypertensjon rapportert hos opp til 30% av pasientene, til tross for eksklusjon av pasienter med høyt blodtrykk. Det er rapportert at grad 3-4 hypertensjon forekommer hos 3-16% av pasientene, hvorav de fleste var grad 3. Pasienter som starter behandling med antiangiogenese midler må monitoreres nøye i 2-4 uker med tanke på tidlig diagnostikk av hypertensjon og rask intervensjon med antihypertensiva. Ved ukontrollert hypertensjon er behandlingen kontraindisert. Pasienter med god blodtrykkskontroll på antihypertensiva, må regne med å intensivere blodtrycksbehandlingen. Hvis hypertensjonen ikke lar seg kontrollere med orale antihypertensiva, avbrytes behandlingen med VEGF/VEGFR-hemmere.

Blødninger og trombose

VEGF/VEGFR-hemmere i form av antistoff (eks bevacizumab) eller multikinasehemmere (eks sorafenib, sunitinib) assosieres med blødningsmanifestasjoner, spesielt småblødninger i neglesengen er observert hos et stort antall pasienter som er behandlet med sunitinib eller sorafenib. Også hudblødninger og epistaksis er selvbegrensende, og behandles eventuelt konservativt. Alvorlig lungeblødning er sett ved ikke-småcellet lungecancer (NSCLC). Årsaken til denne blødningstendensen antas å være karveggsdefekter kombinert med en blokkert reparasjonsmekanisme. Derfor skal de gå minst 28 dager mellom siste dose bevacizumab og elektiv kirurgi. Blødning inn i tumorkaviteten er sett ved NSCLC, tarmblødninger ved kolorektal cancer, men intrakranielle blødninger er også sett hos pasienter som ikke har hjernemetastaser. Pasienter som starter behandling med en VEGF/VEGFR-hemmer, skal monitoreres med tanke på blødninger i 2-3 uker for antistoff behandling og 1 uke for TKI. Pågående og nettopp avsluttet anti-angiogenese behandling må anses som kritisk informasjon i pasientens journal, da eventuell akutt kirurgi vil medføre økt blødningsfare og forsinket sårtilheling.

Tromboembolisme både på arterie- og venesiden er en sjelden, men alvorlig bivirkning av bevacizumab. Det kan arte seg som hjerteinfarkt, tarmischemi, apoplexia cerebri, transitorisk ischemisk angrep (TIA), lungeemboli og dyp venetrombose. Pasienter med ventrikkelt cancer har hyppigere tromboemboliske komplikasjoner (inntil 28%) enn andre kreftformer som for eksempel kolorektal cancer. VEGFR - TKI (eks Sorafenib, sunitinib) er overraskende nok ikke assosiert med tromboembolisme. Mulige forklaringer på den trombogene effekten av bevacizumab er at dette antistoffet hemmer blodplatenes VEGF og samtidig blottstiller subendotelialt kollagen slik at blodplatenes aggregerer. Rutinemessig tromboseprofylakse er ikke anbefalt på grunn av en samtidig blødningsfare.

Proteinuri

Signalhemmere er lite nyretoksisk, men proteinuri er vanligere under kombinasjonsbehandling med bevacizumab og kjemoterapi (23-38%) enn kjemoterapi alene (11-22%) hos pasienter med kolorektal cancer. Som regel dreier det seg om grad 1-2 proteinuri, sjelden grad 3 og svært sjelden nefrotisk syndrom (grad 4). VEGF spiller antagelig en rolle i reguleringen av karveggspermeabiliteten i glomeruli. Hemming av VEGF medfører lekkasje av protein fra blod til urin. Pasienter som behandles med bevacizumab eller andre VEGF-hemmere bør monitoreres nøye med tanke på proteinuri. Utvikling av grad 4 proteinuri krever øyeblikkelig stans i

behandlingen. Pasienter som får proteinuri kan ha nytte av behandling med ACE hemmer. Blodtrykket bør ligge < 125/75 ved proteinuri > 1g/24 t.

Muskelsvakhet, myalgi, artralgi og fatigue

VEGFR rettet behandling er assosiert med progredierende muskelsvakhet. Redusert muskelstyrke er rapportert hos nærmere 60% av pasientene som er behandlet med bevacizumab, sorafenib eller sunitinib, hvorav 10% grad 3-4 toksistet. Hyppigheten synes å variere med grunnsykdommen og annen samtidig behandling. Aktuell differensialdiagnose er hjertesvikt, som også kan utløses av bevacizumab særlig i kombinasjon med et anthracyklin eller strålebehandling mot hjerteregionen. Funksjonelle hjerteundersøkelser bør gjøres ved progredierende muskelsvakhet. Det er viktig å være klar over at steroidindusert myopati kan gi lignende symptomer. BRAF-hemmere har en tendens til å gi både myalgi og artralgi.

Fatigue forekommer ikke sjelden i forløpet av behandling med multikinasehemmere. Både sunitinib og sorafenib kan forstyrre tyroideafunksjonen. Hos noen pasienter er det sett en viss sammenheng mellom fatigue og hypothyroidisme. Hvilken rolle VEGFR spiller for normal tyroideafunksjon er ikke kjent, men lave VEGF nivåer er målt i dysfunksjonelle tyroideaceller. Det kan derfor være en god idé å monitorere pasienten med tyroideaprøver i forløpet av VEGFR rettet behandling. Hormonsubstitusjon bør igangsettes ved kliniske tegn på hypothyreose.

Hematologiske bivirkninger

Nevrotoksisitet er ikke uvanlig ved behandling med konvensjonelle cytostatika som hemmer mikrotubuli (eks vinkristin). Antistoff som er kovalent bundet til tubulinhemmere (brentuximabvedotin, polatumabvedotin, belantamabmafodotin) har også en nevrotoksisk effekt, og kan gi varierende grad av perifer polyneuropati. Anti-CD20 antistoff (rituximab, obinotuzumab) som retter seg mot B-lymfocytter, gir langvarig immunsuppresjon som predisponerer for opportunistiske CNS infeksjoner, slik som progressiv multifokal leukencefalopati, en sjelden, men svært alvorlig og ofte dødelig komplikasjon. De fleste nevrologiske symptomene er milde og dreier seg først og fremst om hodepine og perifer sensorisk nevropati. Alvorlige nevrologiske bivirkninger forekommer hos < 1 % av pasientene og omfatter et bredt spekter av nevrologiske syndromer som myastenia gravis, Guillain-Barré syndrom, transvers myelitt, aseptisk meningitt og encefalitt. Tidlig diagnostikk og seponering av utløsende agens er viktig. Steroider har sin plass i behandlingen og doseres etter alvorlighetsgrad. Ved encefalitt kan det bli nødvendig å benytte metylpredisolon i gramdoser. Plasmautskiftning og IVIG kan vurderes i kritiske tilfeller.

Etter CAR-T celleterapi opplever noen pasienter nevrologiske symptomer i form av konfusjon, ordletingsproblemer, hodepine, hallusinasjoner, afasi, pareser, kramper og somnolens. Dette oppfattes som en egen T-celle relatert bivirkning, selv om virkningsmekanismen ikke er nærmere klarlagt. Syndromet går under navnet CRES (CAR T cell-related encephalopathy syndrome) eller ICANS (Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome).

T2.1.5. Behandlingsopplegg

Revidert: 09.06.2022

Generelt

Oversikt over nukleærmedisinske metoder for diagnostikk og behandling: T24.2 [Nukleærmedisin \(T24.2\)](#)

T2.1.5.1. Gjennomføring og kontroll av cytostatikaterapi

Revidert: 09.06.2022

Indikasjonsstilling

Kreftbehandling skal initieres av spesialavdeling med onkologisk kompetanse. Deler av behandlingen kan etter nærmere avtale delegeres til et lavere omsorgsnivå. Derfor er det viktig å etablere et tydelig og funksjonsfordelt samarbeid mellom spesialavdeling, lokalsykehus og primærhelsetjenesten. I dag er det meste av behandlingen standardisert etter nasjonale retningslinjer som er utarbeidet av spesialister innen de ulike diagnosegruppene og utgis av Helsedirektoratet. Retningslinjene blir jevnlig oppdatert.

En kreftdiagnose stilles på bakgrunn av histologiske eller cytologiske funn. Representative vevsprøver er avgjørende for å komme frem til en sikker diagnose. Billeddiagnostikk (CT, MR, PET-CT) er nødvendig for å fastslå sykdomsutbredelsen. I tillegg er det for mange kreftformer viktig å kartlegge kjente prognostiske faktorer. Når sykdommen er kartlagt på denne måten, får pasienten en individuell behandlingsplan utarbeidet av spesialist. I denne planen må også målsetningen med behandlingen defineres (se kapittel T.2.1.1 [Behandlingens målsetning](#)). I henhold til pasient- og brukerrettighetslovens §3.1 har pasient eller bruker rett til å medvirke ved gjennomføring av helse- og omsorgstjenester. Det omtales ofte som samvalg, og innebærer at pasienten

informeres om kunnskapsgrunnlaget for aktuelle terapivalg, fordeler og ulemper, og gis anledning til bidra til en beslutning som er i samsvar med pasientens egne ønsker.

Dosering og gjennomføring

Det er viktig at behandlingsmålet er klart definert før oppstart behandling. Når målet er kurativt, f.eks. ved testikkelkreft, akutt levkemi eller maligne lymfomer, er det viktig at behandlingen starter uten opphold så snart diagnosen er stilt. Noen ganger er det nødvendig å gi innledende behandling som øyeblikkelig hjelp. Det videre forløp er gjerne definert som kombinasjonskurer gitt med faste intervaller. Det er viktig at doseintensiteten opprettholdes gjennom forløpet, og at behandlingen gjennomføres uten forsinkelser så sant det er forsvarlig. Ved flere kreftformer er det vist at de som har fått optimale doser cytostatika, har bedre prognose enn de som har fått reduserte doser.

Også når hensikten er livsforlengelse, bør behandlingen gjennomføres uten dosereduksjon hvis det er mulig.

Rent palliativ behandling gir oftest kortvarige remisjoner. Målsetningen er vanligvis ikke livsforlengelse, men å lindre plager eller forebygge komplikasjoner. Doseintensiteten må tilpasses toleransenivået til den enkelte pasient. Bivirkninger fra behandlingen må ikke gi større plager enn sykdommen i seg selv. Her er noen faktorer som krever forsiktig dosering.

- Tidligere langvarig kjemoterapi, strålebehandling mot store felt som inkluderer aktiv beinmarg, samt beinmargsinfiltrasjon av den maligne sykdom tilsier forsiktigere dosering
- Nedsatt allmenntilstand, høy alder og nedsatt lever- eller nyrefunksjon kan kreve dosereduksjon
- Opplysninger om at pasienten tidligere har reagert på strålebehandling eller kjemoterapi med leukopeni eller trombocytopeni, tilsier forsiktigere dosering

Dosejustering

Under behandlingsforløpet er det viktig å monitorerer pasienten med tanke på benmargsfunksjon og bivirkninger, som helst bør graderes etter **CTCAE** (Common Terminology Criteria for Adverse Events). Dette gjør det mulig å justere behandlingen begge veier etter tolerabilitet. I noen tilfeller skal dosen justeres opp hvis for eksempel nadir nøytropeni ikke er dyp nok, men det vanligste er nedjustering av dosen på grunn av bivirkninger utover toleransegrensen, som vil variere fra pasient til pasient.

De fleste kuropssett opererer med kritiske verdier som angir blodverdigrenser for å starte ny kur (se **CMS kurbibliotek**). Aktuelle blodverdier er hemoglobin, nøytrofile granulocytter, trombocytter, kreatinin, og bilirubin. Hvis en kritisk verdi ikke er oppfylt, er det aktuelt å redusere dosen eller utsette kuren. Bivirkninger vil kunne begrense videre behandling slik som nevrologiske bivirkninger av oksaliplatin, vinkristin, og brentuximab-vedotin, og hudbivirkninger av proteinkinasehemmere.

Ved *kurativ* behandling vil en gi høyere doser og risikere større bivirkninger enn ved palliativ behandling. For alle kurer skal det foreligge et behandlingsskjema som angir dosering avhengig av blodprøveresultat. Er man i tvil, skal spesialavdeling som startet behandling kontaktes. Ved de fleste regimer som anvendes i kurativ behandling gis fulle doser når nøytrofile granulocytter er over 1,0–1,5 x10⁹/L og trombocytter over 70–100 x10⁹/L. Ved palliativ behandling vil de fleste gi full kur ved nøytrofile granulocytter over 2,0 x10⁹/L og trombocytter over 100 x10⁹/L, men også her kan man tillate lavere grenser ved enkelte regimer.

Disse rådene er generelle. Man må alltid holde seg til anbefalingene i de enkelte behandlingsskjema.

Hematopoetiske vekstfaktorer

Granulocyttkoloni stimulerende faktor (G-CSF) kan benyttes for å øke granulocyttopoen etter forutgående kjemoterapi og før ny kur. For pasienter som mottar kurativ kjemoterapi er det viktig å opprettholde doseintensiteten. Disse pasientene trenger ofte vekstfaktorer for å forkorte nøytrofenifasen og redusere risikoen for alvorlig infeksjon. Pasienter som har gjennomgått febril nøytropeni eller har utsatt kur på grunn av nøytropeni, bør få vekstfaktorer i etterfølgende kurer. I dag benyttes pegfilgrastim 6 mg subkutant som administreres 24–48 timer etter kur eller filgrastim 0,5 MIE/kg (5 µg/kg) inntil nivået av nøytrofile granulocytter er over 2 x10⁹/L. Filgrastimbrukes også til mobilisering av stamceller og i aplasifasen etter høydosebehandling med stamcellestøtte (HMAS).

Behandlingslengde

Ved *kurativ* kjemoterapi er det et viktig prinsipp å kontinuere behandlingen en tid ut over oppnådd klinisk komplett remisjon, for å utrydde mikroskopisk sykdom som ikke lar seg verifisere verken klinisk, radiologisk eller biokjemisk. Hvis interimsevaluering viser manglende effekt eller alvorlige bivirkninger, skal spesialavdeling kontaktes før behandlingen seponeres.

Palliativ innrettes etter sykdomsforløpet, allmenntilstand, symptomer og bivirkninger. Vanligvis er behandling i minst 2–3 måneder nødvendig før behandlingseffekt kan vurderes. Ved klinisk progresjon skal behandlingen

stanses og ev. annet regime prøves. Innlagte pauser i behandlingen kan være en god strategi. Ved ikke-kurativ behandling er pasientens livskvalitet en avgjørende faktor, og fordeler ved kjemoterapi må veies nøye mot ulemper. Det er ofte riktig å avstå fra kjemoterapi, med mindre det er overveiende sannsynlig at behandlingen vil medføre en bedre livskvalitet.

T2.1.5.2. Praktisk bruk av cytostatika

Revidert: 09.06.2022

Håndtering

Cytostatika skal håndteres slik at alle involverte – personale, pårørende og pasienter – blir minst mulig utsatt for skadevirkning. Arbeidstilsynet har fastsatt bestemte regler for dette i Forskrift om utførelse av arbeid (<https://www.arbeidstilsynet.no/regelverk/forskrifter/forskrift-om-utforelse-av-arbeid/>), sist endret 10.05.22. Tillaging og opptrekk skal skje i eget rom og ved en arbeidsbenk med avtrekk slik at personalet er beskyttet mot aerosoler og partikkelstøv. Personalet må bruke engangshansker og munnbind av god kvalitet. Gravide skal ikke tilberede cytostatika. Avfall plasseres i egne beholdere.

Grapefruktjuice

Grapefruktjuice, og spesielt grapefrukt (men også andre bitre sitrusfrukter), er en kraftig hemmer av CYP3A4 og vil derfor kunne påvirke farmakokinetikken for mange medikamenter benyttet i kreftbehandling. Se [SLV Interaksjonssøk](#) for grapefruktjuice og aktuelle medikamenter.

Forholdsregler ved intravenøs infusjon

De fleste cytostatika administreres parenteralt. Et perifert venekateter er som regel nok, men kontinuerlig infusjon av vevstoksiske stoffer krever sentralvenøs tilgang i form av sentralt venekateter, VAP (sentral veneport) eller PICC-line (sentrale venekateter som legges inn på pasientens overarm ved hjelp av ultralyd). Til barn foretrekkes sentralt venekateter som kan ligge gjennom lengre tid.

Enkelte cytostatika er sterkt vevstoksiske og lokalirriterende og kan gi svære nekroser dersom stoffet kommer ekstravasalt, spesielt gjelder dette amsakrin, daktinomycin, daunorubicin, doksorubicin, epirubicin, idarubicin, mitomycin, trabektedin, vinblastin, vinkristin, vindesin og vinorelbin. Følgende retningslinjer anbefales generelt ved infusjon av cytostatika: En perifer venekanyle skal legges i en mest mulig storkalibret og ikke leddnær vene, som regel på underarmen. Før cytostatika administreres, kontrolleres plasseringen med saltvannsdrypp som stanser ved proksimal venekompresjon. Hvis pasienten klager over smerter på infusjonsstedet, må infusjonen øyeblikkelig avbrytes.

Forholdsregler ved ekstravasal infusjon av et vevsnekrotiserende cytostatikum

Infusjonen avbrytes øyeblikkelig. Affisert kroppsdelt holdes høyt. Restinnholdet i kanylen aspireres og venflonen fjernes. Is eller kuldepakning legges på i 15-20 minutter fire ganger daglig i flere dager, bortsett fra etter ekstravasasjon av vinkaalkaloider som heller skal ha lett varme. Antrasyklinindusert vevsskade kan begrenses ytterligere hvis motgift i form av deksrazoksan gis som infusjon innen 6 timer. Behandlingen gjentas i tre dager. Nedkjøling skal ikke gjøres under pågående behandling med deksrazoksan da dette hemmer mikrosirkulasjonen i skadestedet og følgelig reduserer tilbudet av antidot til det aktuelle området.

Pasienten skal vurderes av kirurg med henblikk på kirurgisk revisjon ved progredierende nekrose av hud og underhud, noe som kan pågå i opptil flere uker. Rekonstruktiv kirurgi kan bli nødvendig. Det er viktig at pasienten får fysioterapi for å hindre utvikling av kontrakturer.

T2.1.6. Høydosebehandling med stamcellestøtte

Revidert: 09.06.2022

Allogen stamcelletransplantasjon

Høydosebehandling med allogen stamcelletransplantasjon er en etablert behandling som kan gi helbredelse ved enkelte former for akutt levkemi (ALL og AML) og kronisk myelogen levkemi hos yngre pasienter samt enkelte tilfeller med refraktær eller residiverende lymfom. Slik behandling er også aktuell ved myelodysplastisk syndrom, alvorlig aplastisk anemi, myelomatose og enkelte sjeldne tilstander. Ved langtkommen kronisk lymfatisk levkemi og langtkomne lymfomer ser det ut til at allogen stamcelletransplantasjon er kurativ, eller gir lang overlevelse.

Autolog stamcellestøtte

Høydosebehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS) er etablert ved malignt lymfom, myelomatose, testikkelkreft og Ewings sarkom. Behandlingen er noen ganger også aktuell for barn, spesielt ved nevroblastom med metataser.

T2.1.7. Profylakse og behandling av kvalme og brekninger

Revidert: 09.06.2022

Generelt

De aller fleste cytostatika kan gi kvalme og brekningstendens. Graden og tidsforløpet for den emetiske virkningen varierer mellom de forskjellige stoffene. Vi skiller gjerne mellom høyemetogene, moderat emetogene og lavemetogene midler (se under). For flere midler vil dosen være bestemmende for den emetogene effekten (f.eks. syklofosamid og metotreksat). Pasienter som har hatt spesielt plagsomme opplevelser med cytostatikautløst kvalme og brekninger, kan få en betinget kvalmereaksjon av alt som minner om den utløsende opplevelsen (f.eks. lukt, omgivelser eller synet av intravenøse poser). I noen tilfeller kommer kvalmen i to bølger, en akutt fase (de første 24 timer) og en senfase (etter 1-5 døgn). De fleste midlene har bare en akutt fase, mens platinaforbindelsene og syklofosamid også har en utpreget evne til å gi senkvalme.

- Høyemetogen effekt:* cisplatin, dakarbazin og doksorubicin (bortsett fra ved lavdosebehandling). I høye doser: Syklofosamid, ifosamid, og karboplatin. I kombinasjonsregimer vil den emetiske effekten bestemmes av den mest emetogene komponenten.
- Moderat emetogen effekt:* taksaner (paklitaxel, docetaxel), syklofosamid (ofte langsomt innsettende og protraher effekt), irinotekan, cytarabin og nitrosureaforbindelser.
- Lavemetogen effekt:* fluorouracil, metotreksat (høydosebehandling virker moderat emetisk), klorambucil (i vanlige doser), bleomycin, vinkaalkaloidene og etoposid.

Viktige prinsipper

- Det er viktig å berolige og inngi trygghet, informere om behandlingen og fortelle at kvalme lar seg forebygge med den behandlingen pasienten skal få. Hvis pasienten er engstelig, kan det være gunstig å gi et benzodiazepin i tillegg.
- Start allerede fra første cytostatikakur med optimal antiemetisk terapi for å unngå utvikling av betinget kvalme senere i forløpet.
- Velg kvalmeregime (legemidler, dosering, varighet osv.) som er tilpasset forventet emetogen effekt.
- Start antiemetisk behandling før cytostatikakuren gis (peroralt 1–2 timer før kur, parenteralt 10–15 minutter før kur).
- Er pasienten allerede kvalm, gis kvalmeprofylakse parenteralt, transdermalt eller intravenøst. Blant 5-HT3 antagonistene er ondansetron, tropisetron og palonosetron tilgjengelig som injeksjon, mens granisteron er tilgjengelig som plaster.

