

Kaisa Sunela, Sirpa Leppä, Outi Kuittinen, Helena Tinkanen, Suvi Tuohinen, Florence Schmitt ja Eija Korkeila, Suomen Lymfoomaryhmä

## Lymfoomahoitojen jälkeiset pitkäaikaishaitat, niiden ehkäisy ja seuranta

Myöhäishaitat ovat edelleen tavallisia lymfoomahoitojen jälkeen, ja niiden riski jatkuu koko elämän. Vaikka hoitojen kehittyminen on vähentänyt haittoja, varsinkin sekundaarisyövät sekä sydän- ja verisuonitaudit aiheuttavat ylikuolleisuutta. Perusterveydenhuollon tuleekin olla tietoinen mahdollisista ongelmista ja hoitaa riskitekijöitä tehokkaasti. Psykososiaalisten haittojen ehkäisemiseksi tarvitaan lisää tukea potilaille. Suomen Lymfoomaryhmä on tehnyt suosituksen myöhäishaittojen ehkäisemiseksi ja seuraamiseksi.

Lymfoomapotilailla tavoite on parantava hoito tai pitkä elinikä kroonisissa alatyypeissä. Pitkäaikaiselviytymiseen vaikuttavat myös hoitojen myöhäishaitat (1). Puolet non-Hodgkin-lymfoomista on kroonisia, jolloin voidaan pärjätä pitkään hoidoitta, puolet taas on nopeakasvuisia ja välitöntä, parantumiseen tähtävää hoitoa vaativia. Suurin osa sairastuneista on eläkeikäisiä, mutta kaikkia lymfoomatyyppejä todetaan läpi koko aikuisiän. Hodgkinin lymfoomaan sairastuu vuosittain 140 potilasta, joista suurin osa on työikäisiä, ja erilaisiin nopeakasvuisiin sekä indolentteihin non-Hodgkin-lymfoomiin kumpaankin noin 850 potilasta (2).

Hodgkinin lymfooman ennuste parani yhdistelmähoitojen myötä 1980-luvulla, jolloin myös uusiutumien intensiivihoidon kantasolusiirron avulla tuli mahdolliseksi (3). Aikaisemminkin hoidoilla (TAULUKKO 1) päästiin hyvään hoitotulokseen, mutta haitat olivat ongelma. Siksi kehiteltiin nykyinen ABVD-hoito (doksorubisiini, bleomysiini, vinblastiini ja dakarbatsiini). Vaihtoehtoina ovat huonoennusteista tautia sairastaville nuorille eskaloitu BEACOPP- (bleomysiini, etoposidi, doksorubisiini, syklofosfamidi, vinkristiini, prokarbatsiini ja prednisoni) ja iäkkäämmille CHOP-

hoito (syklofosfamidi, doksorubisiini, vinkristiini ja prednisoni).

Sädehoito oli aiemmin laajakenttä-sädehoitoa, joka sisälsi tiedettyjen tautialueiden lisäksi ylä- tai alavartalon muut imusolmukealueet. Sittemmin kuvantamismenetelmät sekä sädehoidon annoslaskenta ja tarkkuus ovat parantuneet ja kohdealueet pienentyneet (KUVA). Tämä on vähentänyt terveisiin elimiin kohdistuvia haittoja. Hoitoa räätälöidään fluorideoksigluukoosi-positroniemissiotietokonetomografian (FDG-PET-IT) avulla (4).

CHOP oli pitkään non-Hodgkin-lymfoomien perushoito (TAULUKKO 1). CD20-vastaine rituksimabin lisääminen 2000-luvun taitteessa pidensi elossaoloaikoja (5,6). Aggressiivisten tautien leviämistä keskushermostoon vähennetään suuriannoksisella metotreksaattihoidolla (7). Sädehoidon käyttöä on päästy vähentämään FDG-PET-IT-ohjatusti. Hidas- kasvuisien lymfoomien hoitoon on tullut lisää vaihtoehtoja (8).

### Sydän- ja verisuonitaudit

Antrasykliinipitoiset hoidot aiheuttavat jopa 9 %:lle potilaista sydänhaittavaikutuksia. Lähes kaikille vaurio kehittyy ensimmäisen vuoden ai-

