Päivi Lähteenmäki
dosentti, osastonylilääkäri, TYKS lasten ja nuorten veri- ja syöpäsairauksien vastuualue, FICAN-West ja Turun yliopisto, Svenska Barncancerregistret, Karolinska Institutet

Kirsi Jahnukainen
professori ylilääkäri, Helsingin yliopisto ja HUS lasten ja nuorten sairaudet

Mitä aikuisia hoitavan lääkärin tulee tietää lapsena sairastetun syövän vaikutuksista aikuisiällä?

Moni aikuinen työikäinen on sairastanut lapsuuden syövän. Nykyaikaisilla hoitomenetelmillä lapsena tai nuorena syöpää sairastaneiden 5-vuoden eloonjäämisennuste on Euroopassa yli 80 %. Tämä tarkoittaa, että monet lapsisyöpäpotilaista selviävät aikuisikään. Aikuistuneiden lapsisyöpäpotilaiden osuus väestöstä on noin yksi 640:stä, mikä tarkoittaa noin 5 000 aikuisikäistä entistä lapsisyöpäpotilasta Suomessa.

Suurin osa lapsena syöpään sairastaneista aikuisista kokee fyysisiä myöhäisvaikutuksia syöpähoidoista. Myöhäisvaikutukset voivat ilmetä jopa vuosikymmeniä syöpähoidon jälkeen, ja 50 vuoden iän saavuttaneista potilaista lähes kaikilla on raportoitu kroonisia sairauksia. Perinteisten syöpähoitojen pitkäaikaisvaikutusten riski eri elinjärjestelmissä riippuu potilaan iästä, sukupuolesta, diagnoosista, hoidon annoksesta ja tuntemattomista yksilöllisistä herkkyystekijöistä. Syöpäkokemukseen ja sairauden sekä sen hoidon fyysisiin vaikutuksiin liittyy myös psykososiaalisia pitkäaikaisvaikutuksia, vaikeuksia sosiaalisessa vuorovaikutuksessa ja taipumusta riskikäyttäytymiseen.

Neurokognitiiviset ongelmat

Syöpähoidot voivat vaikuttaa kognitiivisiin toimintoihin kuten muistiin ja tarkkaavuuteen. Näitä ongelmia esiintyy erityisesti keskushermostoon suunnattujen hoitojen jälkeen. Kallonpohjan ja kallon pinnallisten alueiden protonihoitoon liittyy vähemmän tervekudosvaikutuksia, mutta vaikutukset syviin aivoalueisiin tai koko aivoon vaativat vielä pitkän aikavälin seurantatutkimuksia. Myös solunsalpaajahoitoa saaneilla potilailla, erityisesti leukemia- ja lymfoomapotilailla, voi ilmetä vaikeuksia tarkkaavuuden, prosessointinopeuden ja toiminnanohjauksen kanssa.

> ”Lapsena syöpään sairastaneilla on suurentunut riski sairastua toiseen syöpään myöhemmin elämässä.

Psykososiaaliset ongelmat

Lapsena syöpään sairastaneilla aikuisilla voi olla erilaisia psykososiaalisia ongelmia, kuten masennusta, ahdistusta, ja posttraumaattisia stressioireita. Syöpäkokemus ja hoidot voivat vaikuttaa myös koulutustasoon ja työllistymiseen. Lähes joka viides lapsuusiässä syöpää sairastanut aikuinen kokee kohtalaista tai voimakasta päivittäistä kipua, mikä vaikuttaa negatiivisesti neurokognitiiviseen suoriutumiseen, sosiaaliseen elämään, elämänlaatuun ja päivittäisen selviytymiseen.

Toinen syöpä

Lapsena syöpään sairastaneilla on suurentunut riski sairastua toiseen syöpään myöhemmin elämässä. Sädehoidon vähentymisen myötä toisen syövän riski on pienentynyt, mutta pelkän solunsalpaajahoidon jälkeenkin toisen syövän esiintyvyys on lähes kolminkertainen verrattuna ikätovereihin. Rintasyövän, kilpirauhassyövän ja perinnöllisten syöpien seurantaan on vakiintuneita suosituksia. Rintasyövän osalta

Taulukko 1 Lapsena ja nuorena syövän sairastaneen seurantasuosituksia aikuisiässä (van Kalsbeek ym.)

