

Arttu Seppälä

SEPELVALTIMOTAUDIN TUNNISTAMINEN,
ERITYISPIIRTEET, HOITO SEKÄ SYDÄNSEURANNAN
TOTEUTUMINEN LAPSENA JA NUORENA AIKUISENA
SAIRASTETUN SYÖVÄN JÄLKEEN

Syventävien opintojen kirjallinen työ
Kevätlukukausi 2021

Arttu Seppälä

SEPELVALTIMOTAUDIN TUNNISTAMINEN,
ERITYISPIIRTEET, HOITO SEKÄ SYDÄNSEURANNAN
TOTEUTUMINEN LAPSENA JA NUORENA AIKUISENA
SAIRASTETUN SYÖVÄN JÄLKEEN

Kliininen laitos
Kevätlukukausi 2021
Vastuhenkilö: Liisa Järvelä

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

SEPPÄLÄ, ARTTU: Sepelvaltimotaudin tunnistaminen, erityispiirteet, hoito sekä sydänseurannan toteutuminen lapsena ja nuorena aikuisena sairastetun syövän jälkeen

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 21 s.
Lastentautioppi
Maaliskuu 2021

Lasten ja nuorten aikuisten syöpätautien ennusteiden parantuessa on noussut keskeiseksi tarkastella syöpähoitojen haittavaikutuksia, jotka saattavat ilmetä vasta vuosikymmeniä hoidon jälkeen. Tutkimuksissa on havaittu sydänsairauksien esiintyvyyden olevan selvästi koholla syöpähoituilla potilailla ja nämä sairaudet alkavat usein tavanomaista nuoremmalla iällä. Antrasykliinihoitoon liittyvän kardiomyopatiariskin lisäksi epidemiologisissa tutkimuksissa on havaittu kohonnut riski ateroskleroosiin ja sepelvaltimotautiin. Etenkin rintakehän sädehoidon tiedetään lisäävän riskiä iskeemiseen sydänsairauteen. Nykyisiin suosituksiin kuuluu korkean riskin potilaiden elinikäinen sydänseuranta.

Tutkimus suoritettiin rekisteritutkimuksena. Varsinais-Suomen alueelta löydettiin 103 potilasta, jotka olivat sairastuneet sepelvaltimotautiin sairastettuaan ensin syövän lapsena tai nuorena aikuisena (alle 35-vuotiaina). Potilaista 6 oli sairastanut syövän lapsena, ja tämän potilasryhmän tietoja arvioitiin sairauskertomustietojen avulla tarkemmin.

Potilaiden syöpä- ja sydänsairauden diagnoosi-ikää vertailtiin syöpäluokittain. Lapsena syövän sairastaneista potilaista selvitettiin, miten syövän jälkeiset sydänsairaudet oli tunnistettu, minkälaisia hoitoja syöpään oli saatu ja oliko näillä yhteyttä sydänsairauteen. Lisäksi tarkasteltiin iskeemiseen sydänsairauteen saatuja hoitoja, sydänsairauksien perinteisiä riskitekijöitä sekä sydänseurannan toteutumista.

Potilaiden mediaani-ikä syöpädiagnoosin kohdalla oli 30 vuotta, iskeemisen sydänsairausdiagnoosin kohdalla 51 vuotta ja näiden kahden välillä olevan ajan mediaani oli 23 vuotta. Lapsipotilaiden osalta vastaavat luvut olivat syövän osalta 14 vuotta, iskeemisen sydänsairauden osalta 48 vuotta ja näiden välillä olevan ajan osalta 35 vuotta. Tulosten perusteella voidaan todeta, että syövän sairastaneiden potilaiden kohdalla iskeeminen sydänsairaus ilmeni huomattavasti muuta väestöä nuorempana ja sen diagnoosi tapahtui vasta selvästi oireisessa vaiheessa. Aikaisessa vaiheessa alkavaa iskeemistä sydänsairautta edelsi yleensä rintakehän sädehoito. Perinteisiä riskitekijöitä iskeemiselle sydänsairaudelle oli verrattain vähän. Tulokset tukevat lapsena tai nuorena aikuisena sairastetun korkean riskin syövän elinikäistä sydänseurantaa ja erityisesti rintakehän sädehoitoa saaneilla tulee kardiomyopatian lisäksi huomioida iskeemisen sydänsairauden mahdollisuus.

Avainsanat: lapset, nuoret aikuiset, syöpä, iskeeminen sydänsairaus

SISÄLLYS

1 JOHDANTO	1
2 TAVOITE JA MENETELMÄT	7
3 TULOKSET	8
4 POHDINTA	13
LÄHTEET	16

JOHDANTO

Lapsilla (0–17-v.) esiintyy laaja kirjo erilaisia syöpätauteja, ja noin 150 lasta sairastuu Suomessa syöpään vuosittain. Eurooppalaisissa aineistoissa syöpään sairastuneista lapsista elossa on viiden vuoden kuluttua noin 80 %, ja esimerkiksi itävaltalaisessa aineistossa 5-vuotisennuste lasten syöpäsairauksien osalta on jopa 86 % (Gatta ym. 2014, Madanat-Harjuoja ym. 2014, Karim-Kos ym. 2016). Syövän tyypillä on merkittävä vaikutus ennusteeseen. Esimerkiksi akuutin lymfoblastileukemian ja Hodgkinin lymfooman ennusteet ovat selvästi keskiarvoa paremmat, kun taas akuutin myelooisen leukemian ja keskushermoston pahanlaatuisten kasvainten ennusteet jäävät selvästi keskiarvoja huonommiksi (Gatta ym. 2014, Madanat-Harjuoja ym. 2014). Nuorten syöpäpotilaiden ennusteet ovat viime vuosikymmenten aikana uusien hoitojen myötä parantuneet merkittävästi, ja Taskisen ym. (2014) laskelman mukaan Suomessa on nykyään elossa yli 7000 alle 25-vuotiaana syövän sairastanutta.

Lasten yleisimpiä syöpätauteja ovat leukemiat, aivokasvaimet ja lymfoomat. Nuorimmilla lapsilla esiintyy eniten akuuttia lymfaattista leukemiaa, aivojen ja keskushermoston kasvaimia sekä neuroblastoomia. Teini-iässä suurin esiintyvyys puolestaan on Hodgkinin lymfoomalla, kilpirauhaskasvaimilla, aivo- ja keskushermostokasvaimilla sekä kivessyövillä. (Ward ym. 2014.) Osassa lasten syöivistä, kuten retinoblastoomissa, altistavat geenimutaatiot tunnetaan hyvin, mutta lasten useimpien syöpien kohdalla ei vielä tarkasti tiedetä, mikä näitä aiheuttaa (Ortiz ja Dunkel 2015). Tiedetään, etteivät lapset ole elämässä ehtineet altistua yhtä runsaasti syöpävaarallisille tekijöille kuin aikuiset, ja karsinomia, joissa elintapojen osuus syöpäaltisteista on merkittävämpi, esiintyy lapsilla harvemmin. Joidenkin perinnöllisten oireyhtymien tiedetään altistavan syöville, mutta valtaosassa tapauksista syöpien taustalta ei kuitenkaan löydy altistavaa oireyhtymää. Varhaisella iällä alkaneet syövät ovat pääosin sporadisia, mutta suvullista kasautumista (familial aggregation) on nähtävissä etenkin kolorektaali- ja keskushermostokasvainten yhteydessä (Heikkinen ym. 2020). Vielä 1950-luvulla vain viidesosa syöpää sairastavista lapsipotilaista oli viiden vuoden kuluttua elossa (Birch ym. 1988). Vaikka tuolta ajalta 2000-luvun taitteeseen tultaessa on tapahtunut valtava kehitys ennusteiden parantuessa (Madanat-Harjuoja ym. 2014), syöpätaudit ovat silti yleisimpiä lapsuusiän kuoleman aiheuttajia yhdessä tapaturmien kanssa (Suomen virallinen tilasto, 2017).