Antiemetiske midler

- Serotoninantagonister (ondansetron, granisetron, tropisetron, palonosetron):* Serotoninantagonister eller 5HT3-reseptorantagonister har en meget sterk antiemetisk virkning, og utgjør i dag stammen i de fleste effektive kvalmeregime. Effekten er størst på den akutte kvalmefasen. Detaljer om dosering og antiemetiske behandlingsregimer er gitt nedenfor.
- Motilitetsregulerende middel (metoklopramid):* Metoklopramid stimulerer gastrointestinal motilitet, og hemmer brekningscenteret i hjernen via blokade av dopaminreseptorer. Virkningen gjelder også forsinket kvalme. Metoklopramid kan gi hjerterytmeforstyrrelser og må ikke doseres hyppigere enn hver 6. time. Motorisk uro hos barn kan gi grunn for å avstå fra denne behandlingen.
- Nevrokininantagonister (aprepitant, netupitant):* Nevrokinin-1 reseptorantagonister eller NK-1-hemmere (se L19.2) benyttes først og fremst i kombinasjon med en serotoninantagonist ved høyemetogene kurer som forventes å ha uttalt forsinket kvalme. Både aprepitant og netupitant er CYP3A4 inhibitorer, og kan øke plasmakonsentrasjonen av deksametason, uten at det har noen stor klinisk relevans.
- Glukokortikoider:* Høye doser glukokortikoider (vanligvis deksametason 8–12 mg) har god effekt mot både akutt og forsinket kvalme og brekninger. Glukokortikoider benyttes først og fremst i kombinasjon med andre antiemetika.
- Antipsykotika:* Når konvensjonelle antiemetika ikke gir tilstrekkelig virkning, kan antipsykotika bidra med en verdifull tilleggseffekt. Mest brukt i dag er olanzapin, som både har en antiserotiner og en antidopaminerg effekt. Andre aktuelle antipsykotika er proklorperazin, haloperidol eller levomepromazin. Felles for disse midlene er at de virker sederende og kan påføre pasienten ekstrapyramidale bivirkninger.
- Benzodiazepiner* har i seg selv ingen spesifikk antiemetisk effekt, men er ofte nyttige i kombinasjon med konvensjonelle antiemetika, spesielt ved betinget kvalme, antakelig ved å dempe angst.
- Antihistaminer (reisesyketabletter)* kan hos noen gi en nyttig tilleggseffekt. Mest brukt er syklizin.

Aktuelle opplegg - kvalmebehandling

Trippelbehandling med en kombinasjon av en NK1-hemmer, en 5-HT₃-antagonist og deksametason er nødvendig for å oppnå best kontroll med kvalme og brekninger i forbindelse med høyemetogene kurer. Noen ganger er kurene sammensatt slik at deler av kurene har lavt emetogent potensiale og andre høyt. Da skal hver dag i kuren behandles etter hvilke cytostatika som er gitt den aktuelle dagen (profylakse mot akutt kvalme samt hvilke som er gitt de foregående dagene, og profylakse mot forsinket kvalme). Palonosetron og netupitant har lange halveringstider, slik at disse ikke skal brukes hyppigere enn hver 2.- 3. dag. Akynzeo er et spesialpreparat som består av palonosetron (500 µg) og netupitant (300 mg) i en tablett.

Basert på emetogent potensiale er følgende kvalmeregimer aktuelle når kjemoterapi gis i løpet av én dag:

?!) *Høyemetogenekurer:*

- a) Aprepitant 125 mg po dag 1, 80 mg po dag 2 og 3, eller Akynzeo 1 tablett dag 1, og
- b) Palonosetron 250 µg iv eller 500 µg po dag 1, og
- c) Deksametason 12 mg po dag 1, 8 mg po dag 2

?!) *Moderat emetogenekurer:*

- a) Ondansetron 8 mg x 2 po dag 1 i.v./peroralt to ganger daglig, og
- b) Deksametason 12 mg po dag 1, 8 mg po dag 2

?!) *Lavemetogene kurer:*

- a) Metoklopramid 10-30 mg po dag 1, eller
- b) Ondansetron 8 mg x 2 po dag 1, eller
- c) Deksametason 8 eller 12 mg po dag 1

Bivirkninger og forholdsregler

Metoklopramid (og antipsykotika) gir i høye doser ekstrapyramidale bivirkninger med tremor, uro, rastløshet, akatisi og dystoni. På grunn av faren for hjerterytmeforstyrrelser skal metoklopramid ikke doseres hyppigere enn hver 6. time og maksimal døgndose er 30 mg. Obstipasjon er en relativt vanlig bivirkning av serotonin- og nevrokininantagonister. Tidlig intervensjon med laksantia er viktig for å unngå smerter og ubehag. De samme legemidlene kan også gi hodepine.

Kvalmebehandling hos barn

Serotoninantagonister (5-HT₃-antagonister) er førstevalg i kvalmebehandling hos barn. Ved sterk kvalme/brekninger gis serotoninantagonister, f.eks. ondansetron 5 mg/m² intravenøst før kur og deretter × 2–3 eller 4–8 mg peroralt ev. kombinert med deksametason 10 mg/m².

Også ved moderat kvalme brukes primært serotoninantagonister. Fordi barn er spesielt utsatt for ekstrapyramidale bivirkninger, bør metoklopramid unngås.

Legemiddelomtaler og preparater

Antikolinergika (L6.3.7)

Aprepitant og fosaprepitant (L19.2.1)

Biperiden (L6.3.7.2)

Metoklopramid (L19.3.1)

Nevrokinin-1 antagonist (L19.2)

Ondansetron (L19.1.2)

Palonosetron (L19.1.3)

Serotoninantagonister (L19.1)

Tropisetron (L19.1.5)

T2.1.8. Støttebehandling

Revidert: 09.06.2022

Generelt

Det har stor betydning at det etableres et godt forhold mellom pasient og lege/sykepleier, slik at pasienten føler seg trygg. Primærlegen bør spille en viktig rolle i oppfølgingen av pasientene.

For pasienter og brukere med behov for langvarige og koordinerte tjenester etter Helse- og omsorgstjenesteloven, skal kommunen tilby koordinator, jf. [Helse- omsorgstjenesteloven §7-2](#). En [kreftkoordinator](#) skal hjelpe til med å koordinere og tilrettelegge hverdagen for kreftsyke og pårørende på en best mulig måte, samordne tilbud og tjenester i kommunen, og bidra med gode rutiner og systemer for kreftomsorg i kommunene.

Lett tilgjengelighet til råd og veiledning ved bivirkninger og nyoppståtte symptomer er viktig, f.eks.døgnaåpen krefttelefon.

Foruten kirurgi, strålebehandling og medikamentell kreftbehandling, bør disse tiltak overveies:

- 1) *Opprettholde adekvat næringsinntak:* Måltidene bør være vel tilberedt. Antiemetika og analgetika gis før måltidet om pasienten plages av kvalme eller smerter. Ved stomatitt, munnsår og svelgproblemer må maten finfordeles ev. være flytende. For varm, for sur og for krydret mat bør unngås. Hos pasienter med alvorlig ernæringsproblem kan det være aktuelt med nasogastrisk sonde eller perkutan endoskopisk gastrostomi (PEG), som ofte er å foretrekke fremfor parenteral næringstilførsel. Tilrettelagt diett i samråd med ernæringsfysiolog, ev. parenteral ernæring, må vurderes ved vekttap og ernæringssvikt. God munnhygiene, og ev. et lokalanestetikum (lidokain mikstur eller gel) kan være nyttig ved stomatitt. Soppinfeksjon i munnhule og svelg kan kreve behandling med nystatin mikstur eller amfotericin B sugetablett.
- 2) *Glukokortikoider og megestrol* kan i visse tilfeller, spesielt ved langtkommen sykdom, benyttes for å bedre matlyst og allmenntilstand
- 3) *Smertestillende og beroligende midler* kan forsterke hverandres virkning på smerte og angst for smerte, selv om kognitiv tilnærming til angst bør prioriteres. Faren for uønsket sedasjon er minst ved kombinasjonen ikke-opioide analgetika (paracetamol, NSAIDS) og benzodiazepiner. Ikke-opioide analgetika kan også potensere effekten av opioider og dermed virke opioidsparende. Dette gjelder i størst grad NSAIDS. På den annen side har paracetamol mindre gastrointestinale bivirkninger. Ved sterke, vedvarende smerter kombineres paracetamol eller NSAID med et opioid. For å unngå obstipasjon bør pasienter som skal starte med opioidbehandling få profylakse med laksantiva.

Se Palliativ behandling og spesiallitteratur.

Det gjelder spesielle *refusjonsregler* for kreftpasienter ved forskrivning på blå resept. Ved kurativ behandling refunderes midler som benyttes mot kvalme, obstipasjon og immunsvikt. Ved palliativ behandling i livets slutfase refunderes også analgetika og beroligende midler.

Kreftforeningen har en rekke tilbud til pasientene. Den organiserer pasientforeninger, har egne kreftsykepleiere og servicesentra i alle landsdeler og gir ut informasjonsmateriell. Foreningen kan også gi økonomisk hjelp til kreftsyke og deres familier. Opplysninger kan fås ved henvendelse til lokale kontorer eller til hovedkontoret (se www.kreftforeningen.no).

T2.2. Legemiddelbehandling av vanlige kreftsykdommer

T2.2.1. Gastrointestinalcancer

Revidert: 21.03.2022
Sist endret: 19.05.2022
Publisert: 07.06.2022

Generelt

Adenokarsinom utgått fra ulike deler av mage-tarmkanalen er vanligvis moderat påvirkelige av kjemoterapi. Ved tykktarmskreft med lymfeknutespredning er det dokumentert at adjuvant kjemoterapi etter operasjon har effekt på overlevelse. Likeledes er kjemoterapi før (neoadjuvant) og/eller etter (adjuvant) kirurgi også etablert som ledd i behandling av kreft i magesekken eller bukspyttkjertelen. Pasienten bør oftest vurderes av et multidisiplinært

team av kirurger, onkologer og radiologer for valg av den beste individuelle behandling. Ved utbredt sykdom i gastrointestinaltraktus, som ikke er tilgjengelig for kirurgi, vil kjemoterapi ofte kunne ha livsforlengende ev. palliativ intensjon. I tiden som kommer vil det bli stadig mer aktuelt med immunterapi og målrettet behandling basert på molekylærpatologiske analyser av tumorvevet.

Det er viktig at ansvarlig lege registrerer behandlingens effekt på tumor, symptomer, allmenntilstand og bivirkninger. Dosen bør vurderes på grunnlag av blodstatus, allmennstatus og funksjonsnivå før hver kur. Behandlingen bør gis i minimum 8 uker før nytten av den kan avgjøres. Hos eldre og pasienter med redusert allmenntilstand, kan det ofte være riktig ikke å gi kjemoterapi. Dette gjelder spesielt kombinasjonsregimene.

DPYD-genotyping anbefales alle som skal ha fluoropyrimidiner (fluorouracil, kapecitabin) for å identifisere pasienter med redusert enzymaktivitet og økt risiko for bivirkninger. Se [OUS DPYD genotyping](#).

T2.2.1.1. Øsofagus cancer

Revidert: 21.03.2022
Sist endret: 11.05.2022
Publisert: 07.06.2022

Generelt

Spiserørskreft er plateepitelkarsinomer eller adenokarsinomer. Antall adenokarsinomer er økende. Pasienter bør vurderes ved spesialavdeling med tanke på kirurgi ev. kombinert med preoperativ strålebehandling og konkomitant kjemoterapi eller kjemoterapi før og etter operasjonen. Ved lokalavansert spiserørskreft som ikke kan opereres, anbefales strålebehandling, og helst bør kjemoterapi gis sammen med strålebehandlingen. Vanligvis benyttes kombinasjonskjemoterapi med karboplatin i kombinasjon med taksol, cisplatin i kombinasjon med fluorouracil (CiFu) eller oksaliplatin i kombinasjon med fluorouracil. Strålebehandling brukes også i palliativ øyemed. Øsofagealt adenokarsinom som er HER-2-positive, kan vurderes for trastuzumab i kombinasjon med kjemoterapi og behandles ofte som ventrikkelt cancer.

Nasjonalt faglig retningslinje:

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av spiserørskreft, [07.02.2020](#).

T2.2.1.2. Ventrikkelt cancer

Revidert: 21.03.2022
Sist endret: 11.05.2022
Publisert: 07.06.2022

Behandling

Ved operabel ventrikkelt cancer anbefales en kombinasjon av primær kjemoterapi (neoadjuvant) før operasjon og postoperativ (adjuvant) kjemoterapi for pasienter i god allmenntilstand. For neoadjuvant/adjuvant behandling anbefales regimet; FLOT (5-fluorouracil, docetaxel og oksaliplatin). Likeledes bør FLOT forsøkes hos pasienter vurdert primært inoperable, men uten tegn til metastaser, da cirka 10-20% av pasientene vil kunne oppnå en radikal reseksjon etter kjemoterapi. Ved metastatisk ventrikkelt cancer eller avansert inoperabel ventrikkelt cancer er målet for behandlingen livsforlengelse. Kombinasjonsbehandling kan gi remisjon hos > 60 % av pasientene. Førstevalg er FOLFOX (5-fluorouracil infusjon og oksaliplatin) eller CAPOX (kapecitabin med oksaliplatin). Hos eldre eller ved nedsatt almenntilstand kan en forsøke mindre toksiske regimer som FLOX (5-fluorouracil, oksaliplatin og kalsiumfolinat) eller FLV (5-fluorouracil og kalsiumfolinat). Annenlinjes kjemoterapi kan være irinotekanasert, enten som FOLFIRI (5-fluorouracil infusjon, irinotekan og kalsiumfolinat) eller monoterapi med taksaner (paklitaxel eller docetaxel). For pasienter med HER-2-positiv sykdom kan trastuzumab gis i kombinasjon med kjemoterapi.

Nasjonalt faglig retningslinje:

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i magesekken (ventrikkelt kreft) [28.09.2021](#).

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av adenocarcinom i tynntarm, [30.06.2017](#)

Legemiddelomtaler og preparater

[Cisplatin \(L2.1.5.1\)](#)

[Doksorubicin \(L2.1.4.1\)](#)

Epirubicin (L2.1.4.2)

Fluorouracil (L2.1.2.5)

Folinat (L2.1.2.4)

Gemcitabin (L2.1.2.9)

Irinotekan (L2.1.6.2)

Kapecitabin (L2.1.2.6)

Oksaliplatin (L2.1.5.3)

Sorafenib (L2.2.1.12)

Trastuzumab (L2.3.1.3)

T2.2.1.3. Pankreascancer

Revidert: 21.03.2022
Sist endret: 19.05.2022
Publisert: 07.06.2022

Behandling

Pasienter som er radikalt operert for pankreaskreft: Vurderes for postoperativ adjuvant kjemoterapi i 6 måneder som er vist å gi en overlevelsesgevinst sammenlignet med operasjon alene. ESPAC-1 studien viste at 5-FU basert kjemoterapi bedret overlevelsen, ESPAC-3 sammenlignet 5-FU basert kjemoterapi med gemcitabine og viste at de var likeverdige. I ESPAC-4 ble gemcitabin monoterapi sammenlignet med gemcitabin og kapecitabin (5-FU prodrug) og studien viste økt overlevelse ved behandling med kombinasjonen av gemcitabin og kapecitabin. Nylig har en kombinasjon av irinotekan, oksaliplatin og 5-FU (modifisert FOLFIRINOX) vist bedret overlevelse i forhold til gemcitabin. Forbedringene er såpass store at kombinasjonsbehandlingen bør vurderes for pasienter som er fullt restituert etter operasjonen og dersom komorbiditet ikke taler mot dette. Gemcitabin monoterapi eller 5FU basert monoterapi kan vurderes hos eldre pasienter eller pasienter med komorbiditet. Data indikerer at tidspunkt for oppstart er mindre viktig (innen 8 eller 12 uker) enn om gjennomføring blir forkortet grunnet nedsatt allmenntilstand.

Pasienter med metastatisk sykdom eller som er inoperable: Vurderes for kjemoterapi hvor gemcitabin som enkeltstoff tidligere har vært betraktet som standard behandling. Det gir en marginal objektiv respons og bedrer overlevelsen med 6–8 uker, men mange kan ha god subjektiv nytte av behandlingen, og enkelte oppnår relativt langvarig remisjon. En kombinasjon av irinotekan, oksaliplatin og 5-FU (FOLFIRINOX) har vist bedret overlevelse i forhold til gemcitabin monoterapi og kan vurderes hos pasienter i god allmenntilstand. Imidlertid må det påregnes mer toksisitet med FOLFIRINOX enn med gemcitabin monoterapi. Videre er paklitaksel bundet til albumin (nab-paklitaksel) kombinert med gemcitabin vist bedret overlevelse i forhold til gemcitabin monoterapi og er et alternativ som førstelinjesbehandling ved inoperabel pancreascancer. Palliativ stråling kan vurderes ved lokal sykdom etter 4-6 måneder med kjemoterapi.

Nasjonal faglig retningslinje:

Pancreaskreft (bukspyttkjertelkreft) – handlingsprogram. Sist oppdatert [05.07.2021](#).

T2.2.1.4. Galleveiscancer

Revidert: 21.03.2022
Sist endret: 11.05.2022
Publisert: 07.06.2022

Behandling

Ved galleveiscancer er hovedbehandlingen kirurgisk reseksjon og det er ikke entydig støtte i litteraturen for rutinemessig adjuvant behandling, men kapecitabin kan vurderes ved høy residivrisiko. Strålebehandling kan være aktuelt. Ved metastatisk sykdom vurderes gemcitabin i kombinasjon med cisplatin (GEMCIS) eller oksaliplatin (GEMOX) eller kapecitabin (GEMCAP). Ved nedsatt toleranse vurderes gemcitabin monoterapi.

Nasjonal faglig retningslinje:

Retningslinjer fra Norsk Gastrointestinal Cancergruppe 2021 (www.ngicg.no)

Helsedirektoratet: [Galleveiskreft](#).

T2.2.1.5. Levercancer

Revidert: 21.03.2022
Sist endret: 20.05.2022
Publisert: 07.06.2022

Behandling

Ved primær levercancer skal pasienten vurderes for leverreseksjon eller levertransplantasjon. Flere randomiserte studier har undersøkt adjuvant behandling, men ingen har dokumentert nytte av dette etter radikal operasjon eller levertransplantasjon.

Ved inoperabel sykdom kan systemisk tumorrettet behandling vurderes. Både effekt og toleranse for slik behandling vil imidlertid avhenge av at pasienten har bevart leverfunksjon, god allmenntilstand og funksjonsklasse. Behandling med sorafenib har i flere år vært førstelinjes behandling for disse pasientene, basert på resultatene fra SHARP-studien som ble publisert i 2008. Lenvatinib er en annen multikinasehemmer som også er godkjent som førstelinjesbehandling ved HCC i Norge. Lenvatinib viste «non-inferiority» og en annen bivirkningsprofil sammenlignet med sorafenib i REFLECT-studien. I tillegg er regorafenib godkjent til bruk som 2. linjes behandling etter progresjon på sorafenib. Immunterapi i form av PD-L1 hemmeren atezolizumab i kombinasjon med bevacizumab er godkjent til bruk i første linje til behandling av inoperabel HCC basert på IMbrave 150-studien som viste bedret overlevelse og livskvalitet sammenlignet med sorafenib.

Erfaring med multikinasehemmere og immunterapi kombinert med angiogenesehemmer er begrenset hos pasienter med nedsatt leverfunksjon eller økt blødningstendens (øsofagusvaricer) og anbefales derfor til pasienter med god leverfunksjon og ECOG funksjonsklasse 0-1. Doksorubicin har vært brukt ved svikt eller intoleranse for sorafenib, men det ingen dokumentert effekt på overlevelse. Behandlingen kan derfor ikke anbefales på generelt grunnlag.

Nasjonal faglig retningslinje:

Retningslinjer fra Norsk Gastrointestinal Cancergruppe 2021 (www.ngicg.no)

Helsedirektoratet: [Primær leverkreft](#).

T2.2.1.6. Kolorektal cancer

Revidert: 21.03.2022
Sist endret: 20.05.2022
Publisert: 07.06.2022

Kort oppsummering

- ?! *Operable svulster:* Ved endetarmskreft (rektumcancer) og økt risiko for residiv vurderes preoperativ strålebehandling eventuelt med tillegg av kjemoterapi. Ved tykktarmskreft og økt risiko for residiv vurderes 3-6 måneders adjuvant kjemoterapi etter operasjon.
- ?! *Metastaser:* Førstevalg er fluorouracil-basert kjemoterapi i kombinasjon med oksaliplatin eller irinotekan. I tillegg kan det vurderes å supplere behandlingen med antistoffer rettet mot epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR) eller vaskulær endotelial vekstfaktor (VEGF). Ved svulster med mikrosatellitt instabilitet (MSI-H) eller deficient mismatch repair (dMMR) er immunterapi (pembrolizumab) førstevalg.

Behandling

Avhenger av sykdomsstadium og om pasienten behandles i primærsituasjon eller for residiv. Det er viktig at kirurgisk behandling blir vurdert som behandlingsalternativ. Dette gjelder også ved spredning til lever og hos selekterte pasienter med spredning til peritoneum eller lunge. Behandlingsstrategi bør derfor vurderes av et multidisiplinært team bestående av kirurger, radiologer og onkologer. [DPYD genotyping](#) anbefales alle som skal ha fluoropyrimidiner (fluorouracil, kapecitabin) for å identifisere pasienter med redusert enzymaktivitet og økt risiko for bivirkninger.

