

Martina Juhola

LASTEN SYÖPÄHOITOJEN VAIKUTUKSET SUUN JA LEUKOJEN ALUEELLA

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Kevätlukukausi 2019

Martina Juhola

LASTEN SYÖPÄHOITOJEN VAIKUTUKSET SUUN JA LEUKOJEN ALUEELLA

Hammaslääketieteen laitos

Kevätlukukausi 2019

Ohjaaja: professori Hanna Thóren

Asiantuntijatarkastaja (lasten syövät ja sädehoito): dosentti Paula Lindholm

Turun yliopiston laaturjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck-järjestelmällä.

TURUN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

JUHOLA, MARTINA: Lasten syöpähoitojen vaikutukset suun ja leukojen alueella

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 21 s.

Suu- ja leukakirurgia

Huhtikuu 2019

Tämän syventävien opintojen työn tarkoituksena oli selvittää syövän sairastaneiden lapsipotilaiden hoitojen vaikutuksia suun ja leukojen alueella. Työ toteutettiin kirjallisuuskatsauksena ja tutkimushaut tehtiin PubMed-tietokannassa.

Nykyään suurin osa syöpälapsista paranee ja monet lasten syövästä luokitellaan hyväennusteisiksi. Syöpähoidot aiheuttavat kuitenkin monia lyhyt- ja pitkäaikaisia haittoja. Immunitetti on heikentynyt, minkä vuoksi lapsipotilaat sairastuvat herkästi erilaisiin infektioihin. Suun alueella yleisimpiä ovat sieni- ja herpes-infektiot. Syöpähoidot aiheuttavat suun limakalvorikkoa, ja se vaikuttaa lapsipotilaiden elämänlaatuun. Syöminen ja puhuminen on sen vuoksi kivuliasta, mikä voi johtaa aliravitsemukseen ja psyykkisiin ongelmiin. Lapsipotilaiden suuhygienia on usein puutteellista ja syljen eritysvähenee syöpähoitojen aikana. Näiden seurauksena syöpälapsilla todetaan enemmän ientulehdusta ja kariesta kuin terveillä verrokeilla.

Niillä lapsipotilailla, jotka ovat herkässä kasvuvaiheessa, todetaan eniten syöpähoitojen pitkäaikaishaittoja. Hampaistossa voi olla kehityshäiriöitä ja puutoksia. Leukaluiden ja kallon luuston kehitys saattaa hidastua. Lisäksi syöpähoidot voivat aiheuttaa leukalukon. Korkeimmassa riskissä ovat alle viisivuotiaana hoidetut lapset. Jotta syöpähoitojen haittavaikutukset suun ja leukojen alueella voidaan minimoida, tulisi lapsipotilaiden käydä säännöllisesti ja tarpeeksi usein hammaslääkärin vastaanotolla.

Monet syöpälapsia koskevista tutkimuksista on tehty suhteellisen pienellä tutkimusotoksella, koska lasten syövä ovat harvinaisia sairauksia. Laajempia tutkimuksia tarvitaan, jotta syöpälapsien hoitoa pystytään kehittämään yhä paremmiksi.

Asiasanat: lasten syövä, sieni-infektio, mukosiitti, trismus

SISÄLLYS

1 JOHDANTO

1.1 Lasten yleisimmät syövät

1.2 Lasten syöpien hoito ja niihin liittyvät sivuvaikutukset

2 AINEISTO JA MENETELMÄT

3 LASTEN SYÖPÄHOITOJEN SIVUVAIKUTUKSIA

3.1 Kipu

3.2 Yleisinfektiot

3.2.1 Myöhäisinfektiot

3.3 Neutropenia

4 LASTEN SYÖPÄHOITOJEN VAIKUTUKSET SUUN JA LEUKOJEN ALUEELLA

4.1 Limakalvot ja ikenet

4.1.1 Mukosiitti

4.1.2 Suun alueen infektiot

4.1.3 Gingiviitti

4.1.4 Syljen erityys

4.2 Hampaisto

4.2.1 Karies

4.2.2 Pitkäaikaisvaikutukset hampaistoon

4.3 Purentaelimistö

4.4 Kasvojen ja kallon luusto

4.5 Sekundaariset pahanlaatuiset kasvaimet

5 POHDINTA

LÄHTEET

1 JOHDANTO

1.1 Lasten yleisimmät syövät

Vuosittain Suomessa diagnosoidaan noin 160 uutta pahanlaatuista kasvainta alle 15-vuotiailla lapsilla (Iso osa lasten syöivistä voidaan parantaa. Syöpärekisteri. <https://syoparekisteri.fi/2018/02/15/iso-osa-lasten-syovista-voidaan-parantaa/>). 15–19-vuotiaat nuoret hoidetaan tilanteen mukaan joko lasten tai aikuisten syöpäosastoilla (Madanat-Harjuoja, L. Lasten ja nuorten syövät. <https://www.syopajarjestot.fi/julkaisut/raportit/syopa-suomessa-2016/lasten-ja-nuorten-syovat/>). Lasten syöivistä yleisimpiä ovat leukemiat, joita on noin kolmasosa kaikista lasten syöivistä. Yleisin lasten leukemia on akuutti lymfoblastileukemia. Lasten yleisimpiä kiinteitä kasvaimia ovat aivokasvaimet. Muita lasten syöpiä ovat lymfoomat eli imusolmukesyövät ja muut kiinteät kasvaimet. (Joensuu ym. Syöpätaudit 2013.)

Suomessa sairastuu vuosittain hieman alle 50 lasta akuuttiin lymfoblastileukemiaan (ALL) (Lasten syövät. <https://www.kaikkisyovasta.fi/tietoa-syovasta/syopataudit/lasten-syovat/>). Yleisin lasten sairastumisikä on 3–4-vuotiaana. Akuutissa lymfoblastileukemiassa luuydin on täynnä maligneja lymfoblasteja, eikä normaaleja verisolujen esiasteita löydy. Nykyisin 75 % potilaista pystytään parantamaan pysyvästi. 2–9-vuotiailla on suurin todennäköisyys parantua. ALL:n hoito jaotellaan vakiohoitoon, keskivahvaan ja vahvaan hoitoon. Hoito jakautuu neljään vaiheeseen: induktioon, keskushermoston konsolidaatioon, myöhäiseen tehostusvaiheeseen eli reinduktioon ja ylläpitohoitoon. Hoidossa käytetään sytostaatteja ja allogeenista kantasolusiirtoa. Hoidon kokonaiskesto on 2–2,5 vuotta. (Joensuu ym. Syöpätaudit 2013.)

Suomessa todetaan lapsipotilailla alle 10 uutta akuuttia myeloidista leukemiaa (AML) vuosittain. Edelleen vain noin puolet potilaista paranee. Hoitona on yhdistelmäsytostaatit, jotka annetaan erittäin rankkoina lyhyinä kuureina. Joissain tapauksissa annetaan lisäksi allogeeninen kantasolusiirto. (Joensuu ym. Syöpätaudit 2013.) Hoito kestää useimmiten vähintään vuoden (Leukemia lapsilla. <http://www.vsshp.fi/fi/hoito-ja-tutkimukset/syopa/Sivut/leukemia-lapsilla.aspx>).

Non-Hodgkinin lymfoomaan (NHL) sairastuu vuosittain Suomessa noin yhdeksän lasta, jotka ovat yleensä yli 10-vuotiaita. NHL voi sijaita missä tahansa kehossa ja levitä keskushermostoon tai luuytimeen. Tauti on hyväennusteinen, jopa 90 % lapsipotilaista paranee (Lasten syövät. <https://www.kaikkisyovasta.fi/tietoa-syovasta/syopataudit/lasten-syovat/>). NHL:n hoito vaihtelee lymfooman tyypin ja sijainnin mukaan. Hoito koostuu yhdistelmäsytostaateista ja tarvittaessa sädehoidosta sekä keskushermostoprofylaksista. Luuytimeen levinnyttä NHL:aa kutsutaan lymfooma-leukemiaksi ja se hoidetaan kuten ALL. NHL:n hoidon kesto on tyypistä riippuen 2 kk -2 v. (Joensuu ym. Syöpätaudit 2013.)

Hodgkinin lymfoomia todetaan noin neljä tapausta vuodessa suomalaisilla lapsilla. Sairastuvuushuippu on murrosiässä. Tauti on hyväennusteinen, mutta riippuu levinneisyydestä. Lapsipotilaita hoidetaan useimmiten sädehoidon ja sytostaattien yhdistelmällä. Uusiutuneessa IV vaiheen Hodgkinin lymfoomassa hoitona on jättisytostaattihoito ja autologinen kantasolusiirto. (Joensuu ym. Syöpätaudit 2013.)

Vuosittain alle 15-vuotiailla lapsilla todetaan noin 100 uutta kiinteää kasvainta. Aivokasvaimia diagnosoidaan noin 35. Hermosto onkin yleisin paikka, josta kiinteä kasvain todetaan lapsella. Kiinteitä kasvaimia löytyy lapsilla myös munuaisista, pehmytkudoksista, maksasta, kiveksistä ja munasarjoista, luista sekä silmistä. Kiinteiden kasvainten kirurginen poisto on paras hoitovaihtoehto. Usein se ei kuitenkaan ole mahdollista, joten täytyy käyttää muita hoitokeinoja, kuten sytostaatteja ja sädehoitoa. Intensiivistä neoadjuvantti-sytostaattihoitoa annetaan monessa tapauksessa jo ennen leikkausta, jotta kasvain saadaan pienenemään. (Joensuu ym. Syöpätaudit 2013.)

1.2 Lasten syöpien hoito ja niihin liittyvät sivuvaikutukset

Syöpiä hoidetaan leikkauksella, sädehoidolla, erilaisilla lääkehoidoilla, kuten kemoterapialla eli solunsalpaajilla ja näiden yhdistelmillä. Kemoterapia on systeemihoidoa ja sädehoito sekä leikkaukset paikallishoidoa. Harvinaisempia hoitomuotoja ovat esimerkiksi immunologiset hoidot, kuten kantasolusiirto ja erilaiset kokeelliset hoidot. Monet syöpähoitojen haittavaikutukset johtuvat usean syöpähoidon yhdistelmästä. (Joensuu ym. Syöpätaudit 2013.)

Kirurgialla saadaan parhaat hoitotulokset kiinteiden kasvainten hoidossa. Kiinteät pahanlaatuiset kasvaimet poistetaan riittävällä tervekkudusmarginaalilla ja läheiset imutiehdyt ja -solmukkeet poistetaan tarvittaessa. Kasvain pitää poistaa yhtenä kokonaisuutena, eikä sitä saa halkaista tai poistaa osina, jotta syöpäsoluja ei leviä koko leikkausalueelle. Leikkauksen aikana tehdään syövän kliininen levinneisyysluokitus ja imusolmukkeiden tila arvioidaan. Syövän hoidon suunnitteluun tarvitaan kliinisen levinneisyyden lisäksi kuvantamistutkimuksista selvitetty radiologinen levinneisyys ja patologin arvio koepalasta tai leikkauspreparaatista, jos kasvain on poistettu. (Joensuu ym. Syöpätaudit 2013.)