Nuorten aikuisten (18–35-vuotiaat) syövät eroavat jonkin verran lasten ja nuorten vastaavista. Yleisimpiä syöpäryhmiä ovat kilpirauhasen, rintojen ja kivesten kasvaimet sekä lymfoomat ja

melanoomat. Vielä 15–19-vuotiaina syöpäsairauksien esiintyvyys on melko tasaista sukupuolten välillä, mutta 20–29-vuotiailla naisilla alkaa esiintyä syöpiä miehiä enemmän. Tämä ero korostuu vielä 30–39-vuotiaiden ryhmässä. (Howlader ym. 2020.) Syöpien diagnosoimista ja hoitoa nuorilla aikuisilla haittaavat lapsuusiän syöpien tapaan niiden harvinaisuus ja tietyt, huonosti hoidolle reagoivat syöpätyypit (Barr ym. 2016).

Laajassa eurooppalaisessa aineistossa (EUROCORE-5) nuorten aikuisten selviytymisennuste oli selvästi lapsia matalampi useissa keskeisissä syöpätyypeissä, kuten leukemioissa ja lymfoomissa, kun taas itusolukasvaimissa ja medulloblastoomissa nuorten aikuisten ennuste oli lapsipotilaita parempi (Gatta ym. 2014). Vanhempiin aikuisiin verrattuna nuorten aikuisten syöpien selviytymisennusteet olivat kautta linjan paremmat joitakin poikkeuksia lukuun ottamatta. Erityisesti rinta- ja eturauhassyövissä vanhempien aikuisten (40–69-vuotiaat) ennusteet olivat merkittävästi nuoria aikuisia paremmat. (Trama ym. 2016.) Tämän arvellaan selittyvän osaltaan nuorten aggressiivisemmilla ja huonosti hoitoon reagoivilla syöpätyypeillä. Ikääntyvillä syöpäpotilailla lisäksi muut kuolemaan johtavat syyt yleistyvät, jolloin taudit eivät välttämättä ehdi edetä tai saada hoitoja. Vuosituhannen vaihteessa nuorten aikuisten osalta viiden vuoden selviytymisennusteen havaittiin reilussa viidessä vuodessa nousseen 79 %:sta 82 %:iin (Trama ym. 2016). Nuorilla aikuisilla on lisäksi syöpähoidon jälkeen vähemmän vaikeita terveysongelmia kuin syövän lapsena sairastaneilla (Suh ym. 2020). Syöpäsairaudet ovat edelleen kehittyneissä maissa kuitenkin yksi merkittävimmistä kuolemien aiheuttajista myös nuorilla aikuisilla (Lewis 2014).

Varsinaisen syöpäkuolleisuuden lisäksi syövän sairastaneilla on lisääntynyt kuoleman riski saman ikäiseen muuhun väestöön verrattuna. Suomalaisessa rekisteritutkimuksessa lapsena ja nuorena syövän sairastaneiden ikävakioitu kuolleisuussuhde (standardized mortality ratio, SMR) väestöön verrattuna oli 7,6 ja sydän- ja verisuonisairauksien osalta luku oli 4,3. Nuorena aikuisena syövän sairastaneilla kokonaiskuolleisuuden SMR oli myös merkittävästi koholla, vaikkakin selvästi lapsena sairastaneita alhaisempi (kokonais SMR 4,2 ja sydän- ja verisuonisairauksien osalta 1,7). (Kero ym. 2015.)

Syöpien eloonjäämislukujen kasvaessa on noussut keskeiseksi huolehtia mahdollisimman tehokkaasta jälkiseurannasta ja -hoidosta syöpähoitojen päätyttyä. Laajassa amerikkalaisessa aineistossa (The Childhood Cancer Survivor Study, CCSS) havaittiin, että syövän lapsena sairastaneilla henkilöillä kolmenkymmen vuoden kuluttua diagnoosista yli 70 %:lle oli kehittynyt ainakin yksi krooninen terveysongelma. Vaikea tai henkeä uhkaava

terveysongelma löytyi noin 40 %:lta aineiston henkilöistä. (Oeffinger ym. 2006.) Vasta harva lapsuusiän syövästä parantuneista on ehtinyt keski-ikään, mutta CCSS:n aineistossa vaikeilla terveysongelmilla oli 45 ikävuoteen mennessä yli 80 %:n kumulatiivinen prevalenssi (Hudson ym. 2013). Näihin vakaviin haittoihin suurin riski oli henkilöillä, jotka olivat sairastaneet luusyövän, keskushermostosyövän tai Hodgkinin lymfooman (Oeffinger ym. 2006). Vaikeiden terveysongelmien kumulatiivinen esiintyminen oli Armstrongin ym. (2014) tutkimuksessa lapsena syöpähoitetuilla potilailla 24-vuotiaina yhtä suuri kuin heidän 50-vuotiailla sisaruksillaan. Terveysongelmien kohonnut riski sisaruksiin verrattuna jatkui pitkälle aikuisuuteen ja tasaantumisen sijaan ero sisaruksiin näyttää iän myötä vain kasvavan. Yli 35-vuotiailla lapsena syövän sairastaneilla henkilöillä oli sisaruksiinsa verrattuna korkeampi todennäköisyys uudelle vaikealle terveysongelmalle, kuten uudelle aivoinfarktille, sydänkohtaukselle tai sydämen vajaatoiminnalle (Armstrong ym. 2014). Yleisimmin syöpähoitojen jälkeiset terveysongelmat kohdistuivat keuhkojen, sydämen, hermoston tai endokriinisen järjestelmän toimintaan. Hermoston haitoista kuulon menetys oli Hudsonin ym. (2013) tutkimuksessa selvästi yleisin, lisäksi neurokognitiiviset ongelmat olivat melko tavallisia. (Hudson ym. 2013.) Syöpähoidoilla on edellä mainittujen lisäksi monenlaisia muita myöhäisvaikutuksia, kuten seksuaalitoimintojen ongelmia ja psykososiaalisia ongelmia, jotka kuormittavat syövästä selvinnyttä väestöä läpi elämän (Barnett ym. 2016, Olsson ym. 2018).

Syövästä selvinneiden lasten ja nuorten aikuisten jatkoseurannan linjaukset ovat vielä varsin uusia, ja tuloksia näiden pitkäaikaisista vaikutuksista on melko niukasti. Jälkiseurannan järjestäminen on kuitenkin laajasti tunnustettu osaksi hyvää hoitoa. Lasten ja nuorten syöpien diagnostiikka ja hoito tapahtuvat Suomessa isommissa yksiköissä, yliopistosairaaloissa. Yliopistosairaaloissa ja eri sairaanhoitopiireissä on erilaisia käytäntöjä jatkoseurannan järjestämisessä. Keskeiseksi on muodostunut potilaiden luokittelu kolmeen ryhmään saatujen hoitojen perusteella kansainvälisiä luokituksia mukailen (International Guideline Harmonization Group) (Kremer ym. 2013). Tällöin myöhäisvaikutusten riskejä pystytään arvioimaan paremmin. Matalan riskin ryhmässä potilaat eivät ole saaneet sädehoitoa eivätkä alkyloivia aineita tai antrasykliinejä sisältäviä kemoterapioita, syövän uusiutumisen riski on pieni ja syöpähoidoista on jäänyt korkeintaan lieviä jälkivaikutuksia. Korkeimmassa riskiryhmässä potilaat ovat saaneet suuriannoksista kemoterapiaa antrasykliineillä tai muilla haitalliseksi tiedetyillä aineilla, potilaat ovat saaneet suuria sädehoitoannoksia tai allogeenisen kantasolunsiirron, syövän uusiutumisen riski on korkea tai jälkivaikutuksia syöpähoidoista on todettu useassa elinjärjestelmässä. Keskimmaisessä riskiryhmässä altisteet ja riskit ovat tältä väliltä. Korkean riskin potilaiden sydänseurannassa ultraäänikardiografia on keskeinen, ja tätä

tulisi seurata ensimmäisen kerran kahden vuoden kuluttua hoitojen päättymisestä ja sen jälkeen vähintään kerran viidessä vuodessa. Matalan ja keskisuuren riskin ryhmissä sydänseuranta järjestetään yksilöllisen harkinnan mukaan. (Armenian ym. 2015, Janhukainen ym. 2018.)