- ?! *Kolorektal cancer uten fjernmetastaser:* Operable svulster gjennomgår først kirurgisk reseksjon. Ved endetarmskreft gis preoperativ strålebehandling eventuelt kombinert med peroralt fluorouracil (kapecitabin) eller infusjon av fluorouracil og folinat (FLv) etter fastsatte kriterier. Pasienter med økt risiko for residiv tilbys i tillegg forbehandling med kombinasjonsterapi med fluorouracil, folinat og oksaliplatin (FOLFOX) eller kapecitabin og oksaliplatin (CAPOX). Pasienter med tykktarmskreft med lymfeknutespredning tilbys adjuvant kjemoterapi med FOLFOX eller CAPOX etter fastsatte kriterier. Ved høy alder eller risiko for nedsatt toleranse gis FLv eller kapecitabin. Pasienter uten lymfeknutespredning med økt risiko for residiv (pT4, perforasjon eller 12 undersøkte lymfeknuter) anbefales også kjemoterapi i 3-6 måneder (FOLFOX/CAPOX eller FLv/kapecitabin). Risiko for residiv, estimert nytte av adjuvant

kjemoterapi og fare for bivirkninger bør diskuteres nøye med pasienten før behandling. Pasienter med rektal kreft med høy risiko for lokalt residiv som ikke har fått preoperativ stråling eller kjemoterapi kan tilbys postoperativ stråleterapi kombinert med FLv/kapecitabin eller adjuvant kjemoterapi. Se nærmere retningslinjer fra [Norsk Gastrointestinal Cancergruppe](#).

- ?!) *Resektabel eller potensielt resektabel metastaser.* Pasienter med resektable levermetastaser bør vurderes for perioperativ kjemoterapi i form av 6 måneder med FOLFOX. Ved resektable metastaser som opereres direkte kan man vurdere 6 måneder adjuvant FLv eller kapecitabin. Ved potensielt resektable levermetastaser hvor man er avhengig av behandlingsrespons for resektabilitet bør det velges kombinasjonsregime med fluorouracil og oksaliplatin (FOLFOX/CAPOX) eller irinotekan (FOLFIRI), ev. med tillegg av antistoff. Ved RAS/BRAF wt og venstresidig primærsvulst anbefales tillegg av EGFR-antistoff (cetuximab eller panitumumab), mens det ved RAS mutasjon og/eller høyresidig primærsvulst anbefales tillegg av angiogenese-hemmeren bevacizumab. FOLFOXIRI ev. med bevacizumab kan vurderes hos selekterte pasienter. Pasienter med begrenset peritoneal metastasering uten andre ikke-resektable metastaser kan vurderes for cytoreduktiv kirurgi (CRS) kombinert med hypertermisk intraperitoneal kjemoterapi (HIPEC). Kirurgi eller stereotaktisk strålebehandling kan vurderes hos pasienter med begrensede lungemetastaser. Nytteverdien av kjemoterapi før eller etter slik behandling er usikker.
- ?!) *Ikke-kurabel metastaser.* Dersom sykdommen er ikke-kurabel kan det i enkelte tilfeller være riktig å følge pasientene uten behandling til det påvises sykdomsprogresjon, men vanligvis startes behandling ved påvist sykdom. Ved respons kan det være aktuelt å legge inn en behandlingspause etter 4-6 måneder. De legemidlene som i dag brukes som førstevalg ved metastatisk kolorektalcancer er FLv eller kapecitabin i kombinasjon med oksaliplatin eller irinotekan. Ved slik behandling oppnås en median overlevelse nærmere 20 måneder, sammenlignet med ca. 9 måneder uten behandling og 12 måneder med FLv. Antistoffene bevacizumab, som hemmer VEGF og angiogenese, og cetuximab og panitumumab, som hemmer EGFR, kan gi tilleggseffekt ved både irinotekanbaserte og oksaliplatinbaserte regimer ved metastatisk sykdom. Slike kombinasjonsregimer gir i studier median overlevelse på ca. 30 måneder. Valg av antistoff avhenger RAS og BRAF mutasjonsstatus og lokalisasjon av primærsvulst, tilsvarende som beskrevet for potensielt resektabel sykdom. For pasienter med mikrosatellitt instabile (MSI-H) eller deficient mismatch repair (dMMR) svulster er immunterapi med PD-1 antistoffet pembrolizumab førstevalg ved ikke-kurabel sykdom. For svulster med BRAFV600E- mutasjon som har progrediert på minst en linje kjemoterapi anbefales BRAF inhibitor (enkorafenib) i kombinasjon med EGFR-antistoff (cetuximab). For pasienter som har mottatt eller ikke er aktuelle for ovennevnte behandlingsregimer kan man vurdere trifluridin-tipiracil, ev. i kombinasjon med bevacizumab. Multikinasehemmeren regorafenib er markedsført, men benyttes i liten grad grunnet ugunstig bivirkningsprofil og begrenset klinisk nytteverdi. De ulike behandlingmulighetene bør håndteres av leger med spesiell innsikt i sykdommen.

Sykehusinnkjøp HF har inngått LIS-avtale for behandling av kolorektalkreft, se [terapi anbefalingene](#)

Nasjonal faglige retningslinje:

Helsedirektoratet: Kreft i tykktarm og endetarm – handlingsprogram. [IS 2971](#). Sist oppdatert 04.05.2021.

T2.2.1.7. Analcancer

Revidert: 21.03.2022
Sist endret: 11.05.2022
Publisert: 07.06.2022

Behandling

Analkreft er enten plateepitelkarsinomer eller kloakogene (basaloide) karsinomer. De fleste kan behandles kurativt med strålebehandling i kombinasjon med kjemoterapi: En kur fluorouracil gis i kombinasjon med mitomycin ved start av stråleterapi for de minste svulstene, og en kur med samme regime gis i tillegg mot slutten av strålingen ved lokalavanserte svulster. Per oral behandling med kapecitabin gjennom hele strålebehandlingen kan gis istedenfor infusjon med fluorouracil. Kirurgi reserveres for pasienter med restsvulst eller lokalt tilbakefall etter behandling. Ved metastatisk sykdom anbefales kjemoterapi med karboplatin i kombinasjon med paklitaxel. Som andre linjes behandling anbefales cisplatin og fluorouracil (CiFu), mens FOLFIRI ev. med tillegg av cetuximab kan vurderes hos pasienter som har progrediert på to palliative behandlingslinjer. Pasientene henvises primært til de regionale onkologiske avdelinger for behandling og oppfølging.

Nasjonal faglige retningslinje:

Retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av analkreft (analcancer), [02.07.2021](#).

T2.2.1.8. Endokrine svulster i gastrointestinaltraktus

Revidert: 21.03.2022
Sist endret: 19.05.2022

Publisert: 07.06.2022

Behandling

Disse er relativt sjeldne og bør henvises til regionsykehus. De deles inn i høyt differensierte neuroendokrine tumores (NET) og lavt differensierte neuroendokrine karsinomer (NEC). NEC er ofte metastatisk ved diagnose og svært aggressive med dårlig prognose, i motsetning til NET som er lite aggressive der pasientene kan leve i mange år med sykdommen. Medikamentell behandling av NEC er kjemoterapi med cisplatin og etoposid, mens temozolomid med capecitabine brukes ofte i andre linje. I noen tilfeller kan det være aktuelt med everolimus og sunitinib. Aktuell behandling av NET er interferon, oktretid og streptozocin kombinert med fluorouracil. En del pasienter med NET vil oppleve plagsomme symptomer som diare, flushing og bronkialspasmer (karsinoid syndrom) som skyldes frigjøring av biogene aminer og som kan behandles med oktretid, lanreotid og telotristat.

Nasjonal faglige retningslinje:

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av neuroendokrine svulster i fordøyelsessystemet Hdir [15.10.2020](#) ev. [IS-2946](#).

Legemiddelomtaler og preparater

[Cisplatin \(L2.1.5.1\)](#)

[Doksorubicin \(L2.1.4.1\)](#)

[Fluorouracil \(L2.1.2.5\)](#)

[Folinat \(L2.1.2.4\)](#)

[Gemcitabin \(L2.1.2.9\)](#)

[Irinotekan \(L2.1.6.2\)](#)

[Mitomycin \(L2.1.4.10\)](#)

[Oksaliplatin \(L2.1.5.3\)](#)

[Streptozocin \(L2.1.4.11\)](#)

T2.2.2. Bronkialcancer

Revidert: 09.10.2023

Publisert: 07.11.2023

Generelt

Man skiller mellom småcellet lungekarsinom og ikke småcellet lungekarsinom (plateepitelkarsinom, adenokarsinom, storcellet karsinom). Gruppene har forskjellig klinisk forløp og følsomhet for cytostatika. Måltrettet behandling er kun aktuelt for ikke-småcellet lungekreft.

Utredning inkluderer bildediagnostikk med CT, samt enten bronkoskopisk eller CT-veiledet biopsitagning.

Ved ikke-småcellet karsinom stadium I-III vurderes primært kurativ kirurgi etterfulgt av adjuvant medikamentell behandling. Hvis operasjon ikke er mulig, er strålebehandling eventuelt i kombinasjon med medikamentell behandling et alternativ. I stadium IV er formålet livsforlengelse og symptomlindring. Ved småcellet lungekarsinom med begrenset utbredelse kan kirurgi, eller vanligere stråleterapi, kombinert med cellegiftkurer gi kurasjon. Ved utbredt sykdom er målet symptomlindring og livsforlengelse. Ved f.eks. bronkialstenose, vena cava superior-syndrom, cerebrale trykksymptomer, truende tverrsnittslasjon, hyperkalsemi og smerter, kan øyeblikkelig hjelp-innleggelse i sykehus være berettiget.

T2.2.2.1. Småcellet lungekarsinom

Revidert: 09.10.2023

Publisert: 07.11.2023

Generelt

Småcellet lungekreft utgjør ca 15 % av all lungekreft, og er sterkt assosiert med røyking. Siden sykdommen ofte er disseminert når diagnosen stilles, er kirurgi sjelden indisert. Men dette skal vurderes ved perifere svulster (< 6 cm) uten tegn til lymfeknutespredning (10 % av pasientene med begrenset sykdom). For ikke-operable pasienter i stadium I-III er strålebehandling og cytostatika aktuell behandling. Ved utbredt sykdom gis primært

kjemoterapi i kombinasjon med immunsjekkpunkthemmer, mens strålebehandling kan bli aktuelt senere i forløpet mot symptomgivende metastaser (f.eks. lokalt i toraks, hjerne og skjelett). Pasienter med lokalisert sykdom som oppnår god kjemoterapieffekt, bør gis profylaktisk hjernebestråling mens dette er mer omdiskutert ved utbredt sykdom.

Legemiddelbehandling

De cytotatika som vanligvis benyttes, er et platinapreparat (cisplatin eller karboplatin) kombinert med etoposid. Ved kurativ rettet behandling benyttes cisplatin. Oftest gis 4 kurer. Objektiv respons oppnås hos 80 – 95 %. Median overlevelse er 12–15 måneder ved begrenset sykdom, 6 – 7 måneder ved utbredt sykdom. 10 – 15 % av pasientene med begrenset sykdom blir helbredet. Annenlinjes behandling kan være aktuelt, og om residiv kommer senere enn tre måneder etter avsluttet førstelinjes behandling, kan reintroduksjon av samme kombinasjon sammen med PD-L1-hemmer (atezolizumab eller durvalumab) være aktuelt. Alternative regimer inkluderer ACO (doksorubicin, syklofosfamid og vinkristin) eller monoterapi topotekan. Sistnevnte kan også gis peroralt.

Legemiddelomtaler og preparater

[Cisplatin \(L2.1.5.1\)](#)

[Doksorubicin \(L2.1.4.1\)](#)

[Etoposid \(L2.1.3.8\)](#)

[Karboplatin \(L2.1.5.2\)](#)

[Syklofosfamid \(L2.1.1.2\)](#)

[Topotekan \(L2.1.6.1\)](#)

[Vinkristin \(L2.1.3.3\)](#)

Atezolizumab

durvalumab

Aktuelle nettressurser

[Lungkreft, mesoteliom og thymom](#) - handlingsprogram Nasjonal faglig retningslinje.

T2.2.2.2. Ikke-småcellet lungekarsinom

Revidert: 09.10.2023

Publisert: 07.11.2023

Sist endret: 08.11.2023

Generelt

Denne undergruppen utgjør ca. 85 % av all lungkreft. Utredning av disse inkluderer molekylærpatologiske undersøkelser (proteinuttrykk av PD-L1 hos alle, samt mutasjonsanalyse ved ikke-plateepitelkarsinom). Kurativ behandling inkluderer kirurgi og stråleterapi, men bare ca 20 % er operable etter primærutredning. Etter operasjon varierer 5-årsoverlevelsen, avhengig av stadium, men er selv for de minst utbredte (stadium I) kun i størrelsesorden 75 %. Pasienter med begrenset sykdom som ikke kan opereres av medisinske grunner eller ikke ønsker operasjon, skal vurderes for kurativ strålebehandling. Ikke-operable i stadium IIIA-B er aktuelle for samtidig behandling med kjemoterapi og radikal stråleterapi etterfulgt av immunterapi (kun for pasienter med påvist PD-L1), mens pasienter i stadium IV tilbys medikamentell behandling. Pasienter med påvist mutasjon skal vurderes for målrettet behandling uavhengig av PD-L1-uttrykk (mot mutasjoner i EGFR, ALK, ROS1, RET, NTRK eller BRAF, som påvises hos totalt 10-15 %). Ca 30 % av resterende pasienter har høyt PD-L1-uttrykk og er aktuelle for immunterapi som monoterapi i førstelinje. Ved PD-L1 nivå under 50% gis kombinasjonsbehandling med immunterapi og kjemoterapi. Stråleterapi kan ha god effekt på de fleste symptomene ved lungkreft (obstruksjon, smerter, hjernemetastaser o.a.).

Legemiddelbehandling

Adjuvant kjemoterapi med fire kurer cisplatin (eventuelt karboplatin) kombinert med enten vinorelbin eller pemetreksed (kun ikke-plateepitelkarsinom) etter operasjon i stadium II–IIIA bedrer 5 års overlevelse med ca. 5 %. Pasienter med PD-L1-uttrykk 50% kan få tilbud om atezolizumab hver 3. uke i inntil 1 år etter adjuvant kjemoterapi. Hos opererte pasienter i stadium IB-III med påvist EGFR-mutasjon er adjuvant behandling med tre år osimertinib aktuelt. Pasienter i stadium II-III skal ha fått tilbud om kjemoterapi før oppstart osimertinib.

Inoperable pasienter i stadium III vurderes for konkomitant kjemoradiasjon med stråleterapi til 60 Gy kombinert med 2 kurer platinum-holdig kjemoterapi, vanligvis cisplatin og etoposid. Hos pasienter med påvist PD-L1-uttrykk som oppnår stabil sykdom eller respons etter gjennomført behandling, vurderes konsoliderende behandling med anti-PD-L1-antistoffet durvalumab. Dette gis intravenøst hver 4. uke i inntil ett år. Bivirkninger av durvalumab er som ved annen PD-1-/PD-L1-rettet behandling, se under. Spesielt er det ikke sett økt forekomst av pneumonitt ved behandling med durvalumab i etterkant av høydosert stråleterapi.

Alle pasienter med ikke-småcellet lungekarzinom, unntatt plateepitelkarzinom, testes med neste-generasjons sekvensering for tilstedeværelse av aktiverende mutasjoner. En mutasjon påvises hos rundt 15-20 %, og da anbefales førstelinjes behandling med en peroral tyrosinkinasehemmer, osimertinib (alternativt dakomitinib, erlotinib, afatinib eller gefitinib) for EGFR-positive, brigatinib, alektinib, lorlatinib, ceritinib eller krizotinib for ALK-positive, krizotinib eller entrectinib for ROS1-positive, entrectinib eller larotrectinib for NTRK-positive, selperkatinib eller pralsetinib for RET-positive, og kombinasjonen dabrafenib/trametinib for BRAF-positive. Median effektvarighet av disse er gjennomgående ca 1,5-3 år, iblant betydelig lenger, og sannsynligheten for respons er høy (rundt 80 %) ved påvist mutasjon. For flere av disse mutasjonene kan aktuell nestelinjebehandling være en annen TKI innen samme gruppe. Forøvrig er standard førstelinjebehandling som for ikke-muterte aktuelt neste behandlingstrinn (se under).

Tyrosinkinasehemmere tolereres vanligvis godt, men har andre bivirkninger enn konvensjonelle kjemoterapeutika, spesielt kan diaré og hudutslett bli besværlig. Loperamid kan bli aktuelt mot diaré, og kortisonsalver eller antibiotika kan være nyttig ved plagsomt utslett. Interstitiell lungesykdom er en sjelden, men potensielt fatal bivirkning.

Ca 1/3 av pasientene har høyt uttrykk av PD-L1 (>50% av tumorcellene uttrykker proteinet), og disse er aktuelle for behandling med immunsjekkpunkthemmer (PD1-hemmer) som monoterapi i førstelinje. Aktuell behandling er pembrolizumab eller cemiplimab, som begge er vist å gi betydelig bedre responser enn kjemoterapi. Behandlingen gis intravenøst hver 3. eller 6. uke i inntil 2 år. Behandlingen tolereres vanligvis svært godt, men immunmedierte bivirkninger som kolitter, pneumonitter og annet kan bli alvorlige og trenge rask behandling, primært høydosert steroider.

Ved ikke-småcellet lungekarzinom, uavhengig av PD-L1-uttrykk skal cellegift i kombinasjon med immunterapi vurderes. Ved ikke-plateepitelkarzinom gis de første fire kurene gis med pemetreksed, karboplatin og pembrolizumab, deretter gis pemetreksed og pembrolizumab kombinert i inntil totalt 2 år. Ofte avsluttes pemetreksed-behandlingen før pembrolizumab, pga økende grad av kjemoterapi-indusert toksisitet. Ved plateepitelkarzinom gis de første fire kurene med paklitaksel, karboplatin og pembrolizumab, deretter gis pembrolizumab alene i inntil totalt 2 år. Behandlingen gis intravenøst oftest hver 3. uke de første kurene, etter hvert kan de gis hver 6. uke. Responsrater og responsvarighet er betydelig høyere med slik kombinasjonsbehandling enn med kjemoterapi alene.

Ved progresjon etter immunterapi gitt alene i førstelinje vurderes kjemoterapi med såkalt platinumdublett, f.eks. karboplatin og enten pemetreksed (ikke-plateepitelkarzinom) eller vinorelbin. Kombinasjonskur gis hver 3. uke, og vinorelbin gis som «påfyll» på dag 8 i hver kursyklus, enten som kapsler eller intravenøst. Generelt er behandlingsvarigheten 3-4 kurer. For utvalgte pasienter kan vedlikeholdsbehandling med pemetreksed hver 3. uke være aktuelt. Et annet alternativ kan være kombinasjonen karboplatin, paklitaksel, bevacizumab og atezolizumab, ved progresjon etter målrettet, TKI-basert, behandling. Her gis fire kurer 4-stoffbehandling, etterfulgt av atezolizumab og bevacizumab hver 3. uke inntil progresjon.

Behandling med docetaksel eller gemcitabin kan være aktuelt hos pasienter som har fått platinum-dublett og eventuelt immunterapi og tyrosinkinasehemmer. Respons-sannsynligheten er lav (ca 10%) og effekten ofte relativt kortvarig.

Legemiddelomtaler og preparater

[Afatinib \(L2.2.1.8\)](#)

[Alektinib \(L2.2.1.30\)](#)

[Ceritinib \(L2.2.1.23\)](#)

[Cisplatin \(L2.1.5.1\)](#)

[Docetaxel \(L2.1.3.6\)](#)

[Erlotinib \(L2.2.1.7\)](#)

[Gefitinib \(L2.2.1.6\)](#)

Gemcitabin (L2.1.2.9)

Karboplatin (L2.1.5.2)

Krizotinib (L2.2.1.17)

Osimertinib (L2.2.1.28)

Paklitaksel (L2.1.3.5)

Pemetreksed (L2.1.2.2)

Vinorelbin (L2.1.3.4)

Monoklonale antistoffer mot PD-1 og PD-L1 (L2.3.7)

Durvalumab (L2.3.7.6)

Dakomitinib (L2.2.1.40)

Brigatinib (L2.2.1.37)

Lorlatinib

Atezolizumab

Cemiplimab

Pembrolizumab

Nivolumab

Pralsetinib

Selperkatinib

Entrektinib

Larotrektinib

Bevacizumab

Aktuelle nettressurser

[Lungekreft, mesoteliom og thymom](#) - handlingsprogram Nasjonal faglig retningslinje Nasjonal faglig retningslinje

T2.2.3. Mammacancer

Publisert: 29.08.2022

Kort oppsummering

- **Legemiddelbehandling:** *Adjuvant behandling:* se retningslinjer [NBCG](#). *Behandling ved avansert sykdom:* Endokrin behandling til pasienter som er hormonreseptorpositive (GnRH-analog førstevalg for premenopausale, og aromatasehemmer for postmenopausale kvinner). Kjemoterapi til pasienter som er hormonreseptornegative (førstelinjesbehandling: antrasyklin-basert). Endokrin terapi kan forsøkes ved kjemoterapieresistent sykdom.
- **Retningslinjer:** [NBCG](#)

Behandling

Se [Sykehusinnkjøp HF](#) for ev. inngåtte LIS-avtaler for behandling av brystkreft.

Histopatologisk diagnose stilles etter histologisk undersøkelse av tumor med bestemmelse av status for østrogenresptor (ER), progesteronreseptor (PR), reseptor for epidermal vekstfaktor (HER2) og Ki67 (proliferasjonsmarkør). ER/PR status har betydning for valg av endokrin behandling. HER2 er en markør for mer aggressiv sykdom, og kan blokkeres med et antistoff (trastuzumab) som har vist betydelige overlevelsesgevinster ved HER2 positiv sykdom. I noen tilfeller vil det også være aktuelt med genprofiltester for å identifisere visse

somatiske mutasjoner (eks PIK3CA mutasjoner, ESR1 mutasjoner, AKT mutasjoner), som kan ha betydning for valg av behandling.