Sädehoito perustuu ionisoivan säteilyn käyttöön. Se aiheuttaa soluissa fysikaalisia, kemiallisia ja biologisia vaikutuksia, ja niihin syntyy palautuvia ja palautumattomia vaurioita. Palautumattomat vauriot johtavat apoptoosiin eli solukuolemaan. Sädehoito annostellaan tavallisesti pieninä annoksina eli fraktioina, jotta normaalikudokset toipuisivat, mutta syöpäsolut tuhoutuisivat. Joskus apoptoosia ei tapahdu, vaan solun DNA:han syntyy mutaatio. Se voi pahimmillaan olla syöpää aiheuttava. Sädehoidon haitalliset vaikutukset terveeseen kudokseen riippuvat kokonaisannoksesta ja -ajasta, sädehoidon jaksotuksesta, sädetetyn alueen tilavuudesta ja kudosten sädeherkkyydestä. Akuutit sivuvaikutukset ilmenevät heti tai päivien–viikkojen kuluessa ja myöhäissivuvaikutukset kuukausien–vuosien kuluessa. (Joensuu ym. Syöpätaudit 2013.)

Nopeasti ilmaantuvat sädehaitat syntyvät nopeasti jakaantuviin kudoksiin, kuten ihoon, limakalvoille ja luuytimeen. Ensin limakalvot ja iho alkavat punoittaa, ja sen jälkeen iho ruskettuu sekä hilseilee. Sädehoito aiheuttaa myös luuydinsuppressiota eli lymfosytopeniaa, neutropeniaa, trombopeniaa ja anemiaa. Hitaasti ilmaantuvat sädehaitat näkyvät hitaasti jakautuvissa tai jakautumattomissa kudoksissa, kuten keuhkoissa, selkäytimessä, aivoissa ja munuaisissa. Potilaat voivat sairastua keuhkotulehdukseen ja myöhemmin progredioivaan sädefibroosiin. Keskushermostovauriot ilmenevät väsymyksenä ja päänsärkynä. Munuaisiin voi kehittyä monenlaisia vaurioita, ja ne eivät parane, toisin kuin muut kudokset. Säteililytys voi lisäksi aiheuttaa niin naisille kuin miehille sterilisaation. (Joensuu ym. Syöpätaudit 2013.)

Lääkehoitoina käytetään erilaisia hormoneja, immuunivasteen muuntajia, vasta-aineita ja solusalpaajia. Solusalpaajien vaikutuskohteita solussa ovat DNA:n ja RNA:n synteesi ja toiminta, entsyymit, proteiinit ja kalvorakenteet. Solusalpaajien aiheuttamat vauriot käynnistävät apoptoosin. Kun pyritään sairauden parantamiseen, solusalpaajia annetaan mahdollisimman suurina annoksia tihein antovälein. Solusalpaajia käytetään useimmiten usean lääkkeen yhdistelmähoitona. Solusalpaajilla on kapea terapeutinen leveys, joten usein potilaat saavat haittavaikutuksia. (Joensuu ym. Syöpätaudit 2013.)

Luuydinsuppressio ja siihen liittyvä tulehdusherkkyyks on yleisin solusalpaajien haittavaikutus. Kuureittain annettavissa solusalpaajissa veriarvot ovat pienimmillään 7-14 vuorokautta hoidon jälkeen, ja silloin tulehdusherkkyyks on suurimmillaan. Muita akuutteja haittavaikutuksia ovat pahoinvointi ja oksentelu, väsymys, hiustenlähtö, mukosiitti eli limakalvorikko ja siihen liittyvä ruokahaluttomuus sekä painon lasku. Pitkäaikaishaittoja ovat sydän-, keuhko- ja munuaisvauriot, hermostovaikutukset ja kasvun hidastuminen. Joillekin potilaista voi jäädä pysyvä sydämen tai munuaisten vajaatoiminta. Potilaat voivat sairastua keuhkokuumeeseen ja heillä voi olla suurentunut keuhkoembolian riski. Lisäksi solusalpaajat voivat aiheuttaa hermostollisia haittoja, kuten perifeerisen neuropatian eli sormien ja varpaiden puutumisen ja lihasheikkoutta. Se voi olla palautumaton tila. (Joensuu ym. Syöpätaudit 2013.)

Kantasolusiirrosta potilaalle annetaan ensin erittäin voimakas sytostaattihoito (intensiivihoido) ja joskus allogeenisen siirron yhteydessä myös koko kehon sädehoito, minkä seurauksena potilaan oma luuydin tuhoutuu pysyvästi. Myös solusalpaajien haittavaikutuksena potilaalle saattaa tulla luuydinsuppressio. Kantasolusiirto voidaan tehdä potilaan omista talteen otetuista soluista, jota kutsutaan autologiseksi siirroksi tai luovuttajan soluista, jolloin kyseessä on allogeeninen siirto. Kumpiakin käytetään lasten syöpien hoidossa, mutta autologiset siirrot ovat yleisempiä. (Joensuu ym. Syöpätaudit 2013.)

Edellä mainittujen mahdollisten sivuvaikutusten lisäksi syöpähoidot saattavat aiheuttaa monenlaisia ongelmia suun ja leukojen alueelle, joko suoraan tai välillisesti. Tämän opinnäytetyön tavoitteena oli selvittää lasten syöpähoitoihin liittyviä tavallisimpia sivuvaikutuksia ja erityisesti ongelmia suun ja leukojen alueella.

2 AINEISTO JA MENETELMÄT

Tämä syventävien opintojen työ toteutettiin kirjallisuuskatsauksena. Tutkimushaku tehtiin PubMed-tietokannassa. Hakusanoja olivat: child, cancer, neoplasm, leukemia, Hodgkin's lymphoma, Non-Hodgkin's lymphoma, oral cavity, symptom, mucositis, microdontia, pain, craniofacial growth, TMD.

3 LASTEN SYÖPÄHOITOJEN SIVUVAIKUTUKSIA

3.1 Kipu

Sekä lapset että heidän vanhempansa ovat ilmoittaneet kyselyissä, että lapsen syöpäsairauteen liittyy kipua (Collins ym. 2000, Hedström ym. 2003, Goldman ym. 2006, Ljungman ym. 2006, Pöder ym. 2010, Miller ym. 2011, Zhukovsky ym. 2015). Tutelman ym. (2017) havaitsivat laajassa kyselytutkimuksessaan, että jopa kolme neljästä vanhemmasta ilmoitti lapsensa kärsineen syöpäkivusta edeltäneen kuukauden aikana. Lisäksi lähes 60 % heistä ilmoitti lapsensa kivun olleen kaikkein korkeimmassa kategoriassa. Niillä lapsilla oli vähemmän korkeimman ja keskitason syöpäkipua, joiden vanhemmilla oli hyvä itseluottamus sen suhteen, että he onnistuvat lievittämään lapsen kipua. Vanhempien kyvyt ovat siis tärkeässä asemassa lapsipotilaiden syöpäkipujen hallinnassa.

Usein lapsen syöpäkipu jatkuu diagnoosin saamisesta sairauden loppuun saakka (Wolfe ym. 2000, Van Cleve ym. 2004, Lu ym. 2011). Syöpäkipu voi johtua monesta eri tekijästä. Yleisimpiä aiheuttajia ovat tauti itsessään, syöpähoidot, kuten kemoterapia ja sädehoito sekä erilaiset toimenpiteet, kuten verinäytteiden otto, keskuslaskimoporttien laitto suonensisäisiä lääkkeitä varten ja lumbaalipunktiot (McGrath ym. 1990, Ljungman ym. 1999 ja 2000, Hedström ym. 2003, Van Cleve ym. 2004, Harper ym. 2013.)

Hoitamaton kipu vaikuttaa lapsipotilaan elämään monella tavalla. Elämänlaatu heikkenee ja nukkuminen vaikeutuu (Eiser ym. 2005, Calissendorff-Selder ym. 2006, Walter ym. 2015). Potilaat myös herkistyvät kivulle, kun se pitkittyy (Weisman ym. 1998). Lääketieteelliset toimenpiteet alkavat ahdistaa (Katz ym. 1980). Lisäksi sosiaalinen elämä rajoittuu ja lapsipotilaille voi syntyä psyykkisiä ja käytösongelmia (Steif ym. 1989, Ameringer ym. 2010). Kliinisten

kyselytutkimusten mukaan yli puolet lapsipotilaista ilmoittaa kärsivänsä hoitamattomasta kivusta syöpäsairauteen liittyen (Ljungman ym. 2000, Jacob ym. 2007, Van Cleve ym. 2012, Fortier ym. 2014). Suurimmaksi osaksi syöpäkivut pystytään kuitenkin nykyaikana hoitamaan lääkkeiden sekä fysiologisten ja psykologisten keinojen avulla (Pujol ym. 2007, Friedrichsdorf ym. 2014, Jibb ym. 2015).

3.2 Yleisinfektiot

Kemoterapeuttiset lääkkeet ovat kehittyneet, ja niiden teho on lisääntynyt. Niitä käytetään pitkinä jaksoina, mikä lisää ALL-lapsipotilaiden riskiä saada infektiota. ALL:n hoidon haittavaikutuksiin kuolee 2-4 % lapsipotilaista, ja suurimmaksi osaksi syynä ovat infektiot. Riskitekijöitä hoidon haittavaikutuksista johtuviin kuolemiin ovat voimakas kemoterapiahoito, neutropenia, Downin syndrooma ja naissukupuoli. Erityisesti Isossa-Britanniassa ja Pohjoismaissa naissukupuoli on riskitekijä hoidosta johtuviin kuolemiin. (Christensen ym. 2005, Afzal ym. 2009, O'Connor ym. 2014.)

Inaban ym. (2017) tutkimuksessa seurattiin 409 ALL-lapsipotilaan hoidon aikaisia infektiota. Tutkimuksen potilailla oli yhteensä 2420 infektiota hoitojen aikana. Yksi potilas sairasti siis keskimäärin viisi infektiota koko hoidon aikana. Yleisin infektio oli kuumeinen neutropenia, joita todettiin 1107. Sen lisäksi potilailla oli ylähengitystieinfektioita (389), verenkierron infektiota (147) ja ruoansulatuskanavan infektiota (145). Infektioita oli eniten hoidon induktio- ja reinduktio-vaiheissa. Näissä vaiheissa todettiin myös huulien, suun ja virtsateiden infektiota ja sieni-infektioita. Ihoinfektioita oli induktiovaiheessa ja ennen reinduktioita. Keuhkokuumeeseen sairastuttiin useimmiten toisen reinduktiovaiheen aikana. Ylähengitystieinfektioita, korvatulehduksia ja katetri-infektioita oli tasaisesti koko hoidon ajan, ja näistä kahden ensimmäisen määrä vielä lisääntyi hoidon loppuvaiheessa. Tutkimuksessa neljä potilasta (1,0 %) kuoli hoidon aiheuttamien infektioiden takia, kun taas sieni-infektioihin ei kuollut yksikään potilas. Muissa tutkimuksissa sieni-infektioiden aiheuttamien kuolemantapausten määrän on arvioitu olevan jopa 20 % (O'Connor ym. 2014).