Jo kertaalleen syövästä selviytyneen potilaan kuolemanriski on terveisiin verrokkeihin nähden selvästi koholla, ja suurimpana tähän vaikuttavana riskinä on syövän uusiutuminen. Tapaturmien ja syövän uusiutumisen jälkeen kolmanneksi suurin ennen aikaista kuolemaa aiheuttava kuolinsyyryhmä yhden syövän sairastaneilla on sydän- ja verisuonisairaudet (Mertens ym. 2008, Kero ym. 2015).

Tiedetään, että syöpä ja syöpähoitot altistavat monenlaisille sydän- ja verisuonihaitoille. Sydämen vajaatoiminnan ja kardiomyopatioiden lisääntyneitä esiintyvyyttä syöpähoitojen jälkeen on tutkittu laajalti. Lisäksi tutkimuksissa on havaittu syövän sairastaneilla iskeemisiä sydänsairauksia enemmän ja keskimäärin nuoremmalla iällä kuin verrokeilla. CCSS:n aineistossa 50 vuoden ikäisillä, syövän lapsuusiässä sairastaneilla potilailla, oli yli kuusi kertaa korkeampi kumulatiivinen insidenssi diagnosoituun iskeemiseen sydänsairauteen kuin heidän sisaruksillaan (7.7 % vrt. 1.2 %) (Chow ym. 2018). Rintakehän alueelle kohdistuneen sädehoidon tiedetään altistavan iskeemiselle sydänsairauteen ja on esitetty, että jo pienet sädemäärät rintakehän ja koko kehon alueelle voisivat edesauttaa iskeemisen sydänsairauden kehitystä. Tutkimukset eivät kuitenkaan ole tästä yksimielisiä. (Little ym. 2012, Stewart ym. 2013, Adams ym. 2018). CCSS:n aineistossa riski sydäninfarktille oli lapsuusiän syövän jälkeen viisinkertainen sisaruksiin verrattuna, ja riski kasvoi vielä huomattavasti suuremmaksi neuroblastooman ja Hodgkinin lymfooman kohdalla (Mulrooney ym. 2009). Pään alueen sädehoidon puolestaan todettiin altistavan yhdessä platinajohdosten ja alkyloivien aineiden kanssa aivohalvauksille. Korkeimmissa riskiryhmissä ilmaantuvuusluvut aivohalvaukselle ja sepelvaltimotaudille olivat noin 20 %. Näihin riskiryhmiin joutuminen vaati suuriannoksisen sädehoidon rintakehän tai vastaavasti pään alueelle, tosin matalampikin sädeannos yhdistettynä alkyloiviin aineisiin tai platinajohdoksiin riitti nostamaan riskiä korkeimpaan riskiryhmään. (Chow ym. 2018.) Kohonnut iskeemisen sydänsairauden riski jatkui potilailla pitkälti vanhuuteen asti (Fidler ym. 2017). Antrasykliineillä ja muilla yleisesti käytössä olleilla kemoterapia-aineilla ei havaittu merkittävää yhteyttä iskeemisen sydänsairauteen tai aivohalvaukseen, mutta antrasykliinit lisäsivät merkittävästi kardiomyopatian riskiä vielä vuosikymmeniä syöpähoitojen jälkeen (Mulrooney ym. 2009). Ilman antrasykliinejä ja

rintakehän sädehoitoa hoidetuilla akuutin lymfaattisen leukemian sairastaneilla lapsilla riski sydän- ja verisuonisairauksiin oli heidän sisarustensa tasoa (Hau ym. 2019).

Tutkimuksissa on myös havaittu, että lapsena ja nuorena syövän sairastaneilla, iskeemisesti sydänsairailta potilailla oli muuhun iskeemistä sydänsairautta sairastavaan väestöön nähden melko vähän tavanomaisen iskeemisen sydänsairauden ennustetekijöitä, kuten diabetesta, verenpainetautia tai dyslipidemiaa (Chow ym. 2018). Tosin sisaruksiinsa nähden potilailla oli taas enemmän edellä mainittuja ennustetekijöitä ja metabolisen oireyhtymän riski oli syöpähoitetuilla potilailla koholla. Metabolinen oireyhtymä myös alkoi usein nuorempana kuin väestöllä keskimäärin. Etenkin pään ja vatsan alueelle kohdistunutta sädehoitoa pidetään riskitekijänä metabolisen oireyhtymän syntymiseen. (Talvensaari ym. 1996, Taskinen ym. 2000, van Waas ym. 2010, Pluimakers ym. 2019). Metabolisen oireyhtymän esiintymiseen uskotaan vaikuttavan sädehoidon lisäksi myös vähäisen fyysisen rasituksen ja lihasmassan vähyyden (Järvelä ym. 2012, Smith ym. 2014, Slater ym. 2015).

Syöpäsairauksien jo itsessään tiedetään olevan hyperkoaguloivia tiloja. Näihin liittyy monia vaikutusmekanismeja, kuten syöpäsolujen erittämiä prokoaguloivia ja verihiutaleiden aggregaatiota lisääviä tekijöitä (Blann ym. 2011, Falanga ym. 2012, Falanga ym. 2017). Sädehoito sekä tietyt solunsalpaajat vaurioittavat verisuonten endoteelia ja aiheuttavat valtimoiden seinämien paksuuntumista (Sadurska ym. 2016, Krawczuk-Rybak ym. 2017). Valtimoiden kahden sisemmän kerroksen paksuuntumisen tiedetään olevan merkinä ateroskleroosin kehittymisestä. Carotis-valtimoiden joustavuuden (distensibiliteetti) on lisäksi havaittu olevan merkittävästi alempi syöpähoitetuilla lapsilla kuin verrokeilla (Dengel ym. 2014). Sydän- ja verisuonihaittoja aiheuttavat myös aivoihin ja keskushermostoon kohdistuneen sädehoidon aiheuttamat metaboliset ja endokriiniset muutokset (Lipshultz ym. 2013). Tiedetään, että lapsena syöpähoidon läpikäyneet potilaat käyttävät 4,6 kertaa enemmän verenpainelääkkeitä sisaruksiinsa nähden (Kero ym. 2016) ja heillä riski kuolla sydän- tai verisuonisairauteen on jopa seitsenkertainen (Armenian ym. 2018). Myös aivoverenkierron häiriöiden ja rytmihäiriöiden esiintyvyys on sisaruksia koreampi (Kero ym. 2014).