Primærbehandlingen er vanligvis kirurgi og ev. stråleterapi. Hos en del er sykdommen primært inoperabel. Prognosen er avhengig av sykdomsutbredelse. For stadium I (svulststørrelse ≤ 2 cm uten spredning til lymfeknuter) er fem års relativ overlevelse 100% mot 34% for pasienter med metastaser på diagnosetidspunkt. Endokrin og cytostatisk behandling samt behandling med trastuzumab er aktuelt både adjuvant etter operasjon og ved avansert sykdom. Behandlingen av brystkreft utvikler seg raskt, og skal styres av spesialist i onkologi etter [nasjonale faglige retningslinjer for behandling av brystkreft](#). Under skisseres prinsippene for adjuvant behandling og behandling ved avansert sykdom.

- 1) **Adjuvant behandling:** Etter brystkirurgi er det indikasjon for adjuvant behandling dersom pasienten har invasiv sykdom. Valg av behandling vil avhenge av alder, sykdomsutbredelse, hormonreseptorstatus, HER2 status, genprofilstatus, proliferasjonsstatus og menstruasjonsstatus (pre- eller postmenopausal) før igangsatt behandling. Til brystkreftpasienter under 70 år med negative eller svakt positive hormonreseptorer (ER/PR) gis adjuvant kjemoterapi med 4 kurer epirubicin og syklofosamid (EC). HER-2-negative pasienter får EC90 med epirubicin 90 mg/m², mens HER2-positive får samme behandling med EC90 etterfulgt av 12 ukers taksanbehandling, deretter 1 års behandling med trastuzumab HER2 antistoff. Trastuzumab kan virke kardiotoxisk slik at behandlingen krever monitorering av hjertefunksjonen (måling av ejeksjonsfraksjon med ultralyd eller myokardscintigrafi). Premenopausale kvinner som har ER+ og/eller PR+ i tumorvevet, skal ha antiøstrogenbehandling med tamoksifen eller fulvestrant i 5 år. Ved ER-/PR- gis ikke antiøstrogenterapi, men de er ofte aktuelle for stråleterapi. Postmenopausale kvinner med hormonreseptor positiv sykdom anbefales en aromatasehemmer (anatrozole, exemestane, letrozole) i 5 år, alternativt i 2-3 år etterfulgt av 2-3 år med tamoksifen. I noen tilfeller kan behandlingstiden utvides til 10 år. Rekkefølgen og behandlingens lengde avgjøres av risikoprofil, tolerabilitet og komorbiditet. Tamoksifen er forbundet med tromboiserisiko. Aromatasehemmere øker osteoporoserisiko. Alle pasienter som behandles med en aromatasehemmer bør derfor få Calcigran forte tyggetabletter (kalsium 1000 mg/vitamin D 800 IE daglig). I visse tilfeller er det ønskelig å starte behandlingsforløpet med preoperativ kjemoterapi, såkalt neoadjuvant behandling. Dette for å kunne minske det kirurgiske inngrepet og muligens redusere risiko for metastasering. Også i disse tilfellene brukes 4 kurer EC90 etterfulgt av taksaner i 12 uker supplert med HER2 rettet behandling ved HER2 positiv sykdom.
- 2) **Behandling ved avansert sykdom:** Metastaserende brystkreft skal behandles individuelt. Det er aktuelt å vurdere både kirurgi, stråleterapi og medikamentell behandling. Overlevelsesgevinsten kan være betydelig med endokrin behandling og kjemoterapi ved henholdsvis hormonreseptorpositiv sykdom og hormonresistent sykdom. Ved hormonsensitiv sykdom, blir endokrin behandling gjerne valgt fremfor cytostatika på grunn av gunstigere bivirkningsprofil uten tap av overlevelsesgevinst. Hormonbehandling og kjemoterapi kan gi flere års residivfri overlevelse. Kjemoterapi gir raskere respons, og vil være å foretrekke som innledende behandling ved truende og raskt progredierende viscerale metastaser (visceral crisis). Ofte er det behov for flere behandlingstilnæringer i et forløp avhengig av effekt, toksisitet og pasientens allmenntilstand. Onkolog bør ha ansvar for all sekvensiell behandling ved avansert brystkreft.

Endokrin behandling: Blant hormonreseptorpositive pasienter med metastatisk sykdom responderer rundt 60 % godt på endokrin behandling. Sjansen for effekt er økt ved langvarig sykdomsfritt intervall, lokoregional sykdom, fravær av levermetastaser, høy alder og ev. tidligere positiv respons på hormonbehandling. Interessant nok vil inntil 10% av hormonresistente pasienter med kjemoresistent sykdom også respondere på endokrin behandling. Pasienter med sykdomsprogrediering etter først å ha hatt god effekt av en type endokrin behandling, vil ofte ha god effekt av en annen type endokrin behandling. Pasienter som er ER positive (≈ 1 %) eller komplett ER negative men har PR ekspresjon ≈ 10 %, oppfattes som hormonreseptorpositive. For premenopausale kvinner er GnRH-analog førstevalg som endokrin behandling. Dette gir kjemisk kastrasjon. Ved god effekt kan kastrasjonen gjøres permanent ved bestråling av ovariene eller kirurgisk fjerning. Når ovariene er inaktivert eller fjernet, blir videre endokrin behandling som for postmenopausale pasienter. Blant disse er aromatasehemmer førstevalg enten som monoterapi eller i kombinasjon med fulvestrant eller en selektiv hemmer av cyklinavhengig kinase, såkalt CDK4/6 hemmer (ribociclib, palbociclib, abemaciclib). Senere kan det være aktuelt å bytte en kombinasjon av everolimus (proteinkinasehemmer) og endokrin behandling, som kan gi betydelige effekter ved progrediering/tilbakefall etter bruk av aromatasehemmer. Andre alternativer er fulvestrant, tamoksifen eller et gestagen (megestrolacetat). Det foreligger også dokumentasjon for at zoledronsyre gitt hver 6. måned gir adjuvante tilleggseffekter.

Cytostatikabehandling: Cytostatika er indisert som førstebehandling hos pasienter som mangler påvisbare hormonreseptorer i svulstvevet, særlig når det foreligger raskt progredierende sykdom. For øvrig gis cytostatika til alle pasienter uansett hormonreseptornivå dersom sykdommen progredierer på endokrin behandling. Flere cytostatika kan anvendes. Mest vanlig i dag er lavdose doksorubicin (se nedenfor), kombinasjonen doksorubicin (ev. epirubicin) og syklofosamid (AC, EC), taxaner (docetaxel eller paklitaxel), capecitabin og vinorelbin.

Førstelinjebehandling for HER2 negative pasienter er antrasyklinbasert og for HER2 positive pasienter taksanbasert. Hos pasienter med trippelnegativ sykdom som verken uttrykker ER, PR eller HER2, kan det vurderes å kombinere kjemoterapi med PD-1-hemmeren pembrolizumab. De mest brukte antrasyklinbaserte regimene er EC60 (epirubicin 60 mg/m² og syklofosamid 600 mg/m² hver 3. uke), ukentlig lavdosert doksorubicin (20 mg) eller pegylert/non-pegylert liposomalt doksorubicin. Ukedoser med lavdosert doksorubicin brukes fortrinnsvis til eldre fordi behandlingen gir lite plager og har nesten like god responsrate (ca. 35 %) og varighet av respons (ca. ½ år) som mer toksiske regimer. Det er tilstrekkelig med blodprøvekontroller hver 3. - 4. uke ved slik ukedosebehandling. Lengre tids bruk av antracyclin øker risikoen for hjertetoksisitet, slik at det bør være lav terskel for å benytte MUGA/ekkokardiografi i behandlingsoppfølging. Maksimal tolerabel dose anses å være 900 mg/m² for epirubicin og 550 mg/m² for doxorubicin selv om den reelle faregrensen avhenger av alder og predisposisjon for hjertesykdom hos den enkelte pasient. Ved kumulativ dose over 720 mg/m² må hjertefunksjonen kontrolleres med måling av ejeksjonsfraksjon (EF). EC60 er mer potent enn ukentlig lavdose doksorubicin og bør anvendes når det er behov for raskere respons, men behandlingen er mer toksisk.

Annenlinjesbehandling: Behandlingsvalget avhenger av hva som ble gitt i førstelinje. Docetaxel eller paklitaxel er mest brukt ved antrasyklinresistent sykdom. Taksanene gir relativt høy responsrate og livskvalitetsbedring. Ukentlig paklitaxel (80 mg/m²) eller docetaxel (100 mg/m²) hver 3. uke brukes i dag om hverandre. Andre aktuelle midler er kapecitabin som ofte inngår i taksankombinasjoner, vinorelbin og eribulin.

Anti-HER-2-behandling: HER2 er en tyrosinkinasereseptor som kan være tilstede i cellemembranen til brystkreftceller og gi sykdommen et mer aggressivt forløp. Pasienter med metastatisk HER2 positiv sykdom har god nytte av behandling med et HER2 antistoff (trastuzumab, pertuzumab). I første linje brukes vanligvis en kombinasjon av docetaxel eller paklitaxel kombinert med både trastuzumab og pertuzumab. Som annenlinjesbehandling anbefales trastuzumabemtansin (trastuzumab bundet til tubulinhemmeren emtansin) hver tredje uke, eller ulike kombinasjoner med trastuzumab, gemcitabin eller lapatinib. Se ellers [NBCGs handlingsprogram](#) for behandling av metastatisk sykdom.

Nettressurser

Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft, [15.10.2021](#). IS-3012.

Legemiddelomtaler og preparater

[Analoger av gonadotropinfrigjørende hormon \(L14.4.2\)](#)

[Docetaxel \(L2.1.3.6\)](#)

[Doksorubicin \(L2.1.4.1\)](#)

[Epirubicin \(L2.1.4.2\)](#)

[Fluorouracil \(L2.1.2.5\)](#)

[Kapecitabin \(L2.1.2.6\)](#)

[Lapatinib \(L2.2.1.9\)](#)

[Paklitaxel \(L2.1.3.5\)](#)

[Pertuzumab \(L2.3.1.5\)](#)

[Syklofosamid \(L2.1.1.2\)](#)

[Trastuzumab \(L2.3.1.3\)](#)

[Trastuzumab emtansin \(L2.3.1.4\)](#)

[Vinorelbin \(L2.1.3.4\)](#)

[Zoledronat \(L17.7.2.4\)](#)

T2.2.4. Gynekologisk cancer

Publisert: 13.10.2022

Nettressurser

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for gynekologisk kreft, [28.06.2021](#).

T2.2.4.1. Cervixcancer

Revidert: 07.03.2022
Sist endret: 19.05.2022

Behandling

Cervixcancer klassifiseres etter TNM og FIGO systemene som stratifiserer sykdommen etter tumorstørrelse, graden av innvekst i cervix stroma og parametrier, affeksjon av tilstøtende organer, lymfeknuter i og utenfor bekkenet, og om det foreligger spredning til lunger eller andre organer. Nesten alle er plateepitelkarsinomer, og nesten alle er HPV assosiert. Flertallet av pasientene har lokalisert sykdom på diagnosetidspunktet og kan behandles kurativt med kirurgi eller stråleterapi. Ca. 70 % blir helbredet, uansett stadium og histologi. Ukentlig cisplatin (40 mg/m² kroppsoverflate) virker strålesensitiviserende og brukes som standard ved strålebehandling av lokalavansert cervixcancer. Veiledende grense for nyrefunksjon estimert GFR > 50. Cisplatindosen bør reduseres til 30 mg/m² ved kurutsettende benmargssuppresjon og nøyotropen feber. Gjennomføring av behandlingen uten forsinkelser skal ha høy prioritet. Kombinasjon av ukentlig cisplatin med abdominal bestråling er høyemetogen behandling og skal ha antiemetisk profylakse deretter (se T2.1.7 [Profylakse og behandling av kvalme og brekninger](#) Profylakse og behandling av kvalme og brekninger).

Ved metastatisk sykdom eller residiv anbefales kombinasjonsbehandling med cisplatin (50 mg/m²), paclitaxel (135 mg/m²) og bevacizumab (15 mg/kg) hver 3. uke. Bevacizumab bidrar til økt overlevelse, men også økt toksisitet i form av hypertensjon, neutropeni og tromboemboliske hendelser. Behandlingen krever spesiell erfaring med dosering og gjennomføring.

Nettressurser

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for gynekologisk kreft [IS-3005](#)

Legemiddelomtaler og preparater

[Cisplatin \(L2.1.5.1\)](#)

[Fluorouracil \(L2.1.2.5\)](#)

[Paklitaxel \(L2.1.3.5\)](#)

T2.2.4.2. Corpuscancer

Revidert: 07.03.2022
Sist endret: 11.05.2022

Behandling

Kirurgi er den viktigste behandlingsform og kombineres ofte med strålebehandling. De fleste tilfeller er operable. Hele 75 % blir helbredet. Mange corpuscancerer uttrykker østrogen- og progesteronreseptorer. Ved residiv er det behov for ny biopsi da reseptorstatus kan endre. Vedvarende hormonsensitiv sykdom behandles i første rekke med høydose gestagener (medroksyprogesteron, megestrol). Aktuelle alternativer er antiøstrogenbehandling (tamoxifen) eller aromatasehemmere (letrozol, eksemestan). Omkring 30 % av pasientene med residiv har nytte av gestagenbehandling, og ca. 15 % har nytte av antiøstrogenbehandling. Ved residiv utenfor bestrålt område kan det oppnås komplette og langvarige remisjoner. I disse tilfellene skal gestagen- eller antiøstrogenbehandlingen fortsette på ubestemt tid (ev. til dosebegrensende toksisitet), selv etter komplett remisjon.

Hos pasienter med residiv der hormonbehandling ikke har effekt eller svikter, kan man forsøke kjemoterapi. Høye responsrater (omkring 60%) kan oppnås med kombinasjoner av doksorubicin-cisplatin og karboplatin-paclitaxel. Behandlingen gir lengre tid til progresjon, men har usikker effekt på totaloverlevelsen. Denne behandlingen krever hensyn til pasientens allmenntilstand og livskvalitet, og må gjennomføres ved avdeling med spesialkompetanse. Monoterapi med doxorubicin, epirubicin, paclitaxel, carboplatin eller cisplatin har responsrate på 15–40 %.

Legemiddelomtaler og preparater

[Cisplatin \(L2.1.5.1\)](#)

[Doksorubicin \(L2.1.4.1\)](#)

[Gestagener \(L14.1.2\)](#)

[Dienogest \(L14.1.2.1\)](#)

Nettressurser

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for gynekologisk kreft [IS-3005](#)

T2.2.4.3. Ovarialcancer

Revidert: 07.03.2022
Sist endret: 19.05.2022

Behandling

Bare kirurgi er kurativ. Omkring 35 % av pasientene blir helbredet, mens 65 % av pasientene har spredning utenfor bekkenhulen. Kjemoterapi før (neoadjuvant) eller etter (adjuvant) kirurgi vurderes i forhold til histologi og tumorutbredelse. Hvis kjemoterapi er indisert, skal serøse svulster ha 6 kurer med carboplatin og paclitaxel, mens mucinøse svulster behandles som coloncancer med 5-fluorouracil, kalsiumfolinat og oksaliplatin (FLOX/FOLFOX), totalt 9 kurer med 2 ukers intervaller. Olaparib (PARP-hemmer) er godkjent som vedlikeholdsbehandling i første linje ved BRCA 1-2-mutert, høygradig ovarialcancer, som har respondert etter fullført platinabasert kjemoterapi.

Pasienter som ikke kan helbredes med kirurgi, bør vurderes for kjemoterapi. Platinaforbindelser, enten cisplatin eller karboplatin, er de mest effektive enkeltstoffene, og gir remisjon hos rundt 50 % av pasientene. Karboplatin er mindre nefrotoksisk og ototoksisk enn cisplatin, men mindre effektiv ved germinalcellesvulster. Flere studier har vist at kombinasjonsbehandling er mer effektiv enn monoterapi. Også ved metastatisk sykdom eller residiv er karboplatin kombinert med paklitaxel det mest aktuelle regimet, og ved høyrisikesykdom i kombinasjon med bevacizumab. FLOX/FOLFOX er aktuelt ved mucinøs histologi. Andre aktuelle cytostatika er doksorubicin, liposomalt og pegylert doxorubicin, docetaxel og gemcitabin. Alkylerende stoffer (syklofosamid, ifosfamid) er fortsatt et godt alternativ ved residiv og palliasjonsbehandling hos eldre pasienter som ikke tåler cisplatin, karboplatin eller paklitaxel. På visse indikasjoner kan en PARP-hemmer eller aromatasehemmer gis som vedlikeholdsbehandling.

Nettressurser

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for gynekologisk kreft [IS-3005](#)

Legemiddelomtaler og preparater

[Cisplatin \(L2.1.5.1\)](#)

[Doksorubicin \(L2.1.4.1\)](#)

[Epirubicin \(L2.1.4.2\)](#)

[Etoposid \(L2.1.3.8\)](#)

[Ifosfamid \(L2.1.1.3\)](#)

[Karboplatin \(L2.1.5.2\)](#)

[Paklitaxel \(L2.1.3.5\)](#)

[Syklofosamid \(L2.1.1.2\)](#)

[Bevacizumab \(L2.3.2.2\)](#)

T2.2.4.4. Vulvacancer

Revidert: 07.03.2022

Behandling

Bare kirurgi, ev. kombinert med stråleterapi, er kurativ behandling. Ca. 60 % blir helbredet.

Vulvacancer rammer som oftest pasienter over 70 år. Pasienter som ikke helbredes med kirurgi og strålebehandling, er derfor ikke så ofte aktuelle for kjemoterapi. Ved residiv hos pasienter som kan tåle kjemoterapi, forsøkes fluorouracil i kombinasjon med cisplatin eller mitomycin, alternativt bleomycin.

Nettressurser

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for gynekologisk kreft [IS-3005](#)

Legemiddelomtaler og preparater

Bleomycin (L2.1.4.8)

Cisplatin (L2.1.5.1)

Fluorouracil (L2.1.2.5)

Mitomycin (L2.1.4.10)

T2.2.4.5. Trofoblastsykdom

Revidert: 13.10.2022

Generelt

Blæremola er et unormalt svangerskap der trofoblastene, som har en føtal opprinnelse, invaderer placenta slik at choriontottene blir oppsvulmet og væskefylte. Før eller senere sprekker blærene slik at det begynner å blø. Et eventuelt foster vil ikke kunne overleve. Maligne trofoblastsvulster kan spre seg via blodbanen hovedsakelig til lunger, hjerne, lever og nyre. Direkte innvekst i nabo-organer (skjede, livmorhals og adnexa uteri) og lymfogen spredning forekommer også. Vedvarende hoste eller dysnoe etter graviditet bør gi mistanke om trofoblastsykdom. En enkel blodprøve som viser patologisk forhøyet hCG og lungefortetninger på røntgen thorax kan gi diagnosen.

Behandling

Blæremola behandles primært med vakuumtømming av utreinhulen. Alt materiale sendes til histologisk undersøkelse, og serum hCG følges med målinger i 6 måneder. Radiumhospitalet kontaktes ved stigende hCG eller manglende normalisering av hCG. Dersom det påvises metastaser eller histologien viser choriocarcinom er det aktuelt med kjemoterapi. Trofoblasttumorer er som regel svært cytostatikafølsomme, og kan i de fleste tilfeller kureres. Fertiliteten kan nesten alltid bevares. Ved lavrisiko sykdom er lavdosert metotreksat et godt alternativ. Ved høyrisiko (utbredt metastasering) er det behov for kombinasjonskjemoterapi (EMA-CO, EMA-EP, EMA-CNS, PC-PE). Omkring 60 % av pasientene blir helbredet.

Nettressurser

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for gynekologisk kreft - [Trofoblastsykdom](#).

T2.2.5. Urologisk cancer

Revidert: 09.03.2022
Sist endret: 26.04.2022
Publisert: 07.06.2022

T2.2.5.1. Cancer i nyreparenkym

Revidert: 09.03.2022
Sist endret: 11.05.2022
Publisert: 07.06.2022

Behandling

Sykehusinnkjøp HF har inngått LIS-avtale for behandling av nyrekreft, se [terapi anbefalingene](#)

Det har vært en tradisjon i Norge for å fjerne primærtumor kirurgisk før medikamentell behandling av metastatisk sykdom. Dette er imidlertid bare vist å ha betydning for overlevelse i kombinasjon med interferon-, som nå brukes i mindre grad. I dag er proteinkinasehemmere (sunitinib, sorafinib, pazopanib) førstelinjebehandling, særlig ved metastatisk klarcellet nyrecellecancer. JAK hemmere (aksitinib), mTOR hemmere (everolimus, temsirolimus), og PD-1 hemmere (nivolumab, pembrolizumab) kommer i annen rekke. Eneste kombinasjonsbehandling som anbefales i dag er VEGF hemmer (bevacizumab) kombinert med interferon-.

Nettressurser

Nyrekreft – handlingsprogram Nasjonal faglig retningslinje Helsedirektoratet. Siste faglige endring: [24. april 2023](#)

Legemiddelomtaler og preparater

Pazopanib (L2.2.1.11)

[Sorafenib \(L2.2.1.12\)](#)

[Sunitinib \(L2.2.1.13\)](#)

T2.2.5.2. Cancer i nyrebekken, ureter, blære og urethra

Revidert: 09.03.2022
Sist endret: 19.05.2022
Publisert: 07.06.2022

Behandling

Pasienter som får påvist blærecancer gjennomgår først transurethral reseksjon (TURB). For å redusere residivrisiko skal alle med tilsynelatende ikke-muskelinfiltrerende svulst ha supplerende instillasjonsbehandling med 40 mg mitomycin-C. Svulster med lav residivrisiko skal i tillegg ha intravesikal vedlikeholdsbehandling i 6-12 måneder enten med mitomycin-C eller BCG. Pasienter med høy risiko for residiv skal ha BCG instillert primært og som vedlikeholdsbehandling i 1-3 år.