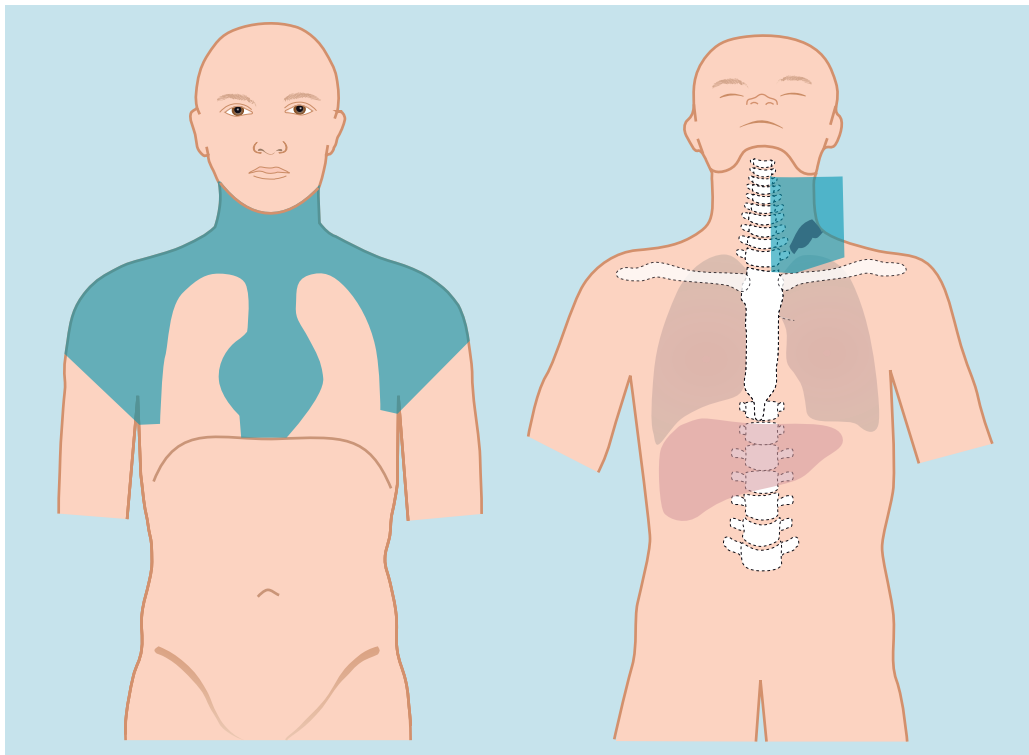
**TAULUKKO 1.** Lymfooman hoidossa aikaisemmin käytetyt ja nykyisin käytettävät tavallisimmat solunsalpaajyhdistelmät. Haittoihin erityisesti liittyvät antrasykliinit ja alkyloivat aineet on merkitty erikseen.

Lymfoomatyyppi	Hoito (viite)	Solunsalpaajat	Jaksotus
Hodgkinin lymfooma, nykyiset hoidot	ABVD (4)	Doksorubisiini (antrasykliini) Bleomysiini Vinblastiini Dakarbatsiini (alkyloiva)	Pv 1 ja 15 Pv 1 ja 15 Pv 1 ja 15 Pv 1 ja 15 Sykli 28 vrk
	Eskaloitu BEACOPP (3)	Prednisoni Prokarbatsiini (alkyloiva) Syklofosfamidi (alkyloiva) mesnasuojalla Etoposidi Vinkristiini Bleomysiini	Pv 1–14 Pv 1–7 Pv 1 Pv 1–3 Pv 8 Pv 8 Sykli 21 vrk
Hodgkinin lymfooma, entiset hoidot	MOPP (3)	Kloorimetriini (alkyloiva) Vinkristiini Prokarbatsiini (alkyloiva) Prednisoni	Pv 1 ja 8 Pv 1 ja 8 Pv 1–14 Pv 1–14 Sykli 21 vrk
	MOPP/ABV (3)	Kloorimetriini (alkyloiva) Prokarbatsiini (alkyloiva) Prednisoni Doksorubisiini (antrasykliini) Bleomysiini Vinblastiini	Pv 1 Pv 1–7 Pv 1–14 Pv 8 Pv 8 Pv 8 Sykli 28 vrk
Non-Hodgkin-lymfoomat, nykyiset hoidot	R-CHO(E)P (7,8)	Rituksimabi Syklofosfamidi (alkyloiva) Doksorubisiini (antrasykliini) Vinkristiini (Etoposidi) Prednisoloni	Pv 1 Pv 1 Pv 1 Pv 1 (Pv 1–3) Pv 1–5 Sykli 14 tai 21 vrk

kana (9). Sydänlääkityksen aloittaminen varhain (alle puolen vuoden kuluessa hoidon aloituksesta) saattaa palauttaa sydämen toiminnan (9). Myöhään todettu vajaatoiminta taas on usein hoitoresistentti, jolloin kuolleisuus on 3,5-kertainen muihin vajaatoiminnan muotoihin verrattuna. Sekä eurooppalaisissa että suomalaisissa seurantasuosituksissa painopistettä ollaankin siirtämässä sydänvaurioiden varhaiseen toteamiseen, jopa vaurioiden ehkäisyyn (10,11).

Haittavaikutusriskiä lisäävät aiemman sydäntaudin lisäksi tavanomaiset riskitekijät, iän ääripäät, muu kardiotoksinen hoito ja naissu-

kupuoli (**TAULUKKO 2**) (1,10,11). Riskitekijöihin tulisi aktiivisesti vaikuttaa lääkkeellisesti sekä elintapaohjeituksella koko hoitojakson ajan. Sydänhaittariski aiheutuu joko riskitekijäkaumasta tai suuresta antrasykliiniannoksesta (tavallisimmin käytetyn doksorubisiinin annos > 300 mg/m<sup>2</sup>). Tällöin on syytä harkita sydämen suojausta suosittelemalla kohtalaista aerobista liikuntaa sekä lääkkityksen aloittamista lymfoomahoitojen ajaksi (beetasalpaajat ja ACE:n estäjät tai ATR-salpaajat pienestä aloitusannoksesta tavalliseen hoitoannokseen tähdäen, tarvittaessa statiinit) (10).



**KUVA.** Manttelisädehoitokenttä verrattuna nykyiseen involved field -sädehoitokenttään.

Solunsalpaajavaurioita ovat sydämen vajaatoiminta tai oireeton vasemman kammion ejektiofraktion pieneneminen alle 50 %:iin ja yli 10 % alkuperäisestä. Varhaisia indikaattoreita, jotka ennustavat myöhempää sydänvauriota, ovat troponiinipäästö mitattuna kahden päivän kuluessa solunsalpaajahoidosta tai sydämen kaikukuvauksessa todettava yli 15 %:n suhteellinen muutos vasemman kammion strain-mittauksessa (globaali pitkittäinen muovautuminen, global longitudinal strain, GLS) (10). Osoitettu vaurio johtaa pysyvään sydänlääkitykseen. Herkkien indikaattoreiden myötä aloitettu sydänlääkitys voidaan purkaa vuoden kuluttua, jos vauriota ei kehittyneetkään (12).