Australialaistutkimuksessa tutkittiin 336 AML:aan vuosina 1997–2008 sairastunutta lapsipotilasta. Bakteeri-infektio todettiin 80 %:lla ja sieni-infektio 20 %:lla potilaista. Lisäksi 75 % potilaille syntyneistä sepsiksistä oli bakteremian

aiheuttamia. 145 AML:ään sairastuneista tutkimuksen potilaista kuoli joko hoidon aikana tai sen jälkeen. (Foresto ym. 2015.)

Isobritannialaisessa tutkimuksessa selvitettiin vuosina 2009–2011 Lontoossa hoidettujen lapsisyöpäpotilaiden infektiosairastuvuutta. Tutkimuksessa oli 112 potilasta, joista 60 %:lla oli jokin verisyöpä ja 40 %:lla solidi tuumori. Heillä oli kolmen vuoden aikana yhteensä 149 vakavaa verenkierron infektiota. Suurimmalla osalla potilaista oli vain yhden kerran tutkimusaikana vakava verenkierron infektio. 23,2 %:lla oli kuitenkin kaksi tai useampia vakavia verenkierron infektiota. Infektioita oli saman verran sekä verisyöpää sairastavilla että potilailla, joilla oli jokin solidi tuumori. (Calton ym. 2014.)

Koagulaasi-negatiivisia stafylokokki-infektioita (CoNS) oli lähes puolet kaikista verenkierron infektioista Calton ym. (2014) tutkimuksessa. CoNS:n yleisin aiheuttaja oli enterokokki-bakteeri. Gram-negatiiviset bakteerit aiheuttivat 24,1 % verenkierron infektioista ja sieni-infektiot 7,1 %. Yleisin sieni-infektion aiheuttaja oli *Candida* spp. Kaikista verenkierron infektioista noin 20 % vaati sairaalahoitoa, ja sienien aiheuttamat infektiot johtivat siihen useammin kuin muut. Calton ym. totesivatkin, että aikainen sieni-lääkkeiden käyttö voisi olla hyödyllistä, jotta saataisiin vähennettyä verenkierron infektioista johtuvaa sairaalahoitoa. Kolme lasta (2,7 %) kuoli hoitoon liittyvän infektion takia tutkimusaikana. (Calton ym. 2014.)

3.2.1 Myöhäisinfektiot

Yleisimmät myöhäiskomplikaatiot lapsuuden syövästä parantuneilla ovat infektiot. Ne myös aiheuttavat suurimman osan myöhäisestä syöpään liittyvästä kuolleisuudesta. (Fugi ym. 2012.) Perkins ym. (2014) kyselytutkimuksessa selvitettiin lapsuuden syövästä parantuneiden potilaiden infektioitaipumusta ja riskitekijöitä myöhempisiin infektioihin. Kyseessä oli kohorttitutkimus, jossa oli mukana 12 360 henkilöä, jotka olivat parantuneet syövästä vähintään viisi vuotta aiemmin USA:ssa tai Kanadassa. Verrokkiryhmänä oli potilaiden sisarukset, joita oli 4023. Tutkimuksessa todettiin, että lapsuuden syövästä parantuneet henkilöt sairastivat tilastollisesti merkittävästi enemmän infektiota myöhemmin elämässään verrattuna verrokkiryhmään.

Yleisin myöhäisinfektio oli pneumonia ja muita infektioita olivat esimerkiksi maksatulehdus ja poskiontelontulehdus. Riskiä myöhäisinfektioille lisäsi naissukupuoli, sairastettu Hodgkinin lymfooma ja vanhempi ikä (15–20 v.) syöpädiagnoosin saadessa. Tutkimusryhmän potilaiden kuolleisuus myöhemmällä iällä infektioihin oli suurempaa kuin verrokkiryhmän. Kuolleisuus myöhäisinfektioihin oli suurinta naispuolisilla henkilöillä ja niillä, jotka olivat saaneet luuydinsiirron syöpähoidon aikana. (Perkins ym. 2014.)

3.3 Neutropenia

Neutropenia aiheuttaa infektioherkkyyttä, minkä vuoksi neutrofiilien määrän seuranta on tärkeää syöpäpotilailla. Neutropenia kestää keskimäärin pidempään induktio-vaiheessa kuin induktioiden jälkivaiheissa. (Inaba ym. 2017.)

Induktion aikana pitkään jatkuvasta neutropeniasta (ANC eng. absolute neutrofil count = absoluuttinen neutrofiilien määrä $< 0,5 \times 10^9 /l$) kärsivät suurimmalla todennäköisyydellä nuoret potilaat (alle 10 v.), matalan riskin ryhmä, valkoihoiset, naiset sekä B-solulinjaista ALL:ää sairastavat potilaat. Induktion jälkeisten välivaiheiden (viikot 1-20) aikana pitkään jatkuvan neutropenian riski on suurin nuorilla potilailla (alle 10 v.) ja keskisuuren sekä suuren riskin ryhmillä. Myöhäisen induktion jälkivaiheen (viikot 21-120) aikana puolestaan suurin riski pitkään jatkuvaan neutropeniaan on alle 10-vuotiailla sekä valkoihoisilla potilailla. (Inaba ym. 2017.) Matalan riskin ALL-ryhmään kuuluivat 1–10-vuotiaat potilaat, joilla oli B-solulinjainen tauti ja leukosyyttien määrä oli $< 50 \times 10^9 /l$ sekä DNA-indeksi ≥ 1.16 tai $t(12;21)[ETV6-RUNX1]$. Korkean riskin ALL-ryhmässä olivat potilaat, joilla oli $t(9;22)[BCR-ABL1]$. Keskisuuren riskin ryhmässä olivat kaikki muut tutkimuksen potilaat. (Pui ym. 2009.)

Myöhäisen induktion jälkivaiheen (viikot 21-120) aikana alipainoisilla potilailla on suurentunut riski saada kuumeinen neutropenia. Aliravitsemuksen vuoksi heidän immuunivasteensa on heikentynyt ja komplementin, sytokiinien sekä immunoglobuliinien tuotanto on vähentynyt. (Chandra ym. 2002.)

Inaban ym. (2017) tutkimuksessa hoitajaksoista (6990) 52,8 %:ssa (3694) potilaiden ANC-vaste oli huono. Huonon ANC-vasteen potilailla oli suuri riski sairastua johonkin infektioon. Huomionarvoista onkin, että tutkimuksessa todetuista infektioista 71,3 % tuli niille potilaille, joilla oli huono ANC-vaste. ANC-

vastetta mitattiin viikko lääkkeiden (dexametasoni ja vinkristiini) saamisen jälkeen. ANC-vaste määriteltiin huonoksi, jos neutrofiilien määrä (ANC) oli noussut alle kaksinkertaiseksi lääkkeiden saamista edeltävään tilanteeseen verrattuna.

Infektioita voitaisiin estää erityisesti niiden potilaiden kohdalla, joilla neutropenia pitkittyy ja erityisryhmissä, kuten Downin syndroomaa sairastavilla antamalla profylaktisesti antibiootteja ja sienilääkkeitä. Lääkehoitoa kannattaisi tällöin harkita induktio- ja reinduktiovaiheissa. (O'Connor ym. 2014, Inaba ym. 2017.) Useissa tutkimuksissa on myös todettu, että profylaktisesti annettu fluorokinoloni vähentää infektioiden määrää, eikä sieni-infektioiden määrä kuitenkaan yleisty (Yeh ym. 2014, Sulis ym. 2015). Lisäksi valkosolutekijöillä voidaan nopeuttaa luuytimen elpymistä solusalpaajahoidon jälkeen. Niitä annetaan yleensä heti solusalpaajalääkityksen loputtua 1-2 viikon ajan. Lapsipotilaiden kohdalla neutropenisten infektioiden määrää ja vaikeutta saadaan merkittävästi vähennettyä. (Riikonen ym. 2002.)

4 LASTEN SYÖPÄHOITOJEN VAIKUTUKSET SUUN JA LEUKOJEN ALUEELLA

4.1 Limakalvot ja ikenet

Yleisimpiä lasten syöpähoitojen aikaisia sivuvaikutuksia suun alueella ovat mukosiitti, suun limakalvon haavaumat ja verenvuodot, intraoraaliset infektiot, kserostomia eli kuiva suu ja sylkirauhastulehdukset. Lisäksi potilaiden suuhygienia saattaa olla huonoa kipujen ja väsymyksen takia. (Guggenheimer ym. 2003, Gandhi ym. 2017.) Kserostomia on yleisimpiä pään ja kaulan alueen sädehoidon myöhäisvaikutuksia (Sonis ym. 2002, Otmani ym. 2007, Jones ym. 2012).

4.1.1 Mukosiitti

Sädehoito ja solusalpaajat aiheuttavat mukosiittia ja kudosten supistumista. Lisäksi solusalpaajat vaikuttavat sekä paikalliseen että systeemiseen immunitettiin. Nämä aiheuttavat jatkuvia tai peittyviä infektioita. (Meurman ym. 2010.) Niiden takia suuhygienian ylläpito on erityisesti lapsipotilaille vaikeaa ja kivuliasta (Halperson ym. 2014).

Intialaisilla lapsilla tehdyssä tutkimuksessa lapsisyöpäpotilaista 58 %:lla oli jonkinasteista mukosiittia syöpähoidon aikana (Gandhi ym. 2017). Myös muissa tutkimuksissa potilaista yli puolella on todettu olevan mukosiittia syöpähoidon aikana (Guggenheimer ym. 1977, Wahlin ym. 1988, Jankovic ym. 1995). Mukosiitti saattoi ilmetä intialaislapsilla vain suun limakalvojen lievänä tulehdustilana ja punoituksena tai hankalammissa tapauksissa haavaumina. Kaikkein vakavimmissa mukosiiteissa esiintyi voimakasta kipua ja verenvuotoja. Näiden potilaiden osuus oli noin 8 % intialaistutkimuksessa, ja kipujen vuoksi puhuminen, syöminen ja juominen onnistui heiltä huonosti. Silloin tarvittiinkin hoidon tueksi suonensisäistä ravintoliuosta. (Gandhi ym. 2017.)

Lähes kaikilla intialaistutkimuksen potilaista, joilla oli mukosiitti, oli myös haavaumia limakalvoilla. Haavaumia alkoi ilmetä 5-10 päivän kuluttua kemoterapian aloituksesta. (Gandhi ym. 2017.) Mukosiitin on todettu jatkuvan lapsisyöpäpotilailla jopa kolmen viikon ajan. Pahimmillaan se on päivien 7–14 välissä sytostaattihoidon aloituksesta. (Cheng ym. 2001, Talbert ym. 2011.)