Ved muskelinfiltrerende blærecancer er radikal cystektomi standardbehandling. Preoperativ neoadjuvant cisplatin-basert kjemoterapi gir bedre overlevelse enn kirurgi alene. Pasienter som ikke har fått neoadjuvant kjemoterapi, bør ha konvensjonell adjuvant behandling med cisplatin-basert kjemoterapi hvis cystektomien avdekker en lokalavansert svulst (pT3) eller regionale lymfeknutemetastaser. Pasienter som får kjemoterapi før cystektomi tolererer i alminnelighet flere kurer enn de som får kjemoterapi etter operasjonen. Hos pasienter med kontraindikasjoner mot cisplatin-basert kjemoterapi er det foreløpig ikke dokumentert effekt på totaloverlevelse av regimer uten cisplatin.

Førstelinjebehandling ved metastatisk sykdom er gemcitabin/cisplatin (GC) eller metotreksat/ vinblastin/ doxorubicin/cisplatin (M-VAC). Forutsatt tilstrekkelig nyrefunksjon (GFR>60 ml/min), foretrekkes GC fremfor M-VAC på grunn av mindre bivirkninger. Immunterapi med en PD-1 hemmer (pembrolizumab, nivulomab, atezolizumab) har også dokumentert effekt på overlevelse, og anbefales som annenlinjes behandling. Andre aktuelle medikamenter som kan vurderes senere i forløpet ved tilfredsstillende almentilstand er venfunin, 3. generasjons vinkaalkaloid, eller taksaner. Regimene er toksiske, og nytteverdien må vurderes i forhold til bivirkningene. Behandlingen krever spesialerfaring.

Nettressurser

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av blære- og urotelkreft [IS-2992](#)

Legemiddelomtaler og preparater

[Cisplatin \(L2.1.5.1\)](#)

[Doksorubicin \(L2.1.4.1\)](#)

[Gemcitabin \(L2.1.2.9\)](#)

[Metotreksat \(L2.1.2.1\)](#)

[Mitomycin \(L2.1.4.10\)](#)

[Paklitaxel \(L2.1.3.5\)](#)

[Vinblastin \(L2.1.3.1\)](#)

T2.2.5.3. Prostatacancer

Revidert: 09.03.2022
Sist endret: 14.11.2023
Publisert: 07.06.2022

Behandling

Sykehusinnkjøp HF har inngått LIS-avtale for behandling av prostatacancer, se [terapi anbefalingene](#)

Behandlingen avhenger av sykdommens stadium og pasientens almentilstand. Tumorvevet er i de fleste tilfellene avhengig av testosteron for vekst og metastasering. Med hormonbehandling forstås orkiektomi eller medikamentell behandling som stanser testosteronproduksjonen i testiklene eller blokkerer bindingen av testosteron til prostatakreftcellene. Ved lokalavansert sykdom er behandlingen oftest ekstern stråleterapi kombinert med hormonterapi, men prostatektomi kan også være aktuelt. Påvisning av residiv ved PSA-stigning

etter primær kurativ behandling kan gjøres med målrettet diagnostikk i form av 68Ga-PSMA-11 PET/CT, se gozetotid med ditto [SPC Locametz](#), eller 18F-Fluciklovin PET/CT. Sammenlignende undersøkelser tyder på at PSMA-PET/CT er den mest sensitive underdsøkelsen.

Metastatisk og hormonsensitiv prostatakraft krever livslang kastrasjon (serumtestosteron < 1.7 ng/L) med legemidler eller orchiektomi for å oppnå sykdomskontroll. Ytterligere økt progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse kan oppnås ved å supplere kastrasjonsbehandlingen med kjemoterapi i form av 6 kurer docetaxel 75 mg/m² hver 3. uke. Behandlingen bør starte innen 3 måneder. Endokrin behandling startes vanligvis ikke før sykdommen er symptomgivende. Den hurtigste hemning av androgenproduksjonen oppnås ved kirurgisk kastrasjon. Den vanligste formen for kastrasjon er allikevel androgensuppressiv behandling med GnRH-analoger som goserelin, buserelin og leuprorelin, som forbigående hever testosteronnivået før androgensuppresjon inntreffer. Derfor er det en viss fare for økte symptomer de første 2 ukene etter behandlingsstart. Hos pasienter med smertefulle skjelettmetastaser bør derfor GnRH-analoger suppleres med antiandrogen behandling, f.eks. cyproteron eller bicalutamid, de første 4 ukene. Cyproteron er et steroidalt antiandrogen, mens flutamid, nilutamid og bicalutamid er ikke-steroidale antiandrogener. Før eventuell monoterapi med ikke-steroidale antiandrogener bør mammae bestråles for å unngå gynekomasti, som er en vanlig bivirkning. Det antihormonelle legemidlet apalutamid ble august 2021 godkjent sammen med androgensuppressiv terapi i behandling av metastatisk hormonfølsom prostatakraft som ikke er aktuell for kjemoterapi.

Tidligere ubehandlede pasienter med etablert eller truende tverrsnittlesjon bør ikke behandles med GnRH-analoger, men kastreres kirurgisk før strålebehandling og eventuelt laminektomi. GnRH-antagonister som degarelix og abarelix gir en umiddelbar, men reversibel nedregulering av testosteron, og kan vurderes hvis orkiektomi ikke er ønskelig eller er kontraindisert på grunn av komorbiditet.

Biokjemisk progresjon av ikke-metastatisk sykdom, basert på økt PSA, behandles med androgensyntesehemmere (abirateron) eller androgenreseptorhemmere (enzalutamid, apalutamid, darolutamid). Ved metastatisk kastrasjonsrefraktær sykdom anbefales sekvensiell behandling med tilgjengelige livsforlengende medikamenter (abirateron eller enzalutamid, docetaxel, kabazitaksel og radium 223). Førstevalg avhenger av almentilstand, prognose og eventuelt tidligere behandling. Ofte benyttes de antihormonelle midlene abirateron eller enzalutamid. Docetaxel er et aktuelt alternativ hos kjemonaive pasienter. Androgendeprivasjon kombinert med cytostatika er indisert ved metastatisk prostatacancer ved diagnose. Pasienter som tidligere har mottatt docetaxel, og hvor sykdommen har progrediert under behandling med et nytt antihormonelt medikament, bør tilbys annen-linjes kjemoterapi med kabazitaksel fremfor et annet antihormonelt middel.

Strålebehandling bør gis tidlig for å unngå lokale symptomer og er en viktig del av behandling av smertefulle bløtvevs- og skjelettmetastaser. Radium-223 har effekt hos pasienter med skjelettmetastaser. Bisfosfonater som zoledronat har effekt på symptomatisk hyperkalsemi på grunn av skjelettmetastaser. Skjelettrelaterte hendelser kan forbygges ved bruk av bisfosfonater eller denosumab, men da alltid med nøye kontroll av tannstatus pga. risiko for kjevenekrose.

Se også T24.2.2.5 Lutetium vipivotid.

Metodevurdering

[Prostatakraft](#) - fullstendig metodevurdering: Legemidler til bruk ved metastaserende prostatakraft

Legemiddelomtaler og preparater

[Analoger av gonadotropinfrigjørende hormon \(L14.4.2\)](#)

[Bisfosfonater \(L17.7\)](#)

[Docetaxel \(L2.1.3.6\)](#)

[Estramustin \(L2.1.1.6\)](#)

[Gestagener \(L14.1.2\)](#)

[Goserelin \(L14.4.2.2\)](#)

[Leuprorelin \(L14.4.2.3\)](#)

[Dienogest \(L14.1.2.1\)](#)

Nettressurser

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av prostatakraft. [IS-3019](#).

T2.2.5.4. Testiscancer

Revidert: 09.03.2022
Sist endret: 26.04.2022
Publisert: 07.06.2022

Generelt

Testikkelkreft utgjøres hovedsakelig av germinalcellesvulster (95%) hvorav 55–60 % er seminomer og 40–45 % er non-seminomer. Prognosen er radikalt bedret gjennom de siste 40 årene. Den relative femårs overlevelsen er i dag 98-99% for hele diagnosegruppen. En stor del av pasientene vil klare seg uten medikamentell behandling, men pasienter som har mottatt intensiv kjemoterapi står i fare for å utvikle langtidsbivirkninger og sekundær cancer.

Behandling

Orkiektomi er både en diagnostisk og terapeutisk prosedyre. Videre behandling bestemmes av histologi, prognostisk indeks etter **IGCCCG** (International Germ Cell Cancer Collaborative Group) klassifikasjonen og klinisk sykdomsstadium. Pasienter med sykdom begrenset til testikkelen og som har god prognose, kan tilbys aktiv overvåking uten tilleggsbehandling etter grundig informasjon, skriftlig og muntlig, dersom de er motivert for egen medvirkning. **SWENOTECA** (Svensk-Norsk Testikkel Cancer samarbeid) har utarbeidet detaljerte behandlingsalgoritmer som i korthet resymeres her.

Seminom uten lymfeknutespredning (klinisk stadium I) er vanligst, og utgjør omtrent halvparten av alle pasienter med testikkelkreft. Pasienter med svulster av begrenset størrelse (< 4 cm) og som ikke infiltrerer rete testis, tilbys aktiv overvåking. Ved større svulster (> 4 cm) og/eller invasjon av rete testis anbefales behandling med én kur karboplatin AUC 7, der dosen er beregnet ut fra nyrefunksjonen i form av ukorrigert GFR, målt ved iohexol- eller Cr-EDTA- clearance. Metastatisk seminom med god og intermediær prognose behandles med henholdsvis 3 og 4 kombinasjonskurer med bleomycin, etoposid og cisplatin (BEP). Pasienter som ikke tolererer bleomycin kan i stedet få kurer med cisplatin, etoposid og ifosfamid (PEI).

Non-seminom behandles etter litt andre kriterier. Ved klinisk stadium I vil én BEP kur redusere risikoen for tilbakefall med 90–95 %. Lavrisiko pasienter som ikke har tumor med karinnvekst kan velge mellom aktiv overvåking og behandling med én kur adjuvant BEP, dersom pasientens autonomi tilsier dette. Alle høyrisiko pasienter med karinnvekst anbefales én kur adjuvant BEP. Ved metastatisk sykdom (stadium II–IV) er kjemoterapi etter orkiektomi standardbehandling. Vanligvis benyttes 3–4 BEP-kurer hver 3. uke. Ved mangelfull respons og/eller forsinket tumormarkørfall intensiveres regimet med ifosfamid (BEP-Ifo). Ved fortsatt utilstrekkelig effekt skal pasienten ha høydosekjemoterapi med stamcellestøtte (HMAS). Høydosekuren går over 4 dager med daglige doser av karboplatin AUC8 (maksimaldose 1085 mg per dag) kombinert med etoposid 560 mg/m² (maksimaldose 1340 mg per dag). Autologe stamceller reinfunderes 3 dager etter siste kurdag. De fleste pasientene skal ha 2 høydosekurer med 3-5 ukers intervall.

Kontroll og oppfølging

Pasientene har etter behandling et tett oppfølgingsprogram med primær hensikt å oppdage residiv/metastaser og eventuelt ny kreft i gjenværende testikkel så tidlig som mulig.

Legemiddelomtaler og preparater

[Bleomycin \(L2.1.4.8\)](#)

[Cisplatin \(L2.1.5.1\)](#)

[Etoposid \(L2.1.3.8\)](#)

[Ifosfamid \(L2.1.1.3\)](#)

[Karboplatin \(L2.1.5.2\)](#)

Nettressurser

Nasjonalt handlingsprogram for diagnostikk, behandling og oppfølging av testikkelkreft [IS-2983](#)

T2.2.6. Cancer i hode–halsregionen

Revidert: 09.10.2023

Generelt

Disse svulstene er hovedsakelig av plateepitelkarsinom-type, hyppigst i larynks og munnhule. Et økende antall er forårsaket av HPV-infeksjon, spesielt tonsillecancer. Diagnostikk og behandling krever et utstrakt samarbeid mellom øre-nese-hals lege og onkolog og bør skje på regionsykehusnivå.

Behandling

Behandlingen består først og fremst av kirurgi og stråleterapi. Cisplatin gitt samtidig med stråling gir bedre lokal respons, og en ca. 5 % bedre overlevelse sammenlignet med stråling alene, mens hverken neoadjuvant (primær) eller adjuvant kjemoterapi gir sikker overlevelsesgevinst. Cetuksimab kan også brukes i kombinasjon med stråling ved lokalavansert sykdom og i kombinasjon med cisplatinbasert kjemoterapi ved residiverende eller metastatisk sykdom. Man må være oppmerksom på fare for allergireaksjoner og gi premedisinering med antihistamin og kortikosteroider.

Fjernmetastaser ved diagnosetidspunktet er sjelden, men utelukker helbredelse. Hos tidligere ubehandlete pasienter er det imidlertid rapportert objektive responsrater på 80–90 % med cisplatin i kombinasjon med fluorouracil og eventuelt cetuksimab eller pembrolizumab (ved PD-L1 [CPS-score](#) 1). Det er ellers indikasjon for kjemoterapi ved residiv som ikke er tilgjengelige for kirurgi og/eller strålebehandling. Ikke alle pasienter med residiv vil tåle behandling med kombinasjonen cisplatin/fluorouracil og cetuksimab eller pembrolizumab. I slike situasjoner kan man gi monoterapi med metotreksat (25–50 mg/m² ukentlig), alternativt cetuksimab.

Anti-PD1-antistoffet nivolumab er aktuell andrelinjebehandling hos pasienter med lokalavansert eller metastatisk sykdom som har progrediert under eller etter platinum-holdig kjemoterapi. Behandlingen gis intravenøst hver 4. uke inntil ikke-tolererbare bivirkninger eller progresjon. Immunmedierte bivirkninger som kolitter, pneumonitter og annet kan bli alvorlige og trenge rask behandling, primært høydoserte steroider

Se også T21 Palliativ behandling [Palliativ behandling \(T21\)](#).

Nasjonalt faglige retningslinje

Hode-/halskreft – handlingsprogram. Nasjonal faglig retningslinje Helsedirektoratet. Siste faglige endring: [27. november 2023](#)

Legemiddelomtaler og preparater

Cetuksimab

[Cisplatin \(L2.1.5.1\)](#)

[Fluorouracil \(L2.1.2.5\)](#)

[Metotreksat \(L2.1.2.1\)](#)

[Monoklonale antistoffer mot PD-1 og PD-L1 \(L2.3.7\)](#)

Pembrolizumab

Nivolumab

T2.2.7. Cancer i tyreoidea

Revidert: 09.10.2023

Publisert: 07.11.2023

Generelt

Den vanligste formen for skjoldbruskkjertelkreft er papillært thyreoideakarsinom (PTC), fulgt av follikulære, medullære karsinomer og lavt differensierte og anaplastiske karsinomer. Prognosen er gjennomgående god, med unntak av de anaplastiske thyreoideakarsinomer.

Behandling

Behandlingen er primært kirurgisk, hos høyrisikopasienter etterfulgt av adjuvant behandling med radioaktivt jod (se T24.2.2.2 [Radiojodbehandling av høyt differensiert papillær og follikulær thyreoideacancer \(T24.2.2.2\)](#)). Etter komplett fjerning av skjoldbruskkjertelen må thyreoideahormoner erstattes medikamentelt. Pasienter operert for papillært eller follikulært thyreoideakarsinom skal ha langvarig postoperativ suppressjonsbehandling med tyroxin-natrium, fordi TSH-medierte tumorvekst kan hemmes med tilførsel av thyreoideahormon. Fritt T4- og TSH-nivå, som skal ligge svært lavt, må følges regelmessig. Pasienter behandlet for medullært og anaplastisk

tyreoideakarsinom, samt ved mikropapillære og minimalt invasivt follikulært karsinom, skal substitusjonsbehandles med tyroxin-natrium. I disse tilfellene skal TSH-nivået ligge i nedre normalområdet.

Tyreoideakreft er lite påvirkelig av cytostatika. I de tilfeller kjemoterapi er aktuell, bør behandling starte i spesialavdeling. Doksorubicin har best dokumentert effekt ved aggressive tumorformer. Vel 30 % av pasientene med anaplastisk tyreoideakreft kan respondere.

Som ved mange andre kreftsykdommer er målrettet behandling også et alternativ ved tyreoideakreft. Selperkatinib, vandetanib og kabozantinib har vist effekt hos pasienter med aggressiv og symptomatisk, inoperabel, lokalavansert eller metastaserende medullært tyreoideakarsinom. Multikinasehemmeren lenvatinib kan forsøkes ved avansert papillært og follikulært tyreoideakarsinom som er refraktært overfor radioaktivt jod. Vandetanib, og i mindre grad kabozantinib og lenvatinib, kan gi forlenget QT-tid, og man skal derfor være spesielt på vakt mot hjerterytmier.

Nasjonal faglig retningslinje

Hesledirektoratet: Nasjonalt handlingsprogram for [thyroideakreft](#) (skjoldbruskkjertelkreft)

Legemiddelomtaler og preparater

[Doksorubicin \(L2.1.4.1\)](#)

[Kabozantinib \(L2.2.1.15\)](#)

[Vandetanib \(L2.2.1.14\)](#)

Selperkatinib ([SPC engelsk](#), [Nye metoder](#)).

T2.2.7.1. Jodprofylakse ved strålingsulykker

Revidert: 09.10.2023

Publisert: 07.11.2023

Generelt

Det er økt aldersavhengig risiko for strålingsrelatert skjoldbruskkjertelkreft hos barn selv etter relativt beskjedne inntak av radioaktivt jod. Erfaring viser at jodtablettbehandling av eksponert befolkning kan redusere forekomsten av skjoldbruskkjertelkreft med en faktor på 3. Ved de mest alvorlige scenarioene for radioaktiv forurensning som er aktuelle for Norge, synes tiltaket mest aktuelt for barn og unge under 18 år, gravide og ammende. Det har ingen eller veldig liten nytte for yngre voksne, og er ikke aktuelt for voksne over 40 år. Stabilt jod gir få bivirkninger ved anbefalt dose. Statens strålevern anbefaler at husstander med personer under 40 år, samt ammende og gravide, har jodtabletter lagret hjemme.

Jodtabletter bør tas umiddelbart etter et utslipp (helst innen få timer) der innånding av radioaktivt jod kan representere et problem. Etter inntak av kaliumjodid skjer en blokkering av kjertelen i løpet av to timer. Tar man tablettene umiddelbart etter å ha vært utsatt for radioaktivt jod, kan man hindre opptak av 95 – 98 % av radioaktiv mengde. Inntak av jod seks timer etter eksponering gir 50 % reduksjon, og 12 timer etter cirka 35 %. Inntak mer enn 24 timer etter eksponering gir ingen beskyttelse, men kan derimot hindre utskillelsen av radioaktivt jod. Ved inntak av tablettene 24 timer før eksponering oppnår man over 70 % beskyttelse. Beskyttelsen er marginal ved inntak av stabilt jod mer enn 72 timer før eksponering.

En dose er vanligvis nok. Evakuering og matrestriksjoner anbefales ved eventuell fortsatt eksponering for radioaktivt jod. I spesielle tilfeller kan det være aktuelt med en ny dose etter ett til to døgn. Det er særlig viktig å dosere presist til nyfødte. Jodtabletter skal bare tas etter råd fra myndighetene

Se også informasjon fra Direktoratet for Strålevern og atomsikkerhet - [Jodtabletter ved atomulykker](#)

Dosering av jod ved profylakse etter strålingsulykker

Aldersgruppe	Mengde kaliumjodid (mg)	Antall tabletter a 65 mg (Kaliumjodid SERB)	Antall tabletter a 130 mg (Jodix)
Nyfødte - opptil 1 mnd	16	1/4	1/8

Aldersgruppe	Mengde kaliumjodid (mg)	Antall tabletter a 65 mg (Kaliumjodid SERB)	Antall tabletter a 130 mg (Jodix)
Spedbarn fra 1 mnd opptil 3 år	36	1/2	1/4
Barn fra 3 år - opptil 12 år	65	1	1/2
Ungdom fra 12 år og voksne	130	2	1
Gravide og ammende kvinner	130	2	1

Tabellen er basert på WHO's anbefalinger, men tilpasset norske tablettstørrelser. Se [DSA Jodtabletter ved atomulykker](#).

Legemiddelomtaler og preparater

L3.6.3 Jodid

Kilder

DSA. [Jodtabletter ved atomulykker](#). Sist oppdatert mars 2022.

[Jodtabletter ved atomhendelser](#). Medisinsk informasjon til helsepersonell. DSA, Hdir, SLV mars 2022..

Larsen, C. Forebygging med jod ved radioaktivitet. Tidsskr Nor Legeforen 2022, doi: [10.4045/tidsskr.22.0184](#)

T2.2.8. Malignt melanom

Revidert: 09.10.2023

Publisert: 07.11.2023

Generelt

Se Melanom – utredning og primærbehandling Tidsskr Nor Legeforen 2022 doi: [10.4045/tidsskr.22.0043](#), og Helsedirektoratets nasjonal faglige retningslinje: [Melanomer - handlingsprogram](#).

Behandling

Kirurgi er viktig behandling ved tidlig-stadium melanom, og kan gi kurasjon. Også ved lokal og regional metastasering er kirurgi et viktig alternativ. Immunterapi og målrettet behandling er nå svært viktige behandlingsmuligheter ved regional eller metastatisk sykdom. Postoperativ og palliativ stråleterapi kan være aktuelt.

Adjuvant behandling er aktuelt etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III og IV. Intravenøs behandling med anti-PD-1-antistoffene pembrolizumab (hver 6. uke) eller nivolumab (hver 4. uke) gis i inntil 12 måneder. Hos pasienter med BRAF V600-mutasjon, og hvor immunterapi er uegnet, kan adjuvant peroral behandling med dabrafenib og trametinib benyttes i inntil ett år.

