



UNIVERSITY OF HELSINKI



<https://helda.helsinki.fi>

Helda

Lasten ja nuorten syöpähoitojen pitkäaikaisvaikutuksia on syytä seurata myös aikuisiässä

Järvelä, Liisa

Laaketieteellinen Aikakauskirja Duodecim
2024

Järvelä, L, Suominen, A, Jahnukainen, K, Niinimäki, R & Lähteenmäki, P 2024, 'Lasten ja nuorten syöpähoitojen pitkäaikaisvaikutuksia on syytä seurata myös aikuisiässä', Duodecim, Vuosikerta. 140, Nro 1, Sivut 52-60. <
<https://www.duodecimlehti.fi/xmedia/duo/duo18055.pdf> >

<http://hdl.handle.net/10138/589794>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

Liisa Järvelä, Anu Suominen, Kirsi Jahnukainen, Riitta Niinimäki ja Päivi Lähteenmäki

Lasten ja nuorten syöpähoitojen pitkäaikaisvaikutuksia on syytä seurata myös aikuisiässä

Kasvuikässä syöpähoitoja saaneista kolme neljästä kokee aikuisena fyysisiä tai psykososiaalisia myöhäisvaikutuksia. Vaikka yksittäisten myöhäisvaikutusten ilmaantuvuus ei ole erityisen suurta, kumulatiivinen sairaustaakka voi muuttaa merkittävästi yksilön elämää. Myöhäisvaikutusten havaitseminen ja kuntouttavien toimenpiteiden aloittaminen oikea-aikaisesti edellyttävät potilaiden järjestelmällistä, elinikäistä seurantaa. Seurantasuunnitelma laaditaan myöhäisvaikutusten kansainvälisen riskin-arvion perusteella viimeistään seurannan päättyessä lasten ja nuorten veri- ja syöpäsairauksien yksikössä. Koska monet myöhäisvaikutukset ilmenevät vasta aikuisiässä, on tärkeää, että myös avoterveydenhuollon toimijat ovat tietoisia ohjeista ja toteuttavat potilaan seurantaa yksilöllisen suunnitelman mukaisesti. Yliopistosairaaloiden myöhäisseurantavastaanottojen asiantuntijoita voi konsultoida, ja valmisteilla olevan uuden syöpästrategian myötä heidät tavoittaa jatkossa parhaiten alueellisten syöpäkeskusten kautta.

Lapsena tai nuorena syöpään sairastuneiden viiden vuoden elossaolo-osuus on nykyikäisten hoitomuotojen myötä Euroopassa jo yli 80 % (1). Aikuisikään ehtineiden lapsena syöpään sairastuneiden osuus väestöstä on noin 1/640, mikä vastaa Suomessa noin viittä tuhatta aikuistunutta lapsisyöpäpotilasta (2). Vain noin neljännes heistä selviää ilman fyysisiä myöhäisvaikutuksia (2,3).

Myöhäisvaikutukset voivat ilmetä vuosikymmenienkin päästä syöpähoidoista, ja 50 vuoden ikään mennessä lähes kaikille potilaille on raportoitu kehittyneen kroonisia sairauksia (3,4). Viime vuosituhanella toteutettujen syöpähoitojen fyysiset pitkäaikaisvaikutukset tunnetaan jo pääosin, ja **KUVAN 1** mukaista karkeaa riskiluokitusta voidaan käyttää. Erityisesti sädehoitoa on pyritty vähentämään ja kohdentamaan paremmin. Toisaalta uusien immunitettiin vaikuttavien ja kohdennettujen hoitojen pitkäaikaisvaikutuksia ei vielä tiedetä. Tavanomaisten syöpähoitojen pitkäaikaisvaikutusten ilmaantumisen riskiin eri elinjärjestelmissä vaikuttavat potilaan ikä, sukupuoli, diagnoosi,

annettujen hoitojen kokonaisannokset sekä vielä tuntemattomat yksilölliset herkkyystekijät (**KUVA 2**) (5).

Syöpäkokemuksella sekä sairauden ja hoitojen fyysisillä seurannaisvaikutuksilla on myös erilaisia psykososiaalisia pitkäaikaisvaikutuksia kuten uupuneisuutta, kroonista kipua, sosiaalisen kanssakäymisen vaikeutta sekä taipumusta riskikäyttäytymiseen (6,7).

Lapsuus- ja nuoruusiän syöpiin liittyy myös hormonaalisia ja lisääntymisterveyden myöhäisvaikutuksia. Niiden tämänhetkisiä kansainvälisiä seurantasuosituksia on käsitelty *Duodecim*-lehdessä vuonna 2022, joten ne eivät ole mukana tässä katsauksessa (8).

Neurokognitiiviset ongelmat

Syöpähoidot voivat vaikuttaa neurokognitiiviseen terveyteen ja terveyteen liittyvään elämänlaatuun vielä vuosia hoidon päättymisen jälkeen. Yli kolmannes eloonjääneistä kokee neurokognitiivisia myöhäisvaikutuksia, ja ne ovat yleisempiä keskushermostoon suunnat-