Rintakehän sädehoidon haitat ilmaantuvat vuosien viiveellä. Sädehoito kiihdyttää valtimoiden vanhenemista ja aiheuttaa suonien kapautumista paksuntamalla intimaa ja lisäämällä valtimoplakkimuodostusta (1,13). Vaikka nykyiset sädehoidon kaarihoidot (volumetric arc therapy, VMAT) vähentävät haittoja, ei verisuonivaikutus poistu, sillä pieni sädeannos

jakaantuu laajemmalle alueelle. Jo kolme vuotta kaulan suuriannoksisen sädehoidon jälkeen 27 %:lla hoidetuista voidaan todeta valtimotapahtuma, kuten aivoinfarkti tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA-kohtaus) (14). Solunsalpaajahoidon jälkeen potilailla voidaan todeta lisäksi kognitiivisia muutoksia, dementiaa ja magneettikuviissa aivojen pienten valtimoiden muutoksia (15).

**TAULUKKO 2.** Potilaskohtaiset sydäntautien lisäriskitekijät (10,11).

Aiempi sydämen vajaatoiminta
Sepelvaltimotauti
Kohonnut verenpaine
Diabetes
Ikä alle 15 vuotta tai yli 65 vuotta
Tupakointi
Naissukupuoli
Rintakehän alueen sädehoito (erityisesti jos sydänannos > 2 Gy)

**TAULUKKO 3.** Yleisimpiä lymfoomahoitoihin liittyviä sekundaarisyöpiä (18,19).

Sekundaarisyöpä	Riskisuhde <sup>1</sup>	30 vuoden kumulatiivinen ilmaantuvuus (%)
Mikä tahansa syöpä	4,2	29
Mesoteliooma	15	0,6
Kilpirauhassyöpä	14	0,8
Non-Hodgkin-lymfooma	13	3,7
Pehmytkudossarkooma	12	0,7
Leukemia	9,5	1,3
Ruokatorvisyöpä	9,5	1,5
Mahasyöpä	7,4	1,6
Keuhkosityöpä	6,4	6,4
Rintasyöpä	4,7	17

<sup>1</sup>Ilmaantumisen riskisuhde muuhun väestöön verrattuna

Lymfoomapotilaan sydän altistuu usein sädehoidolle kasvaimen sijainnin vuoksi. Tällöin myöhäishaittoja voivat olla sepelvaltimotauti, konstriktiivinen perikardiitti, läppävika, rytmija johtumishäiriöt tai sydämen vajaatoiminta (1). Sädehoidetuista Hodgkinin lymfoomaa sairastavista potilaista 10 %:lle ilmaantui yhdeksän vuoden seurannassa sepelvaltimotauti, useimmiten alle 40-vuotiaana. Pidemmässä 40 vuoden seurannassa jo puolella todettiin sydän-tauti (16). Haittavaikutukset ovat annosriippuvaisia: jo 1 grayn (Gy) keskisädeannos lisää sydänsairastavuutta 14 %:lla (17).

Osa antrasykliini- ja sädehoidon saaneista hyötyy myöhäis seurannasta. Antrasykliinihoidon myöhäisvaikutuksia voidaan seurata sydämen kaikukuvauksella, sädehoidon taas kliinisellä perusstatuksella ja välikarsinan sädehoidon jälkeen kajoamattomalla sepelvaltimoselvittelyllä viiden vuoden välein. Hoidon aikainen sydänvaurio, suuri kumulatiivinen antrasykliini- tai sydämen sädeannos, lapsuudessa saadut hoidot sekä antrasykliinin ja sädehoidon yhdistelmä lisäävät myöhäisen vajaatoiminnan riskiä (1,10). Lapsipotilaita lukuun ottamatta ei ole selkeitä ohjeistuksia seurannan tiheydestä tai pituudesta.

## Sekundaarisyövät

Hodgkinin lymfooman sairastaneiden riski sairastua sekundaarisyöpään on normaaliväestöön

verrattuna lähes viisinkertainen (1,18,19). Kilpirauhassyöpään, pehmytkudossarkoomaan, mesotelioomaan ja non-Hodgkin-lymfoomaan sairastumisen riski on yli kymmenkertainen (TAULUKKO 3) (18,19). Absoluuttinen riski jää kolmen ensin mainitun osalta kuitenkin pieneksi (< 1 %) pienen kokonaisilmaantuvuuden takia. Rinta-, keuhko- ja ruoansulatuskanavan syövät sekä non-Hodgkin-lymfoomat vaikuttavat eniten absoluuttisen syöpärisikin lisääntymiseen (40 %, 20 %, 20 % ja 13 % vastaavasti). Esimerkiksi Hodgkinin lymfooman 25-vuotiaana sairastaneen naisen rintasyöpärisikin on arvioitu olevan 35-vuotiaana 11 % ja 45-vuotiaana BRCA1/2-mutaation kantajuutta vastaava 25 %. Leukemioiden osuus sekundaarisyöivistä on vain 5 % (20).