Mukosiitin riskiä lisäävät erityisesti tietyt kemoterapeuttiset lääkkeet, kuten doksorubisiini, bleomysiini, fluorourasiili sekä metotreksaatti (Niehaus ym. 1987, Cheng ym. 2003). Useissa tutkimuksissa on todettu, että syöpäpotilailla, joilla on sekä mukosiitti että neutropenia, on yli nelinkertainen riski saada sepsis verrattuna potilaisiin, joilla ei ole mukosiittia (Schimpff ym. 1994, Gonzales-Barca ym. 1996).

Doss ym. (2017) tutkivat kantasolusiirron saaneiden lapsipotilaiden suun terveyttä ensimmäisten 28 päivän ajan hoidon jälkeen. Kaikkien potilaiden tuli käyttää tutkimuksen ajan kolme kertaa päivässä klooriheksidiini- ja nystatiini-suuhuuhteita. Tutkimuksen aikana plakin määrä, gingiviitti eli ientulehdus, mukosiitti ja limakalvojen haavaumat lisääntyivät kaikki tilastollisesti merkitsevästi yli 50 %:lla potilaista. Plakin määrä lisääntyi 85 %:lla potilaista ja tilanne paheni tutkimusjakson loppua kohden. Vakava ientulehdus kehittyi myös 85 %:lle potilaista jossakin kohtaa tutkimusjaksoa. Pahimmillaan ientulehdus oli seitsemän päivää kantasolusiirron saamisen jälkeen. Mukosiittia esiintyi 68 %:lla potilaista ja pahimmillaan se oli 14 päivää kantasolusiirron jälkeen. Limakalvon haavaumia todettiin 58 %:lla ja niitä oli eniten seitsemän päivää kantasolusiirron jälkeen.

Jo aiemmin mukosiitin on todettu olevan kantasolusiirron yhteydessä yksi merkittävä kuolemanriskiä lisäävä tekijä (Mandel ym. 1966, Chaundry ym. 2016). Doss ym. (2017) tutkimuksessa todettiin, että myös ientulehdus ja plakin määrä ovat tärkeitä tekijöitä kantasolusiirron jälkeiseen parantumiseen liittyen. Tutkimuksessa kävi ilmi, ettei klooriheksidiini-huuhteella saatu estettyä plakin ja ientulehduksen kehittymistä kantasolusiirron saaneilla potilailla. Ohjeiden mukaisesta käytöstä huolimatta suurin osa potilaista sairastui vakavaan ientulehdukseen ja plakin määrä lisääntyi merkittävästi. Hampaiden pesun yhteydessä plakin ja ientulehduksen on todettu lisäävän bakteremian riskiä (Pilot ym. 1987, Tomás ym. 2012, Raber-Durlacher ym. 2013). Suuhygienian tehostukseen tulisikin kiinnittää yhä enemmän huomiota, jotta maksimoidaan kantasolusiirron saaneiden lapsipotilaiden paranemismahdollisuudet.

Mukosiittia hoidetaan ensisijaisesti tehostamalla suuhygieniaa sekä lieventämällä kipua kipulääkkeiden, paikallisten puudutteiden ja suuvesien avulla. Suuvesi voi sisältää esimerkiksi natriumbikarbonaattia 0,9 %. (American Academy of Pediatric Dentistry. Guideline on dental management of pediatric patients receiving chemotherapy, hematopoietic cell transplantation, and/or radiation therapy. 2013.)

Chengin ym. (2001) hongkongilaisessa tutkimuksessa selvitettiin, miten henkilökohtainen suuhygieniaopetus vaikuttaa mukosiitin ilmaantuvuuteen ja vakavuuteen. Tutkimuksessa syöpälapset ja heidän vanhempansa saivat hoitojakson alussa ohjeet ja opastuksen tehostettuun suuhygieniaan, ja he noudattivat ohjeita koko hoitojakson ajan. Opastus sisälsi harjausopetuksen ja kehotuksen käyttää NaCl- sekä klooriheksidiini-huuhtelua määrätysin väliajoin. Suun limakalvojen haavaumia todettiin tilastollisesti merkitsevästi enemmän kontrolliryhmällä (71 %) verrattuna tutkimusryhmään (31 %). Opastusta saaneella ryhmällä suun limakalvot paranivat merkitsevästi nopeammin verrattuna kontrolliryhmään. Lähes kaikki kontrolliryhmän potilaista, joilla oli neutropenia, sairastuivat mukosiittiin. Tutkimusryhmän potilaista vain kolmasosa neutropenisista potilaista sairastui mukosiittiin. Myös koetun kivun voimakkuus oli merkitsevästi alhaisempi koko hoitojakson ajan tutkimusryhmässä verrattuna kontrolliryhmään. Tulokset osoittavat, että tehostettu henkilökohtainen suuhygieniaopetus voi vähentää sekä mukosiitin esiintyvyyttä että vakavuutta lapsipotilailla.

4.1.2 Suun alueen infektiot

Useissa tutkimuksissa on todettu ALL-lapsilla monia suun limakalvon infektoita, kuten kandidiaasia, herpes simplex-, varicella-zoster- ja sytomegalovirus-infektioita (Javed ym. 2012).

25,8 % intialaistutkimuksen lapsipotilaista sairasti suun alueen sieni- tai virus-infektion: kandidiaasin eli suun hiivatulehduksen tai herpes simplex virus -infektion (HSV). Candida-infektio tuli osalle potilaista sekundaari-infektiona haavaumiin. Lisäksi lapsipotilailla oli myös märkäisiä hammasinfektioita. Kaikkia tutkimukseen osallistuneita potilaita hoidettiin kemoterapialla. (Gandhi ym. 2017.) Ponce-Torres ym. (2010) tutkimuksessa puolestaan ALL-lapsista vain 6,12 %:lla todettiin Candida-infektio. Javed ym. (2012) totesivat, että edellä mainitun tutkimuksen Candida-infektioiden määrä oli alhaisempi kuin muiden vertailussa olleiden tutkimusten ja spekuloivat, että alhaisempi lukema saattoi johtua potilaiden paremmasta suuhygienistä, immuunisuppression vakavuusasteiden eroista ja erilaisten syöpälääkkeiden käytöstä hoidossa. Ponce-Torres:n ym. (2010) tutkimuksessa olleita ALL-lapsia oli hoidettu metotreksaatilla ja prednisonilla.

Syöpälapsien immunitetti on vasta kehitymässä, minkä vuoksi lapsipotilaat ovat erityisen alttiita saamaan virus- ja bakteeri-infektioita. Kun lapsipotilaalla on vakava neutropenia ja suun hiivatulehdus samaan aikaan, saattaa hiivatulehdus levitä ruokatorveen tai jopa aiheuttaa sepsiksen. (Gandhi ym. 2017.) Immuunisupressoiduilla potilailla monet latentit virukset voivat uudelleenaktivoitua (Lopez ym. 2011). HSV on yleinen syöpäpotilaiden virusinfektion syy, ja se voi pahentaa suun limakalvojen mukosiittia (Fayle ym. 1991). Immuunisupressiopotilailla tulehduksen oireet myös ilmenevät normaalia lievempinä, mikä hidastaa diagnoosin tekoa. Tämän vuoksi lapsipotilaiden suuhygieniasta tulisi huolehtia erityisen tarkasti silloin, kun heillä on luuydinsuppressio meneillään. (Gandhi ym. 2017.)

Brasilialaisessa Velten ym. (2017) tutkimuksessa lapsisyöpäpotilaat saivat kemoterapian aikana sekä paikallisia että systeemisiä sienilääkkeitä. Käytetyt lääkkeet olivat flukonatsoli 100 mg päivässä ja nystatiini kolme kertaa päivässä. Potilaille annettiin lääkkeet heti sieni-infektion ensimmäisten merkkien ilmaantuessa. Kuukauden kuluttua ensimmäisen kemoterapiahoidon saamisesta

vain 8,9 %:lla potilaista oli todettu sieni-infektio. Tutkijat päättelivätkin, että varhain annetun sienilääkityksen ansiosta sieni-infektioiden määrä oli muita tutkimuksia matalampi.

4.1.3 Gingiviitti

Leukemiaa sairastavilla lapsipotilailla on usein ikenien turvotusta ja hyperplasiaa, joka on laaja-alaista. Hyperplasian vakavuus voi vaihdella. (Kaste ym. 1997.)

Perkins ym. (2014) tutkimuksessa todettiin, että krooninen gingiviitti eli ientulehdus oli selvästi yleisempää tutkimushenkilöillä verrattuna verrokiryhmään. Kroonisen gingiviitin riskiä lisäsi tilastollisesti merkitsevästi se, että syöpähoitona oli käytetty steroideja. Tutkimusdatana oli Childhood Cancer Survivor Study (CCSS). Tutkimushenkilöt (12 360 hlö) olivat olleet elossa vähintään viisi vuotta syöpädiagnoosin jälkeen ja verrokkeina olivat tutkimushenkilöiden sisarukset (4023 hlö).

Morais ym. (2014) katsauksessa ALL sairastavien lapsipotilaiden suun alueen ongelmista kävi ilmi, että gingiviitin esiintyvyys vaihteli suuresti tutkimuksesta ja potilaskannasta riippuen. Meksikolaislapsilla tehdyssä tutkimuksessa gingiviitti oli yleisin syöpähoidon aiheuttama suun alueen ongelma, ja se todettiin 91,84 %:lla. Intialaislapsilla tehdyssä tutkimuksessa taas gingiviittiä todettiin alle 2 %:lla potilaista. Gingiviitin esiintyvyys onkin yhdistetty syöpälästen huonoon suuhygieniaan ja kemoterapiaan.

Myös Javed ym. (2012) katsauksessa todettiin, että ALL-lapsilla gingiviitti oli yleisempää kuin terveillä kontrollipotilailla. Kemoterapian keston todettiin olevan suoraan verrannollinen gingiviitin vakavuuteen. Sonis ym. (1995) tutkimuksessa puolestaan selvisi, että 24 Gy sädehoitoa pään alueelle saaneilla ALL-lapsipotilailla oli merkitsevästi korkeammat plakki- ja parodontaali-indeksit verrattuna 18 Gy sädehoitoa saaneisiin ALL-lapsiin. Javed ym. (2012) totesivat, että useissa tutkimuksissa on osoitettu yhteys vähentyneen syljen erityksen ja lisääntyneen plakin kertymisen välillä, mikä voi immunosupressoiduilla potilailla aiheuttaa ikenien tulehduksen.