A Fyysisten myöhäisvaikutusten riski	
Pieni, jos hoitona ollut	Merkittävä, jos hoitona ollut
Pelkkä kirurginen hoito Pienen riskin solunsalpaajahoido (ei alkyloivia aineita, bleomysiiniä tai epipodofyllostoksiineja ja antrasykliinien kumulatiivinen annos doksorubisiini-ekvivalentteina alle 100 mg/m ²)	Kantasolusiirto Vähintään 250 mg/m ² antrasykliinejä Suuri annos alkyloivia aineita (yli 4 000 mg/m ² syklofosfamidin ekvivalentteina) Sädehoito (raja-arvoja: 10 Gy rintarauhaseen, 15 Gy sydämen alueelle, 10 Gy pernan alueelle, 1–2 Gy kilpirauhaseen)
B Avainkäynnit myöhäisvaikutuksiin perehtyneessä yksikössä	
<p>Avainkäynnit ennen aikuisikää yliopistosairaalan myöhäisvaikutuksiin perehtyneellä vastaanotolla kaikille potilaille ja aikuisiän avainkäynti syöpäkeskuksen myöhäisseurantavastaanotolla kaikille, joiden myöhäisvaikutusriskiä ei ole luokiteltu pieneksi.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sen jälkeen käynnit myöhäisseurantavastaanotolla yksilöllisen arvion ja tarpeen perusteella. • Myös pienen riskin potilailla on aikuisiässä mahdollisuus ottaa yhteyttä myöhäisseurantavastaanoton hoitajaan syöpähoitojen jälkikilaan liittyvissä asioissa. 	
Transitiokäynnin tehtävät	Aikuisiän avainkäynnin tehtävät
1) Hoitoyhteenvedo potilaalle ja Kantaan yliopistosairaalaan lastenklinnikkavaiheen päättyessä 2) Potilaalle yhteystiedot syöpäkeskuksen myöhäisseurantatiimiin, johon hän voi olla yhteydessä, mikäli syöpähoitoihin liittyviä kysymyksiä herää 3) Mikäli hoitoyhteenvedon perusteella tarvitaan säännöllisiä seurantatutkimuksia, avoterveydenhuolto tai lähisairaala toteuttaa ne	1) Pienen riskin potilaat eivät rutiinimaisesti käy aikuisiän myöhäisseurantavastaanotolla. 2) Merkittävän riskin potilaille kartoituskäynti myöhäisseurantavastaanotolla (hoitajavetoinen) ja jatkossa yksilölliset etäkontaktit sekä tarvittaessa myös erilliset hoitaja- tai erikoislääkärikäynnit syöpäkeskuksen myöhäisseurantapoliklinikassa <ul style="list-style-type: none"> • Poliklinikan erityistehtävänä on erikoisalojen välisen toiminnan koordinointi • Psykososiaalisen tuen järjestely • Konsultaatioapu avoterveydenhuoltoon

KUVA 1. A. Lapsuusiän syöpähoitojen fyysisten myöhäisvaikutusten riskin arvioiminen. B. Myöhäisvaikutusten seurannan avainkäyntimalli Ruotsin kansallisen myöhäisvaikutusten hoito-ohjelman mukaan (43).

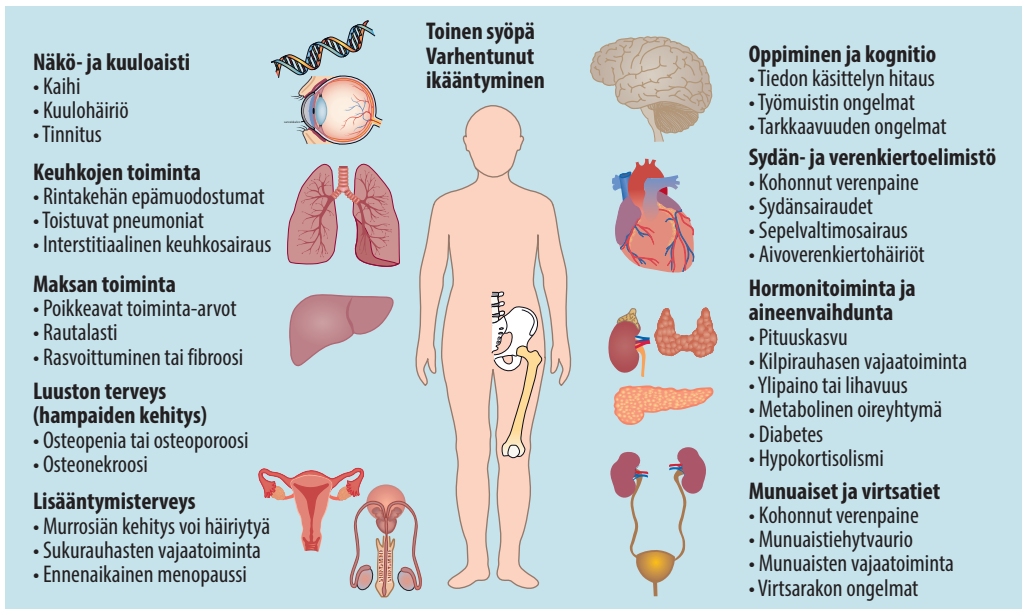
tujen hoitojen jälkeen (9). Koko aivojen sädehoitoon liittyvän yleisen älykkyden huononemisen lisäksi ongelmia voi esiintyä tiedon käsittelynopeudessa, toiminnanohjauksessa, muistitoiminnoissa ja tarkkaavuudessa (9).

Kallonpohjan ja pinnallisten alueiden protonihoitoon liittyy vähemmän tervekudosaikutuksia, mutta ei välttämättä syviä aivoalueita tai koko aivoja hoidettaessa. Vasta pitkän aikavälin seurantatutkimukset näyttävät, jäävätkö neurokognitiiviset ongelmat pienemmiksi protonihoitoa käytettäessä. Myös pelkkää solunsalpaajahoidoa saaneilla akuuttia lymfaattista

leukemiaa (ALL) ja lymfoomaa sairastavilla voi ilmetä tarkkaavuuden, prosessointinopeuden ja toiminnanohjauksen vaikeuksia (10).

Neurokognitiivisilla häiriöillä voi olla merkittävä vaikutus koulutustasoon ja työllistymiseen. Meta-analyysin perusteella lapsuusiän syövän sairastaneet suorittavat keskiasteen tai korkean asteen koulutuksen harvemmin kuin ikätoverinsa (11).