Sydän- ja verisuonihaittojen lisäksi lapsuus- ja nuoruusiän syöpähoitojen seurauksena tiedetään löytyvän lukuisia muita haittoja. Syöpähoitojen seurauksena potilailla on havaittu nuoremmalla iällä nopeutuneen fysiologisen ikääntymisen merkkejä sekä gerasteniaan sopivia löydöksiä (Ness ym. 2018, Armenian ym. 2019). Näihin liittyy keskeisesti vähentynyt lihasmassan määrä, lihasheikkous, liikkumiskyvyn hidastuminen sekä lisääntynyt

uupuneisuus. Syöpähoidon läpikäyneistä potilaista vastaavaa oireilua esiintyy saman verran 33-vuotiailla kuin verrokkiväestössä yli 65-vuotiailla. (Ness ym. 2018). Syövän sairastaneilla henkilöillä esiintyy haurauteen sopivia löydöksiä kolme kertaa useammin kuin heidän sisaruksillaan. Syöpähoidoista suurimpia riskitekijöitä tähän ovat lantion ja vatsan alueen suuriannoksiset sädehoidot. (Hayek ym. 2020). On löydetty lukuisia fysiologiseen ikääntymiseen liittyviä prosesseja, joita syöpä ja syöpähoidot voivat kiihdyttää (Lopez-Otin ym. 2013, Hurria ym. 2016). Syöpähoidoista aiheutuvan telomeerien lyhentymisen ja telomeraasin toiminnan häiriintymisen ajatellaan osittain selittävän lisääntyvää tautitaakkaa. Telomeerien lyhentymisen on yhdistetty normaaliväestön kroonisiin sairauksiin (Fitzpatrick ym. 2006, Uziel ym. 2007, Wentzensen ym. 2011, Gramatges ym. 2014), mutta telomeerien lyhyden ja haurauden välille ei ole löydetty selvää yhteyttä syövän sairastaneilla (Vatanen ym. 2017, Zhou ym. 2018).

Aikaistuneen ikääntymisen mekanismien osalta on tutkittu myös klonaalisen hematopoiesin vaikutusta. Klonaalinen hematopoiesi on tila, jossa veren esisolun (progenitor cell) mutaation myötä on syntynyt geneettisesti omanlaisensa verisolujen alapopulaatio. Ikääntymisen, tupakoinnin ja sädehoitojen on huomattu liittyvän tilan esiintyvyyteen, ja tähän on havaittu liittyvän myös korkeampaa kokonaiskuolleisuutta syöpähoitojen jälkeen (Coombs ym. 2017). Jo aiemmin klonaalisen hematopoiesin esiintymisen on tiedetty lisäävän hematologisen maligniteetin riskiä ja tutkimuksessa on havaittu lisäksi selvä korrelaatio klonaalisen hematopoiesin ja sepelvaltimotaudin välillä (Jaiswal ym. 2017, Armenian ym. 2019).

Roulen ym. (2020) meta-analyysissä havaittiin syöpäpotilailla (aktiivinen tai ei-aktiivinen syöpä) korkeampaa kuolleisuutta sydäninfarktin ja angioplastian jälkeen. Sydäninfarktia seurasi korkeampi kuolleisuus sairaalajakson aikana ja yhden vuoden kuluttua tapahtumasta potilailla, joilla sydäninfarktia edelsi syöpädiagnoosi. Pitkän aikavälin kokonaiskuolleisuus ei sitä vastoin eronnut ryhmien välillä, tosin yhdessä tutkimuksista ei-sydänperäinen kuolleisuus viiden vuoden kohdalla oli kolminkertainen syöpäpotilailla sydänperäisen kuoleman pysyessä samana ryhmien välillä (Wang ym. 2016). Angioplastian jälkeen syöpäpotilaiden kokonaiskuolleisuus oli suurempi, mutta sydänperäisen kuolleisuuden välillä merkittävää eroa ei ollut (Roule ym. 2020). Syöpäpotilaille tehtiin angioplastioita harvemmin, ja näissä päädyttiin useammin metalliseen stenttiin verrattuna syöpää sairastamattomiin. Lisäksi potilaiden lääkitys sisälsi sydäninfarktin jälkeen harvemmin P2Y12-estäjiä (verihituleiden aggregaation estäjiä, joita käytetään yhdessä asetyylisalisyylihapon kanssa

sepelvaltimokohtauksen jatkohoitona), statiineja ja ACE-estäjiä/ATR-salpaajia. (Landes ym. 2017, Iannaccone ym. 2018, Rohrmann ym. 2018.) On kuitenkin huomioitava, että aktiivinen syöpätauti on stenttitromboosin riskitekijä (van Werkum ym. 2009). Kun taas tutkittiin jo syövästä parantuneiden potilaiden joukkoa, angioplastian ja ohitusleikkauksen yleisyys ei eronnut syövän sairastaneilla potilailla. Kuolleisuus oli kaikissa mittapisteissä korkeampi syövän sairastaneilla potilailla, mutta riski aivohalvaukseen tai uuteen infarktiin ei ollut koholla. Näille potilaille määrätty lääkitys oli lähes vastaava syöpää sairastamattomien potilaiden ryhmän kanssa. Vain oraalisia antikoagulantteja, statiineja ja ACE-estäjiä/ATR-salpaajia määrättiin marginaalisesti vähemmän. (Gong ym. 2018.)

TAVOITE JA MENETELMÄT

Tutkimuksen tavoitteena on selvittää lapsena ja nuorena aikuisena sairastetun syövän jälkeisen iskeemisen sydänsairauden tunnistamista ja diagnosointia Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirin alueella. Tutkimuksessa tarkastellaan syöpätyypeittäin iskeemisen sydänsairauden alkamisen ajankohtaa ja erotusta syövän ja sydänsairauden diagnoosipäivämäärien välillä. Lisäksi lapsuusiällä syövän sairastaneista selvitetään tarkemmin sairauskertomustiedoista, minkälaisia hoitoja syöpään on saatu, onko sydänsairauden esiintyvyydellä yhteyttä saatuihin hoitoihin, muuhun sydänsairastavuuteen tai perinteisiin riskitekijöihin. Mikäli sydäninfarkteja on esiintynyt, tarkastellaan minkä tyyppisiin toimenpiteisiin on päädytty. Sydänsairauksien diagnosoinnin osalta halutaan tietää, onko potilas ollut nykystandardien mukaisessa seurannassa ennen sydämdiagnoosia ja minkälaisilla ennakko-oireilla tai tutkimuksilla sydämdiagnoosiin on päädytty.

Tutkimus toteutettiin rekisteritutkimuksena. Tutkimuksen toteuttamiseksi haettiin tutkimuslupa Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiriltä. Auria tietopalvelun avulla haettiin tiedot henkilöistä, joilla lokakuusta 1976 alkaen oli diagnosoitu Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirin alueella lapsuusiässä tai nuorena aikuisena (0–34.99-vuotiaana) syöpä (ICD-8 140-209, ICD-9 140-209 ja ICD-10 C00-C97) ja tämän jälkeen diagnosoitu iskeeminen sydänsairaus (ICD-8 410-414, ICD-9 410-414 ja ICD-10 I20-I25). Tietojen keräyspiste oli 31.12.2019 ja ensimmäinen mahdollinen diagnoosiajankohta (lokakuu 1976) määräytyi sähköisten tietojen saatavuuden mukaan. Tietopalvelun avulla identifioituista potilaista saatiin syöpä- ja sydämdiagnoosit sekä näiden diagnoosipäivämäärät ja ikä diagnoosihetkellä. Syövät ryhmiteltiin ja näiden ryhmien välisiä eroja tutkittiin

sydäндиagnoosien ilmenemisajakohdan sekä syöpä- ja sydäндиagnoosien ilmenemisaikojen erotuksien suhteen. Lisäksi tätä tutkielmaa varten käytiin läpi tarkemmat sairauskertomustiedot niistä henkilöistä, joiden sydäндиagnoosia edeltävä syöpädiagnoosi oli tehty lapsuudessa (0–17-vuotiaana). Sairauskertomuksista etsittiin tiedot, minkälaisia hoitoja he olivat saaneet, minkälaisiin tutkimuksiin ja hoitoihin he sydäntilanteen puolesta olivat päätyneet, oliko heillä ollut muuta sydänsairastavuutta sekä löytyikö heiltä iskeemisen sydänsairauden perinteisiä riskitekijöitä kuten tupakointia, hyperkolesterolemiaa, verenpainetautiä, sokeriaineenvaihdunnan häiriöitä, ylipainoa tai sukurasitetta.