Immunmodulerende behandling med monoklonale antistoffer, såkalte immun-sjekkpunkt-hemmere, er aktuell behandling ved inoperabel eller metastaserende sykdom. PD1-hemmere (nivolumab og pembrolizumab), samt kombinasjonen nivolumab og CTLA4-hemmeren ipilimumab har vist god effekt hos en andel av pasientene. Alvorlige immunrelaterte inflammatoriske fenomener kan oppstå, slik som diaré/kolitt, utmattelse, kløe, utslett/dermatitt, kvalme, feber, nedsatt appetitt, ALT/AST-økning og hypotyreoidisme, men også myokarditt, encefalitt, hypofysitt og en rekke sjeldent forekommende betennelsesreaksjoner. Behandlingen skal oppstartes og følges av leger med erfaring, og det er særs viktig å komme raskt i gang med immundempende terapi som høydoserte steroider (ofte prednisolon/metylprednisolon 1-2 mg/kg) ved bivirkninger.

Ca. 50 % av alle melanomer har mutasjon i BRAF-genet (såkalt V600-mutasjon), og ved inoperabelt eller metastaserende melanom med påvist BRAF-mutasjon og som progredierer under eller etter immunterapi vil aktuell behandling være kombinasjonsbehandling med BRAF- (enkorafenib, vemurafenib eller dabrafenib) og

MEK-hemmere (trametinib, kobimetinib eller binimetinib). Bivirkninger inkluderer feber, frysninger, utslett, lysømfintlighet, kvalme, diare, fatigue, atralgi, hånd-fot syndrom og alopeci.

Maligne melanomer er lite følsomme for konvensjonelle cytostatika, og slik behandling forsøkes nå kun unntaksvis. Historisk har dakarbazin og temozolomid vært brukt.

Det pågår en rekke studier med forskjellige medikamenter i ulike klasser og kombinasjoner, og mange melanom-pasienter kan være aktuelle for inklusjon i disse studiene.

Se [Legemiddelverkets hjemmesider](#).

Nasjonal faglig retningslinje

Helsedirektoratet. [Melanomer - handlingsprogram](#).

Metodevurdering

[Malignt melanom](#)

Legemiddelomtaler og preparater

[Dabrafenib \(L2.2.1.20\)](#)

[Enkorafenib \(L2.2.1.35\)](#)

[Kobimetinib \(L2.2.1.26\)](#)

[Binimetinib \(L2.2.1.38\)](#)

[Dakarbazin \(L2.1.1.9\)](#)

[Ipilimumab \(L2.3.6.1\)](#)

[Lomustin \(L2.1.1.8\)](#)

[Pembrolizumab \(L2.3.7.3\)](#)

[Temozolomid \(L2.1.1.10\)](#)

Vemurafenib

Trametinib

Legemiddeløkonomi

Se G18 Legemiddeløkonomi [Legemiddeløkonomi – pasientens venn eller fiende \(G18\)](#) og Praktisk legemiddeløkonomi, ipilimumab ved føflekkreft [Legemiddeløkonomi – pasientens venn eller fiende 5. Praktisk legemiddeløkonomi – noen eksempler \(G18.5\)](#).

T2.2.9. Sarkomer

Revidert: 14.03.2022

Sist endret: 19.05.2022

Publisert: 07.06.2022

Generelt

Sarkomer er relativt sjeldne svulster som oppstår i mesenkymalt vev. Pasienter med mistenkt sarkom henvises til regionsykehus og vurderes av tverrfaglig team. Man skiller mellom bensarkomer og bløtvevssarkomer.

Behandling

- Beinsarkomer (osteosarkomer)*: Behandling av beinsarkomer innledes med neoadjuvant kjemoterapi før kirurgi og avsluttes med konsoliderende kjemoterapi. Preoperativ kjemoterapi modererer tumor slik at ekstremitetsbevarende kirurgi fasiliteres. En tilleggsgevinst er at effekten av kjemoterapi kan evalueres ved histologisk undersøkelse av operasjonspreparatet. Legemidler som har dokumentert effekt på beinsarkom er metotreksat (høydose), ifosfamid, cisplatin, doksorubicin. Moderne multimodal behandling med kirurgi og kjemoterapi helbreder omkring 70 % av pasientene med ikke-metastatisk beinsarkom, og over 80% med ekstremitetslokalisert sykdom blir operert uten amputasjon.
- Bløtvevssarkomer* behandles kirurgisk. Kjemoterapi er standard primærbehandling ved enkelte undergrupper og brukes adjuvant om pasienten tilhører en høyrisikogruppe. Dette gjelder spesielt pasienter med lokalisert Ewing sarkom som får neoadjuvant kjemoterapi i form av alternerende VDC (vinkristin,

doksorubicin, cyklofosamid) og IE (ifosamid, etoposid) kurer gitt hver 14.dag, totalt 5 kurer. Ved god histologisk respons (<10 % viable tumorceller) anbefales konsoliderende kjemoterapi med alternerende 3 IE og 2 VC kurer. Ved dårlig histologisk respons (10 % viable tumorceller) intensiveres behandlingen med VAI (vinkristin, doxorubicin, ifosamid) mobiliseringskur for å høste stamceller etterfulgt høydosebehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS) i form av høydose BuM (busulfan og melfalan) kur. Femårs overlevelse for lokalisert Ewing sarkom er i dag 60%. Palliativ kjemoterapi gir remisjoner hos 30–40 % av relativt kort varighet. Aktuelle legemidler er bl.a. doksorubicin og ifosamid.

- c) *Gastrointestinale stromale tumores (GIST)*, en undergruppe av bløtvevssarkomene, har aktiverende mutasjoner i KIT og PDGFR tyrosinkinaseresptorer. Dette utgjør sårbare angrepspunkt for tyrosinkinasehemmere (TKI), som er meget virksomme ved GIST. Imatinib er førstevalg enten som adjuvant behandling til kirurgi ved lokalisert sykdom eller som monoterapi ved inoperabel og/eller metastatisk GIST. Pasienter med lokalisert sykdom og høy residivrisiko skal ha tre års adjuvant behandling med imatinib. Pasienter med avansert sykdom kan oppnå sykdomskontroll med imatinib gjennom lengre tid. Cirka 60 % får objektiv respons, og mer enn 50% lever etter 5 års bruk av imatinib. De pasientene som ikke har effekt av imatinib kan vurderes for andre tyrosinkinaseinhibitorer. Mutasjonsanalyse kreves før behandling med tyrosinkinasehemmere, fordi type mutasjon kan predikere i hvilken grad behandlingen vil være virksom.

Legemiddelsamarbeid LIS har forhandlet priser for enkelte kreftlegemidler.

Legemiddelomtaler og preparater

[Cisplatin \(L2.1.5.1\)](#)

[Doksorubicin \(L2.1.4.1\)](#)

[Ifosamid \(L2.1.1.3\)](#)

[Imatinib \(L2.2.1.2\)](#)

[Metotreksat \(L2.1.2.1\)](#)

[Sunitinib \(L2.2.1.13\)](#)

Nettressurser

[Sarkomer](#) – handlingsprogram. Nasjonal faglig retningslinje Nasjonal faglig retningslinje.

T2.2.10. Leukemier

Revidert: 08.02.2024
Anne-Sophie von Krogh

Generelt

Leukemiene affiserer i første omgang beinmargens blodcelleproduksjon. De fleste pasientene vil derfor utvikle beinmargssvikt (anemi, blødningstendens, infeksjonstilbøyelighet) i større eller mindre grad. Det er stor variasjon i klinisk presentasjon ved debut fra tilfeldig oppdaget avvik i blodtellingene til dramatiske sykdomsbilder med blødninger, sepsis eller symptomer på leukostase. Mer sjelden kan leukemier debutere med skjelettsmerter eller tannkjøttthevelse.

Nedenfor omtales diagnostikk og behandling for hhv akutte leukemier, kroniske leukemier og myelodysplastiske syndromer.

T2.2.10.1. Akutte leukemier

Revidert: 08.02.2024

Kort oppsummering

De akutte leukemiene utvikler seg fra umodne forstadier til blodceller. De utvikles raskt, og er ubehandlet dødelig i løpet av få måneder. Diagnostikk og behandling av akutte leukemier er en spesialistoppgave.

Generelt

Akutt leukemi skyldes forandringer i tidlige forstadier til blodets celler i beinmargen som fører til ukontrollert cellevekst, manglende modning og hemmet produksjon av normale blodceller.

Symptomer

Akutt leukemi utvikler seg raskt og symptomer oppstår i løpet av få uker eller måneder. Vanligst er symptomer som skyldes benmargshemming (anemi, blødningstendens eller infeksjonstilbøyelighet). Symptomer som skyldes høyt sirkulerende antall umodne celler kan også forekomme (tungpust, påvirkning på sentralnervesystemet). Symptomer relatert til infiltrasjon av umodne blodceller i benmargen (smerter), tannkjøtt (tannkjøttthevelse og blødning) eller andre organer forekommer også.

Diagnostikk

Diagnostikk av akutte leukemier er en spesialistoppgave. Beinmargsprøve (tatt fra brystben eller hofteknammen) er nødvendig. For å stille en presis diagnose med tanke på undergruppe og prognose kreves et tett samarbeid mellom hematolog og spesiallaboratorier for flowcytometrisk, molekylærpatologisk og cytogenetiske undersøkelser av blod og beinmarg

Differensialdiagnoser

Aplastisk anemi, myelodysplastisk syndrom og andre neoplastiske sykdommer i benmarg.

Behandling

Målet for behandlingen, helbredelse, livsforlengelse eller palliasjon, avhenger av pasientens alder, type leukemi med prognostisk undergruppe og pasientens generelle helsetilstand. Helbredelse av akutt leukemi kan bare oppnås hvis pasienten kan bringes i komplett remisjon. For dette benyttes intensiv kombinasjonskjemoterapi. Det er realistisk å oppnå remisjon hos pasienter opp til 70–75 år hvis de ikke har alvorlig komorbiditet. Behandling etter oppnådd remisjon tar sikte på å beholde pasienten i remisjon vha cytostatikakurer eller stamcelletransplantasjon. Doseintensitet og varighet av slik behandling vil være avhengig av den spesifikke leukemiform samt pasientens alder og generelle helsetilstand.

Intensiv cytostatisk behandling av akutt leukemi er krevende, gir betydelige bivirkninger og kan gi alvorlige komplikasjoner. Behandlingen må startes og ledes av erfarne hematologer eller pediatere med spesialkompetanse i hematonekologi, vanligvis på universitetsykehusnivå.

- ?!) **Akutt lymfatisk leukemi (ALL).** Sykdommen utgår fra rasktvoksende, umodne lymfatiske celler. Sykdommen er sjelden og behandlingen skal derfor styres fra universitetssykehus. Behandlingen for barn med ALL følger protokoller som benytter kombinasjonskjemoterapi, glukokortikosteroider og evt antistoffer. Behandling som retter seg mot å forebygge sykdom i sentralnervesystemet, høydosert metotreksat og intratekal cytostatika, utgjør en viktig del. Behandlingen strekker seg over 2-2,5 år. Allogen stamcelletransplantasjon (se T2.1.4 og OUS) er aktuelt for visse undergrupper. Bispesifikt antistoff eller annen T-celle rettet immunterapi som CAR-T er aktuelt for visse undergrupper av pasienter med utfilfredsstillende respons på standard kjemoterapi. Behandlingen for yngre voksne følger dosetilpassete protokoller som ligner protokollene for barn. For eldre pasienter som har høy risiko for behandlingsrelatert død er siktemålet med behandlingen oftest livsforlengelse. Undergrupper av ALL som Burkitt leukemi og Philadelphia-kromosom positiv ALL følger egne protokoller. Ved Philadelphia-kromosom positiv ALL benyttes tillegg av tyrosinkinasehemmer.
- ?!) **Akutt myelogen leukemi (AML).** Sykdommen utgår fra umodne myeloide celler. Sykdommen er vanligst hos eldre, og halvparten vil være >70 år ved diagnose. Behandling hvor siktemålet er å oppnå og vedlikeholde en komplett remisjon består av kraftige cytostatikakurer, kombinasjon av cytarabin og et antracyclin. Behandlingen er svært benmargstoksisk. Behandlingen har høyere intensitet, men kortere varighet enn behandlingen ved ALL, ca 6 mnd. Mer enn halvparten av pasientene får før eller senere tilbakefall av sykdommen. Kombinasjoner med målrettede mutasjons- og signalveishemmere sammen med cytostatika er under klinisk utprøving. Allogen stamcelletransplantasjon er aktuelt for undergrupper med særlig høy risiko for tilbakefall. For pasienter med behandlingssiktemål livsforlengelse, eller til pasienter som ikke vil tåle intensiv cytostatikaterapi, er det aktuelt å gi kombinasjonsbehandling med hypometylerende agens og venetoklaks, hypometylerende agens alene eller lavdosert cytostatika. For pasienter der siktemålet med behandlingen er palliasjon er det aktuelt å gi støttebehandling med transfusjoner og ev. infeksjonsbehandling. Akutt promyelocytiske leukemi (APL) er en undergruppe av AML kjennetegnet ved disseminert intravaskulær koagulasjon og særlig høy blødningsrisiko initialt. Etter akutfasen har APL en god prognose. Behandlingen er all-trans retinsyre kombinert med arsenetrioksid eller cytostatika.

Kontroll og oppfølging

Hematolog (oftest på universitetssykehus) utreder og initierer behandlingen ved akutte leukemier. Hematolog er også ansvarlig for å utarbeide en plan for oppfølging etter endt behandling.

Epidemiologi

Omtrent 160 personer i Norge får årlig diagnosen akutt myelogen leukemi. Median alder ved diagnose er 69 år. Akutt lymfatisk leukemi er langt sjeldnere hos voksne, men den hyppigste leukemiformen hos barn. Totalt får cirka 70 personer årlig diagnosen.

Komplikasjoner

Infeksjons- og blødningskomplikasjoner forekommer hyppig før diagnose og under behandlingen. Tumorlyse kan forekomme spontant (før behandling) eller etter start av behandling. Andre komplikasjoner kan være organpåvirkninger på slimhinner (mukositt), lever, bukspyttkjertel (pankreatitt), nyrer, nerver (polynevropati), muskulatur (myopati) og koagulasjon (trombose).

Prognose

Ubehandlet er akutt leukemi dødelig innen få uker eller måneder. Prognosen ved behandling varierer stort med alder og hvilke genetiske forandringer som foreligger i leukemicellene. Best overlevelse har akutt lymfatisk leukemi i aldersgruppen 1-12 år der nesten 90% blir kurert. For øvrig henvises det til spesiallitteratur.

Pasientinformasjon

Se avsnitt om leukemi ([voksne](#)) ([barn](#)) på helsenorge.no.

Fertilitet

Den mest intensive behandlingen av akutt leukemi kan føre til redusert fertilitet etter endt behandling. For menn tilstrebtes nedfrysning av sæd før oppstart behandling

Aktuelle nettressurser

?! Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer. Helsedirektoratet. Sist faglig oppdatert [21.12.2023](#).

Legemiddelomtaler og preparater

[Cytarabin \(L2.1.2.8\)](#)

L3.7.1 Glukokortikoider for systemisk effekt og lokal injeksjon

[Metotreksat \(L2.1.2.1\)](#)

L3.7.1.3 Prednisolon/Prednison

[Rituximab \(L2.3.3.3\)](#)

[Syklofosamid \(L2.1.1.2\)](#)

[Daunorubicin \(L2.1.4.3\)](#)

Idarubicin [SPC](#)

Arsentrioksyd [SPC](#)

[Tretinoin \(L2.1.7.4\)](#)

L2.3.3.6 Blinatumomab

L2.2.2.7 Venetoklaks

L2.2.1.31 Midostaurin

L2.2.1.32 Gilteritinib

L2.3.4.2 Gemtuzumab

L2.1.2.16 Azacitidin

T2.2.10.2. Kroniske leukemier

Revidert: 08.02.2024

Generelt

Disse deles i kronisk myelogen leukemi (KML) og kronisk lymfatisk leukemi (KLL). KML utgår fra en blodstamcelle og er kjennetegnet ved en økning av nøytrofile granulocytter og disses forstadier i blod og beinmarg. KLL utgår fra lymfocytter og er karakterisert ved økning av modne, lymfoide celler i blod, beinmarg eller lymfoide organ. Behandlingen av KML og KLL er svært ulik og omtales separat under.

Symptomer

Kronisk myelogen leukemi kan gi anemisymptomer eller symptomer fra en forstørret milt. Kronisk lymfatisk leukemi kan gi symptomer relatert til beinmargssvikt, symptomer fra forstørrede lymfeknuter eller milt eller B-symptomer (feber, nattesvette, vektapp). Ikke sjelden stilles diagnosen KML eller KLL etter tilfeldig funn av forhøyete leukocytter i blod.

Diagnostikk

Sentralt i diagnosen av KML er påvisning av fusjonsgenet BCRABL. Det kan gjøres i blod. Beinmargsprøve behøves for å vurdere andel umodne celler i beinmargen og for cytogenetisk undersøkelse ved diagnose.

Beinmargsprøve er ikke nødvendig for å stille diagnosen kronisk lymfatisk leukemi. Flowcytmetrisk undersøkelse av blod brukes til å undersøke om det foreligger klonale B-lymfocytter.

For begge diagnoser er klinisk undersøkelse nødvendig for å risikostratifisere.

Behandling

- Kronisk myelogen leukemi** er naturlig progressiv og derfor oftest behandlingstrengende når sykdommen diagnostiseres. Målet med behandlingen er å hindre utvikling av sykdommen og opprettholde god livskvalitet hos pasienten. Primærbehandling hos de fleste vil være tyrosin kinasehemmer. Imatinib, nilotinib eller dasatinib er førstevalget. Ved utilfredsstillende respons, svikt på førstelinjebehandling eller bivirkninger kan annen tyrosinkinasehemmer benyttes, inkludert bosutinib eller ponatinib på særlige indikasjoner. Pasienter som debuterer i en framskredet fase av sykdommen (blastkrise) behandles med intensiv cytostatikakur kombinert med tyrosinkinasehemmer, etterfulgt av allogen stamcelletransplantasjon. Andre legemidler med effekt mot KML-celler er hydroxyurea, interferon og busulfan.
Behandling med tyrosinkinasehemmere må følges opp med systematisk evaluering av responsen ved hjelp av blodtelling, kvantitativ måling av bcr-abl-transkripter med PCR-metodikk og cytogenetisk undersøkelse av beinmargsceller. Behandlingen bør igangsettes og styres i nært samarbeid med hematologisk avdeling ved et universitetssykehus.
Det er uklart om tyrosinkinasehemmere i dag kan helbrede KML-pasienter, men noen pasienter som oppnår dype responser vil kunne ha lange behandlingsfrie intervall. Den eneste behandling som i dag kan kurere yngre pasienter med kronisk myelogen leukemi, er høydose kjemoterapi med allogen stamcelletransplantasjon.
- Kronisk lymfatisk leukemi** rammer nesten alltid personer over 40 år. Diagnostikk og vurdering av behandlingsindikasjon ved KLL er i dag en spesialistoppgave. Sykdommen er ofte ikke behandlingstrengende når diagnosen stilles. Ved plagsomme allmennsymptomer, uttalt lymfeknutesvulst, raskt progredierende lymfocytose eller symptomer på beinmargssvikt (anemi, blødningstendens, infeksjonstilbøyelighet) bør man overveie oppstart med medikamentell behandling. For yngre pasienter (<65 år) uten genforandringer som rammer funksjonen til TP53 anbefales kombinasjonsbehandling med purinanalogen fludarabin, syklofosamid og rituximab (antistoff mot CD20).
For eldre pasienter eller pasienter med betydelig tilleggssykkelighet anbefales rituximab kombinert med bendamustine eller klorambucil. For pasienter med genavvik som rammer funksjonen til TP53, uavhengig av alder, anbefales signalveishemmer.
Etter en behandlingsperiode på noen måneder blir pasienten ofte symptomfri. Etter legens anbefaling, avhengig av hvilken primærbehandling som ble gitt, kan behandlingen avsluttes. Ved ny, symptomgivende sykdom etter et lengre behandlingsfritt intervall vil det være aktuelt å enten gjenta primærbehandlingen eller velge et annet regime som består av kjemoterapi eller signalveishemmere med/uten monoklonalt antistoff.
Pasienter med KLL er utsatt for autoimmune cytopenier. Dette behandles med kortikosteroider. For yngre pasienter med et aggressivt sykdomsforløp eller spesielle kromosomavvik, kan allogen stamcelletransplantasjon være aktuelt.

Kontroll og oppfølging

Oppfølgingen skjer hos hematolog eller hos fastlege i nært samarbeid med spesialavdeling. Pasientene har ofte nedsatt infeksjonsforsvar. Begynnende symptomer eller tegn på infeksjon må tas alvorlig. Både bakterielle infeksjoner, soppinfeksjoner samt virusinfeksjoner (ikke sjelden herpes zoster) kan ha et alvorlig forløp.

Belastningen ved å leve med kronisk leukemi gjør støttetiltak viktig, og kreftkoordinator i kommunen kan bidra sammen med fastlegen.

Etiologi

KML skyldes en spesifikk genforandring med bytte av genmateriale mellom kromosom 9 og kromosom 22 (Philadelfiakromosom). Genforandringen er ervervet og ikke nedarvet. Årsaken er ukjent. For KLL er årsaken oftest ukjent, men det er økt risiko dersom sykdommen forekommer hos nær slektning.

Epidemiologi

Insidensen av KML er omtrent 1:100 000 per år og median alder ved diagnose er 60 år. Insidensen av KLL er omtrent 3-4: 100 000 per år, høyere for menn enn for kvinner. Median alder ved diagnose er omkring 72 år.

Differensialdiagnoser

For KML: Myeloproliferativ neoplasia som polycytæmia vera og myelofibrose. Kronisk inflammasjon.