4.1.4 Syljen erityys

Pään ja kaulan alueen sädehoito ja kantasolusiirtohoito aiheuttavat usein jonkinasteista kserostomiaa eli kuivan suun tunnetta. Kemoterapialla puolestaan ei ole todettu olevan selkeitä kserostomiaa aiheuttavia vaikutuksia. Hyposalivaatio eli vähentynyt syljen erityys lisää kariesriskiä, suun alueen infektioiden riskiä, univaikeuksia ja ongelmia pureskelussa, nielemisessä sekä puhumisessa. (Jensen ym. 2010.) Sylkirauhaset altistuvat sädehoidolle usein, kun pahanlaatuisen kasvain on pään tai kaulan alueella. Tällaisia syöpiä ovat esimerkiksi lymfoomat, rabdomyosarkooma ja nenänielun karsinooma (Selo ym. 2010).

Marangoni-Lopesin ym. (2016) tutkimuksessa selvitettiin Hodgkinin lymfoomaa sairastaneiden lasten syljen erityksen ja koostumuksen muutoksia sädehoidon aikana ja jälkeen. Vähintään 1080 cGy sädehoitoa saaneilla lapsipotilailla sekä ei-stimuloidun että stimuloidun syljen määrä oli merkitsevästi alentunut hoidon aikana ja vielä kuukauden kuluttua sen jälkeen verrattuna terveiden lasten kontrolliryhmään. Samassa tutkimuksessa syljen pH oli merkitsevästi alentunut sekä yhden että kolmen kuukauden kuluttua sädehoidosta edellä mainitun hoitoannoksen saaneilla potilailla. Lisäksi syljen puskurikapasiteetti oli merkitsevästi heikentynyt sädehoitoa saaneilla lapsilla verrattuna kontrolliryhmään. Se tarkoittaa sitä, että sylki ei pysty normaaliin tapaan neutraloimaan bakteerien metaboliasta syntyneitä happoja. Suuontelon ja leukojen alueelle sädehoitoa saaneet lapset ovat siis alttiimpia hampaiden reikiintymiselle myös tämän vuoksi.

Marangoni-Lopesin ym. (2016) tutkimuksessa potilaiden syljen laktoferriinin ja ei-stimuloidun syljen musiinin ja amylaasin pitoisuudet nousivat merkitsevästi sädehoidon aikana ja sen jälkeen. Myös IgA-tasot olivat koholla sädehoidon jälkeen, mutta palautuivat normaalitasolle kolmessa kuukaudessa. Tutkimuksessa selvitettiin myös potilaiden elämänlaatua ja todettiin, että sädehoidon aikana ja jälkeen potilaat kokivat selvästi enemmän kipua ja kserostomiaa.

Alle 3900 cGy sädeannoksilla hyposalivaatio on palautuva tila (Murdoch-Kinch ym. 2008). Myös Marangoni-Lopesin ym. (2016) tutkimuksessa todettiin, että Hodgkinin lymfoomaa sairastaneilla lapsipotilailla stimuloidun syljen määrä oli

palautunut alkuarvojen tasolle kolmen kuukauden kuluttua sädehoidon päättymisestä.

Paulino ym. (2000) tutkivat potilaita, jotka olivat sairastaneet rabdomyosarkooman lapsuudessaan ja saaneet siihen pään ja kaulan alueen sädehoitoa. Seitsemän vuoden kuluttua hoitojen loppumisesta 12 % potilaista ilmoitti kärsivänsä kserostomiasta. Kaste ym. (2009) tutkimuksessa tutkittiin yli 30-vuotiaita aikuisia, jotka olivat sairastaneet lapsuudessa syövän. Heistä 2,8 %:lla oli kuivan suun tunnetta, ja verrokkiryhmänä olivat potilaiden sisarukset, joista 0,3 % ilmoitti kärsivänsä kserostomiasta. Aikuiset syöpäpotilaat kärsivät tutkimusten mukaan paljon enemmän kserostomiasta kuin lapsisyöpäpotilaat. Se voi johtua aikuisten saamista suuremmista sädehoitoannoksista ja toisaalta siitä, että lapsipotilaat aliraportoivat kuivan suun tunteestaan. (Dahllöf ym. 2008.)

Vakava kserostomia pystytään aikuispotilailla tehtyjen tutkimusten mukaan välttämään, jos ainakin toinen parotisrauhanen altistuu alle 26 Gy sädetykselle. Vakavan kserostomian riski vähenee myös silloin, kun submandibulaarirauhaset pystytään suojaamaan sädetykseltä. (Deasy ym. 2010.)

4.2 Hampaisto

4.2.1 Karies

Halperson ym. (2014) tutkimuksessa löytyi tilastollisesti merkittävä ero syöpäsairaiden lasten ja terveiden verrokkien välillä kariksen määrässä hampaistossa. Syöpää sairastavilla lapsilla oli selvästi enemmän kariesta kuin terveillä verrokeilla. Myös Effinger ym. (2014) katsausartikkelissa todettiin, että lapsena syövän sairastaneilla oli enemmän kariesta hampaistossa verrattuna terveisiin tutkimushenkilöihin. Kiillehypoplasia lisäsi riskiä *Streptococcus mutansin* kolonisoitumiselle suun bakteeristoon. Tanskalaistutkimuksessa todettiin lisäksi, että niillä 12-vuotiailla nuorilla, jotka olivat sairastaneet syövän 5- tai 6-vuotiaana, oli enemmän kariesta kuin terveillä verrokeilla. Ero tasoittui kuitenkin tätä vanhemmissa ikäluokissa. Näiden tulosten perusteella Effinger ym. (2014) painottavat, että teini-ikäisillä puolivuositteiset hammastarkastukset ja vuosittaiset koko suun tarkastukset ovat erittäin tärkeitä, jotta muuttuneeseen kariestilanteeseen voidaan puuttua ja hoitoa antaa mahdollisimman varhain.

Amerikkalaistutkimuksessa verrattiin israelilaisille lapsisyöpäpotilaille ja terveille verrokeille tehtyjä pulpotomioita vuosien 2006-2012 välillä. 26:lle syöpäpotilaalle tehtiin pulpotomia 41 hampaaseen ja verrokeiksi valittiin satunnaisesti sama määrä terveille lapsille tehtyjä pulpotomioita. Terveiden lasten pulpotomiat oli tehty samassa hoitopaikassa kuin sairaiden. Hoitoja seurattiin 6 kuukautta. Pulpotomia tehtiin ensimmäisiin molaareihin. Niiden karieslesiot olivat oireettomia ja juuret olivat kehittyneet vähintään 2/3. Hampaissa, joihin pulpotomia tehtiin, ei myöskään saanut olla pulpan degeneraatiota, fisteliä, sisäistä tai ulkoista resorptiota eikä periapikaalista tai furkaalista radiolusenttia aluetta. Suurin osa hoidettavista hampaista peitettiin sementoimalla päälle teräskruunu. Syöpäpotilaiden pulpotomian onnistumisessa ei ollut tilastollisesti merkittävää eroa terveiden verokkien pulpotomian onnistumiseen verrattuna. Pulpotomia ei myöskään lisännyt syöpäpotilaiden riskiä saada bakteremiaa tai systeemisiä komplikaatioita, jotka olisivat suusta lähtöisin. (Halperson ym. 2014.)

4.2.2 Pitkäaikaisvaikutukset hampaistoon

Kemoterapian yleisimmät myöhäiset haittavaikutukset kohdistuvat nimenomaan suun ja hampaiston alueelle (Sonis ym. 1990, Maguire ym. 1996, Lopes ym. 2006). Myös sädehoidolla on useita pitkäaikaisvaikutuksia suun alueen terveyteen ja kehitykseen. Pysyviä hampaiston kehityshäiriöitä ovat hammaspuutokset eli hypodontia, pienihampaisuus eli mikroodontia, juuren kehityshäiriöt, kiilteen hypoplasia ja taurodontia eli laajentunut pulpaontelo. (Kaste ym. 1997.) Hampaisto kehittyy ensimmäisten noin 16 elinvuoden aikana. Erityisen suuressa riskissä hampaiston kehityshäiriöille saattavat olla ne potilaat, joita on hoidettu kemoterapialla ennen viidettä ikävuotta. Se johtuu siitä, että kyseisessä iässä hampaiden kantasolut proliferoituvat erittäin aktiivisesti. (Sonis ym. 1990.)

Kang ym. (2017) tutkimuksessa todettiin, että yli puolella (55,6 %) teini-ikäisistä potilaista, jotka olivat selvinneet lapsuusiän syövästä, oli ainakin yksi hampaiston kehityshäiriö. Mikroodontia oli yleisin kehityshäiriö, ja se ilmeni melkein kolmasosalla potilaista. Hammaspuutoksia oli 20,4 %:lla, V-muotoisia juuria 14,8 %:lla ja taurodontiaa 10,2 %:lla. Yleisin hammaspuutos oli 2. premolaari. Mikroodontiaa puolestaan oli eniten yläleuan 2. premolaarissa ja toiseksi eniten yläleuan 2. molaarissa. Alle 3-vuotiaana hoidetuista lähes puolella oli joko

hammaspuutoksia tai mikrodontiaa. Heillä juurten kehityshäiriöt olivat kuitenkin harvinaisempia kuin vanhempana hoidetuilla potilailla. Yli 5-vuotiaana hoidetuilla potilailla puolestaan yleisintä olivat juurten kehityshäiriöt. Tutkimuksessa todettiin, että suurimpia riskitekijöitä hampaiston kehityshäiriöille ovat alle kolmen vuoden ikä hoidon aikana, yli neljän kemoterapeuttisen lääkkeen käyttö, raskametallien käyttö hoidossa sekä kantasolusiirto. (Kang ym. 2017.)

Effinger ym. (2014) katsausartikkelissa todettiin, että hammaspuutoksia esiintyi 8,5 – 50 %:lla lapsisyöpäpotilaista, ja niiden määrä riippui potilaiden iästä sairauden aikana sekä hoitotavasta. Hypodontia voi vaikuttaa pään ja kasvojen luuston kehitykseen ja aiheuttaa purentahäiriöitä (Suri ym. 2006, Krechi ym. 2011). Lapsuudessa syövän sairastaneilla on lisäksi todettu kiilteen hypoplasiaa useammin kuin heidän sisaruksillansa (11,7 % vs. 5,3 %) ja juurten kehityshäiriöt ovat myös yleisempiä syövän sairastaneilla kuin heidän sisaruksillansa (Kaste ym. 1998). Ameloblastit voivat vaurioutua pysyvästi jopa 10 Gy annoksilla, joten pienetkin sädehoitoannokset lisäävät riskiä hampaiston kehityshäiriöille (Goho ym. 1993, Kaste ym. 2009). Kantasolusiirrot lisäävät myös riskiä hammaspuutoksien ja juurten anomalioiden kehittymiselle. Erityisen suuressa riskissä ovat ne potilaat, joiden kantasolusiirtohoitoon kuuluu koko kehon sädetys. (Effinger ym. 2014.)