TULOKSET

Auria tietopalvelun suorittamassa alkuperäisessä poiminnassa löytyi 5158 syöpädiagnoosin osalta kriteerit täyttävää potilasta. Heistä 1626 oli sairastanut syövän alle 18-vuotiaana. Suomessa arviolta noin 150 lasta sairastuu syöpään vuodessa ja näistä noin viidesosan oletettiin kuuluvan tämän yliopistosairaalan piiriin, joten poiminnan luku vastaa tilastojen perusteella oletettua määrää. Tästä joukosta sydäндиagnoosin osalta kriteerit täyttivät 106 potilasta, joista 9 oli sairastanut syövän lapsena. Lapsipotilaiden kohdalla potilastietoihin perehdyttiin tarkemmin, ja yksityiskohtaisemmassa tarkastelussa tutkimuksen kriteereihin sopimattomia potilaita poistettiin 3. Kahden heistä tiedoista ei löytynyt iskeemistä sydänsairautta ja yhden tiedoista ei löytynyt syöpädiagnoosia. Tutkimukseen hyväksytyistä 103 potilaasta 6 oli sairastanut syövän lapsuusiässä (<18-vuotiaana) ja 97 nuorena aikuisena (18–35-vuotiaana).

Syövät kategorisoitiin tutkimuksessa seitsemään ryhmään. Hodgkinin lymfoomat (HL, ICD8/9 2014-2015, 2019, ICD10 C81), Non-Hodgkin-lymfooma (NHL, ICD8/9 2000-2001, 2008, 2020, ICD10 C82-83, C85), leukemiat (LK, ICD8/9 2040, 2070, 2089-2090, ICD10 C91, C94-95), ihokasvaimet (IHO ICD8/9 1721, 1726-1729, 1733, ICD10 C43-44), aivokasvaimet (AIVO, ICD8/9 191, ICD10 C71), rintasyövät (RINTA, ICD 8/9 1740, ICD10 C50) sekä muut kasvaimet (MUU, ICD 8/9 1401, 1420, 1537, 1602, 1610, 1631, 1707, 1713, 1779, 1809, 1869, 1889, 1900, 1939, 1940, 1959, ICD10 C00, C07 C18, C31, C32, C37, C38, C49, C49, C53, C62, C69, C73 C74) (Taulukko 1).

Taulukko 1. Iskeemisen sydänsairauden diagnoosia edeltäneiden syöpien lukumäärät syöpätyypeittäin.

Syöpä	Lapset	Nuoret aikuiset	Yhteensä
Hodgkinin lymfooma	4	24	28
Non-Hodgkinin lymfooma	0	16	16
Leukemia	1	4	5
Ihokasvain	0	6	6
Aivokasvain	0	2	2
Rintasyöpä	0	8	8
Muu kasvain	1	37	38
Yhteensä	6	97	103

Syöpädiagnoosin mediaani-ikä aineistossa oli 30 vuotta (kvartiiliväli 24–32, vaihteluväli 7–34). Lapsena syövän sairastaneiden potilaiden mediaani-ikä syöpädiagnoosin hetkellä oli 14 vuotta (kvartiiliväli 10–16, vaihteluväli 7–17) ja nuorena aikuisena syövän sairastaneiden potilaiden 30 vuotta (kvartiiliväli 25–32, vaihteluväli 18–34).

Iskeemisen sydänsairauden diagnoosi oli tehty koko aineistossa 51 vuoden mediaani-ikässä (kvartiiliväli 44–58, vaihteluväli 20–72) ja aika syöpädiagnoosin asettamisesta iskemisen sydänsairauden diagnoosiin oli mediaanina 24 vuotta (kvartiiliväli 13–32, vaihteluväli 0–40). Lapsuusiällä syöpään sairastuneilla vastaavasti sydämdiagnoosin asettamiselle iän mediaani oli 48 (kvartiiliväli 44–52, vaihteluväli 31–54) ja ajalle syöpä- ja sydämdiagnoosien välillä mediaani oli 35 vuotta (kvartiiliväli 34–36, vaihteluväli 23–37). Nuorena aikuisena syövän sairastaneiden potilaiden iän mediaani sydämdiagnoosin kohdalla oli 51 vuotta (kvartiiliväli 44–58, vaihteluväli 20–72) ja syöpä- ja sydämdiagnoosin välisen ajan mediaani oli 23 vuotta (kvartiiliväli 13–30, vaihteluväli 0–40).

Kaikista potilaista Hodgkinin lymfooman oli sairastanut 28 henkilöä (iän mediaani 26), Non-Hodgkinin-lymfooman 16 (mediaani-ikä 23), leukemian 5 (mediaani-ikä 29), ihosyövän 6 (mediaani-ikä 29), aivosyövän 2, rintasyövän 8 (mediaani-ikä 33) ja muun syövän 39 (mediaani-ikä 30). Tunnusluvut diagnoosiryhmittäin ja ikäryhmittäin on esitelty taulukoissa 1 ja 2.

Taulukko 2. Tunnusluvut syöpädiagnoosityypeittäin.

Syöpätyyppi	Ikä syövän diagnoosihetkellä			Ikä iskeemisen sydänsairauden diagnoosihetkellä			Aika syöpädiagnoosista sydämdiagnoosiin		
	Mediaani	Kvartiiliväli	Vaihteluväli	Mediaani	Kvartiiliväli	Vaihteluväli	Mediaani	Kvartiiliväli	Vaihteluväli
Hodgkinin lymfooma	26	24–30	7–33	47	42–54	24–68	22	13–32	1–39
Non-Hodgkin-lymfooma	23	22–30	18–33	52	44–57	26–61	24	15–28	3–40
Leukemiat	29	20–30	9–32	49	31–51	20–66	21	20–32	0–35
Aivosyövät									
Ihosyövät	29	26–33	22–33	57	52–58	47–60	25	21–28	20–38
Rintasyövät	33	32–33	30–34	61	54–65	39–69	27	21–33	7–35
Muut syövät	30	27–33	14–34	54	44–60	24–72	24	13–33	0–39
Kaikki	30	24–32	7–34	51	44–58	20–72	24	13–32	0–40

Lapsipotilaiden (n=9) potilaskertomuksia tutkittiin tarkemmin ja yhdeksästä potilaasta kolme hylättiin tarkastelusta. Kahdella näistä ei ollut iskeemistä sydänsairautta ja yhdellä näistä ei ollut syöpädiagnoosia. Yhden potilaista hoito oli tapahtunut pääosin Satakunnan sairaanhoitopiirin alueella ja täten osa tiedoista ei ollut käytettävissä. Hänet kuitenkin soveltuvin osin hyväksyttiin mukaan tarkasteluun. Kuudesta potilaasta, jotka tutkimukseen hyväksyttiin, neljä oli elossa 31.12.2019. Vain yksi potilaista oli lihava (BMI \geq 30). Kaksi potilaista tupakoi, ja vain yksi potilaista kertomansa mukaan harrasti säännöllistä liikuntaa aikuisiällä. Viidellä potilaalla oli sepelvaltimotautia sukuanamneesissa, yhden potilaan sukuanamneesista ei ollut tietoa. Verenpainetaudista oli usealla potilaalla merkintöjä, mutta vain yhden potilaan verenpaine-arvot olivat iskeemisen sydänsairauden diagnosoimisen ajankohtana tiedetysti koholla (yli 140/90). Kolmella potilaalla oli LDL-kolesteroli koholla ja kolmella potilaalla HDL-kolesteroli matala (LDL yli 3.0, HDL naisilla alle 1.2, miehillä alle 1.0). Triglyseridit olivat kahdella potilaalla koholla (yli 1.7 mmol/l). Yhden potilaan lipidiarvot eivät olleet tiedossa, mutta hoitoasiakirjojen mukaan potilaalla oli aiemmin diagnosoitu dyslipidemia. Potilaista lähtökohtaisesti kukaan ei ollut säännöllisessä ultraäänikardiografiaseurannassa ja kolmella viidestä potilaasta ei potilaskertomuksista löytynyt ollenkaan mainintoja ultraäänikardiografiasta syöpähoitojen jälkeen. Yhden potilaan seurantatiedot sydänseurannan osalta jäivät epävarmoiksi, koska Satakunnan keskussairaalassa tapahtuneen hoidon tietoihin ei päästy käsiksi.