For KLL: Non-Hodgkin og Hodgkins lymfom. For begge: akutt leukemi og andre tilstander med beinmargsinfiltrasjon.

Komplikasjoner

For KML: utvikling til akutt leukemi (blastfase). For KLL: infeksjonskomplikasjoner forekommer hyppig. Utvikling til aggressivt lymfom (Richters transformasjon) er sjelden.

Prognose

Prognose avhenger av risikoskår ved diagnose og behandlingsrespons (særlig KML). Ved lav risiko og/ eller optimal behandlingsrespons er forventet prognose på nivå med normalbefolkningens.

Pasientinformasjon

Se avsnitt om leukemi ([voksne](#)) på helsenorge.no.

Fertilitet

TKI som brukes til behandling av KML er teratogent og skal ikke brukes under graviditet og amming. Evt svangerskap bør planlegges i nært samarbeid med hematolog.

Aktuelle nettressurser

?! Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer. Helsedirektoratet. Sist faglig oppdatert [21.12.2023](#).

Legemiddelomtaler og preparater

[Alemtuzumab \(L6.6.1.1\)](#)

[Bendamustin \(L2.1.1.1\)](#)

[Busulfan \(L2.1.1.7\)](#)

[Dasatinib \(L2.2.1.1\)](#)

[Fludarabin \(L2.1.2.13\)](#)

...

...

[Ibrutinib \(L2.2.1.27\)](#)

[Idelalisib \(L2.2.2.5\)](#)

[Imatinib \(L2.2.1.2\)](#)

...

[Klorambucil \(L2.1.1.4\)](#)

[Nilotinib \(L2.2.1.3\)](#)

[Pegaspergase \(L2.1.7.13\)](#)

[Ponatinib \(L2.2.1.5\)](#)

...

[Rituximab \(L2.3.3.3\)](#)

[Signalhemmere \(L2.2\)](#)

[Syklofosamid \(L2.1.1.2\)](#)

[Tretinoin \(L2.1.7.4\)](#)

[Venetoklaks \(L2.2.2.7\)](#)

T2.2.10.3. Myelodysplastiske syndromer

Revidert: 08.02.2024

Anne-Sophie von Krogh og Anders Astrup Dahm

Kort oppsummering

Myelodysplastiske syndromer (MDS) er en gruppe klonale benmargssykdommer karakterisert av cytopenier, dysplasi i en eller flere av de myelogene cellelinjene, ervervede genetiske avvik og økt risiko for å utvikle akutt myelogen leukemi, se T2.2.10.1 Akutte leukemier. MDS rammer oftest eldre mennesker og prognosen er veldig varierende.

Generelt

MDS skyldes genetiske avvik som oppstår i benmargscellene som er forstadier til blodets celler. De genetiske avvikene forstyrrer modningen av cellene som gjør at de får dysplastisk utseende og det gir cytopenier i en eller flere av cellerekken i perifert blod, dvs. anemi, trombocytopeni og/eller nøytropeni. MDS er vanligere hos eldre. Hos eldre pasienter med makrocytær anemi der man har utelukket mangel av vitamin B12 eller folat bør man tenke på MDS.

Symptomer

MDS oppdages ofte tilfeldig ved en blodprøve som viser cytopeni og der utredningen videre konkluderer med MDS. MDS gir oftest ikke symptomer om ikke trombocytopenien blir så alvorlig at det gir blødninger, nøytropenien blir så alvorlig at det gir infeksjoner eller anemien blir så alvorlig at man får anemi-symptomer. I senere stadier av MDS kan noen pasienter få inflammatoriske reaksjoner som f.eks. feber av ukjent årsak.

Diagnostikk

MDS diagnostiseres ved mikroskopi av blod og benmarg, væskestrømscytometri av benmarg, samt benmargsbiopti og undersøkelser av genetiske avvik i benmargscellene. Det er også viktig samtidig å utelukke differensialdiagnoser som f.eks. vitamin B12- mangel.

Behandling

Behandlingen av MDS avhenger av sykdommens alvorlighetsgrad. Målet for behandlingen kan være symptomlindrende, støttende eller livsforlengende. Allogen stamcelletransplantasjon, se T2.1.6 [Allogen stamcelletransplantasjon](#), er den eneste behandlingen som gir mulighet for kurasjon og kan vurderes til ellers friske pasienter med høy risiko for transformasjon til akutt leukemi. Mange pasienter med MDS kan observeres ubehandlet. Pasienter med alvorlig MDS som ikke er kandidater for allogen stamcelletransplantasjon vil ofte få behandling med de hypometylerende medikamentene azacitidin eller decitabin, som er milde former for kjemoterapi. Enkelte undergrupper av MDS kan ha god nytte av det alkylende medikamentet melfalan eller av det immunmodulerende medikamentet lenalidomid. Noen pasienter vil få immunosuppressiv behandling med ciklosporin eller anti-thymocyt globulin (se rATG ev. eATG). Luspatercept er et nytt medikament som hjelper mot anemi hos pasienter med MDS ringsideroblast anemi. Andre pasienter kan ha god nytte av rekombinant human granulocyt kolonistimulerende faktor (G-CSF) og/eller erythropoietin-analoger. Noen pasienter ender opp med kun å få blodtransfusjoner, de kan da samtidig få jern-chelaterende behandling for å unngå hemosiderose.

Kontroll og oppfølging

Hematolog utreder og stiller diagnosen myelodysplastisk syndrom, foretar en risikovurdering og gir anbefaling vedrørende behandling. Oppfølging videre avhengig av risiko og behandlingsmål blir ofte et samarbeid mellom fastlege og hematolog.

Epidemiologi

Insidensen er for alle aldersgrupper ca. 4–5/100.000/år mens den for pasienter > 70 år er minst 20/100.000/år. Median alder ved diagnose er 73 år.

Differensialdiagnoser

- ?! Aplastisk anemi (T4.1.3.3 ...).
- ?! Vitamin B12- og/eller folatmangel (T4.1.2 ...).
- ?! Akutt myelogen leukemi (T2.2.10.1 ... + Hdir).
- ?! Kronisk myelomonocytteukemi (KMML - Hdir)

Komplikasjoner

Den viktigste komplikasjonen er at hos noen pasienter kan MDS utvikle seg til akutt myelogen leukemi. Andre vanligere komplikasjoner er jernoppbygning grunnet multiple erytrocytt-transfusjoner. Pasienter med nøytropeni kan få alvorlige infeksjoner. Pasienter med trombocytopeni kan få alvorlige blødninger.

Prognose

MDS er en sekk med forskjellige sykdommer der prognosen er avhengig av de cytogenetiske forandringene i MDS-klonen, antall umodne celler (blaster) i benmargen, og hvor alvorlig cytopeniene er. Disse faktorene inngår i prognose-skåren **IPSS-R**. Overlevelsen er ekstremt varierende og varierer fra normal overlevelse til under et års overlevelse.

Aktuelle nettressurser

- ?! Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer. Helsedirektoratet. Sist faglig oppdatert **21.12.2023**. Se kapittel 12 MDS.
- ?! Nordic MDS Study Group (nmds.org)

Legemiddelomtaler og preparater

Azacitidin

Melfalan

Lenalidomid

Luspatercept [SPC](#).

Deferoksaminmesilat [SPC](#).

Deferasiroks [SPC](#).

Deferipron [SPC](#).

Granulocyt kolonistimulerende faktor (G-CSF), Hematopoetiske vekstfaktorer

EPO

Filgrastim, lipefilgrastim, pegfilgrastim

T2.2.11. Maligne lymfomer

Publisert: 29.08.2022

Generelt

Maligne lymfomer deles i to hovedgrupper:

- ?! [Hodgkins lymfom](#) eller lymfogranulomatose
- ?! [Non-Hodgkin lymfomer](#), indolente (lavgradig maligne) eller aggressive.

Alle former for lymfom utredes og behandles i regi av regionsykehusene. Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet, har landsfunksjon når det gjelder behandling av posttransplantasjonslymfomer (PTLD).

Behandling

Sykehusinnkjøp HF har inngått LIS-avtale for behandling av blod- og lymfekreft.

Moderne behandling av malignt lymfom hviler på tre hovedpilarer: konvensjonell kjemoterapi, immunterapi og stråleterapi. I alminnelighet er lymfomer både kjemofølsomme og strålefølsomme. Valg av behandling avgjøres av histologi, sykdomsutbredelse og risikofaktorer. Behandlingen er for det meste kurativ, og høyest kurasjonsrate finner vi i de yngre aldersgruppene. For Hodgkin lymfom er fem års residivfri overlevelse 98.6% for aldersgruppen 18-39 år, 94.7% for aldersgruppen 40-59 år og 71.4% for pasienter 60-90 år, mens tilsvarende tall for non-Hodgkin lymfom er 82.2% for pasienter 18-64 år, 71.7% for pasienter 65-79 år og 51.0% for pasienter 80-90 år (Årsrapport 2020 Nasjonalt kvalitetsregister for lymfoide maligniteter. Oslo: Kreftregisteret, 2021. ISBN: 978-82-473-0096-1). Indolente lymfomer har et kronisk forløp med behov for symptomlindrende behandling i perioder. Ved lokalisert sykdom av indolent lymfom kan stråleterapi benyttes alene med kurativ målsetning. All lymfombehandling er individuelt tilpasset i henhold til nasjonale retningslinjer, og tilrettelegges av onkolog.

Det vanligste behandlingsregimet ved Hodgkin lymfom er en kombinasjon av doksorubicin, bleomycin, vinblastin og dakarbazin (ABVD), 6 kurer ved utbredt sykdom og 2-4 kurer ved begrenset sykdom supplert med strålebehandling. Behandlingen er lite gonadotoksisk. Aggressive non-Hodgkin lymfomer behandles vanligvis med en kombinasjon av syklofosamid, doksorubicin, vinkristin og prednisolon (CHOP) hver 2.-3. uke. B-cellelymfomer uttrykker et B-celleantigen, CD20, på celle-overflaten. Derfor behandles disse i tillegg med et anti-CD20 antistoff (rituximab, obinutuzumab).

Lavgradige non-Hodgkin lymfomer er oftest CD20-positive follikelsenterlymfomer og behandles gjerne med rituximab monoterapi ukentlig til 4 eller 8 kurer. Et alternativ til eldre pasienter er peroral behandling med klorambucil og prednisolon.

Stamcelletransplantasjon er godt etablert i behandlingen av refraktær eller residiverende lymfom. I første rekke benyttes høydosebehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS), særlig ved residiv av høygradig non-Hodgkin lymfom og Hodgkin lymfom, samt i første remisjon av mantelcellelymfom, visse T-celle lymfomer og lymfoblastlymfom. Eldre pasienter med diffust storcellet B-cellelymfom som ikke er aktuelle for HMAS, kan behandles med polatuzumabvedotin som er et antistoff-legemiddelkonjugat bestående av monometyl auristatin E (MMAE) kovalent bundet til anti CD79b antistoff, kombinert med bendamustin og rituximab (Pola-BR). Konjugatet binder seg med høy affinitet til B-cellereseptoren og frigjør mitosehemmeren MMAE inne i B-cellene.

Ved residiv etter HMAS vil det for noen utvalgte pasienter være aktuelt med allogene stamcelletransplantasjon som utnytter den immunologiske effekten av hematopoietiske stamceller (GVL = «graft versus lymphoma») fra en beslektet eller ubeslektet donor etter vevstypetforlik. Dette gjelder fortrinnsvis pasienter med indolent sykdom som kan søkes til Nasjonal gruppe for stamcelletransplantasjon.

Se også L2.3.7.2 Pembrolizumab [Pembrolizumab \(L2.3.7.3\)](#).

Kontroll og oppfølging

Oppfølgingen skjer ved en onkologisk poliklinikk de første årene etter behandling. Populasjonen av langtidsoverlevende etter behandling for Hodgkins lymfom og non-Hodgkin lymfom er stadig økende, slik at primærhelsetjenesten må overta den langsiktige oppfølgingen av disse pasientene. Økt risiko for hjerte- og karsykdom, metabolsk syndrom og hormonelle forstyrrelser (kjønns hormoner og stoffskifte hormoner) er aktuelle senvirkninger som kan kreve tidlig intervensjon, sekundærprofylakse eller aktiv behandling.

Nettressurser

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med maligne lymfomer. [Helsedirektoratet 10.12.2021](#).

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft hos barn. [Helsedirektoratet 26.05.2020](#).

Kilder

Hodgkins lymfom - PET i evaluering av terapierespons [Hodgkins lymfom](#)

Legemiddelomtaler og preparater

[Bleomycin \(L2.1.4.8\)](#)

Dakarbazin (L2.1.1.9)

Doksorubicin (L2.1.4.1)

...

Klorambucil (L2.1.1.4)

...

Monoklonale antistoffer mot PD-1 og PD-L1 (L2.3.7)

Rituximab (L2.3.3.3)

Syklofosamid (L2.1.1.2)

Vinblastin (L2.1.3.1)

Vinkristin (L2.1.3.3)

T2.2.12. Plasmacellesykdom

Revidert: 08.02.2024
Anne-Sophie von Krogh

T2.2.12.1. Myelomatose

Revidert: 08.02.2024
Sist endret: 23.07.2024

Generelt

Myelomatose, alias multippelt myelom, benmargskreft, myelom ev. plasmacellemyelom, er en kreftsykdom som kjennetegnes ved ukontrollert deling av plasmaceller i benmargen. Plasmacellene påvirker produksjonen av røde blodceller og øker bennedbrytningen i skjelettet. Nyresvikt, som følge av avleiring av lette immunglobulinkjeder fra plasmacellene, er også et vanlig presentasjonsfunn ved myelomatose. Myelomatose rammer hyppigst de over 65 år.

Diagnostikk

Diagnosen stilles på bakgrunn av funn av en monoklonal immunglobulinkomponent (M-komponent) i serum og plasmacelleøkning (> 10%) i benmargen. Vanligste presentasjon av sykdommen er skjelettsmerter, anemi, nyresvikt og/eller hyperkalsemi (CRAB symptomene). I alvorlige tilfeller kan sykdommen debutere med symptomer på ryggmargskompresjon. Om lag 1/3 av pasientene har nyresvikt som i uttalte tilfeller kan føre til behov for dialyse. Sykdommen kan per i dag ikke kureres, men nye legemidler og behandlingsmuligheter de seneste årene har forbedret overlevelsen betydelig. Fem-års median overlevelse samlet er på litt over 60% (2021). Beslektete sykdommer med egen ICD-kode og overlappende behandling er plasmacelleleukemi og solitært plasmacytom.

Myelomatose inndeles i ulike stadier, se Nasjonal faglig retningslinje Myelomatose, [Stadieinndeling og prognose](#), sist faglig oppdatert 21.12.2023, samt Aktuelle nettressurser nedenfor.

MGUS: Tilstedeværelse av kun en monoklonal immunglobulinkomponent i serum (<30 g/l) og/ eller urin (<500mg/24t) i fravær av andre symptomer, anses i dag å være et forstadium til myelomatose. Denne tilstanden, som betegnes MGUS (monoklonal gammopati av usikker signifikans), krever ikke behandling, men bør kontrolleres jevnlig, f.eks. av primærlege. Asymptomatisk eller ulmende myelomatose oppfyller kriteriene for diagnosen myelomatose, men ingen kriterier for behandlingstrengende sykdom, og kan følges uten behandling (av hematolog). Behandlingskrevende myelomatose er en spesialistoppgave og skjer i nært samarbeid med universitetssykehus.

Behandling

Pasienter med myelomrelaterte symptomer bør vurderes for behandling med kjemoterapi. Dagens behandling har god symptomatisk og tumorreduserende effekt, og forlenger levetiden hos de fleste. Kjemoterapien ved myelomatose bør startes og styres av hematolog med relevant erfaring. Se nasjonalt handlingsprogram for maligne blodsykdommer for detaljer og oppdaterte behandlingsregimer.

Hos pasienter *under 70 - 75 år* er høydose melfalan etterfulgt av autolog stamcelletransplantasjon (HMAS) (se T2.1.4 og [Kreflex](#)) etablert primærbehandling. Før høydose melfalan gis vanligvis tre til fire induksjonskurer,

som regel med lenalidomid, deksametason og bortezomib, samt syklofosfamid før mobilisering og høsting av stamceller. Gis to høydosebehandlinger etter hverandre i ett behandlingsløp kalles det tandem HMAS.

For pasienter *over 70 - 75 år* gis ikke høydosebehandling, men kombinasjonsbehandling av kortikosteroid, kjemoterapi med melfalan, proteasonhemmer eller immunmodulatoriske midler og/ eller monoklonalt antistoff mot CD38. Se nasjonal faglig behandlingsretningslinje for anbefalte kombinasjonsregimer.

Ved sykdomsprogresjon kan man gjenta behandlingen med høydose melfalan hvis det har gått over ett år siden avsluttet behandling, pasienten anses å tåle det, og det ble høstet nok stamceller i utgangspunktet. Ved senere residiv vil det være aktuelt å behandle med kombinasjonsbehandling med midler fra gruppene proteasonhemmer (bortezomib, kafilzomib, iksazomib), immunmodulatoriske midler (lenalidomid, talidomid, pomalidomid) og/ eller monoklonalt antistoff mot CD38 (daratumumab, isatuzimab), alle i kombinasjon med kortikosteroid (oftest deksametason). Melfalan, syklofosfamid og bendamustin er også aktuelle legemidler ved senere residiv. Det anbefales i dag at pasientene får acetylsalisylsyre, alternativt warfarin eller lavmolekylært heparin, som tromboseprofylakse dersom de behandles med talidomid, pomalidomid eller lenalidomid.

Allogen stamcelletransplantasjon er ikke et rutinetilbud og tilbys kun til yngre pasienter etter nærmere vurdering. Strålebehandling må vurderes ved smertefulle skjelettmanifestasjoner, truende tverrsnittslesjon av ryggmargen samt lokaliserte tumores (plasmacytom). Symptomgivende hyperkalsemi krever akutt innsettende tiltak for å redusere plasmanivået av kalsium (se Hyperkalsemi (T23.3.10)). Bisfosfonater eller hemmer av **RANKL** brukes ved myelomatoserelatert skjelettsykdom. Pasientene har ofte nedsatt infeksjonsforsvar og begynnende symptomer eller tegn på infeksjon må tas alvorlig. Gammaglobulinsubstitusjon kan bli aktuelt.

Bispesifikke antistoffer og behandling med manipulerede T-celler (CAR-T) er under klinisk utprøving ved myelomatose og til vurdering i nye metoder.

Kontroll og oppfølging

Oppfølgingen bør skje ved spesialavdeling eller i nært samarbeid med hematolog. Pasientene har ofte nedsatt infeksjonsforsvar og begynnende symptomer eller tegn på infeksjon må tas alvorlig. Mange av medisinene kan gi til dels plagsomme bivirkninger, bl.a. nevropatier.

For støttetiltak i kommunal regi er kreftkoordinator og fastlege viktige aktører.

Aktuelle nettressurser

- ?! Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer. Helsedirektoratet. Sist faglig oppdatert [21.12.2023](#).
- ?! International myeloma foundation. International Staging System (ISS) and Revised ISS (**R-ISS**) for multiple myeloma.
- ?! UpToDate; Multiple myeloma: Staging and prognostic studies, sist oppdatert [25. sept. 2023](#).

Legemiddelomtaler og preparater

Bendamustin L2.1.1.1

Bortezomib (L2.2.2.2)

Daratumumab L2.3.4.3

Deksametason (L3.7.1.6)

Glukokortikoider for systemisk effekt og lokal injeksjon (L3.7.1)

Iksazomib L2.2.2.8

Karfilzomib L2.2.2.4

Lenalidomid (L2.1.7.8)

Melfalan (L2.1.1.5)

Prednisolon/Prednison (L3.7.1.3)

Pomalidomid L2.1.7.9

Syklofosfamid (L2.1.1.2)

Talidomid (L2.1.7.7)

Zoledronat (L17.7.2.4)

Denosumab (L17.2.4)

Panobinostat (SPC) L2.2..2.13

Selinexor (SPC)

Isatuksimabisatuximab (SPC)

Elranatamab (L2.3.8.3)

Teklistamab (SPC)

Talkvetamab (L2.3.8.2)

T2.2.12.2. AL-amyloidose

Revidert: 08.02.2024

Generelt

Amyloidose er en samlebetegnelse for sykdom som skyldes avleiring av feilfoldet protein i ett eller flere organer. Det finnes en rekke proteiner som kan avleire seg som amyloid, og tilstandene klassifiseres etter hvilket protein som har gitt opphavet til amyloidet, slik som serum amyloid A (SAA), transtyretin (TTR), Apolipoprotein A1 (AApoA1) med flere. For oversikt over amyloidnomenklatur og inndeling, se Buxbaum JN et al. Amyloid nomenclature 2022 DOI: [10.1080/13506129.2022.2147636](https://doi.org/10.1080/13506129.2022.2147636).

Ved systemisk AL-amyloidose er det monoklonale lette kjeder som er utgangspunktet for fibrilleproteinet som gir amyloidavleiring, og disse pasientene har en underliggende B-celle neoplas (plasmacellesykdom eller lymfom) som produserer de monoklonale lette kjedene. 5-10% av pasienter som har myelomatose har samtidig amyloidose. Organer som typisk rammes av amyloidavleiring er hjertemuskel, nyrer, nerver, tarm, lever, og eventuelt lunger. Symptomene varierer avhengig av hvilke organ som er affisert og inkluderer hjertesvikt (systolisk eller diastolisk), ortostatisme, perifer polyneuropati, proteinuri og nefrotisk syndrom, gastrointestinal blødning, malabsorpsjon, makroglossi og hepatomegali.

Leveutsiktene ved systemisk AL-amyloidose varierer stort og er avhengig av hvilke organ som er rammet. Spesielt vil graden av hjerteaffeksjon kunne spille en rolle for prognosen, samt responsen på behandling og en rekke øvrige faktorer i den enkeltes sykdom.