Seurattava jälkivaikutus ja riskihoidot	Seurantasuositus aikuisiässä
Rintasyöpä	
≥10 Gy sädehoito rinnan alueelle	Rintojen MRI kerran vuodessa (voidaan vaihtaa mammografiaan yli 40-vuotiailla), jos ikää on ≥25 vuotta tai ≥8 vuotta sädehoidosta, kumpi tahansa ajankohta on myöhäisempi
Sydämen vajaatoiminta (kardiomyopatia)	
Sädehoito sydämen alueelle Antrasykliineja sisältävä sytostaatihoito (doksorubisiini, daunorubisiini, epirubisiini, idarubisiini, ja mitoxantroni)	Sydämen ultraäänitutkimus ▪ 2-3 vuoden välein, jos on altistunut antrasykliineille ≥250 mg/m2, tai sydämeen kohdistuneelle ≥ 30 Gy sädehoidolle tai sekä antrasykliineille ≥100–250 mg/m2 että ≥15 Gy sydämen sädehoidolle ▪ 5 vuoden välein, jos on altistunut antrasykliineille ≥100–250 mg/m2 tai sydämen alueen sädehoidolle ≥15 Gy ▪ Ennen raskautta tai ensimmäisen trimesterin aikana, jos äiti on altistunut antrasykliineille tai sydämen alueen sädehoidolle. Sydän- ja verisuonitautien riskitekijöiden seulonta (verenpainetauti, diabetes, dyslipidemia, lihavuus, tupakointi ja vähäinen fyysinen aktiivisuus)
Verenpainetauti	
Sädehoito munuaisten, sydämen tai suurten suonten alueelle, kokokehon sädehoito. Munuaisen poisto Ifosfamidia, paltinajohdannaisia, tai nitrosoureaa sisältävä sytostaatihoito Immunosupressiviinen hoito siklosporiinilla, takrolimuusilla, Pitkä (yli 4 viikkoa) kortisonihoito	Vähintään 2 vuoden välein verenpaineen mittaus Sydän- ja verisuonitautien riskitekijöiden seulonta (diabetes, dyslipidemia, lihavuus, tupakointi ja vähäinen fyysinen aktiivisuus)
Sepelvaltimotauti	
Sädehoito sydämen alueelle	5 vuoden välein viimeistään 40 vuoden iästä sydän- ja verisuonitautien riskitekijöiden seulonta (verenpainetauti, diabetes, dyslipidemia, lihavuus, tupakointi ja vähäinen fyysinen aktiivisuus)

vuosittainen magneettikuvaus suositellaan kaikille potilaille, jotka ovat saaneet yli 10 Gy sädehoitoa rintakehän alueelle. Seuranta aloitetaan 25 vuoden iässä tai vähintään 8 vuotta sädehoidon jälkeen (Taulukko). Kilpirauhassyöpään sädehoitoa saaneiden tulisi tutkia säännöllisesti kilpirauhasensa aluetta itse, ja tämä tarkastus tulisi suorittaa myös jokaisella lääkärikäynnillä. Potilaiden tulee myös seurata sädehoitoalueiden ihoa ja suojautua auringolta. Vatsan alueen sädehoitoa saaneiden tulisi osallistua kansalliseen suolistosyöpien seulontaan. Toistaiseksi keskushermostokasvainten riskissä oleville ei ole saatavilla seurantasuosituksia.

Vaikutukset hormonitoimintaan ja lisääntymiseen

Kasvuiässä syövän sairastaneista noin 50 prosentilla esiintyy endokrinologisia myöhäisvaikutuksia, joiden tärkeimmät riskitekijät ovat sädehoito hypotalamus-aivolisäkealueelle, kilpirauhaseen tai sukurauhasiin sekä alkyloivia aineita sisältävä solunsalpaajahoito.