Tarkasteluun hyväksytyistä potilaista (n=6) neljällä oli Hodgkinin lymfooma, yhdellä potilaalla oli akuutti lymfaattinen leukemia (ALL) ja yhdellä kilpirauhaskarsinoma (MEN2-syndrooman pohjalta). Kolmella potilaalla syöpä oli uusiutunut vielä alkuperäisen remission jälkeen. Kaikki neljä Hodgkinin lymfooma -potilasta saivat primaarivaiheessa sädehoitoa, kaksi tämän lisäksi myös solunsalpaajia. Yhden Hodgkinin lymfooma -potilaan syöpätauti uusiutui ja tätä hoidettiin rintakehään kohdistumattomalla sädehoidolla ja solunsalpaajilla. Leukemia hoidettiin solunsalpaajilla, mutta lopulliseen remissioon päästiin sädehoidon ja allogeenisen kantasolunsiirron yhdistelmällä. Kilpirauhasen karsinoma hoidettiin aluksi sädehoidolla, ja tämän kolme relapsia hoidettiin operatiivisesti. ALL-potilas sai hoidossaan asprarginaasia, metotreksaattia sekä vinka-alkaloidia. Kaksi Hodgkinin lymfooma -potilasta sai hoidoissaan ABVD-yhdistelmähoidon, joka sisältää doksorubisiinia (antrasykliini), bleomysiiniä, vinka-alkaloidia sekä dakarbatsiinia. Yksi potilaista sai MOPP-yhdistelmähoidon, joka sisältää mustiinia, vinkristiiniä, prokarbatsiinia sekä prednisolonia.

Viisi potilasta oli saanut sädehoitoa rintakehän alueelle, näistä kaksi oli saanut 45 Gy annoksen, loput vastaavasti 40, 23.5 ja 10 Gy:n annokset.

Ensimmäisenä iskeemisenä sydämdiagnoosina potilaista kolmella oli sepelvatimotauti, kahdella NSTEMI eli sydäninfarkti ilman ST-nousua (toisella NSTEMI:n etiologiana tyreotoksikoosi) ja yhdellä uusiva alaseinäinfarkti. Potilaista viisi sai lopulta sepelvaltimotaudin diagnoosin. Iskeemistä sydänsairausdiagnoosia edeltävästi kahdelle potilaalle oli ehditty tehdä ultraäänikardiografia, kahdelle angiografia ja yhdelle rasisergometria. Neljä potilaista sairasti sydäninfarktin, joista yhden sydäninfarkti uusiutui. Yhdelle potilaalle ei angioplastiaa suoritettu, kahdelle potilaalle pallolaajennuksessa asennettiin lääkeainestentti (DES) ja yhdelle metallinen stentti. Kahdelle potilaista tehtiin ohitusleikkaus, toiselle vasemmasta A. thoracica internasta (LITA) LAD-ohitus (vasen eteen laskeva sepelvaltimohaara) ja toiselle potilaista viiden suonen ohitteet. Yksi potilaista myös vaati uusintatoimenpiteen ja hänet ohitusleikattiin. Lääkehoidon suhteen vain yksi potilas ei saanut ASA:n (asetyyliisalisyylihappo) ja P2Y12-estäjän yhdistelmää, koska hänellä oli edeltävästi jo antikoagulaatiohoito käytössä. Yhtä lukuun ottamatta kaikille potilaille aloitettiin statiini, selittävänä tekijänä statiinittoman potilaan kohdalla oli tyreotoksikoosista johtunut sydäninfarkti ja sepelvaltimoiden hyvä tilanne. Yhden potilaista lääkityshoidon tiedot eivät olleet saatavilla.

Lapsena syövän sairastaneiden potilaiden iskeemistä sydänsairautta koskevat yksityiskohdat on esitetty myös taulukossa 3.

Taulukko 3. Lapsena syövän sairastaneiden potilaiden syöpää, sydänsairautta sekä sepelvaltimotaudin riskitekijöitä koskevat tiedot.

	Potilas 1	Potilas 2	Potilas 3	Potilas 4	Potilas 5	Potilas 6
Syöpätyyppi	HL	MUU	HL	HL	HL	LK
Kirurgia	-	+	+	-	+	-
Sädehoito rintakehän alueelle	+	-	+	+	+	-
Solunsalpaajat	+	-	-	+	-	+
Uusiutuminen	-	+	+	-	-	+
Uusiutumisen hoito		KIR	SYT, SÄD			ALLO, SYT, SÄD
Sepelvaltimotauti	+	-	+	+	+	+
Sydäninfarkti	+	+	-	+	-	+
Sepelvaltimotaudin hoito	PCI DES	-	PCI DES	Ohitus	Ohitus	PCI stentti
Uusintasydäntoimenpide	-	-	+	?	-	-
Tupakointi	+	-	-	-	+	-
Lihavuus, BMI >30	-	+	-	-	-	-
Säännöllinen liikunta	-	-	-	+	-	-
LDL-kolesteroli koholla	+	+	-	?	-	+
HDL-kolesteroli matala	+	-	-	?	+	+
Triglyseridit koholla	-	-	+	?	-	+
Verenpaine koholla	-	-	-	?	-	+
Sukurasite MCC	+	+	+	+	+	+
Elossa 31.12.2019	+	-	+	+	-	+

+ kyllä, - ei, ? ei tiedossa, KIR kirurginen hoito, SÄD sädehoito, SYT sytostaattihoito, ALLO allogeninen kantasolusiirto, Ohitus: sepelvaltimoiden ohitusleikkaus, PCI sepelvaltimon pallolaajennus, DES lääkeainestentti (drug-eluting stent), MCC sepelvaltimotauti

POHDINTA

Tutkimuksessa havaittiin, että lapsena tai nuorena aikuisena syöpähoidetuilla potilailla iskeemisiä sydänsairauksia diagnosoitiin muuhun väestöön verrattuna huomattavan nuorella iällä (mediaani-ikä 51 vuotta). Normaaliväestössä iskeemisen sydänsairauden voidaan ajatella ilmenevän keskimäärin tätä vanhempana, sillä sepelvaltimotaudin katsotaan ilmaantuvan nuorella iällä, mikäli sairastumisikä on miehillä alle 55 vuotta ja naisilla alle 65 vuotta. Auria tietopalvelun kautta poimitut syöpädiagnoosit olivat saatavilla lokakuusta 1976 alkaen ja tietohaun ensimmäiset syöpään sairastuneet lapsipotilaat olivat syntyneet 1959. Ennen 1970-luvun loppupuolta syöpään kuoli suurin osa siihen sairastuneista lapsista (Madanat-Harjuoja 2014). Tämän myötä voidaan ajatella, että vaikka sähköisesti saatavilla olevat tiedot ulottuisivatkin kauemmas historiaan, tutkimuspotilaiden määrä ei olisi merkittävästi

muuttunut. Vanhin tietokannan lapsena syövän sairastaneista potilaista olisi teoreettisesti tiedon keräyspisteessä 61-vuotias. Muut ovat tätä nuorempia, joten valtaosa lapsena syövän sairastaneista potilaista ei ole vielä tyypillisessä sepelvaltimotauti-ikässä. Jatkossa tutkimustietoa kertyy enemmän, kun syöpähoitojen kehityksen myötä syövästä lapsena parantuneet potilaat lähestyvät vanhuutta.