4.3 Purentaelimistö

Pään ja kaulan alueen sädetyksen myöhäisvaikutuksena potilaalle voi tulla trismus eli leukalukko (Sonis ym. 2002, Otmani ym. 2007, Javed ym. 2012, Jones ym. 2012). Eräessä tutkimuksessa, jossa ALL-lapsia ei hoidettu sädehoidolla, ei myöskään trismuksen riski ollut kasvanut (Welbury ym. 1984, Uderzo ym. 1997). Trismusta voi aiheuttaa myös leikkaushoidon ja sädehoidon yhdistelmä.

Effinger ym. (2014) katsausraportissa trismus oli todettu 7-27 %:lla nenänielun syövän lapsuudessaan sairastaneista potilaista. Siitä johtuvia haittoja olivat huono suuhygienia ja heikko hammashoidon taso, huono ravitsemus ja ongelmat puhumisessa. Suun avaamiseen liittyvä krooninen kipu voi myös heikentää elämänlaatua. Aikuispotilailla tehdyssä tutkimuksessa kaikkein korkein riski trismukselle oli niillä potilailla, jotka olivat saaneet yli 50 Gy sädehoidon pään ja kaulan alueelle (Johnson ym. 2010). Lisäksi aikuispotilailla on todettu, että 10 Gy lisäys yli 40 Gy sädeannokseen pterygoideus-lihakseen kohdistettuna nostaa

trismuksen riskiä 24 %:lla. yli 80 Gy sädeannos aiheuttaa siis lähes varmasti trismuksen aikuisilla. (Teguh ym. 2008). Effinger ym. (2014) katsausraportissa todettiin, että lapsipotilaat, joilla oli nenänielun karsinoma, saivat yleensä yli 50 Gy sädehoidon.

Jos kasvain sijaitsee edes osittain purentaelimistön alueella, potilaan riski myöhäiselle lihasten fibroosille on lisääntynyt. Sen takia niiden potilaiden, jotka saavat sädehoitoa pään ja kaulan alueelle, tulisi tehdä profylaktisesti leukanivelten ja purentalihasten jumppaliikkeitä. Niiden avulla voidaan pienentää riskiä fibroosin kehittymiselle. On myös todettu, että potilaat saattavat hyötyä erilaisista leukojen liikkumista edistävästä laitteista sekä trismus-kirurgiasta. (Effinger ym. 2014.)

4.4 Kasvojen ja kallon luusto

Pään ja kaulan alueen sädetys voi aiheuttaa myöhemmin osteonekroosia sekä pään ja leukaluiden kehityshäiriöitä ja epämuodostumia (Sonis ym. 2002, Otmani ym. 2007, Jones ym. 2012). Mandibulan heikentynyt pituuskasvu on todettu niillä leukemiapotilailla, jotka ovat saaneet kemoterapiaa ja sädehoitoa yli 24 Gy annoksilla pään alueelle (Sonis ym. 1990). Yli 60 Gy sädeannokset saattavat aiheuttaa pysyviä vaurioita luusoluihin ja luuston verisuonistoon sekä osteoradionekroosia (Morrish ym. 1980).

Luuston ja pehmytkudosten kehityshäiriöiden riski ja vakavuusaste kasvaa sen mukaan, mitä nuorempi potilas on kyseessä ja mitä suurempi sädeannos on (30 Gy tai enemmän). Ulkonäköön vaikuttavat kehityshäiriöt, jotka vaativat usein korjausleikkauksia, voivat heikentää ratkaisevasti potilaan elämänlaatua syöpähoitojen jälkeen. (Gevorgyan ym. 2007.) Plastiikkakirurgiset leikkaukset ovat viime vuosina kehittyneet ja nykyään moniammatillinen tiimi suunnittelee ja toteuttaa leikkauksen yksilöllisesti (Rohner ym. 2013).

Karsila-Tenovuo ym. (2001) tutkimuksessa selvitettiin pään ja kasvojen luuston kehitystä 40:llä suomalaisella lapsella, joilla oli ollut jokin kiinteä kasvain. Lapset jaettiin tutkimusryhmiin sen mukaan, millaista hoitoa he olivat saaneet. Ryhmä 1 sai sekä pään alueelle kohdistuvaa sädehoitoa että kemoterapiaa, joka sisälsi alkyloivia yhdisteitä. Ryhmä 2 sai kemoterapiaa, joka sisälsi alkyloivia yhdisteitä. Ryhmä 3 puolestaan sai kemoterapiaa, joka ei sisältänyt alkyloivia yhdisteitä.

Kontrolliryhmässä oli jokaista tutkimusryhmän potilasta kohden kolme potilasta, joiden ikä ja sukupuoli olivat samat kuin tutkimusryhmän potilailla. Ryhmän 1 potilailla oli merkitsevästi lyhyemmät keskikasvot, ramus ja alveolaariluun korkeus verrattuna kontrolliryhmään. Ryhmässä 2 ei ollut merkitsevää eroa kontrolliryhmään verrattuna. Ryhmällä 3 puolestaan posteriorinen kasvokorkeus oli lyhyempi verrattuna kontrolliryhmää ja maksillan korkeus taas oli pidempi kuin kontrolliryhmän. Kun ryhmää 1 vertailtiin tilastollisin testeihin, todettiin, että alle 5-vuotiaana hoidon saaneilla kasvojen pituus oli suhteessa kaikkein lyhyin verrattuna niihin potilaisiin, jotka olivat saaneet hoidon vanhempina.

Sonis et ym. (1990) tutkimuksessa leukemiaa sairastaneilla lapsipotilailla todettiin myös, että ennen 5. ikävuotta annettu kemoterapia aiheutti epänormaalia pään ja kasvojen luuston kasvua. Mandibulan kehitys oli puutteellista. Mittaukset tehtiin lateraaliröntgenkuvista. Yli 5-vuotiaana hoidetuilla potilailla puolestaan kefalometriset arvot olivat normaalin rajoissa.

4.5 Sekundaariset pahanlaatuiset kasvaimet

Niillä lapsuudessaan syövän sairastaneilla potilailla, jotka ovat saaneet sädehoitoa tai kantasolusiirron, on suurentunut riski saada sekundaarinen pahanlaatuinen kasvain. Kolmasosa sekundaarisista kiinteistä kasvaimista on levyepiteelikarsinomia. Niistä 50 % todetaan suun alueella (Mawardi ym. 2011). Lapsisyöpäpotilailla on siis myöhemmällä iällä suurentunut riski sairastua pään ja kaulan alueen syöpään (esiintyvyys 0,2 %) verrattuna terveeseen väestöön (Bassal ym. 2006). Erityisesti riski on niillä potilailla, jotka ovat sairastaneet akuutin lymfoblastisen leukemian, neuroblastooman, pehmytkudossarkooman tai Hodgkinin lymfooman. Sekundaariset pahanlaatuiset kasvaimet ilmenevät yleensä 5–20 vuotta primaarisyövän hoidon jälkeen. Vuosittaiset hampaiston ja suun tarkastukset ovatkin tärkeitä lapsuusajan syövästä selvinneille, jotta sekundaarikasvaimet saadaan diagnosoitua mahdollisimman aikaisessa vaiheessa. (Effinger ym. 2014.)

5 POHDINTA

Lapsuusajan syöpätapausten määrä on pysynyt vuodesta toiseen samalla tasolla. Nykyään merkittävästi suurempi osa syöpälapsista paranee kuin aiemmin ja monet lasten syöivistä luokitellaankin hyväennusteisiksi. Syöpähoidot ovat

raskaita ja pitkiä, mikä aiheuttaa herkässä kasvuvaiheessa olevilla potilailla monenlaisia lyhyt- ja pitkäaikaisia haittoja. Syöpähoidon aikana potilaiden immunitetti on alhainen, ja sen takia potilailla todetaan usein sekä yleisinfektioita että suun alueen infektioita. Yleisimpiä suun alueen infektioita immuunisupressoiduilla potilailla ovat sienet ja herpes-infektiot. Eräitä kivuliaimpia ja elämänlaatuun voimakkaasti vaikuttavia haittoja ovat suun limakalvojen mukosiitti sekä siihen liittyvät haavaumat ja verenvuodot. Siksi syöminen ja puhuminen on hankalaa, mistä voi seurata niin aliravitsemus kuin psyykkisiä ongelmia. Kipu on myös erittäin yleinen syöpähoitojen haittavaikutus. On kuitenkin todettu, että nykyisillä hoitomenetelmillä lasten syöpäkipua pystytään tehokkaasti hoitamaan.

Lapsipotilaiden suuhygienia on usein heikkoa syöpähoitojen aikana ja syljeneritys vähenee sädehoidon vuoksi. Näiden seurauksena hampaiston terveys heikkenee. Syöpälapsilla on enemmän gingiviittiä ja kariesta kuin terveillä verrokeilla. Syöpähoidot voivat aiheuttaa monenlaisia pitkäaikaishaittoja pään ja kasvojen luuston sekä hampaiston alueelle. Korkein riski on todettu olevan niillä lapsilla, jotka ovat saaneet syöpähoidon ennen 5. ikävuotta.

Lapsipotilaiden syöpähoidon tulisi toteuttaa moniammatillinen tiimi, jotta niin lyhyt- kuin pitkäaikaiset haitat pystyttäisiin minimoimaan. Syöpähoitojen aikana olisi tärkeää, että lapsipotilaat kävisivät säännöllisesti ja tarpeeksi usein hammaslääkärin vastaanotolla. Myös hoitojen jälkeen tarpeeksi tiheitä kontroleja tulisi jatkaa, jotta varmistetaan pään ja kasvojen luuston sekä hampaiston normaali kehitys sekä tutkitaan limakalvot vuosittain. Näin mahdolliset pään ja kaulan alueen sekundaarikasvaimet todetaan mahdollisimman varhaisessa vaiheessa. Lapsuudessa syövän sairastaneilla henkilöillä on suurentunut riski sairastua myöhemmin elämässään toiseen syöpään ja myös pään ja kaulan alueen syöpiä todetaan heillä enemmän.

Monet syöpälapsia koskevista tutkimuksista on tehty suhteellisen pienellä tutkimusotoksella, koska lasten syövät ovat harvinaisia sairauksia. Sen vuoksi laajempia lisätutkimuksia ja katsauksia tarvitaan, jotta voidaan saada tarkempaa ja luotettavampaa tietoa syöpälapsien hoitoon liittyen.