Aivokasvaimen vuoksi pään alueen sädehoitoa saaneilla tavallisin on kasvuhormonin vajaus. Aikuisiässä kasvuhormonikorvaushoitoa saavat tyypillisesti potilaat, joilla on useita hormonipuutoksia hypotalamusvaurioon liittyen. Kasvuhormonihoitoa voidaan tarvita aikuisiässä myös parantamaan elämänlaatua ja korjaamaan metabolisia ongelmia kuten dyslipidemiaa.

Kilpirauhaskudos on herkkä säteilyn vaikutuksille, ja pieniäkin sädeannoksia saaneilla on suurentunut riski kilpirauhasen kasvaimiin. Kilpirauhasen toimintaa tulee pään ja kaulan alueen sädehoitoa saaneilla potilailla seurata säännöllisesti, ja poikkeava kaulan palpaatiolöydös edellyttää kaulan ultraäänitutkimusta. Tyroksiinihoitoa voidaan harkita herkemmin syöpää sairastaneille potilaille, koska koholla oleva TSH ilman tyroksiinin puutos-

Taulukko 1 Jatkoa...

Alkyloivia aineita sisältävä sytostaattihoito	Kiveksiin osunut sädehoito ≥ 12 Gy tai kokokehon sädehoito: aamutestosteronipitoisuuden mittaus 2–3 vuoden välein
Sädehoito kivesten alueelle, kokokehon sädehoito	Lisäksi LH-pitoisuuden mittaus, jos kliinisiä testosteronipuutoksen oireita tai aiemmin todettu matala arvo Sperma-analyysi jos potilas toivoo hedelmällisyyden selvittämistä
Ennenaikainen menopaussi naisilla	
Alkyloivia aineita sisältävä sytostaattihoito	FSH ja estradioli, jos kuukautiskierrossa häiriöitä tai potilas toivoo hedelmällisyyden selvittämistä
Sädehoito munasarjojen alueelle, kokokehon sädehoito	Yli 25-vuotiailla potilailla voidaan munasarjareservin arviossa käyttää AMH-pitoisuutta yhdessä gonadotropiiniarvojen kanssa
Hypotalamus-aivolisäke-akselin toimintahäiriö	
Sädehoito hypotalamuksen tai aivolisäkkeen alueelle, kokokehon sädehoito	2 vuoden välein pituus, paino, BMI fT4, TSH, aamu kortisoli, IGF-1
Hypotalamuksen tai aivolisäkkeen alueen leikkaushoito	Miehet: jos potilas on ylipainoinen aamutestosteroni vapaa testosteronin, LH Naiset: vuosittain Estradioli, FSH, and LH
Aivotuumori lähellä hypotalamusta tai aivolisäkkettä, hydrokefalus tai shuntti	Seuranta-aika vähintään 15 vuotta riskihoidosta. Jos seuranta päätetään tämän jälkeen lopettaa, on potilaalle kerrottava hypotalamus-aivolisäke-akselin toimintahäiriön oireista

ta voi lisätä kilpirauhaskasvainten riskiä. Tyroksiinihoidon tavoitteena on tällöin pitää TSH viitealueen alaosassa.

Suuriannoksisten solunsalpaajayhdistelmien, lantion ja pään alueen sädehoidon sekä kantasolusiirron yhteydessä on olemassa riski sukupuolirauhasten vaurioitumiselle. Ennen murrosikää hoidettujen tyttöjen munasarjat toipuvat yleensä hoidoista, mutta varhaisten vaihdevuosien riski voi lyhentää hedelmällistä ikää. Yli 20 Gy sädehoito munasarjoihin on yleensä steriloiva. Jos nuorella aikuisiällä ilmenee merkkejä munasarjojen vajaatoiminnasta, on tärkeää arvioida potilaan munasarjareservi ja tehdä lähete gynekologille. Munasarjareservin arvioinnissa yli 25-vuotiailla potilailla voidaan käyttää veren AMH-pitoisuutta yhdessä gonadotropiiniarvojen kanssa (Taulukko). Kohdun alueelle annettu sädehoito voi vaikuttaa kohdun kasvuun ja lisätä ennenaikaisen synnytyksen riskiä.