Lapsuusiän syövän jälkeen tulisi seurantaikäneillä kartoittaa sekä opiskeluun ja työllistymiseen liittyvät seikat että mielialaongelmia ja uupumusoireita. Kansainvälisissä seurantasuo-



KUVA 2. Tavanomaisten syöpähoitojen fyysisiä pitkäaikaisvaikutuksia eri elinjärjestelmissä¹.

¹Gibsonin ym. raportin (4) mukaan 1990-luvulla lapsuusiän syöpädiagnoosin saaneiden henkilöiden yksittäisten vaikeiden kroonisten sairauksien kumulatiivinen ilmaantuvuus oli 15 vuoden kuluttua seuraava: sydän- ja verenkiertoelimistö 4,9 %, neurologinen sairaus 4,3 %, muskuloskeletaalinen ongelma 3,3 %, endokriininen sairaus 2,8 %, toinen syöpä 1,9 %, ruoansulatuskanavan sairaus 1,5 %, munuaissairaus 0,9 %, hengityselinsairaus 0,8 %. Lievempiä (CTCAE-tasot 1–2) sairauksia on enemmän, ja Bhaktan ym. raportin mukaan 50 vuoden ikään mennessä kroonisten sairauksien (CTCAE-tasot 1–5) kumulatiivinen ilmaantuvuus on 99,9 % (3).

situksissa on kuvattuna sopivat seulontakysymykset sekä interventioehdotukset (**TAULUKKO 1**) (12–14).

Psykososiaaliset ongelmat

Lapsuusiän syövän hoito voi kestää vuosia ja häiritä potilaan iänmukaista kehitystä ja kotielämän rutiineja, mikä puolestaan altistaa akuuteille ja pitkäaikaisille psykososiaalisille ongelmille. Vaikka valtaosa lapsuusiän syövän sairastaneista sopeutuu hyvin, on osalla psykologisia ja elämänlaatuun liittyviä ongelmia (15). Kansainväliset psykososiaaliset standardit lapsuusiän syövästä selvinneiden hoidosta on julkaistu, ja niitä tulisi käyttää tukitoimien suunnittelussa ja arvioinnissa (16).

Noin kolmanneksella potilaista esiintyy psykologisia ongelmia kuten masennusta ja siihen liittyviä univaikeuksia, ahdistuneisuutta, käytäytymisongelmia ja traumaperäisiä stressioireita (PTSS), siis useammin kuin ikätovereilla (15). Riski on suurin leukemian tai keskusher-

mostokasvainten vuoksi hoidetuilla, vanhempana syöpädiagnoosin saaneilla, fyysisiä myöhäisvaikutuksia kokeneilla, naisilla ja potilailla, joiden vanhemmat ovat sopeutuneet lapsen tilanteeseen huonommin. Ahdistuneisuuteen liittyvät myös huoli sairauden uusiutumisesta, hedelmällisyydestä, omien lasten syöpäriskistä sekä sairauden vaikutuksista sosiaalisiin suhteisiin (17). Tällaiset tuntemukset voivat johtaa myös riskikäyttäytymiseen. PTSS ei näytä vähenevän ajan kuluessa syöpäkokemuksesta, ja sen elinikäisen ilmaantuvuuden on todettu olevan jopa 35 %.

Sairauskokemusten asiantunteva läpikäyminen ennen aikuisikää olisi tärkeää. Psykologiseen terveyteen liittyy toisaalta myös post-traumaattinen kasvu, esimerkiksi suurempi arvostus elämää kohtaan. Kasvukokemus on tavallisempaa, jos nuoren kokemus sosiaalinen tuki on hyvää ja peruselämänasenne on optimistinen (18).

Kuten koko väestössä, myös syövän sairastaneista naiset raportoivat huonompaa elä-

mänlaatua, samoin vanhempana sairastuneet tai taloudellisissa vaikeuksissa olevat (15). Lähes joka viides lapsuusiässä syövän sairastanut aikuinen on raportoinut kohtalaisesta tai kovasta päivittäisestä kivusta, joka huonontaa neurokognitiivista suoriutumista, sosiaalista kanssakäymistä, liikunnan harrastamisen mahdollisuuksia, elämänlaatua ja jopa selviytymistä päivittäisaskareista (7).

Toinen syöpä

Toiseen syöpään sairastumisen vaara on pienentynyt sädehoidon käytön vähentyessä, mutta pelkän solunsalpaajahoidonkin jälkeen toisen syövän ilmaantuvuus on lähes kolminkertainen ikävereihin nähden (19). Solunsalpaajahoidon jälkeen toisen syövän kumulatiivinen ilmaantuvuus on 30 vuoden kuluttua ensimmäisestä diagnoosista 3,9 %, pelkän sädehoidon jälkeen 10,8 %, solunsalpaajia ja sädehoitoa saaneiden osalta 9,0 % ja pelkän leikkaushoidon saaneiden osalta 3,4 % (19). Toinen syöpä on edelleen yleisin kuolinsyy, kun uusiutuneeseen primaarisyöpään liittyviä kuolemia ei oteta huomioon. Toisten syöpien ehkäisyyn ja varhaiseen toteamiseen olisi tärkeää kiinnittää huomiota riippumatta siitä, onko potilaalla todettu syöpäalttuisoireyhtymä.

TAULUKOSSA 2 kuvataan toisen syövän diagnooseja, ilmaantumisen latenssia sekä altisteita (19,20). Vakiintuneita seurantasuosituksia on julkaistu rintasyövän, kilpirauhassyövän ja perinnöllisten syöpien osalta. Rintojen magneettikuvaus tulisi tehdä vuosittain kaikille potilaille, jotka ovat saaneet rintakehän alueelle vähintään 10 Gy sädehoitoa. Kuvaukset aloitetaan 25 vuoden iässä tai aikaisintaan kahdeksan vuoden kuluttua sädehoidosta (21). Mammografiaan voidaan siirtyä yli 40-vuotiaiden osalta.