LÄHTEET

1. Afzal, S., Ethier, MC., Dupuis, LL. Risk factors for infection-related outcomes during induction therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 1064–1068.
2. American Academy of Pediatric Dentistry. Guideline on dental management of pediatric patients receiving chemotherapy, hematopoietic cell transplantation, and/or radiation therapy. *Pediatr Dent* 2013; 35(5): 185–193
3. Ameringer, S. Barriers to pain management among adolescents with cancer. *Pain Manag Nurs* 2010; 11(4): 224–233.
4. Bassal, M., Mertens, AC., Taylor, L., Neglia, JP., Greffe, BS., Hammond, S., Ronckers, CM., Friedman, DL., Stovall, M., Yasui, YY., Robison, LL., Meadows, AT., Kadan-Lottick, NS. Risk of selected subsequent carcinomas in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 476–483.
5. Calissendorff-Selder, M., Ljungman, G. Quality of life varies with pain during treatment in adolescents with cancer. *Ups J Med Sci* 2006; 111(1): 109–116.
6. Calton, EA., Le Doaré, K., Appleby, G., Chisholm, JC., Sharland, M., Ladhani, SN. Invasive bacterial and fungal infections in paediatric patients with cancer: incidence, risk factors, aetiology and outcomes in a UK regional cohort 2009-2011. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61(7): 1239-45.
7. Chandra, RK. Nutrition and the immune system from birth to old age. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56(3): 73–76.
8. Chaudhry, HM., Bruce, AJ., Wolf RC. ym. The incidence and severity of oral mucositis among allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients: a systematic review. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22(4): 605–616.
9. Cheng, KK., Molassiotis, A., Chang, AM., Wai, WC., Cheung, SS. Evaluation of an oral care protocol intervention in the prevention of chemotherapy induced oral mucositis in paediatric cancer patients. *Eur J Cancer* 2001; 37(16): 2056–2063
10. Cheng, KK., Chang, AM. Palliation of oral mucositis symptoms in pediatric patients treated with cancer chemotherapy. *Cancer Nurs* 2003; 26(6): 476–484.
11. Christensen, MS., Heyman, M., Mottonen, M. Treatment-related death in childhood acute lymphoblastic leukaemia in the Nordic countries: 1992-2001. *Br J Haematol* 2005; 131: 50–58.
12. Collins, JJ., Byrnes, ME., Dunkel, IJ. The measurement of symptoms in children with cancer. *J Pain Symptom Manage* 2000; 19(5): 363–377.
13. Dahllof, G. Oral and dental late effects after pediatric stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transpl* 2008; 14: 81–83.
14. Deasy, JO., Moiseenko, V., Marks, L., Chao, KS., Nam, J., Eisbruch, A. Radiotherapy dose-volume effects on salivary gland function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: 58–63.

15. Dickerman, JD. The late effects of childhood cancer therapy. *Pediatrics* 2007; 119(3): 554–68. Erratum in: *Pediatrics* 2007; 119(5): 1045
16. Doss, LM., Dandoy, CE., Kramer, K., Pate, A., Flesch, L., El-Bietar, J., Lane, A., Davies, SM., Thikkurissy, S. Oral health and hematopoietic stem cell transplantation: A longitudinal evaluation of the first 28 days. *Pediatr Blood Cancer* 2018; 65: 26773
17. Eiser, C., Eiser, JR., Stride, CB. Quality of life in children newly diagnosed with cancer and their mothers. *Health Qual Life Outcomes* 2005; 3: 29.
18. Fayle, SA., Curzon, MEJ. Oral complications in pediatric oncology patients. *Pediatr Dent* 1991; 13(5): 289–295
19. Foresto, SA., Youlden, DR., Baade, PD., Hallahan, AR., Aitken, JF., Moore, AS. The outcomes and treatment burden of childhood acute myeloid leukaemia in Australia, 1997-2008: A report from the Australian Paediatric Cancer Registry. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62(9): 1664–1666.
20. Fortier, MA., Wahi, A., Bruce, C., Maurer, EL., Stevenson, R. Pain management at home in children with cancer: a daily diary study. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61(6): 1029–1033.
21. Friedrichsdorf, SJ., Postier, A. Management of breakthrough pain in children with cancer. *J Pain Res* 2014; 7: 117–123.
22. Fugi, S., Kapp, M., Einsele, H. Challenges to preventing infectious complications, decreasing re-hospitalizations, and reducing cost burden in long-term survivors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Semin Hematol* 2012; 49(1): 10–14.
23. Gandhi, K., Datta, G., Ahuja, S., Saxena, T., Datta, AG. Prevalence of Oral Complications occurring in a Population of Pediatric Cancer Patients receiving Chemotherapy. *Int J Clin Pediatr Dent* 2017; 10(2): 166–171.
24. Gevorgyan, A., La Scala, GC., Neligan, PC., Pang, CY., Forrest, CR. Radiation-induced craniofacial bone growth disturbances. *J Craniofac Surg* 2007; 18: 1001–1007.
25. Goho, C. Chemoradiation therapy: effect on dental development. *Pediatr Dent* 1993; 15: 6–12.
26. Goldman, A., Hewitt, M., Collins, GS., Childs, M., Hain, R. Symptoms in children/young people with progressive malignant disease: United Kingdom Children's Cancer Study Group/Paediatric Oncology Nurses Forum survey. *Pediatrics* 2006; 117(6): 1179–1186
27. Gonzalez-Barca, E., Fernandez-Sevilla, A., Carratala, J., Granena, A., Gudiol, F. Prospective study of 288 episodes of bacteremia in neutropenic cancer patients in a single institution. *Eur J Clin Infect Dis* 1996; 15: 291–296.
28. Guggenheimer, J., Verbin, RS., Appel, BN., Schmutz, J. Clinico-pathologic effects of cancer chemotherapeutic agents on human buccal mucosa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1977; 44(1): 58–63.
29. Guggenheimer, J., Moore, PA. Xerostomia: etiology, recognition and treatment. *J Am Dent Assoc* 2003; 134(1): 61–69; quiz 118–119.
30. Halperson, E., Moss, D., Tickotsky, N., Weintraub, M., Moskovitz, M. Dental pulp therapy for primary teeth in children undergoing cancer therapy. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61(12): 2297–301.

31. Harper, FWK., Peterson, AM., Uphold, H. ym. Longitudinal study of parent caregiving self-efficacy and parent stress reactions with pediatric cancer treatment procedures. *Psychooncology* 2013; 22(7): 1658–1664.
32. Hedström, M., Haglund, K., Skolin, I., von Essen, L. Distressing events for children and adolescents with cancer: child, parent, and nurse perceptions. *J Pediatr Oncol Nurs* 2003; 20(3): 120–132.
33. Inaba, H., Pei, D., Wolf, J., Howard, S.C., Hayden, R.T., Go, M., Varetchouk, O., Hahn, T., Buaboonnam, J., Metzger, M.L., Rubnitz, J.E., Ribeiro, R.C., Sandlund, J.T., Jeha, S., Cheng, C., Evans, W.E., Relling, M.V., Pui, C.-H. Infection-related complications during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Annals of Oncology* 2017; 28(2): 386–392
34. Iso osa lasten syöivistä voidaan parantaa (Syöpärekisteri. <https://syoparekisteri.fi/2018/02/15/iso-osa-lasten-syovista-voidaan-parantaa/>).
35. Jacob, E., Hesselgrave, J., Sambuco, G., Hockenberry, M. Variations in pain, sleep, and activity during hospitalization in children with cancer. *J Pediatr Oncol Nurs* 2007; 24(4): 208–219.
36. Jankovic, L., Jelic, S., Filipovic-Ljeskovic, I., Ristic, Z. Salivary Immunoglobulins in cancer patients with chemotherapy-related oral mucosa damage. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1995; 31B(3): 160–165.
37. Javed, F., Utreja, A., Bello Correa, FO., Al-Askar, M., Hudieb, M., Qayyum, F., Al-Rasheed, A., Almas, K., Al-Hezaimi, K. Oral health status in children with acute lymphoblastic leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012; 83(3): 303–9.
38. Jensen, SB., Pedersen, AM., Vissink, A., Andersen, E., Brown, CG., Davies, AN., Dutilh, J., Fulton, JS., Jankovic, L., Lopes, NN., Mello, AL., Muniz, LV., Murdoch-Kinch, CA., Nair, RG., Napenas, JJ., Nogueira-Rodrigues, A., Saunders, D., Stirling, B., von Bultzingslowen, I., Weikel, DS., Elting, LS., Spijkervet, FK., Brennan, MT. Salivary Gland Hypofunction/Xerostomia Section, Oral Care Study Group, Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)/International Society of Oral Oncology (ISOO). A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: prevalence, severity and impact on quality of life. *Support Care Cancer* 2010; 18(8): 1039–1060.
39. Jibb, LA., Nathan, PC., Stevens, BJ. ym. Psychological and Physical Interventions for the Management of Cancer-Related Pain in Pediatric and Young Adult Patients: An Integrative Review. *Oncol Nurs Forum* 2015; 42(6): 339–357.
40. Joensuu, H., Aalberg, V., Roberts, P., Kellokumpu-Lehtinen, P-L., Jyrkkio, S., Kouri, M., Teppo, L. *Syöpätaudit. 5. painos. Duodecim, Helsinki* 2013.
41. Johnson, J., van As-Brooks, CJ., Fagerberg-Mohlin, B., Finizia, C. Trismus in head and neck cancer patients in Sweden: incidence and risk factors. *Med Sci Monit* 2010; 16: 278–282.
42. Kang, CM., Hahn, SM., Kim, HS., Lyu, CJ., Lee, JH., Lee, J., Han, JW. Clinical Risk Factors Influencing Dental Developmental Disturbances in Childhood Cancer Survivors. *Cancer Res Treat* 2018; 50(3): 926–935

43. Kaste, SC., Hopkins, KP., Jones, D., Crom, D., Greenwald, CA., Santana, VM. Dental abnormalities in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1997; 11: 792–796.
44. Kaste, SC., Hopkins, KP., Bowman, LC., Santana, VM. Dental abnormalities in children treated for neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol* 1998; 30: 22–27.
45. Kaste, SC., Goodman, P., Leisenring, W., Stovall, M., Hayashi, RJ., Yeazel, M., Beiraghi, S., Hudson, MM., Sklar, CA., Robison, LL., Baker, KS. Impact of radiation and chemotherapy on risk of dental abnormalities: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer* 2009; 115: 5817–5827.
46. Katz, ER., Kellerman, J., Siegel, SE. Behavioral distress in children with cancer undergoing medical procedures: Developmental considerations. *J Consult Clin Psychol* 1980; 48(3): 356–365.
47. Kreczi, A., Proff, P., Reicheneder, C., Faltermeier, A. Effects of hypodontia on craniofacial structures and mandibular growth pattern. *Head Face Med* 2011; 7:23
48. Lasten syövät (<https://www.kaikkisyovasta.fi/tietoa-syovasta/syopataudit/lasten-syovat/>).
49. Leukemia lapsilla (<http://www.vsshp.fi/fi/hoito-ja-tutkimukset/syopa/Sivut/leukemia-lapsilla.aspx>).
50. Ljungman, G., Gordh, T., Sörensen, S., Kreuger, A. Pain in paediatric oncology: interviews with children, adolescents and their parents. *Acta Pædiatrica* 1999; 88(6): 623–630.
51. Ljungman, G., Gordh, T., Sörensen, S., Kreuger, A. Pain variations during cancer treatment in children: a descriptive survey. *Pediatr Hematol Oncol* 2000; 17(3): 211–221.
52. Ljungman, G., Kreuger, A., Gordh, T., Sörensen, S. Pain in pediatric oncology: do the experiences of children and parents differ from those of nurses and physicians? *Ups J Med Sci* 2006; 111(1): 87–95.
53. Lopes, NN., Petrilli, AS., Caran, EM., Franca, CM., Chilvarquer, I., Lederman, H. Dental abnormalities in children submitted to antineoplastic therapy. *J Dent Child (Chic)* 2006; 73(3): 140–145.
54. Lopez, BC., Esteve, CG., Perez, MGS. Dental treatment considerations in the chemotherapy patient. *J Clin Exp Dent* 2011; 3(1): 31–42.
55. Lu, Q., Krull, KR., Leisenring, W. ym. Pain in long-term adult survivors of childhood cancers and their siblings: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pain* 2011; 152(11): 2616–2624.
56. Madanat-Harjuoja, L. Lasten ja nuorten syövät. (<https://www.syopajarjestot.fi/julkaisut/raportit/syopa-suomessa-2016/lasten-ja-nuorten-syovat/>)
57. Maguire, A., Welbury, RR. Long-term effects of antineoplastic chemotherapy and radiotherapy on dental development. *Dent Update* 1996; 23(5): 188-194
58. Mandel, ID. Dental plaque: nature, formation and effects. *J Periodonto.*1966; 37(5): 537–567.