Absoluuttinen riski sairastua sekundaarisyöpään lisääntyy ajan myötä. Se on 30 vuoden jälkeen 33 % sekä 40 vuoden kuluttua 48 %, kun normaaliväestössä vastaavat luvut ovat 10 % ja 19 % (18). Hoitojen kehittymisen myötä sekundaarisen kiinteän kasvaimen riski ei ole merkittävästi vähentynyt, toisin kuin leukemioiden. Kiinteiden kasvainten merkittävin riskitekijä on sädehoito. Hodgkinin lymfoomaa sairastavien potilaiden pallean yläpuolinen sädehoito suurentaa sekundaarisyöpärisikin kuusinkertaiseksi. Sädehoitokenttien pienentymisen myötä sekundaarisyöpärisikin on vähentynyt, erityisesti rintasyövän osalta (21). Alkylöivää solunsalpaajaa, esimerkiksi syklofosfamidia, saaneiden rintasyöpärisiki on ennen aikaisten vaihdevuosien takia jopa pienentynyt verrattuna normaaliväestöön. Alkylöivät aineet lisäävät kuitenkin muiden kiinteiden kasvainten, leukemioiden, myelodysplasian ja non-Hodgkin-lymfoomien riskiä (18,21,22).

Tupakointi on merkittävä sekundaarisyövän riskitekijä erityisesti sädehoitoon yhdistyneenä. Verrattuna tupakoimattomiin, jotka eivät ole saaneet sädehoitoa, sädehoidetuilla tupakoivilla on 14-kertainen riski sairastua keuhkosityöpään. Tupakoimattomien sädehoidettujen riski on kolminkertainen ja tupakoivien ilman sädehoitoa vastaavasti viisinkertainen (1,23).

Toisin kuin perinnöllisesti rintasyöpäalttiilla, magneettikuvaus ei ole osoittautunut mammografiaa herkemäksi sekundaaririntasyövän

seulontamenetelmäksi, vaan ne täydentävät toisiaan (24). Aikaisemmat syöpähoitot saattavat rajoittaa uuden syövän hoitoa. Sekundaaririntasyöpään sairastuneiden kokonaiskuolleisuus viiden ja kymmenen vuoden kuluttua on 15 % ja 32 % (23). Vastaavat luvut primaarisen rintasyövän osalta ovat 9 % ja 15 % (2).

## Kilpirauhasen sairaudet

Kilpirauhasen vajaatoimintariski liittyy kaulan sädehoitoon. Manttelisädehoidon saaneiden riski on 20 vuoden jälkeen 52 % ja 26 vuoden jälkeen 67 % (KUVA) (25). Isommalla sädeannoksella riski on suurempi ja kehittyminen nopeampaa, mutta nykyään käytetyillä (20/30 Gy) sädeannoksillakin riski on yli 40 % (26). Vajaatoiminnan ilmaantumisen mediaani on 2,5–6 vuotta, mutta riski on olemassa koko loppuelämän (25).

Myös oireettoman suurentuneen tyreotropiini (TSH) -pitoisuuden hoitamista suositellaan, mikäli löydös toistuu useammassa mittauksessa. TSH-pitoisuus voi palautua normaaliksi 20 %:lla potilaista. Hoitamaton vajaatoiminta aiheuttaa valtimoiden kalkkiumia, hyperkolesterolemiaa sekä erilaisten kilpirauhaskasvainten lisääntymistä. Myös kilpirauhastulehdistä, Basedowin tautia ja oftalmopatiaa, adenomia ja struumaa on todettu sädehoidon jälkeen (27).

## Hedelmättömyys ja riskiraskaudet

Lymfoomahoidoista alkyloivat aineet sekä intensiivihoidoista aiheuttavat hedelmättömyyttä. Fertilitettiin säilyttämistä suositellaan ennakkoivasti, jos hedelmättömyysriski on vähintään 40 %. Vain ABVD:n osalta riski jää tätä pienemmäksi (28). ABVD:nkin jälkeen siemennesteen laadun heikentyminen ja epäsäännöllinen kuukautiskierto ovat tavallisia kahden vuoden ajan (29).

Siemennesteen pakastusta suositellaan miehen sitä halutessa. Naispotilaille arvio tehdään, suunniteltujen hoitojen ja hoidon aloituskiiressä mukaisesti. Yli 35-vuotiailla potilailla hedelmällisyyttä säilyttävien hoitojen tuloksellisuus heikkenee. Jos aikaa syövän hoidon aloi-

tukseen on yli kaksi viikkoa, voidaan harkita munasarjojen stimulaatiota ja munasolukeräystä, ja mikäli naisella on vakaa parisuhde, niistä hedelmöitettyjen alkioiden pakastusta. Synnytyksen todennäköisyys yhdestä alkionsiirrosta on 20–25 % ja pakastetusta munasolusta 6 %.

Mikäli hoidolla on kiire ja nainen on alle 35-vuotias, munasarjakudosta voidaan pakastaa. Kudosta voidaan ottaa ohjeistetusti talteen missä tahansa sairaalassa, minkä jälkeen se lähetetään jäihin pakattuna 24 tunnin kuluessa sen pakastamiseen perehtyneeseen laboratorioon. Maailmanlaajuisesti noin 30 % naisista, joille on siirretty pakastettua munasarjakudosta takaisin, on synnyttänyt (29). Suomessa on toistaiseksi syntynyt yksi lapsi tämän menetelmän avulla.