Kilpirauhaseen sädehoitoa saaneiden tulisi itse palpoida säännöllisesti kilpirauhasensa alue, ja palpaatio tulisi tehdä kaikilla lääkärikäynneillä (22). Potilaiden tulisi seurata sädehoitoalueidensa ihoa ja suojata ihoaan palamiselta. Vatsan alueen sädehoitoa saaneiden tulisi osallistua kansalliseen paksusuolisyövän rutiiniselontaan. Keskushermostokasvainten

TAULUKKO 1. Psykososiaaliseen selviytymiseen liittyviä seulontakysymyksiä. International guideline harmonization (www.ighg.org) -ryhmän suositusten perusteella ne tulisi tehdä jokaisella seurantavastaantotolla (16–18).

Mieliala tai mielenterveys

Oletko ollut alakuloinen, vihainen, vähemmän kiinnostunut asioista viime aikoina?

Oletko ollut huolissasi, jännittynyt, stressaantunut tai kokenut "kaikkea olevan liikaa"?

Oletko kokenut vaikeaksi syöpäsairauteen sopeutumisen tai siihen liittyvien ajatuksien ja muistikuvien käsittelemisen?

Oletko ajatellut itsesi vahingoittamista tai itsemurhaa?

Oletko harkinnut yhteydenottoa terveydenhuoltoon mielenterveyteen liittyvissä asioissa?

Koulutus

Miten koulu sujuu?

Onko koulumenestyksesi jotenkin huonontunut? Miten?

Tuntuuko jokin oppiaine vaikealta tai hankalalta?

Aiheuttaako jokin koululaine sinulle paineita?

Oletko saanut tai pyytänyt tukea johonkin oppiaineeseen?

Työllistyminen

Mistä ammatista olisit kiinnostunut?

Onko työnhaussa ollut vaikeuksia?

Onko työpaikan säilyttämisessä ollut vaikeuksia?

Kykenetkö kokopäiväiseen työhön?

Oletko saanut tai pyytänyt työllistymiseen liittyvää apua?

Uupuneisuus

Väsytkö helposti?

Oletko liian uupunut nauttiaksesi asioista tai tekemisistä, joista olet kiinnostunut?

riskissä oleville ei toistaiseksi ole tarjolla seurantasuosituksia.

Sydän- ja verisuonitaudit sekä metaboliset myöhäisvaikutukset

Sydän- ja verisuonitaudit ovat toisen syövän jälkeen tärkein sairastuvuutta ja kuolleisuutta aiheuttava diagnosiryhmä, ja ne ilmenevät nuorempana kuin muussa väestössä (23). Lapsuusiän syöpähoidot vaikuttavat näiden sairauksien riskiin sekä suorien toksisten elinvaikutusten kautta että lisäämällä metabolisten riskitekijöiden esiintyvyyttä. Antrasykliiniryhmän solunsalpaajien vaikutus sydänlihassoluihin voi ilmetä välittömästi tai vasta vuosikymmenten kuluttua kardiomyopatiaa (24).

TAULUKKO 2. Toisen syövän ilmaantumiseen liittyviä tekijöitä (20).

Toinen syöpä	Primaarinen syöpä	Latenssin mediaani	Riskitekijöitä
Luuston kasvaimet	Retinoblastooma ¹ , Ewingin sarkooma, muut luukasvaimet, PKS, ALL	9–10 vuotta	Sädehoito, alkyloivat aineet
Rintasyöpä	HL, luukasvaimet, PKS, ALL, CNS, Wilmsin kasvain, NHL	15–20 vuotta	Vähintään 10 Gy:n sädehoito rintarauhaseen Ilman sädehoitoa: antrasykliinejä doksorubisiini-ekvivalentteina > 300 mg/m ² , syklofosfamidi > 18000 mg/m ²
Kilpirauhassyöpä	ALL ² , HL, neuroblastooma, PKS (kal-lonpohjan alue), luukasvaimet, NHL, CNS (erityisesti medulloblastooma)	13–15 vuotta	Sädehoito (suora tai hajasäteily kilpirauha-seen), nuori ikä hoitojen aikana, naissukupuoli
PKS	Retinoblastooma, PKS, HL, Wilmsin kasvain, luukasvaimet, ALL	10–11 vuotta	Sädehoito, nuori ikä hoitojen aikana, antrasykliinit, alkyloivat aineet
CNS	ALL, CNS, HL	9–10 vuotta	Sädehoito, nuori ikä hoitojen aikana
Myelodysplastinen oireyhtymä tai AML	ALL, HL, luukasvaimet	3–5 vuotta	Topoisomeraasi II:n estäjät, alkyloivat aineet
Kolorektaalisyöpä	Wilmsin kasvain, HL	Yli 20 vuotta?	Sädehoito, prokarbatsiini, sisplatiini
Ihosityövät (tyvisolusyöpä yleisin)	ALL, CNS, PKS, HL tai NHL	Yli 20 vuotta	Sädehoito (sädekentässä ollut ihoalue)

¹Korostuu, jos ituradassa on retinoblastoomalle altistava mutaatio

²Liittyy kantasolusirtojen esihoitona käytettyyn koko kehon sädetykseen. Pään sädehoidon jälkeen ilmaantuu erityisesti meningeoomia.