Hodgkinin lymfoomien kohdalla syöpädiagnoosin ja iskeemisen sydänsairauden diagnoosin välisen ajan mediaani on syöpäryhmistä pienin, aivokasvaimet pois lukien (aineistossa aivokasvainten N=2). Tiedetään, että Hodgkinin lymfoomien hoidossa rintakehän sädehoito on yleistä, ja tämä löydös tukisikin rintakehän sädehoidon yhteyttä iskeemisen sydänsairauden syntymiseen. Lapsena syövän sairastaneiden potilaiden ryhmässä iskeemisen sydänsairauden mediaani-ikä oli 43 vuotta, joka useimmissa tutkimuksissa luokiteltaisiin nuorena alkavaksi iskeemiseksi sydänsairaudeksi (Aggarwal ym. 2016). Huomioitavaa on myös, että potilaita ei seulottu oireettomina, vaan iskeemiset sydänsairaudet olivat jo pitkälti oireisia diagnosoimisvaiheessa.

Metabolisen oireyhtymän (MBO) osatekijöitä ja sepelvaltimotaudin perinteisiä riskitekijöitä, kuten tupakointia, lihavuutta, kohonnutta LDL-kolesterolia, kohonneita triglyseridejä ja matalaa HDL-kolesterolia sekä kohonnutta verenpainetta oli lapsuusiässä syövän sairastaneilla potilailla melko vähän aineistossamme. Syöpähoitojen tiedetään altistavan metaboliselle oireyhtymällä, ja tämän edelleen puolestaan sepelvaltimotaudille. Yhtä lukuun ottamatta kaikilla tutkituilla lapsena syövän sairastaneilla potilailla oli vähäinen liikunnallinen aktiivisuus metaboliselle oireyhtymälle altistavana tekijänä.

Syöpähoitoja saaneiden ja syöpää sairastavien potilaiden osalta iskeemisen sydänsairauden lääkehoidoissa on raportoitu eroja muuhun väestöön verrattuna. Tätä eroa saattaa osaltaan selittää potilaiden aktiivihoidossa olevasta syöpätaudista johtuva vuotoriski, heikompi yleiskunto ja huonompi munuaistilanne. Lisäksi syöpää sairastavat tai sairastaneet potilaat on usein suljettu iskeemisten sydänsairauksien lääketutkimusten ulkopuolelle.

Tässä aineistossa potilaiden lääkehoito oli pääosin suositusten mukaisesti toteutunut, eikä esiin tullut viitteitä alilääkitsemisestä kirjallisuuden tapaan. Statiineja, P2Y12-estäjiä ja ACE-estäjiä/AT2-salpaajia oli määrätty potilaille asianmukaisesti. Potilaiden syöpähoidot olivat aineistossa pääosin loppuneet pitkän aikaa sitten, jolloin syöpätaudista johtuvan vuotoriskin ei oletettu enää merkittävästi vaikuttavan lääkitysvaihtoihin. Angioplastisten vaihtoehtojen

määrän arvioimiseen aineisto on liian pieni. Tiedetään, että PCI- (pallolaajennus) ja CABG-toimenpiteiden (sepelvaltimoiden ohitusleikkaus) välillä pitkäaikaisennuste on vastaavaa tasoa useimmissa potilasryhmissä, mutta PCI:n jälkeen joudutaan noin neljä kertaa useammin uuteen sydäntoimenpiteeseen. Tutkimuksissa on osoitettu normaaliväestössä PCI:n jälkeen seuraavien vuosien aikana uusintasydäntoimenpiteitä saavien potilaiden osuudeksi 12–16 %. (Hlatky ym. 2009, Serruys ym. 2009, Xu ym. 2018, Mulukutla ym. 2019, Giustino ym. 2020). Tämän perusteella aineistomme potilailla ei ollut odotettua enempää uusintatoimenpiteitä.

Tutkimustulokset ovat pääosin yhdenmukaiset kirjallisuuden kanssa. Iskeeminen sydänsairaus alkoi entisillä syöpäpotilailla verrattain nuorena, eikä heillä ollut merkittävästi perinteisiä sepelvaltimotaudin riskitekijöitä. Potilaiden lääkitys oli määrätty asianmukaisesti iskeemisen sydänsairauden toteamisen jälkeen. Tutkimuksen ongelmana oli lapsien vähäinen määrä. Kero ym. (2014) rekisteritutkimuksessaan löysi Suomesta 220 potilasta, joilla lapsena tai nuorena aikuisena (0–35 v) sairastetun syövän jälkeen oli diagnosoitu iskeeminen sydänsairaus. Näistä 15 oli sairastanut syövän lapsena (0–19-vuotiaana). Noin viidesosa lapsipotilaista olisi laskennallisesti hoidettu Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiriin (VSSHP) erityisvastuualueelle. Tähän tietoon nähden potilaita löytyi jopa odotettua runsaammin VSSHP:n alueelta. Tämän tyyppisessä tutkimuksessa löydettävissä olevien potilaiden vähäistä määrää saattaa osaltaan aiheuttaa muuttoliikenne sairaanhoitopiirien välillä lasten aikuistuttua ja aikavälien ollessa pitkiä, joten kaikkien tämän sairaanhoitopiirin alueella syöpähoitonsa saaneiden sepelvaltimotautidiagnoosit eivät todennäköisesti ole tulleet saman sairaanhoitopiirin alueella.

Lapsisyöpäpotilaiden diagnostiikka ja hoito on keskitetty yliopistosairaaloihin, joten myös Satakunnan sekä Vaasan sairaanhoitopiirien alueella asuvat syöpään sairastuneet lapset hoidetaan tällä hetkellä VSSHP:ssa. 1980-luvulla VSSHP:ssa hoidettiin myös mm. Kanta-Hämeen alueella asuvia lapsisyöpäpotilaita. Mahdolliset myöhemmät sydämdiagnoosit kuitenkin tehdään monesti keskussairaالاتasolla, jolloin VSSHP:n rekisteristä on varmasti löydettävissä vain Varsinais-Suomen alueella sepelvaltimotaudin diagnoosivaiheessa asuneet henkilöt. Jatkossa iskeemisten sydänsairauksien määrän oletetaan lisääntyvän syövän sairastaneiden potilaiden ikääntyessä ja toisaalta yhä raskaampia syöpähoitoja saaneiden potilaiden jäädessä parempien tukihoidojen myötä henkiin.

Lapsena syövän sairastaneiden potilaiden potilaskertomuksia tarkemmin tutkiessa huomattiin, että rekisteristä mukaan oli päätynyt potilaita, joiden diagnoosi oli virheellisesti kirjattu joko syöpätaudin tai iskeemisen sydänsairauden osalta. Epidemiologisessa tutkimuksessa

verrattaessa lukuja sisaruksiin tai väestöverrokkeihin, tästä ei arvioida osoittautuvan haittaa, sillä on oletettavaa, että diagnoosien kirjaamiseen liittyviä virheitä esiintyy vertailuryhmissä kutakuinkin yhtä paljon.

Antrasykliiniryhmän solunsalpaajia tai rintakehän alueen sädehoitoa saaneet lapsipotilaat ovat nykyisin systemaattisen, elinikäisen sydänseurannan piirissä (Järvelä ja Ylänen 2017). Aineiston lapsipotilaat ovat sairastuneet syöpään ennen vuotta 1983, mikä selittää sen, etteivät he tämän systemaattisen sydänseurannan piirissä ole olleet ennen sepelvaltimotautidiagnoosiaan.