Gonadotropiinin vapauttajahormonin agonisteja käytetään sammuttamaan munasarjojen toiminta solunsalpaajahoidojen ajaksi. Tulokset hedelmällisyyden suojaustehosta ovat ristiriitaisia. Lääkitys tulisi aloittaa viikko ennen solunsalpaajahoidoa, ja sitä tulisi jatkaa 1–2 viikkoa viimeisen hoidon jälkeen (29).

Lantion alueen sädehoidon (14–30 Gy) jälkeen kohdun tilavuus pienenee ja sen elastisuus sekä verenkierto heikkenevät, mikä altistaa keskenmenoille, istukan poikkeavuuksille, ennenaikaiselle synnytykselle sekä lapsen alhaiselle syntymäpainolle. Nuorten naisten osalta haittariski on suurin (28). Munasarjat ovat kohtua herkempiä sädehoidolle. Hedelmättömyys todetaan 30–40 %:lla, jos munasarjojen sädeannos on 2,5–5 Gy. Miesten siittiöt häviävät 1–4 Gy:n jälkeen ja testosteronin tuotanto häiriintyy 20–30 Gy:n kivesannoksen myötä (28).

Vaikka kuukautiskierto palautuisikin, munasarjojen toimintakapasiteetti heikentyy ja vaihdevuosi-ikä varhaistuu merkittävästi. Potilaan ikä ja raskaustoive sekä lymfooman hoito ja ennuste on huomioitava ennen syöpähoitojen aloitusta annettavassa hedelmällisyysneuvonnassa, joka uusitaan tilanteen mukaan viimeistään, kun tavallisin syövän uusiutumisaika on ohitettu (noin kaksi vuotta hoitojen päättymisestä). Asiaan perehtynyt neuvova gynekologi perustaa arvion muun muassa gynekologiseen kaikukuvaukseen ja hormonien, esimerkiksi Müllerin tiehyitä surkastuttavan peptidin (anti-

## Ydinasiat

- ▶ Parantumiseen tähtäävissä lymfoomahoitoissa myöhäishaittoja pitää ehkäistä pitkäaikaiselviytymisen parantamiseksi.
- ▶ Perusterveydenhuollossa potilaita hoidettaessa kannattaa aktiivisesti puuttua tavanomaisiin sydän- ja verisuonitautiriskitekijöihin.
- ▶ Hedelmättömyys on tavallista lymfoomahoitojen jälkeen, ja hedelmällisyyden suojaukseen pitäisi pyrkiä ennen hoitojen aloitusta.
- ▶ Psykososiaalisten haittojen ehkäisyyn ja hoitoon tulee panostaa.

müllerian hormone, AMH) pitoisuuksien mittaamiseen (29).

Syövän sairastaneiden osalta huomioidaan jo raskauden suunnitteluvaiheessa ja sittemmin raskautta seurattaessa mahdolliset elinkohtaiset toiminnanvajakukset sekä rintakehälle, koko kehoon tai lapsuudessa kohtuun kohdistunut sädehoito. Antrasykliinillä hoidettujen sydän-tilanne tutkitaan ennen raskautta. Suomalainen kattava ohjeistus on julkaistu aiemmin (30).

## Luuston ongelmat

Osteoporoosi on ongelma varsinkin non-Hodgkin-lymfoomaa sairastaville potilaille, mikä liittyy solunsalpaajayhdistelmien glukokortikoideihin. Yli 65-vuotiaan CHOP-tyypisesti hoidetun potilaan murtumariski on 31 % ja osteoporoosiriski 10 %, kun solunsalpaajia saamattomien osalta luvut ovat 19 % ja 8 %. Murtumat tulevat tyypillisesti selkärankaan, kylkiluihin ja pitkiin luihin. Riskiä lisäävät alipaino, tupakointi ja reumataudit (31). Osteopenia ja luukato hoidetaan tavalliseen tapaan. Hodgkinin lymfoomaa sairastavien potilaiden osteoporoosiriski liittyy hypogonadismiin, ja sitä hoidetaan hormonikorvaushoidolla (26).

Aseptinen osteonekroosi liittyy varsinkin suuriin glukokortikoidiannoksiin sekä solunsalpaajista asparaginaasiin, suuriannoksiseen

metotreksaattiin, syklofosfamidiin ja kantasolusiirtoihin. Nuorista non-Hodgkin-lymfoomaa sairastavista potilaista jopa kolmanneksella voidaan todeta osteonekroosi. Mediaaniaika sen ilmaantumiseen on 1,7 vuotta hoidoista (vaihteluväli 0,1–17 vuotta). Tyypioireet ovat kipu, ontuminen ja nivelen liikerajoitus. Osteonekroosi todetaan monesti kantavissa nivelissä molemminpuolisesti, mikä johtaa usein nivelen protetisointiin. Osteonekroosia voidaan epäillä natiivikuvasta, ja magneettikuvaus vahvistaa diagnoosin (32,33).

## Lihäs- ja neurologiset haitat sekä keuhkotoksisuus

Manttelisädehoidon jälkeen osalla potilaista havaitaan niska-hartiaseudun palautumaton ojentajalihasten heikkoutta ja lihasatrofiaa: ylävartalo ei pysy pystyssä ja leuka laskeutuu rintaan. Oire ilmaantuu vasta yli 20 vuoden kulluttua sädehoidosta (34). Manttelisädehoitoon voi liittyä myös kroonista käsikipua ja yläraajan tuntopuutoksia (hermopunosneuropatia), platinapohjaisiin solunsalpaajahoitoihin taas kuulon menettämistä sekä perifeeristä neuropatiaa (35). Mukana voi olla myös asento- ja liikeaitin häiriötä, joka johtaa ataksiaan.