Yli 6 Gy suuruiset sädehoidot tai korkea-annoksinen alkyloivia aineita sisältävä sytostaattihoito voivat aiheuttaa pysyvän vaurion kiveksiin ja yli 12 Gy annokset ovat steriloivia. Testosteronituotanto pysyy kuitenkin normaalina alle 12 Gy kiveksiin kohdistuneen sädehoidon ja solunsalpaajahoitojen jälkeen. Miehille, jotka ovat saaneet kivestä vaurioittavaa hoitoa ja joilla ilmenee testosteronipuutoksen oireita tai alhainen aamulla mitattu veren testosteronipitoisuus, suositellaan testosteroni- ja LH-pitoisuuden uudelleenmittausta (Taulukko), ja tarvittaessa lähetettä endokrinologin vastaanotolle.

Sydän- ja verisuonisairaudet

Sydän- ja verisuonisairaudet ovat yleisiä aikuisiän myöhäisvaikutuksia, ja ne voivat ilmetä nuorempana kuin muulla väestöllä. Syöpähoidot lisäävät sydän- ja verisuonisairauksien riskiä sekä suorien toksisten vaikutusten että metabolisten riskitekijöiden lisääntymisen kautta. Antrasykliiniryhmän solunsalpaajien vaikutus sydänlihassoluihin voi ilmetä sydämen vajaatoimintana joko välittömästi tai vuosikymmenien kuluttua. Sädehoidon vaikutukset sydän- ja verenkiertoelimistöön ilmenevät myöhään ja aiheutuvat verisuonten seinämien pitkäaikaisesta tulehduksesta, fibroosista ja ateroskleroosista. Lapsena syövän sairastaneiden kardiomyopatiariski riippuu antrasykliini- ja sädeannoksesta (Taulukko). Lisäksi sepelvaltimotautia tulee herkästi epäillä, jos rintakehän sädehoitoa saaneella ilmenee sepelvaltimotautiin viittaavia oireita.

Metaboliset myöhäisvaikutukset

Lapsena sairastetun syövän hoidot voivat lisätä metabolisten riskitekijöiden, kuten lihavuuden ja diabeteksen, esiintyvyyttä. Sädehoidon vaikutukset hypotalamus-aivolisäkeakseliin, vatsan alueen sädehoidon vaikutukset haiman toimintaan, korkeat kortikosteroidiannokset ja eri solunsalpaajien haittavaikutukset maksaan, haimaan, munuaisiin ja lisääntymiselimiin lisäävät insuliiniresistenssiä ja häiritsevät rasva-aineenvaihduntaa. Metabolisiin riskitekijöihin voidaan vaikuttaa elämäntapojen muutoksilla ja lääkityksellä. Siksi niiden seulontaa ja hoitoa suositellaan

viimeistään 40 vuoden iässä samoin periaattein kuin muulle väestölle (Taulukko). Fyysisen aktiivisuuden lisääminen yleisten terveysliikuntasuositusten mukaisesti on myös tärkeää.

Ennenaikainen vanheneminen

Syöpä ja sen hoidot voivat kiihdyttää ikääntymisprosessia ja aiheuttaa fyysistä raihnaisuutta. Vähäinen liikunta, tupakointi ja epäterveellinen ruokavalio lisäävät verenpaineen nousua, valtimoiden jäykistymistä, ateroskleroosin kehittymistä ja verisuoniston ennenaikaista vanhenemista. Krooninen tulehdustila edistää insuliiniresistenssiä. Kantasolusiirron läpikäyneillä on erityinen riski ennenaikaiseen vanhenemiseen. Lapsuudessa syöpähoitoja saaneiden seurannassa tulisi ottaa käyttöön standardoitu raihnaisuuden testaus, jotta nuoret potilaat, voidaan tunnistaa ajoissa ja ohjata asianmukaisiin neuvontaan, tutkimuksiin ja hoitoon.