59. Marangoni-Lopes, L., Rodrigues, LP., Mendonça, RH., Nobre-Dos Santos, M. Radiotherapy changes salivary properties and impacts quality of life of children with Hodgkin disease. *Arch Oral Biol* 2016; 72: 99–105
60. Mawardi, H., Elad, S., Correa, ME., Stevenson, K., Woo, SB., Almazrooa, S., Haddad, R., Antin, JH., Soiffer, R., Treister, N. Oral epithelial dysplasia and squamous cell carcinoma following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: clinical presentation and treatment outcomes. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46: 884–891.
61. McGrath, PJ., Hsu, E., Cappelli, MA., Luke, B., Goodman, JT., Dunn-Geier, J. Pain from Pediatric Cancer. *J Psychosoc Oncol* 1990; 8(2-3): 109–124.
62. Meurman, JH., Gronroos, L. Oral and dental health care of oral cancer patients: Hyposalivation, caries and infections. *Oral Oncol* 2010; 46: 464–467.
63. Miller, E., Jacob, E., Hockenberry, MJ. Nausea, pain, fatigue, and multiple symptoms in hospitalized children with cancer. *Oncol Nurs Forum* 2011; 38(5): 382–393.
64. Morais, EF., Lira, JA., Macedo, RA., Santos, KS., Elias, CT., Morais Mde, L. Oral manifestations resulting from chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Braz J Otorhinolaryngol* 2014; 80(1): 78–85
65. Morrish, RB., Chan, E., Silvermann, S Jr., Meyer, J., Fu, KK., Greenspan, D. Osteonecrosis in patients irradiated for head and neck carcinoma. *Cancer* 1981; 47: 1980–1983
66. Murdoch-Kinch, C., Kim, H.M., Vineberg, K.A., Ship, J.A., Eisbruch, A. Dose-effect relationships for the submandibular salivary glands and implications for their sparing by intensity modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72(2): 372–382
67. Neglia, JP., Nesbit, ME Jr. Care and treatment of long-term survivors of childhood cancer. *Cancer* 1993; 71(10): 86–91
68. Niehaus, CS., Meiller, TF., Peterson, DE., Overholser, CD. Oral complications in children during cancer therapy. *Cancer Nurs* 1987; 10(1): 15–20.
69. O'Connor, D., Bate, J., Wade, R. Infection-related mortality in children with acute lymphoblastic leukemia: an analysis of infectious deaths on UK ALL 2003. *Blood* 2014; 124: 1056–1061.
70. Paulino, AC., Simon, JH., Zhen, W., Wen, BC. Long-term effects in children treated with radiotherapy for head and neck rhabdomyosarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 1489–1495.
71. Perkins, JL., Chen, Y., Harris, A., Diller, L., Stovall, M., Armstrong, GT., Yasui, Y., Robison, LL., Sklar, CA. Infections among long-term survivors of childhood and adolescent cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer* 2014; 120(16): 2514–21.
72. Pilot, T., Barmes, DE., Leclercq, MH., McCombie, BJ., Sardo Infirri, J. Periodontal conditions in adolescents, 15–19 years of age: an overview of CPITN data in the WHO Global Oral Data Bank. *Community Dent Oral Epidemiol* 1987; 15(6): 336–338.
73. Ponce-Torres, E., Ruíz-Rodríguez, Mdel S., Alejo-González, F., Hernández-Sierra, J.F., Pozos-Guillén, Ade J. Oral manifestations in pediatric patients receiving chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Pediatr Dent* 2010; 34: 275–279

74. Pui, CH., Campana, D., Pei, D. ym. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med* 2009; 360: 2730–2741.
75. Pujol, LAM., Monti, DA. Managing cancer pain with nonpharmacologic and complementary therapies. *J Am Osteopath Assoc* 2007; 107(12): 15–21
76. Pöder, U., Ljungman, G., von Essen, L. Parents' perceptions of their children's cancer-related symptoms during treatment: a prospective, longitudinal study. *J Pain Symptom Manage* 2010; 40(5): 661–670.
77. Raber-Durlacher, JE., Laheij, AM., Epstein, JB. ym. Periodontal status and bacteremia with oral viridans streptococci and coagulase negative staphylococci in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: a prospective observational study. *Support Care Cancer* 2013; 21(6): 1621–1627.
78. Riikonen P., Elonen E., Teerenhovi L. Valkosolukasvutekijät pahanlaatuisten tautien tukihoitona. *Duodecim* 2002; 118(21): 2249–2254
79. Rohner, D., Guijarro-Martinez, R., Bucher, P., Hammer, B. Importance of patient-specific intraoperative guides in complex maxillofacial reconstruction. *J Craniomaxillofac Surg* 2013; 41: 382–390.
80. Schimpff, SC., Scott, DA., Wade, JC. Infections in cancer patients: some controversial issues. *Support Care Cancer* 1994; 2: 94–104.
81. Selo, N., Bolling, T., Ernst, I., Pape, H., Martini, C., Rube, C., Timmermann, B., Fishedick, K., Kortmann, RD., Gerss, J., Koch, R., Willich, N. Acute toxicity profile of radiotherapy in 690 children and adolescents: RiSK data. *Radiother Oncol* 2010; 97: 119–126.
82. Seth, R., Singh, A., Seth, S., Sapra, S. Late effects of treatment in survivors of childhood cancers: A single-centre experience. *Indian J Med Res* 2017; 146(2): 216–223.
83. Sonis, AL., Tarbell, N., Valachovic, RW., Gelber, R., Schwenn, M., Sallan, S. Dentofacial development in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia. A comparison of three treatment modalities. *Cancer* 1990; 66: 2645–52.
84. Steif, BL., Heiligenstein, EL. Psychiatric symptoms of pediatric cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1989; 4(4): 191–196.
85. Study Group/Paediatric Oncology Nurses' Forum Palliative Care Working Group. Symptoms in children/young people with progressive malignant disease: United Kingdom Children's Cancer Study Group/Paediatric Oncology Nurses Forum survey. *Pediatrics* 2006; 117(6): 1179–1186.
86. Sulis, ML., Blonquist, TM., Athale, UH. ym. Effectiveness of antibacterial prophylaxis during induction chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2015; 126: 249–249.
87. Suri, S., Ross, RB., Tompson, BD. Mandibular morphology and growth with and without hypodontia in subjects with Pierre Robin sequence. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2006; 130: 37–46.

88. Talbert, RL., DiPiro, JT., Matzke, GR. Cancer treatment and chemotherapy. Kirjassa Medina, PJ., Shord, SS., toim. Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach. 8. painos. New York: McGraw-Hill, 2011.
89. Teguh, DN., Levendag, PC., Voet, P., van der Est, H., Noever, I., de Kruijf, W., van Rooij, P., Schmitz, PI., Heijmen, BJ. Trismus in patients with oropharyngeal cancer: relationship with dose in structures of mastication apparatus. *Head Neck* 2008; 30: 622–630
90. Tomás, I., Diz, P., Tobías, A., Scully, C., Donos, N. Periodontal health status and bacteraemia from daily oral activities: systematic review/metaanalysis. *J Clin Periodontol* 2012; 39(3): 213–228.
91. Uderzo, C., Frascini, D., Balduzzi, A., Galimberti, S., Arrigo, C., Biagi, E. ym. Long-term effects of bone marrow transplantation on dental status in children with leukaemia. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20: 865–869
92. Wahlin, YB., Matsson, L. Oral mucosal lesions in patients with acute leukemia and related disorders during cytotoxic therapy. *Scand J Dent Res* 1988; 96(2): 128–136.
93. Walter, LM., Nixon, GM., Davey, MJ., Downie, PA., Horne, RSC. Sleep and fatigue in pediatric oncology: A review of the literature. *Sleep Med Rev* 2015; 24: 71–82.
94. Van Cleve, L., Bossert, E., Beecroft, P., Adlard, K., Alvarez, O., Savedra, MC. The pain experience of children with leukemia during the first year after diagnosis. *Nurs Res* 2004; 53(1): 1–10.
95. Van Cleve, L., Muñoz, CE., Savedra, M. ym. Symptoms in children with advanced cancer: child and nurse reports. *Cancer Nurs* 2012; 35(2): 115–125.
96. Velten, DB., Zandonade, E., Monteiro de Barros Miotto, MH. Prevalence of oral manifestations in children and adolescents with cancer submitted to chemotherapy. *BMC Oral Health* 2017; 17(1): 49.
97. Weisman, SJ., Bernstein, B., Schechter, NL. Consequences of inadequate analgesia during painful procedures in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152(2): 147–149.
98. Welbury, R.R., Craft, A.W., Murray, J.J., Kernahan J. Dental health of survivors of malignant disease. *Arch Dis Child* 1984; 59: 1186–1187
99. Wolfe, J., Grier, HE., Klar, N. ym. Symptoms and Suffering at the End of Life in Children with Cancer. *N Engl J Med* 2000; 342(5): 326–333.
100. Yeh, TC., Liu, HC., Hou, JY. ym. Severe infections in children with acute leukemia undergoing intensive chemotherapy can successfully be prevented by ciprofloxacin, voriconazole, or micafungin prophylaxis. *Cancer* 2014; 120: 1255–1262.
101. Zhukovsky, DS., Rozmus, CL., Robert, RS. ym. Symptom profiles in children with advanced cancer: Patient, family caregiver, and oncologist ratings. *Cancer* 2015; 121(22): 4080–4087.