Vinblastiini ja vinkristiini voivat aiheuttaa perifeeristä sensorista tai motorista neuropatiaa. Se ilmenee ensin mahdollisesti ohimenevänä sormien tai varpaiden puutumisenä ja pistelynä, mutta myöhemmin voi kehittyä toimintahäiriöitä: napitusongelmia ja tavaroiden pudottelemista sekä porraskävelyn ja kyykystä ylösnousun vaikeutumista. Hermokudos toipuu hitaasti, ja oire voi jäädä pysyväksi. Aiempi diabetes ja polyneuropatia herkistävät haittavaikeuksille (36).

Etenevä multifokaalinen leukoenkefalopatia on harvinainen keskushermostoa demyelinoiva, kuolemaan johtava sairaus. Kyseessä on rituksimabin aikaansaama JC-viruksen reaktivoituminen, joka johtaa lyyttiseen infekioon oligodendrosyyteissä (37).

Muun muassa bleomysiini, metotreksaatti ja gemsitabiini voivat aiheuttaa keuhkohaittoja, jolloin oireina esiintyy kuivaa yskää ja hengenhädistystä. Keuhkojen toimintaa heikentävä in-

**TAULUKKO 4.** Seurantasuositus annetun hoidon mukaisesti (10,11,24,25,31,40).

Annettu hoito	Seurantasuositus	Viite
Antrasykliinipitoinen solunsalpaajahoido	Elintapaohjeistus. Doksorubiini $\geq 300$ mg/m <sup>2</sup> : sydämen kaikukuvaus (GLS) hoidon alussa ja lopussa tai troponiinitestin perusteella. Viiden vuoden kuluttua hoidoista sydämen kaikukuvaus. Perusterveydenhuollossa vähintään viiden vuoden välein verenpaineen, rasva-arvojen sekä HbA <sub>1c</sub> -mittaus.	(10,11) (11) (10)
Naisen rintojen alueelle kohdistuva sädehoito	Jos hoito (> 20 Gy) annettu alle 30-vuotiaana: mammografia tai rintojen magneettikuvaus vuosittain sen jälkeen, kun hoidosta kulunut 8–10 vuotta tai potilas täyttänyt 25 vuotta.	(24,40)
Välikarsinan alueen sädehoito	Elintapaohjeistus. Verenpaine, rasva-arvot, HbA <sub>1c</sub> -arvo sekä kajoamaton sepelvaltimoselvittely viiden vuoden kuluttua hoidosta. Sen jälkeen perusterveydenhuollossa muut edellä mainitut tutkimukset vuosittain ja kajoamaton sepelvaltimoselvittely viiden vuoden välein.	(10,11) (10)
Kaulan alueen sädehoito	Kaulavaltimoiden dopplerkaikukuvaus viiden vuoden kuluttua hoidosta ja sen jälkeen viiden vuoden välein perusterveydenhuollossa. Mikäli kilpirauhanen on ollut sädehoitokentässä, kilpirauhasarvojen seuranta sen jälkeen, kun hoidosta on kulunut kaksi vuotta, erikoissairaanhoidon seurantakäyntien ajan 1–2 vuoden välein ja sen jälkeen tarvittaessa.	(10) (25)
(R-)CHOP-solunsalpaajahoido yli 65-vuotiaana tai jos murtumariski katsotaan vastaavaksi	Luuntiheysmittaus hoitojen alussa ja niiden jälkeen.	(31)

GLS = globaali pitkittäinen muovautuminen, global longitudinal strain; HbA<sub>1c</sub> = glykosyloitunut hemoglobiini

terstitiaalinen keuhkofibroosi on mahdollinen. Solunsalpaajahoidon lisäksi riskitekijöitä ovat aiempi keuhkosairaus tai sädehoito, tupakointi, iäkkyys ja happihoito. Lisäksi on viitteitä siitä, että valkosolukasvutekijän käyttö saattaisi liittyä keuhkohaittoihin (38).

## Psykososiaaliset haitat

Sairastuminen vaikuttaa myös mielenterveyteen, parisuhteeseen, työuraan ja yleisesti luottamukseen elämään. Fyysiset ongelmat kohentuvat paremmin kuin emotionaaliset, mikä viittaa siihen, etteivät hoitotahot ole vastanneet psykososiaalsiin tarpeisiin riittävästi. Vaikein ja pitkäaikaisin oire on uupumus (fatigue), joka pitäisi kyetä erottamaan masennuksesta, sillä se ei reagoi masennuslääkkeisiin.

Ikä on yhteydessä oireisiin. Nuorempien toimintakyky on hoitojen jälkeen parempi, ja heillä on vähemmän oireita. Tämä ero säilyi kymmenen vuoden seurannassakin. Naisten

toimintakyky oli heikompi ja heillä oli enemmän oireita kuin miehillä. Uupumus hoidon loputtua ennusti pysyvää ja vaikeaa oireilua (39).

## Lopuksi

Seurantasuositus esitetään **TAULUKOSSA 4**. Paljon voidaan tehdä edelleen hoitojen myöhäshaittojen vähentämiseksi. Sekundaarisyövän sekä sydän- ja verisuonitautien riskiä voidaan pienentää terveellisillä elintavoilla sekä kohdentamalla hoito entistäkin tarkemmin (10,11). Kehittyneet sädehoitotekniikat pienempine sädehoitokenttineen todennäköisesti vähentävät sekundaarisyöpärisiä.