Behandling

Behandlingen retter seg mot å redusere produksjonen av det amyloide proteinet. Ved systemisk AL-amyloidose gis derfor behandling rettet mot plasmacelle- eller B-celleklonen. Mange av de samme legemidlene som brukes ved myelomatose er aktuelle, men behandlingen tåles ofte dårligere og spesiell forsiktighet må utvises ved hjerteaffeksjon. Høydose melfalan etterfulgt av autolog stamcelletransplantasjon er aktuelt for et mindretall av pasientene som er <70 år og har lite eller ingen hjerteaffeksjon. Stamcellehøsting skjer ved bruk av G-CSF alene. For pasienter som ikke er aktuelle for høydosebehandling med autolog stamcellestøtte gis kombinasjonsbehandling av bortezomib, dexametason og melfalan eller syklofosamid. Ved residiv gis enten rebehandling med samme midler som i førstelinje, monoterapi med daratumumab eller kombinasjon av deksametason og lenalidomid eller pomalidomid. Støttebehandling er viktig særlig ved hjerteamyloidose. Diuretika er viktig i så måte, mens betablokkere må unngås.

Kontroll og oppfølging

Oppfølgingen bør skje ved spesialavdeling eller i nært samarbeid med hematolog. Ved hjerteaffeksjon kreves nært samarbeid med kardiolog. Flere av legemidlene rettet mot B-celleklonen tåles dårlig ved amyloidose og det er økt risiko for hjertearytmi, væskeretensjon og trombose. I sykdommens slutfase er det viktig å involvere fastlege, kreftkoordinator og palliativ kompetanse

Aktuelle netressurser

- ?!) Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer. Helsedirektoratet. Sist faglig oppdatert [21.12.2023](https://doi.org/10.1080/13506129.2022.2147636).
- ?!) Joel N. Buxbaum, Angela Dispenzieri, David S. Eisenberg, Marcus Fändrich, Giampaolo Merlini, Maria J. M. Saraiva, Yoshiki Sekijima & Per Westermark (2022) Amyloid nomenclature 2022: update, novel proteins, and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) Nomenclature Committee, *Amyloid*, 29:4, 213-219, DOI: [10.1080/13506129.2022.2147636](https://doi.org/10.1080/13506129.2022.2147636)

Legemiddelomtaler og preparater

Bendamustin L2.1.1.1

Bortezomib (L2.2.2.2)

Daratumumab L2.3.4.3

Deksametason (L3.7.1.6)

Glukokortikoider for systemisk effekt og lokal injeksjon (L3.7.1)

Iksazomib L2.2.2.8

Karfilzomib L2.2.2.4

Lenalidomid (L2.1.7.8)

Melfalan (L2.1.1.5)

Prednisolon/Prednison (L3.7.1.3)

Pomalidomid L2.1.7.9

Syklofosamid (L2.1.1.2)

Talidomid (L2.1.7.7)

Zanubrutinib

T2.2.12.3. Waldenströms sykdom

Revidert: 08.02.2024

Generelt

Waldenströms sykdom (=Morbus Waldenström og Waldenströms makroglobulinemi) er et indolent lymfom, men klassifiseres også ofte under plasmacellesykdommene. Sykdommen er sjelden. For å stille diagnosen kreves funn av lymfoplasmacyttisk lymfom i benmargen (>10%) og en M-komponent av typen IgM (uansett konsentrasjon). Mutasjon i MYD88-genet finnes i tumorcellene hos 90-95% av pasientene. Diagnosen stilles ikke sjelden tilfeldig i forbindelse med utredning av forhøyet senkningsreaksjon. Symptomer kommer enten fra lymfominfiltrasjon i lymfatisk vev (inkludert benmargssvikt), B-symptomer, eller effekter av IgM M-komponenten. Det monoklonale IgM kan gi autoimmune fenomener (som f.eks. hemolyse) eller hyperviskositet i blodet som kan gi cerebrale symptomer, synsforstyrrelser eller blødningstendens. Hyperviskositet er sjelden ved IgM < 40 g/L.

Behandling

Asymptomatiske pasienter behandles ikke. Pasienter med symptomer behandles med kombinasjonsregimer som inkluderer rituximab, oftest kombinasjonen rituximab og bendamustine, kombinasjonen rituximab, syklofosamid, deksametason eller rituximab, bortezomib og deksametason. Ibrutinib har indikasjon 2. linje eller senere behandlinger, eller til pasienter som ikke kan få kjemo-immunterapi. Plasmaferese brukes ved symptomer på hyperviskositet, men effekten er kortvarig og kjemo-immunterapi i en av nevnte kombinasjoner startes samtidig.

Kontroll og oppfølging

Utredning og eventuell behandling skjer hos hematolog, onkolog eller indremedisiner med kompetanse i behandling av hematologiske maligniteter. Asymptomatiske pasienter kan følges av fastlegen, i samarbeid med hematolog/onkolog.

Metodevurdering

Ibrutinib (Imbruvica) – [Indikasjon III](#): Legemiddel (kapsel) til behandling ved Mb Waldenström. Ibrutinib (Imbruvica) - Indikasjon III (nyemetoder.no)

Aktuelle nettressurser

?! Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer. Helsedirektoratet. Sist faglig oppdatert [21.12.2023](#).

Legemiddelomtaler og preparater

[Bendamustin \(L2.1.1.1\)](#)

[Bortezomib \(L2.2.2.2\)](#)

...

[Ibrutinib \(L2.2.1.27\)](#)

[Rituximab \(L2.3.3.3\)](#)

[Syklofosamid \(L2.1.1.2\)](#)

L2.2.1.44 Zanubrutinib

T2.2.13. Kreft hos barn

Publisert: 29.08.2022

Generelt

Det er en rekke faktorer som skiller kreft hos barn fra kreft i voksen alder. De fleste barnesvulster utgår fra primitive, umodne celletyper og er ofte av føtal karakter. Man regner med at om lag 80 % av barnesvulstene (unntatt hjernesvulstene) har mikrometastaser ved diagnosetidspunktet. Det er hovedårsaken til at bruk av cytostatika i barnekreft har vært en stor medisinsk suksess.

Bruk av cytostatika, signalhemmere og immunterapi er fortsatt såpass utprøvende at aktuelle pasienter bør inkluderes i internasjonale studier som forsøker å avklare om adjuvant eller neoadjuvant behandling gir noen ekstrapgevinst til kirurgisk tumorreseksjon og hvor stor en slik tilleggsgevinst er.

Metodevurdering

[Intraarteriell kjemoterapi \(arteria ophthalmika\)](#): Ved behandling av retinoblastom

Nettressurser

[Nasjonalt handlingsprogram](#) med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft hos barn. Helsedirektoratet 26.05.20.

T2.2.13.1. Leukemier hos barn

Publisert: 29.08.2022

Omkring 30% av alle barn med kreft har leukemi, hvorav 80–85 % er akutt lymfatisk leukemi (ALL), 10–15 % er akutt myelogen leukemi (AML), og resten utgjøres av et fåtall sjeldne leukemityper. Behandling av leukemi hos barn skjer etter felles nordiske retningslinjer vedtatt av NOPHO (Nordisk forening for pediatrik hematologi og onkologi) som har utviklet behandlingsprotokoller siden 1981.

Akutt lymfatisk leukemi (ALL) behandles etter ALLTogether (A2G) protokollen som bygger på tidligere NOPHO protokoller. A2G stratifiserer pasientene til forskjellige behandlingløp etter risikoprofil. Hvis profilen tilsier standard eller intermediær risiko for tilbakefall, består behandlingen av en induksjonsfase, konsolideringsfaser, sen intensivering og en vedlikeholdsfasen. For pasienter med høy risikoprofil erstattes vedlikeholdsfasen med intensivert kjemoterapi og stamcelletransplantasjon. Behandlingen kontinueres i 2 år etter fullført induksjonsbehandling for alle risikogrupper unntatt transplanterte pasienter.

Induksjonsfasen består av deksametason, vinkristin, asparaginase, og intratekal kjemoterapi (metotreksat, cytarabin, prednisolon) som CNS profylakse. Pasienter med T-ALL får i tillegg daunorubicin. Responsvurdering gjøres både med hematologiske og molekylærbiologiske metoder. Over 95 % oppnår hematologisk remisjon etter induksjonsfasen. Også konsolideringsbehandlingen varierer etter risikogruppe. Første konsolideringsfase består av nedtrappende doser deksametason, 6-merkaptopurin, lavdose cytarabin og asparaginase, eventuelt også syklofosamid til høyrisiko pasienter. Andre konsolideringsfase består bl.a. av asparaginase og høydose-metotreksat, men antall kurer med høydose-metotreksat er vesentlig redusert i forhold til tidligere NOPHO protokoller. Vedlikeholdsbehandlingen består av og lavdosert metotreksat i tablett- eller miksturform og pulser med vinkristin/deksametason for alle unntatt de med standard risikoprofil. Total behandlingstid er nærmere 2,5 år. Prognosen er blitt vesentlig bedret de siste 30 årene, slik at de fleste barna i dag kan regne med å bli helt friske.

Pasienter med B-ALL opp til 25 års alder som er behandlingsrefraktære eller har tilbakefall etter transplantasjon, kan få CAR-T (se [CAR T \(L2.8\)](#)) celleterapi (besluttet av Beslutningsforum for nye metoder 17.12.18). Denne behandlingen går ut på genteknologisk reprogrammering av pasientens T-celler slik at de uttrykker kimære antigenresptorer (CAR) og angriper leukemiceller som bærer B-cellemarkøren CD19.

Akutt myelogen leukemi (AML) behandles nå i henhold til NOPHO-DBH-AML 2012-protokollen. Cytostatika-behandlingen er basert på en kombinasjon av antracykliner (mitoksantron, liposomalt daunorubicin), cytarabin og etoposid i induksjonsfasen (første 2 kurer), samt fem kurer høydose cytarabin i konsolideringsfasen. Kun de med ekstra ugunstige prognostiske faktorer og mangelfull respons på første induksjonskur skal allokere til stamcelletransplantasjon. NOPHO AML-93-protokollen viste en 7-årsoverlevelse på 64 %. Barn med Downs syndrom har betydelig økt sjans for å utvikle AML. Prognosen for denne gruppen er imidlertid veldig god, med langtidsoverlevelse på over 80 %. De behandles etter en egen, internasjonal protokoll. Akutt promyelocyt-leukemi er en sjelden undergruppe av AML som behandles med arsen-trioxyd (ATO) i tillegg til høydosert vitamin A (all-trans-retinoic acid, ATRA) og ikke konvensjonelle cytostatikakurer.

T2.2.13.2. Lymfomer hos barn

Publisert: 29.08.2022

Generelt

Maligne lymfomer utgjør ca. 10 % av krefttilfellene hos barn yngre enn 15 år. Ved Hodgkin lymfom er det ikke noe problem å oppnå over 90 % langtidsoverlevelse med de tidligere protokoller som har vært i bruk, oftest modifiserte protokoller for voksne. Nå benyttes en internasjonal protokoll for barn og yngre voksne med Hodgkins lymfom (EuroNet-PHL-C2), hvor man forsøker å redusere akutt og langtids toksisitet, og forsøker å redusere mengden av behandling for de grupper som tidligere har vært overbehandlet. Non-Hodgkin lymfom (NHL) er en heterogen gruppe. Nesten alle er av den høymaligne typen. De aller fleste lymfomene er sterkt følsomme for cytostatika. Etter internasjonal konsensus inneles behandlingen av barn med NHL inn i 3 terapeutiske hovedgrupper: lymfoblastisk lymfom, perifert B-NHL og anaplastisk stor-cellet lymfom (ALCL). Lymfoblastlymfomer behandles som akutt lymfatisk leukemi (ALL) med sekvensiell cytostatikabehandling over en lang periode (18–24 mnd). Ikke-lymfoblastiske lymfomer behandles med kortere kombinasjonskurer med høy doseintensitet. Ti års overlevelse for barn med NHL er 87–93 %.

T2.2.13.3. Svulster i sentralnervesystemet hos barn

Publisert: 29.08.2022
Sist endret: 17.10.2022

Behandling

Behandlingsvalg ved *hjernesvulster* er avhengig av type svulst og lokalisering av svulsten, og består av kirurgi, stråleterapi, kjemoterapi eller en kombinasjon av disse. Blant hjernesvulstene dominerer gliomene av forskjellig malignitetsgrad (mange lavgradige) og medulloblastom. Ved alle former er radikalkirurgisk fjerning av tumor førstevalg der dette er mulig. Kirurgi er ikke tilstrekkelig alene til å kurere medulloblastom. Adjuvant behandling er med cytostatika er et helt nødvendig supplement. Flere medikamenter blir benyttet, særlig syklofosamid, vinkristin, metotrexat, karboplatin, etoposid, cisplatin og lomustin i varierende kombinasjoner og intensitet etter alder og risikoprofil.

Ved *lavgradige gliomer* er kirurgi er ofte tilstrekkelig alene for å oppnå sykdomsfri overlevelse. Reseksjonsgrad har avgjørende betydning, og radikal reseksjon gir best prognose. Omkring 1/3 av pasientene vil ha behov for ikke-kirurgisk behandling. Kjemoterapi med vinkristin og karboplatin kan ha god effekt med stabil tumorreduksjon i tilfeller hvor kirurgi vanskelig lar seg gjennomføre uten for stor skade. Cytostatika gir imidlertid sjelden komplett remisjon. Mortaliteten er lav med femårs overlevelse rundt 95 %.

Ved *høygradige gliomer* er prognosen helt avhengig av om tumor lar seg fjerne radikalt med kirurgisk intervensjon. På grunn av tumors infiltrerende vekst kan det være vanskelig å oppnå frie reseksjonsrender. Derfor anbefales adjuvant behandling med stråling og temozolomid, eventuelt temozolomid kombinert med lomustin. I visse tilfeller har kombinasjonen vist seg å være mer effektiv enn temozolomid alene. Prognosen er dårligere enn for de andre hjernesvulstene med femårs overlevelse på 15-25 %.

Cytostatika benyttes også til små barn med maligne hjernesvulster for å vinne tid, og dermed utsette f.eks. strålebehandling så lenge som mulig. Strålebehandling mot hjernen av barn gir betydelige senskader, spesielt nedsettelse av kognitive ferdigheter. I tillegg er det funnet vedvarende forhøyet risiko for meningeom i 30 år etter kranial strålebehandling, se doi:[10.1001/jamaoncol.2022.4425](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.4425).

T2.2.13.4. Solide svulster utenfor sentralnervesystemet hos barn

Publisert: 29.08.2022

Germinalcellesvulster (ekstrakranielle) behandles med kombinasjonskjemoterapi i form av JEB-kurer (etoposid, karboplatin og bleomycin). Carboplatin foretrekkes fremfor cisplatin da carboplatin gir mindre skade på hørsel og nyrer enn cisplatin samtidig som effekten er like god ved germinalcellesvulster hos barn. JEB-kurer gis i kurativ hensikt, 4 kurer til pasienter i intermedier risikoprofil og 6 kurer ved høy risikoprofil. De med lave stadier kan ofte nøye seg med kirurgisk fjerning av tumor. Intrakranielle germinalcellesvulster er følsomme for både cytostatika og strålebehandling.

Prognosen ved *hepatoblastom* ble dramatisk bedre på 80-tallet etter at preoperativ kjemoterapi ble innført. Det viktigste medikamentet er cisplatin som er svært effektivt ved denne typen leverkreft. Ofte gis cisplatin i kombinasjon med doksorubicin. Preoperativ kjemoterapi, også kalt neoadjuvant kjemoterapi, vil i de fleste tilfeller medføre skrumpling av tumor, av og til så dramatisk at inoperable svulster gjøres tilgjengelig for radikal kirurgi. Tidlig innsatt kjemoterapi vil også bidra til å hindre spredning til andre organer. Valg av cytostatika-regime gjøres på grunnlag av risikoprofil, og følger den internasjonale PHITT-protokollen, som brukes i Norge. Femårs totaloverlevelse er omkring 80 %.

Wilms' tumor (nefroblastom) har blitt betraktet som en mønstertumor innen pediatrik onkologi, og var den første pediatrike svulstformen hvor bruk av cytostatika virkelig viste seg å være til stor nytte. I den europeiske protokollen som vi bruker i Norge, får alle preoperativ kjemoterapi. Videre postoperativ kjemoterapi blir basert på den postoperative histologivurderingen og stadieinndelingen. De med lave stadier og gunstig histologi behandles med nefrektomi og får cytostatika i form av actinomycin D og vinkristin over en kort periode, men ved høyere stadier og ved ugunstig histologi blir doksorubicin og ifosamid gitt i tillegg. Nesten alle i stadium I blir helbredet. Ved stadium II er femårs overlevelsen over 80 %, og selv ved metastatisk sykdom kan over halvparten overleve sykdommen. Det er relativt få pasienter som i dag må strålebehandles i tillegg til operativ behandling og cytostatisk behandling.

Nevroblastom er en svulst hvor barnets alder ved diagnose er avgjørende for prognosen. Noen av svulstene som oppdages i første leveår har tendens til spontan regresjon. Når barnet er yngre enn 1 år ved diagnosetidspunktet, er prognosen god selv ved utbredt sykdom. Eldre barn med avansert sykdom har derimot dårlig prognose. Påvisning av somatiske mutasjoner har også stor betydning for valg av behandling og prognose. N-Myc amplifikasjon er vanligst hos de minste barna, mens 11-q delesjon har størst betydning for utfallet ved nevroblastom hos eldre barn. Kurativ behandling av metastatisk sykdom krever omfattende multimodal tilnærming (kjemoterapi, kirurgi, høydosebehandling med stamcellestøtte, stråleterapi, vitamin A og immunterapi) for å oppnå kurasjon. Induksjonsbehandlingen består gjerne av cisplatin, karboplatin, cyklofosamid og vinkristin. Ved utilstrekkelig respons kan behandlingen suppleres med topotecan, doksorubicin, temozolomid eller irinotecan. Høydose cytostatikabehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS) brukes i konsolideringsfasen. Immunterapi med anti-GD2 antistoff (dinutuximab) er besluttet av Beslutningsforum til behandling av høyrisiko nevroblastom og ved tilbakefall eller refraktær sykdom. Den intensive og omfattende behandlingen av metastatisk nevroblastom er forbundet med høy risiko for akutt toksisitet og alvorlige seneffekter. Nedsatt hørsel og redusert nyrefunksjon er de vanligste senvirkningen hos langtidsoverlevende.

Blant bløtdelssvulstene er *rhabdomyosarkom* den mest vanlige. Lokal kontroll er nødvendig for å kurere sykdommen. Dette oppnås med multimodal behandling (kirurgi, stråleterapi, kjemoterapi). Preoperativ kjemoterapi er vanlig før tumorreseksjon og bestråling for å oppnå en størrelsesreduksjon av tumor, som er gunstig for å begrense både det kirurgiske inngrepet og stålevolumet. I Norge følges den internasjonale epSSG-RMS-2005 protokollen basert på kjemoterapi med ifosamid, vinkristin og actinomycin D. Høyrisiko pasienter får doxorubicin i tillegg.

Osteogent sarkom er den vanligste beinsvulsten og sees oftest hos eldre barn, ungdom og yngre voksne. Sykdommen behandles med preoperativ kjemoterapi, basert på høydose metotreksat, cisplatin og doksorubicin. De med god histologisk respons (< 10 % viabelt tumorvev) på den preoperative behandlingen har en femårs overlevelse på 75–80 %, mens tilsvarende er 45–55 % for de med dårlig respons. I den felles europeisk-amerikanske protokollen som også benyttes i Norge (EURAMOS 1), fortsetter behandlingen med de samme medikamentene etter operasjonen ved god respons. Behandlingen intensiveres med etoposid og ifosamid ved dårlig respons.

Ved *Ewings sarkom* benyttes en felles europeisk protokoll (EuroEwing 2012), basert på preoperativ cytostatika med vinkristin, doksorubicin, syklofosamid, ifosamid og etoposid og stratifisert etter risikoprofil. Postoperativ behandling er avhengig av histologisk respons. Pasienter med god respons får actinomycin D i kombinasjon med

vinkristin og syklofosamid eller ifosamid, eventuelt en kombinasjon av ifosamid og etoposid, mens de med dårlig respons går videre til HMAS med høydosekur av busulfan og melfalan.

T2.3. Tabeller

Publisert: 18.10.2017

Tabell 1 Dosering av jod ved profylakse etter strålingsulykker.

Aldersgruppe	Mengde kaliumjodid (mg)	Antall tabletter a 65 mg
Nyfødte - opptil 1 mnd	16	1/4
Spedbarn fra 1 mnd opptil 3 år	32	1/2
Barn fra 3 år - opptil 12 år	65	1
Ungdom fra 12 år - opptil 18 år	130	2
Gravide og ammende kvinner	130	2

Tabellen er basert på WHO's anbefalinger, men tilpasset norske tablettstørrelser.

Ref.: Jaworska A. Jodprofylakse ved strålingsulykker. Tidsskr Nor Legeforen 2007; 127:28-30

T2.4. Kilder

Jodprofylakse ved strålingsulykker

Jaworska A. Jodprofylakse ved strålingsulykker. Tidsskr Nor Legeforen 2007; 127:28-30.

WHO Guidelines for iodine prophylaxis after nuclear accidents, Update 1999. Genève: WHO, 1999.

[StrålevernRapport 2012:8 \(Vurdering av jodtabletter som aktuelt tiltak i norsk atomberedskap\)](#)

[Nasjonal faglig retningslinje for håndtering av CBRNE-hendelser med personskaade \(HDir, April 2017\)](#)

Hodgkins lymfom

Borchmann P et al.. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin`s lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. Lancet. 2017 Oct 20. pii: S0140-6736 (17) 32134-7. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32134-7. (Original Study) PMID: 29061295