PKS = pehmytkudossarkooma, ALL = akuutti lymfaattinen leukemia, HL = Hodgkinin lymfooma, CNS = keskushermoston kasvaimet, NHL = non-Hodgkinin lymfooma

Sädehoidon vaikutukset sydän- ja verenkierrotoelimistöön ovat myöhäisiä, ja vaikutusmekanismeina ovat verisuonten seinämien krooninen tulehdus ja fibrotisoituminen, jotka johtavat ateroskleroosiin (24). Kansainvälinen seurantasuositus jakaa lapsena syövän sairastaneet antrasykliini- ja sädeannoksen perusteella suuren, keskisuuren ja pienen kardiomyopatiariskin ryhmiin (**TAULUKKO 3**) (24,25). Lisäksi varhaista sepelvaltimotautia tulee osata epäillä etenkin rintakehän sädehoitoa saaneilla.

Sekä antrasykliinien että sädehoidon vaikutus sydän- ja verisuonitautiriskiä on osittain annosriippuvaista, mutta todennäköisesti myös geneettinen polymorfismi sekä syöpähoitojen aiheuttamat epigeneettiset muutokset vaikuttavat riskiin. Jatkotutkimukset tulee oireiden ilmetessä järjestää viipymättä mahdollisista normaaleista seulantatutkimuksista huolimatta (26).

Lihavuus ja muut metabolisen oireyhtymän osatekijät ovat tavallisia lapsena syövän sairastaneilla (8,27). Pään sädehoidon vaikutukset hypothalamus-aivolisäkeakseliin, vatsan alueen sädehoidon vaikutukset esimerkiksi haiman

toimintaan, suuret glukokortikoidiannokset sekä eri solunsalpaajien maksa-, haima-, munuais- ja gonadotoksisuus vaikuttavat lisääntyneeseen metabolisten riskitekijöiden esiintymiseen (8,27).

Suomalaisessa aineistossa verenpaine-, diabetes- ja kolesterolilääkkeiden käyttö oli lapsena syövän sairastaneilla merkittävästi tavallisempaa kuin heidän sisaruksillaan (28). Metabolisiin riskitekijöihin voidaan vaikuttaa sekä lääkkehoidoilla että elintapainterventioilla, joten niiden seurantaa ja aktiivista hoidon aloittamista suositellaan viimeistään 40 vuoden iässä samoin periaattein kuin muulle väestölle (26). Fyysisen aktiivisuuden parantaminen yleisiä terveysliikuntasuosituksia noudattaen on tärkeää (29,30). Tarkempia metabolisen oireyhtymän seurantaa- ja hoito-ohjeita valmistellaan (www.ighg.org).

Ennenaikainen vanheneminen

Vakavan sairauden puhkeamiseen liittyvä fyysisen aktiivisuuden väheneminen ja altistuminen

TAULUKKO 3. Kansainvälinen suositus sydäntoksisia hoitoja saaneiden kaikukuvasseurannan tiheydestä (24–25, www.ighg.org)*.

Kardiomyopatian riski	Antrasykliiniannos doksorubiini-ekvivalentteina (mg/m ²)	Sädehoito (Gy)	Suositus kaikukuvasseurannan tiheydestä
Suuri	≥ 250	≥ 30	2–3 vuoden välein
Yhdistelmä*	≥ 100	≥ 15	2–3 vuoden välein
Keskisuuri	100–249	15–29	Viiden vuoden välein
Pieni	< 100	–	Ei seurantaa

*Kukin sarake kuvaa erillistä riskiä ja Yhdistelmä-rivi tilannetta, jossa potilas on saanut antrasykliinejä ja sädehoitoa.

DNA:ta vaurioitaville syöpähoidoille kiihdyttävät ikääntymisprosessia. Lapsuudessa syövä sairastaneilla nuorilla aikuisilla on raportoitu vanhuuden raihnaisuutta, jota terveillä aikuisilla tavataan vasta paljon myöhemmin (31). Tupakointi, vähäinen liikunta sekä paljon sokereita ja rasvaa sisältävä ruokavalio kohottavat verenpainetta ja johtavat valtimoiden seinämien jäykistymiseen ja ateroskleroosin kehittymiseen sekä verisuoniston ennenaikaiseen vanhenemiseen (31). Krooninen tulehdustila edistää insuliiniresistenssin, diabeteksen, kohonneen verenpaineen, ateroskleroosin sekä sydän- ja verisuonitautien ilmaantumista (31).

Kantasolusiirron saaneilla on erityinen ennenaikaisen vanhenemisen ja siihen liittyvän raihnaisuuden riski, jonka merkkejä ovat lihasmassan vähentyminen, lihasvoiman ja kestävyysvähäeneminen, tasapainon huononeminen, kävelyn hidastuminen sekä vähäinen fyysinen aktiivisuus (TAULUKKO 4) (29–31). Lapsuudessa syöpähoidoista saaneiden seuranta pitää suunnitella niin, että vanhenemiseen liittyvät sairaudet tunnistetaan ajoissa. Seurantaan olisi hyvä liittää standardoitu raihnaisuuden testaus, jotta vielä iältään nuoret riskipotilaat saadaan ajoissa ohjatuksi neuvontaan, tutkimuksiin ja hoitoon.

Luustoon kohdistuvat myöhäisvaikutukset

Luustoon kohdistuvia myöhäisvaikutuksia ovat osteoporoosi, murtumat ja osteonekroosi, jotka ovat yleisiä erityisesti lymfaattisen syövä sairastaneilla sekä allogenisen kantasolusiirron tai kraniospinaalista sädehoitoa saaneilla (32).