Tupakointi, kohonnut verenpaine ja suurentuneet rasva-arvot lisäävät syöpähoitojen haittavaikutuksia. Näihin tekijöihin vaikuttamalla voidaan ehkäistä sairastavuutta. Tupakointi tulisi lopettaa kokonaan. Hoitojen aikana ja niiden jälkeen suosittelaa kohtuullista aerobista liikuntaa. Olisi tärkeää arvioida syöpähoitettu-

jen riskitekijöitä sekä hoitaa ne nopeammin ja tehokkaammin kuin perusterveiden. Varhainen sydäntautien diagnosointi parantaa huomattavasti potilaiden ennustetta (9–12). Välikarsinan sädehoidon saaneille suositellaan elämäntaiteista seuranta. Jos potilaalle kehittyy uusi sivuääni, sydän- tai neurologisia oireita taikka löydöksiä, tulisi hänet ohjata kiireellisesti jatko-tutkimuksiin.

**KAISA SUNELA, LT, syöpätautien erikoislääkäri**  
Tampereen yliopistollinen sairaala, syöpätautien vastualue

**SIRPA LEPPÄ, professori, ylilääkäri**  
Helsingin yliopisto ja HUS Syöpäkeskus

**OUTI KUITTINEN, professori, ylilääkäri, osastonylilääkäri, konsultti**  
KYS ja Itä-Suomen yliopisto, Kuopio  
Oulun yliopistollinen sairaala  
Lapin keskussairaala

**HELENA TINKANEN, LT, dosentti, osastonylilääkäri, synnytysten ja naistentautien sekä gynekologisen endokrinologian erikoislääkäri**  
Tampereen yliopistollinen sairaala

**SUVI TUOHINEN, LT, kardiologian erikoislääkäri**  
HYKS, Sydän- ja keuhkokeskus

**FLORENCE SCHMITT, FT, vaativan erityistason psykoterapeutti**  
Turun yliopistollinen keskussairaala, lastenpsykiatrian klinikka

**EIJA KORKEILA, LT, dosentti**  
Turun yliopistollinen keskussairaala, syöpätautien klinikka

**VASTUUTOIMITTAJA**  
Maija Tarkkanen

Kaulan sädehoidon jälkeen kaulasuonten ja kilpirauhasen seuranta on aiheellista (10). Hedeelmällisyyden säilyttämismenetelmiä tutkitaan edelleen, ja varsinkin nopeaa syöpähoidon aloitusta tarvitsevat hyötyvät uusista menetelmistä. Kokonaisvaltaiseen hoitoon on syytä liittää riittävän varhainen psykososiaalinen tuki. ■

#### **SIDONNAISUUDET**

**Kaisa Sunela:** Apuraha (Eli Lilly, Bayer, BMS, Exelis), luentopalkkio/asiiantuntijapalkkio (Ipsen, Roche, Novartis, Takeda, BMS, Pfizer, Merck, MSD), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Ipsen, Roche, BMS)

**Sirpa Leppä:** Apuraha (Bayer, Celgene, Janssen-Cilag, Roche, Takeda, Nordic Nano-Vector), luentopalkkio/asiiantuntijapalkkio (Celgene, Gilead, Janssen-Cilag, Novartis, Roche, Takeda, Merck, Incyte, CHO Pharma USA), luottamustoimet (Syöpäyhdistys (hallituksen pj), Bioteekniikan neuvottelukunta (varajäsen))

**Outi Kuittinen:** Luentopalkkio/asiiantuntijapalkkio (Takeda, Teva, Janssen, MSD, Gilead, Roche, Kyowa Kiri, Amgen, Novartis), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Takeda, Roche, Gilead), luottamustoimet (Valviran lausunnonantajalääkäri)

**Helena Tinkanen:** Ei sidonnaisuuksia

**Suvi Tuohinen:** Luentopalkkio/asiiantuntijapalkkio (Amgen, MSD, Philips, Novartis, Pirkanmaan syöpäyhdistys, Boehringer Ingelheim, Cardiome, Bayer)

**Florence Schmitt:** Luentopalkkio/asiiantuntijapalkkio (Roche, Kyowakiri)

**Eija Korkeila:** Luentopalkkio/asiiantuntijapalkkio (Takeda, Lilly, Incyte advisory board, Janssen Cilag), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Takeda, Bayer, Roche)