Muut myöhäisvaikutukset

Luustoon liittyvät ongelmat, kuten osteoporoosi ja osteonekroosi, ovat yleisiä erityisesti lymfaattista maligniteettia sairastaneilla ja kantasolusiirron tai kraniospinaalista sädehoitoa saaneilla potilailla. Myös muut elimet, kuten suolisto, maksa, munuaiset, keuhkot ja silmät, voivat olla alttiita myöhäisvaikutuksille. Pitkäaikaiset maksavaikutukset voivat ilmetä yli 20 Gy:n maksaan osuneen sädehoidon jälkeen. Krooninen käänteishyljintä allogeenisen kantasolusiirron jälkeen lisää myös maksavaurion riskiä. Verensiirrot ja niihin liittyvä rautakertymä voivat vaikuttaa maksan toimintaan. Kansainvälinen seurantasuositus suosittelee kertaalleen maksan toimintakokeita (ALAT, ASAT, GT, AFOS) aikuisiässä ja ferritiinipitoisuuden tarkastamista kantasolusiirron tai paljon punasolusiirtoja saaneille. Vatsan alueen sädehoito yli 30 Gy lisää munuaisvaikutusten riskiä, mutta munuaisten vajaatoiminta on aikuistuneilla lapsipotilailla melko harvinaista. Kantasolusiirron saaneilla lievä munuaistoiminnan heikkeneminen voi kuitenkin ilmetä kohonneena verenpaineena, joka vaatii seurantaa ja hoitoa.

> Myöhäisseurantavastaanotot ovat myös osa suunnitteilla olevaa uutta syöpästrategiaa.

Lopuksi

Kolme neljästä kasvuiässä syöpähoitoja saaneesta kokee aikuisena fyysisiä ja/tai psykososiaalisia myöhäisvaikutuksia. Koska monet myöhäisvaikutukset ilmenevät vasta aikuisuudessa, on tärkeää, että myös aikuisterveydenhuollon toimijat ovat tietoisia mahdollisista jälkivaikutuksista ja toteuttavat potilaiden seurantaa heidän yksilöllisten suunnitelmiensa mukaisesti. Lapsena ja nuorena syövän sairastaneille laaditaan lasten yksiköissä henkilökohtainen hoitoyhteenveto ja seurantasuositus aikuisikää varten. Yhteenveto syöpähoidosta ja yksilöllinen seurantasuunnitelma ovat tärkeää tietoa aikuislääkärille, jotta hän voi tarjota asianmukaista hoitoa ja tukea myöhemmin. Puuttuvaa syöpähoidon yhteenvetoa voi potilas tiedustella oman alueensa myöhäisvaikutusten seurantapoliklinikoilta, joita on perustettu jokaiseen yliopistosairaalaan. Myöhäisvaikutusten asiantuntijat ovat saatavilla myös konsultointia varten. Tulevaisuudessa heihin voi parhaiten ottaa yhteyttä alueellisten syöpäkeskusten kautta. Myöhäisseurantavastaanotot ovat myös osa suunnitteilla olevaa uutta syöpästrategiaa. Kansainväliset aikuisiän seurantasuositukset (Taulukko), tulisi huomioida terveydenhuollon kaikilla tasoilla.

Kirjallisuusviitteet:

1. Botta L, Gatta G, Capocaccia R, ym. Long-term survival and cure fraction estimates for childhood cancer in Europe (EUROCARE-6): results from a population-based study. Lancet Oncol 2022;23:1525-36.
2. Taskinen M, Vettenranta K, Jokinen E, ym. Duodecim. 2014;130:2320-30.
3. Bhakta N, LiuQ, Ness KK, ym. The cumulative burden of surviving childhood cancer: an initial report from the St Jude Lifetime Cohort Study (SJLIFE). Lancet 2017;390:2569–82.
4. Gibson TM, Mostoufi-Moab S, Stratton KL, ym. Temporal patterns in the risk of chronic health conditions in survivors of childhood cancer diagnosed 1970-99: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. Lancet Oncol. 2018;19:1590-1601.
5. Tonning-Olsson I, Alberts NM, Li C, ym. Pain and functional outcomes in adult survivors of childhood cancer: A report from the St. Jude Lifetime Cohort study. Cancer 2021;127:1679-89.
6. Viikari L, Jahnukainen K, Lähteenmäki PM. Endokriiniset ja metaboliset ongelmat lapsuus- ja nuoruusiän syöpähoitojen jälkeen. Duodecim 2022;138:21-30.
7. Brinkman TM, Li C, Vannatta K, ym. Behavioral, social, and emotional symptom comorbidities and profiles in adolescent survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Oncol 2016;34:3417–25.
8. Devine KA, Christen S, Mulder RL,ym. Recommendations for the surveillance of education and employment outcomes in survivors of childhood, adolescent, and young adult cancer: A report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. Cancer. 2022;128:2405-19.
9. Christen S, Roser K, Mulder RL, ym. Recommendations for the surveillance of cancer-related fatigue in childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. J Cancer Surviv. 2020;14:923-38.
10. Marchak JG, Christen S, Mulder RL, ym. Recommendations for the surveillance of mental health problems in childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. Lancet Oncology. 2022;23:e184-96.
11. Hawkins M, Bhatia S, Henderson TO, ym. Subsequent Primary Neoplasms: Risks, Risk Factors, Surveillance, and Future Research. Pediatr Clin North Am. 2020;67:1135-54.
12. Mulder RL, Hudson MM, Bhatia S, ym. Updated Breast Cancer Surveillance Recommendations for Female Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer From the International Guideline Harmonization Group. J Clin Oncol. 2020;38:4194-207.
13. Clement SC, Kremer LCM, Verburg FA, ym. Balancing the benefits and harms of thyroid cancer surveillance in survivors of childhood, adolescent and young adult cancer: recommendations from the international Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCareSurFup Consortium. Cancer Treatment Reviews 2018;63:28–39.
14. Armstrong GT, Kawashima T, Leisenring W,ym. Aging and risk of severe, disabling, life-threatening, and fatal events in the childhood cancer survivor study. J Clin Oncol. 2014;32:1218-27.
15. Ehrhardt MJ, Ward ZJ, Liu Q, ym. Cost-Effectiveness of the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group Screening Guidelines to Prevent Heart Failure in Survivors of Childhood Cancer. J Clin Oncol. 2020;38:3851-62.
16. van Dalen EC, Mulder RL, Suh E, ym. Coronary artery disease surveillance among childhood, adolescent and young adult cancer survivors: A systematic review and recommendations from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. Eur J Cancer. 2021;156:127-37.
17. Ness KK, Armstrong GT, Kundu M, ym. Frailty in childhood cancer survivors. Cancer 2015;121:1540-7.
18. van Atteveld JE, Mulder RL, van den Heuvel-Eibrink MM, Hudson MM, ym. Bone mineral density surveillance for childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: evidence-based recommendations from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. Lancet Diabetes Endocrinol 2021;9:622-37.
19. Clemens E, van den Heuvel-Eibrink MM, Mulder RL, ym. Recommendations for ototoxicity surveillance for childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCare Consortium. Lancet Oncology. 2019;20:e29-41.
20. Bardi E, Mulder RL, van Dalen EC, ym. Late hepatic toxicity surveillance for survivors of childhood, adolescent and young adult cancer: Recommendations from the international late effects of childhood cancer guideline harmonization group. Cancer Treat Rev. 2021;100:102296.
21. Suominen A, Jahnukainen T, Ojala TH, ym. Long-term renal prognosis and risk for hypertension after myeloablative therapies in survivors of childhood high-risk neuroblastoma: A nationwide study. Pediatr Blood Cancer. 2020;67:e28209.
22. Armenian SH, Landier W, Francisco L, ym. Long-term pulmonary function in survivors of childhood cancer. J Clin Oncol. 2015;33:1592-600.
23. van Kalsbeek RJ, van der Pal HJH, Kremer LCM, et al. European PanCareFollowUp Recommendations for surveillance of late effects of childhood, adolescent, and young adult cancer. Eur J Cancer. 2021;154:316-28.