Osteoporoosi ja osteopenia ovat yleisiä erityisesti ALL:aa sairastavilla: jopa 16 %:lla oli nikamamurtumia jo diagnoosivaiheessa, ja kuuden vuoden kuluessa 36 % lapsista oli saanut murtuman (32). On mahdollista, että hoitojen loppumisen jälkeen luuntiheys paranee. Seuranta luuntiheysmittauksilla suositellaan pään, kraniospinaalisen tai koko kehon sädehoidon saaneille 2–5 vuoden kuluttua hoidon loppumisesta, 25-vuotiaana ja kliinisen tilanteen mukaan (32). Bisfosfonaattien käyttöä kasvuikäisten hoidossa suositellaan vain, jos on todettu osteoporootinen tai nikamamurtuma tai jos luun merkittävästi pienentyneen mineraalitiheyden palautumista ei ole odotettavissa (32).

Pohjoismaisessa aineistossa luukuolon (osteonekroosi) ilmaantuvuus ALL:n sairastaneiden lasten ja nuorten joukossa oli 6,3 %, mutta

TAULUKKO 4. Standardoitu raihnaisuuden määritelmä.

Lihasmassan väheneminen	Koko kehon lihasmassa DEXA:lla mitattuna: –1,5 SD alle ikä- ja sukupuolivakioidun tason
Voimattomuus	Käden puristusvoiman tai istumasta ylösnousun testitulos: –1,5 SD alle ikätason
Itse raportoitu uupumus	Kyselylomakkeista
Hitaus	Kävely- tai juoksupuutestissä alle alimman 20 %:n tason tulos tai –1,5 SD:n tulos sukupuolen ja iän huomioon ottavasta tasosta
Vähäinen energiankulutus	Viikoittainen fyysinen aktiivisuus miehillä alle 383 kcal/vk ja naisilla 270 kcal/vk kyselylomakkeista arvioituna sekä muutettuna kcal/vk-vertailuarvoksi

DEXA = kaksienenergiainen röntgenabsorptiometria; SD = keskihajonta

Ydinasiat

- ▶ Kasvuiän syöpähoidot vaikuttavat ikään-tymisprosessiin, ja väestössä yleiset sairaudet voivat ilmaantua tälle potilasryhmälle jo merkittävästi nuorempana.
- ▶ Vaikka syöpäkokemus voi johtaa post-traumaattiseen kasvuun, traumaperäisiä stressioireita kokeneiden traumakokemus ei näytä lievittyvän vuosien myötä.
- ▶ Lapsena ja nuorena syövän sairastaneille on tärkeää laatia henkilökohtainen hoitoyhteyden veto ja seurantasuositus aikuisikää varten.
- ▶ Kansainväliset seurantasuositukset (www.ighg.org), joihin sisältyy myös interventioehdotuksia, tulisi huomioida terveydenhuollon kaikilla tasoilla.

tutkimusasetelman mukaan on raportoitu 1,6–17,6 %:n ilmaantuvuuslukuja (33). Yli kymmenvuotiaiden osteonekroosiriski on merkittävästi suurempi kuin nuorempien (34). Deksametasonin glukokortikoidivaikutus luustoon on voimakkaampi kuin prednisolonin, ja sen luustohaitat voimistuvat asparaginaasihoidon yhteydessä (35). Osteonekroosin esiintyvyys kantasolusiirron jälkeen on jopa 30 %, ja riskiin voi vaikuttaa myös geneettinen polymorfismi (35).

Osteonekroosi voi olla oireetonta tai aiheuttaa invalidisoivaa kipua erityisesti lonkissa ja polvissa. Magneettikuvaus on herkin diagnostinen menetelmä, ja osteonekroosin radiologinen luokittelu vaikeusasteen mukaan auttaa tunnistamaan, milloin interventio voisi olla hyödyllinen (34). Kansainvälinen haittavaikutustyöryhmä suosittelee, että mikäli ALL:ää sairastavilla esiintyy kipuja luissa tai nivelissä, heidät tulee tutkia magneettikuvauksella (35).

Pään ja kaulan alueen ongelmat

Riskitekijöinä mahdolliselle kuulovauriolle ovat alle viiden vuoden ikä hoitojen aikaan, suuret kumulatiiviset annokset platinajohdoksia sekä sädehoidon ulottuminen korvan

alueelle. Kuulon seuranta audiogrammilla suositellaan pelkkää sisplatiinihoitoa tai sen lisäksi suuren annoksen karboplatiinia (yli 1 500 mg/m²) saaneille sekä vähintään 30 Gy:n pään sädehoidon saaneille vähintään viiden vuoden ajan hoitojen jälkeen (36).

Silmiin ja näkökykyyn kohdistuvia myöhäisvaikutuksia todetaan pään alueen, koko kehon tai silmien alueen sädehoidon saaneilla, ja he kuuluvat silmälääkärin seurantaan. Jo pieni 1–2 Gy:n annos linssiin voi aiheuttaa kaihia, ja poikkeava näöntarkkuus on todettu 17 %:lla ja näkökenttäpuutos 16 %:lla lapsena aivokasvaimen sairastaneista (37). Kasvaimen sijainti näköradan läheisyydessä lisää näkökyvyn ongelmien riskiä. Suuret sädeannokset voivat vahingoittaa värikalvoa ja näköhermoa, keskisuuret taas aiheuttaa silmien kuivuutta ja ärsytystä.

Sekä solunsalpaajat että sädehoito voivat aiheuttaa suun alueen ja hampaiden myöhäisvaikutuksia. Jo yli 4 Gy:n sädeannoksella voi syntyä hampasmuutoksia. Kypsät ameloblastit voivat vahingoittaa yli 10 Gy:n sädeannoksilla. Yli 30 Gy:n annoksia käytettäessä hampaiden kehittyminen pysähtyy, ja 10–18 Gy:n annokset yhdessä solunsalpaajahoitojen kanssa voivat vaurioittaa hammasjuuria (38). Krooninen käänteishyljintä kantasolusiirtohoidon jälkeen saattaa aiheuttaa pitkäaikaisia ongelmia suun terveyteen ja lisätä syöpäriskiäkin.