## KIRJALLISUUTTA

1. van Leeuwen FE, Ng AK. Long-term risk of second malignancy and cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2016;1:323–30.
2. Statistics. Finnish Cancer Registry. [www.cancerregistry.fi/statistics](http://www.cancerregistry.fi/statistics).
3. De Vita VT. Historical review. A selective history of the therapy of Hodgkin's disease. *Br J Haematology* 2003;122:718–27.
4. Gallamini A, Zwarthoed C. Interim FDG-PET imaging in lymphoma. *Semin Nucl Med* 2018;48:17–2.
5. Hiddeman W, Kneba M, Dreyling M, ym. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2005;106:3725–32.
6. Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, ym. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomized controlled trial by the MabThera International Trial (MINT) Group. *Lancet Oncol* 2006;7:379–91.
7. Kridel R, Dietrich P-Y. Prevention of CNS relapse in diffuse large B-cell lymphoma. *Lancet Oncol* 2011;12:1258–66.
8. Marcus R, Davies A, Ando K, ym. Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma. *N Engl J Med* 2017;377:1331–44.
9. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, ym. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation* 2015;131:1981–8.
10. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, ym. 2016 Position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:2768–801.
11. Tuohinen S, Hedman M, Poutanen T, ym. Syöpäpotilaan sydän – tutkimukset ja hoidon optimointi. *Duodecim* 2019;135:147–57.
12. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, ym. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2012;23:155–66.
13. Vatanen A, Sarkola T, Ojala TH, ym. Radiotherapy-related arterial intima thickening and plaque formation in childhood cancer survivors detected with very-high resolution ultrasound during young adulthood. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62:2000–6.
14. Yang Y, Wang T. Radiotherapy of the neck and carotid stenosis. *Homeost Agents* 2016;30:795–99.
15. Koppelmans V, Vernooij MW, Boogerd W, ym. Prevalence of cerebral small-vessel disease in long-term breast cancer survivors exposed to both adjuvant radiotherapy and chemotherapy. *J Clin Oncol* 2015;33:588–93.
16. Giza DE, Iliescu G, Hassan S, ym. Cancer as a risk factor for cardiovascular disease. *Curr Oncol Rep* 2017;19:39.
17. Raghunathan D, Khilji MI, Hassan SA, ym. Radiation-induced cardiovascular disease. *Curr Atherosclerosis Rep* 2017;19:22.
18. Schaapveld M, Aleman BMP, van Eggermond AM, ym. Second cancer risk up to 40 years after treatment for Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015;373:2499–511.
19. van Eggermond AM, Schaapveld M, Lugtenburg PJ, ym. Risk of multiple primary malignancies following treatment of Hodgkin lymphoma. *Blood* 2014;124:319–27.
20. De Bruin ML, Sparidans J, van't Veer MB, ym. Breast cancer risk in female survivors of Hodgkin's lymphoma: lower risk after smaller radiation volumes. *J Clin Oncol* 2009;27:4239–46.
21. Koonz MZ, Horning SJ, Balise R, ym. Risk of therapy related secondary leukemia in Hodgkin lymphoma: The Stanford University experience over three generations of clinical trials. *J Clin Oncol* 2013;31:592–8.
22. Eichenauer DA, Becker I, Monsef I, ym. Secondary malignant neoplasms, progression-free survival and overall survival in patients treated for Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Haematologica* 2017;102:1748–57.
23. Moscowitz CS, Chou JF, Wolden SL, ym. Breast cancer after chest radiation therapy for childhood cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:2217–23.
24. Ng AK, Garber JE, Diller LR, ym. Prospective study of the efficacy of breast magnetic resonance imaging and mammographic screening in survivors of Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2013;31:2282–8.
25. Darrington DL, Vose JM. Appropriate surveillance for late complications in patients in remission from Hodgkin Lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep* 2012;7:200–7.
26. Cella L, Conson M, Caterino M, ym. Thyroid V30 predicts radiation-induced hypothyroidism in patients treated with sequential chemo-radiotherapy for Hodgkin's lymphoma. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2012;82:1802–08.
27. Jereczek-Fossa BA, Alterio D, Jassem J, ym. Radiotherapy-induced thyroid disorders. *Cancer Treatment Rev* 2004;30:369–84.
28. Recommendations for fertility preservation in patients with lymphoma, leukemia and breast cancer. ISFP Practice Committee. *J Assist Reprod Genet* 2012;29:465–8.
29. Martinez F. Update on fertility preservation from the Barcelona International Society for Fertility Preservation-ESHRE-ASRM 2015 expert meeting: indications, results and future perspectives. *Human Reprod* 2017;32:1802–11.
30. Jokimaa V, Ekblad U. Lisääntymisterveys hoidetun syövän jälkeen – raskauden ehkäisyä, suunnittelua ja seurantaa. *Duodecim* 2012;128:867–74.
31. Cabanillas ME, Lu H, Fang S, ym. Elderly patients with non-Hodgkin lymphoma who receive chemotherapy are at higher risk for osteoporosis and fractures. *Leukemia Lymphoma* 2007;48:1514–21.
32. Sala A, Mattano LA Jr, Barr RD. Osteonecrosis in children and adolescents with cancer – An adverse effect of systemic therapy. *Eur J Cancer* 2007;43:683–9.
33. Karimova EJ, Rai SN, Howard SC, ym. Femoral head osteonecrosis in pediatric and young adult patients with leukemia or lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:1525–31.
34. Van Leeuwen-Segarceanu EM, Dorresteijn LDA, Pillen S, ym. Progressive muscle atrophy and weakness after treatment by mantle field radiotherapy in Hodgkin's lymphoma survivors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:612–8.
35. Wadd J, Lucraft HH. Brachial plexus neuropathy following mantle radiotherapy. *Clin Oncol* 1998;10:399–400.
36. Addington J, Freimer M. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: an update on the current understanding. *F1000Res*, julkaistu verkossa 22.7.2016. DOI:10.12688/f1000research.8053.1.
37. Carson KR, Evens AM, Richey EA, ym. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood* 2009;113:4832–40.
38. Khokar A, Schneider J, Cheriyan C, ym. Expert Opinion. Pulmonary toxicity related with chemotherapeutic agents. *J Symptoms Signs* 2014;3:330–8.
39. Heutte N, Flechtner HH, Mounier N, ym. Quality of life after successful treatment of early-stage Hodgkin's lymphoma: 10-year follow-up of the EORTC-GELA H8 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10:1160–70.
40. Mulder RL, Kremer LCM, Hudson MM, ym. Recommendations for breast cancer surveillance for female survivors of childhood, adolescent, and young adult cancer survivors given chest radiation: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol* 2013;14:621–9.