Sisäelinten ongelmat

Ruuansulatuskanavan oireina voi esiintyä ripulia, imeytymisongelmia, kipua, oksentelua, akuuttia tai kroonista obstruktiota, fisteleitä, haavaumia tai perforaatioita. Sädehoito vahingoittaa limakalvoja ja aiheuttaa fibroosia ja striktuuroita. Laajat sädekentät vatsan alueella ja yli 20 Gy:n sädeannos lisäävät riskiä (38). Paksusuolisyövän seulontaohjeita valmistellaan (www.ighg.org).

Solunsalpaajahoitojen aikana nähdään paljon ohimeneviä maksavaikutuksia. Yli 20 Gy:n sädehoito koko maksaan tai yli 40 Gy:n sädehoito puoleen maksasta lisää pitkäaikaisvaikutusten riskiä. Krooninen käänteishyljintä kantasolusiirtohoidon jälkeen on itsenäinen maksavaurion

riskitekijä. Hoitojen aikana saatujen runsaiden verensiirtojen maksavaikutukset ovat mahdollisia. Kansainvälinen seurantasuositus ehdottaa maksa-arvojen (plasman ALAT-, ASAT-, GT- ja AFOS-pitoisuus) tarkastelua kaikilta potilailta ja ferritiiniarvon määrittämistä kantasolusiirron tai runsaasti punasolusiirtoja saaneilta heidän siirtyessään aikuisiän seurantaan (39).

Solunsalpaajat voivat aiheuttaa munuaisten glomerulaarisen ja tubulaarisen toiminnan väliaikaista heikkenemistä. Munuaistoksisista solunsalpaajista merkittävimmät ovat ifosfamiidi ja sisplatiini. Tiettyjen lääkkeiden, kuten gentamysiinin, amfoterisiinin ja siklosporiinin, samanaikainen käyttö voi lisätä solunsalpaajien munuaistoksisuutta. Vatsan alueen yli 30 Gy:n sädehoito lisää munuaisvaikutusten riskiä, vaikka munuaisten vajaatoiminta yli 30 vuoden seurannan jälkeen on lapsisyöpöpotilailla melko harvinaista (40). Nefrektomia lisää jäljellä olevan munuaisen vajaatoiminnan riskiä erityisesti, jos potilas on saanut vatsan alueen sädehoitoa. Kantasolusiirron saaneiden lievä munuaistoiminnan heikkeneminen voi oireilla kohonneena verenpaineena, mikä vaatii valvontaa ja hoitoa (41).

Riskitekijöitä keuhkojen myöhäisvaikutuksille ovat akuutit keuhkokomplikaatiot, infek-

tiot, sädehoito (yli 20 Gy) rintakehän alueelle yhdessä keuhkojen toimintaa häiritsevien solunsalpaajien kanssa ja keuhkoetäpesäkkeiden leikkaushoito (42).

Lopuksi

Vuonna 2010 perustettiin kansainvälinen ryhmä International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group (IGHG), joka laatii ohjeistuksia lapsena, nuorena tai nuorena aikuisena syövän sairastaneiden myöhäis seurantaa varten. Suositukset on luokiteltu neljään luokkaan: vahva suositus, kohtalainen suositus, heikko suositus sekä suositus välttää interventiota.

Suomen yliopistosairaaloissa tehdään kaikille lapsena tai nuorena syövän sairastaneille IGHG-suosituksiin perustuva yksilöllinen suunnitelma aikuisiän myöhäis seurantaa varten, kun käynnit lastenkliniikassa päättyvät. Kansallisen syöpäkeskuksen strategiaan suunnitellaan uutta psykososiaalisen ja fyysisen kuntoutumisen hoitopolkua tälle kohderyhmälle. Hoitopolun rakenne pohjautuu Ruotsissa käytössä olevaan kansalliseen hoito-ohjelmaan (KUVA 1). ■

LIISA JÄRVELÄ, LT, lastentautien erikoislääkäri, lasten hematologi ja onkologi, kliininen opettaja
Tyks, lasten ja nuorten veri- ja syöpäsairaudet, FICAN West ja Turun yliopisto

ANU SUOMINEN, LT, lastentautien erikoislääkäri, lasten hematologi ja onkologi
HUS, lasten hematologian, onkologian ja kantasolusiirtojen yksikkö

KIRSI JAHNUKAINEN, professori, lastentautien erikoislääkäri, lasten hematologi ja onkologi
Helsingin yliopisto ja HUS, lasten hematologian, onkologian ja kantasolusiirtojen yksikkö

RIITTA NIINIMÄKI, dosentti, osastonylilääkäri
OYS, lasten ja nuorten klinikka, lasten ja nuorten veri- ja syöpäsairaudet

PÄIVI LÄHTEENMÄKI, dosentti, osastonylilääkäri
Tyks, lasten ja nuorten veri- ja syöpäsairaudet, FICAN West ja Turun yliopisto, Svenska Barncancerregistret, Karolinska Institutet

VASTUUTOIMITTAJA
Riikka Nevala

SIDONNAISUUDET
Liisa Järvelä: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Sobi, Roche)
Anu Suominen: Ei sidonnanaisuuksia
Kirsi Jahnukainen: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Sobi)
Riitta Niinimäki: Luentopalkkio (Takeda), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Octapharma, Sobi, Novo Nordisk), luottamustoimet (Suomen hemofiliaryhmän puheenjohtaja 2021–2022; Suomen Lastenhematologiyhdistyksen puheenjohtaja 2022–)
Päivi Lähteenmäki: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Octapharma, Sobi), luottamustoimet (Pancare, Nordic Society for Hematology and Oncology), hankkeet (Kestävän kehityksen Varsinais-Suomi hanke, työpaketti 4: lasten ja nuorten toimintakyvyn mittaaminen PROMIS-menetelmällä)

KIRJALLISUUTTA

1. Botta L, Gatta G, Capocaccia R, ym. Long-term survival and cure fraction estimates for childhood cancer in Europe (EURO-CARE-6): results from a population-based study. *Lancet Oncol* 2022;23:1525–36.
2. Taskinen M, Vetteranta K, Jokinen E, ym. Lapsuudessa tai nuoruudessa sairastettu syöpä parani - miten tukea terveyttä aikuisena? *Duodecim* 2014;130:2320–30.
3. Bhakta N, Liu Q, 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;19:1590–601.
5. Hudson M, Bhatia S, Casillas J, Landier W. Long-term follow-up care for childhood, adolescent, and young adult cancer survivors. *Pediatrics* 2021;148:e2021053127.
6. Pühr A, Ruud E, Anderson V, ym. Social attainment in physically well-functioning long-term survivors of pediatric brain tumour: the role of executive dysfunction, fatigue, and psychological and emotional symptoms. *Neuropsychol Rehabil* 2021;31:129–53.
7. 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.
8. Viikari L, Jahnukainen K, Lähteenmäki PM. Endokriiniset ja metaboliset ongelmat lapsuus- ja nuoruusiän syöpähoitojen jälkeen. *Duodecim* 2022;138:21–30.
9. Brinkman TM, Krasin MJ, Liu W, ym. Long-term neurocognitive functioning and social attainment in adult survivors of pediatric CNS tumors: results from the St Jude Lifetime Cohort Study. *J Clin Oncol* 2016;34:1358–67.
10. Liu W, Cheung YT, Conklin HM, ym. Evolution of neurocognitive function in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with chemotherapy only. *J Cancer Surviv* 2018; 12:398–406.
11. Saatci D, Thomas A, Botting B, ym. Educational attainment in childhood cancer survivors: a meta-analysis. *Arch Dis Child* 2019;105:339–46.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Wiener L, Kazak AE, Noll RB, ym. Standards for the psychosocial care of children with cancer and their families: an introduction to the special issue. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62:5419–24.
17. McDonnell GA, Salley CG, Barnett M, ym. Anxiety among adolescent survivors of pediatric cancer. *J Adolesc Health* 2017;61:409–23.
18. Turner JK, Hutchinson A, Wilson C. Correlates of post-traumatic growth following childhood and adolescent cancer: a systematic review and meta-analysis. *Psychooncology* 2018;27:1100–9.
19. Turcotte LM, Liu Q, Yasui Y, ym. Chemotherapy and risk of subsequent malignant neoplasms in the childhood cancer survivor study cohort. *J Clin Oncol* 2019;37:3310–9.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Armenian SH, Armstrong GT, Aune G, ym. Cardiovascular disease in survivors of childhood cancer: insights into epidemiology, pathophysiology, and prevention. *J Clin Oncol* 2018;36:2135–44.
25. 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.
26. 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.
27. Pluimakers VG, van Waas M, Neggers SJCM, ym. Metabolic syndrome as cardiovascular risk factor in childhood cancer survivors. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019;133:129–41.
28. Kero AE, Madanat-Harjuoja LM, Järvelä LS, ym. Health conditions associated with metabolic syndrome after cancer at a young age: a nationwide register-based study. *Cancer Epidemiol* 2016;41:42–9.
29. Järvelä LS, Niinikoski H, Lähteenmäki PM, ym. Physical activity and fitness in adolescent and young adult long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *J Cancer Surviv* 2010;4:339–45.
30. Suominen A, Haavisto A, Mathiesen S, ym. Physical fitness and frailty in males after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in childhood: a long-term follow-up study. *Cancers (Basel)* 2022;14:3310.
31. Ness KK, Armstrong GT, Kundu M, ym. Frailty in childhood cancer survivors. *Cancer* 2015;121:1540–7.
32. van Atteveld JE, Mulder RL, van den Heuvel-Eibrink 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.
33. Mogensen SS, Harila-Saari A, Mäkitie O, ym. Comparing osteonecrosis clinical phenotype, timing and risk factors in children and young adults treated for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2018;65:e27300.
34. Niinimäki T, Niinimäki J, Halonen J, ym. The classification of osteonecrosis in patients with cancer: validation of a new radiological classification system. *Clin Radiol* 2015;70:1439–44.
35. Schmiegelow K, Attarbaschi A, Barzilai S, ym. Consensus definitions of 14 severe acute toxic effects for childhood lymphoblastic leukaemia treatment: a Delphi consensus. *Lancet Oncol* 2014;17:e213–39.
36. 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.
37. Pietila S, Lenko HL, Oja S, ym. Electretinography and visual evoked potentials in childhood brain tumor survivors. *J Child Neurol* 2016;31:998–1004.
38. Palmer JD, Hall MD, Mahajan A, ym. Radiotherapy and late effects. *Pediatr Clin North Am* 2020;67:1051–67.
39. 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.
40. Kooijmans ECM, van der Pal HJH, Pluijm SMF, ym. The Dutch Childhood Cancer Survivor Study (DCCSS)-LATER 2 kidney analysis examined long-term glomerular dysfunction in childhood cancer survivors. *Kidney Int* 2022;102:1136–46.
41. 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.
42. Armenian SH, Landier W, Francisco L, ym. Long-term pulmonary function in survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:1592–600.
43. Kunnaskapsbank för cancer vården. Nationellt vårdprogram långtidsuppföljning efter barncancer. Tukholma: Regionala Cancercentrum 22.2.2022. <https://kunnaskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/langtidsuppfoljning-efter-barncancer/vardprogram/>.