Kaiken kaikkiaan aineistossamme lapsena tai nuorena aikuisena syöpähoidetuilla potilailla iskeemiset sydändiagnoosit tulivat verrattain nuorina. Lapsena syövän sairastaneilla oli melko vähän perinteisiä riskitekijöitä sepelvaltimotaudille, ja sepelvaltimotauti saatiinkin diagnosoitua useimmiten vasta merkittävien oireiden ilmaannuttua. Rintakehän alueen sädehoito oli merkittävin riskitekijä sepelvaltimotaudille aineistossamme. Tuloksissa korostuu lapsena sairastetun syöpätaudin jälkeisen sydänseurannan tärkeys. Sepelvaltimotaudin mahdollisuus on hyvä pitää etenkin rintakehän sädehoitoa saaneiden potilaiden kohdalla mielessä ja pyrkiä tunnistamaan jo varhaisessa vaiheessa.

LÄHTEET

- Adams, M.J., Fisher, S.G., Lipshultz, S.E. ym. Risk of coronary events 55 Years after Thymic irradiation in the Hempelmann cohort. *Cardio-oncology*. 2018;4:1.
- Aggarwal, A., Srivastava, S. & Velmurugan, M. Newer perspectives of coronary artery disease in young. *World J Cardiol*. 2016;8(12):728-734.
- Armenian, S.H., Hudson, M.M., Mulder, R.L. ym. Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol* 2015;16(3):e123-e136.
- Armenian, S.H., Armstrong, G.T., Aune, G. ym. Cardiovascular Disease in Survivors of Childhood Cancer: Insights Into Epidemiology, Pathophysiology, and Prevention. *J Clin Oncol*. 2018;36(21):2135-2144.
- Armenian, S.H., Gibson, C.J., Rockne, R.C. ym. Premature Aging in Young Cancer Survivors. *J Natl Cancer Inst*. 2019;111(3):226-232.
- Armstrong, G.T., Kawashima, T., Leisenring, W. ym. Aging and Risk of Severe, Disabling, Life-Threatening, and Fatal Events in the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2014;32(12):1218-1227.

- Barnett, M., McDonnell, G., DeRosa, A. ym. Psychosocial outcomes and interventions among cancer survivors diagnosed during adolescence and young adulthood (AYA): a systematic review. *J Cancer Surviv.* 2016;10(5):814-831.
- Barr, R.D., Ferrari, A., Ries, L. ym. Cancer in Adolescents and Young Adults: A Narrative Review of the Current Status and a View of the Future. *JAMA Pediatr.* 2016;170(5):495-501.
- Birch, J.M., Marsden, H.B., Jones, P.H.M. ym. Improvements in survival from childhood cancer: results of a population based survey over 30 years. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1988;296(6633):1372-1376.
- Blann, A.D. & Dunmore, S. Arterial and Venous Thrombosis in Cancer Patients. *Cardiol Res Pract.* 2011;2011:394740.
- Chow, E.J., Chen, Y., Hudson, M.M. ym. Prediction of Ischemic Heart Disease and Stroke in Survivors of Childhood Cancer. *J Clin Oncol.* 2018;36(1): 44-52.
- Coombs, C.C., Zehir, A., Devlin, S.M. ym. Therapy-Related Clonal Hematopoiesis in Patients with Non-hematologic Cancers Is Common and Associated with Adverse Clinical Outcomes. *Cell Stem Cell.* 2017;21(3):374-382.
- Dengel, D.R., Kelly, A.S., Zhang, L. ym. Signs of early sub-clinical atherosclerosis in childhood cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61(3):532-537.
- Falanga, A., Marchetti, M. & Vignoli, A. Coagulation and cancer: biological and clinical aspects. *J Thromb Haemost.* 2013;11(2):223-233.
- Falanga, A., Russo, L., Milesi, V. ym. Mechanisms and risk factors of thrombosis in cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017;118:79-83.
- Fidler, M.M., Reulen, R.C., Henson, K. ym. Population-Based Long-Term Cardiac-Specific Mortality Among 34 489 Five-Year Survivors of Childhood Cancer in Great Britain. *Circulation.* 2017;135(10):951-963.
- Fitzpatrick, A.L., Kronmal, R.A., Gardner, J.P. ym. Leukocyte Telomere Length and Cardiovascular Disease in the Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol.* 2007;165(1):14-21.
- Gatta, G., Botta, L., Rossi, S. ym. Childhood cancer survival in Europe 1999–2007: results of EURO CARE-5—a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014;15(1):35-47.
- Giustino, G., Serruys, P.W., Sabik, J.F. ym. Mortality After Repeat Revascularization Following PCI or CABG for Left Main Disease: The EXCEL Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13(3):375-387.
- Gong, I.Y., Yan, A.T., Ko, D.T. ym. Temporal changes in treatments and outcomes after acute myocardial infarction among cancer survivors and patients without cancer, 1995 to 2013. *Cancer.* 2018;124(6):1269-1278.

- Gramatges, M.M., Liu, Q., Yasui, Y. ym. Telomere Content and Risk of Second Malignant Neoplasm in Survivors of Childhood Cancer: A Report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Clin Cancer Res.* 2014;20(4):904-911.
- Hau, E.M., Caccia, J.N., Kasteler, R. ym. Cardiovascular disease after childhood acute lymphoblastic leukaemia: a cohort study. *Swiss Med Wkly.* 2019;149:w20012.
- Hayek, S., Gibson, T.M., Leisenring, W.M. ym. Prevalence and Predictors of Frailty in Childhood Cancer Survivors and Siblings: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2020;38(3):232-247.
- Heikkinen, S.M.M., Madanat-Harjuoja, L., Seppä, K.J.M. ym. Familial aggregation of early-onset cancers. *Int J Cancer.* 2020;146(7):1791-1799.
- Hlatky, M.A., Boothroyd, D.B., Bravata, D.M. ym. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet.* 2009;373(9670):1190-1197.
- Howlander, N., Noone A.M., Krapcho M. ym. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2017. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2020 (viitattu 9.3.2021).
Saataavissa: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/,
- Hudson, M.M., Ness, K.K., Gurney, J.G. ym. Clinical Ascertainment of Health Outcomes Among Adults Treated for Childhood Cancer. *JAMA.* 2013;309(22):2371-2381.
- Hurria, A., Jones, L. & Muss, H.B. Cancer Treatment as an Accelerated Aging Process: Assessment, Biomarkers, and Interventions. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2016;35:e516-e522.
- Iannaccone, M., D'Ascenzo, F., Vadalà, P. ym. Prevalence and outcome of patients with cancer and acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a BleeMACS substudy. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2018;7(7):631-638.
- Jaiswal, S., Natarajan, P., Silver, A.J. ym. Clonal Hematopoiesis and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;377(2):111-121.
- Janhukainen, K., Rantanen, N., Mannisto, S. ym. Lapsena syövän sairastaneiden myöhäisseurannassa yhtenäinen perusta”, *Suom Lääkäril.* 2018;11:723-724.
- Järvelä, L.S., Kemppainen, J., Niinikoski, H. ym. Effects of a home-based exercise program on metabolic risk factors and fitness in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;59(1):155-160.
- Järvelä, L.S. & Ylänen, K. Lapsuusiän syövästä selviytyneet tarvitsevat elinikäistä sydänseurantaa. *Suom Lääkäril.* 2017;72:1422-1427.
- Karim-Kos, H.E., Hackl, M., Mann, G. ym. Trends in incidence, survival and mortality of childhood and adolescent cancer in Austria, 1994-2011. *Cancer Epidemiol.* 2016;42:72-81.
- Kero, A.E., Järvelä, L.S., Arola, M. ym. Cardiovascular morbidity in long-term survivors of early-onset cancer: A population-based study. *Int J Cancer.* 2014;134(3):664-673.

- Kero, A.E., Järvelä, L.S., Arola, M. Late mortality among 5-year survivors of early onset cancer: A population-based register study. *Int J Cancer*. 2015;136(7):1655-1664.
- Kero, A.E., Madanat-Harjuoja, L.M., Järvelä, L.S. ym. Health conditions associated with metabolic syndrome after cancer at a young age: A nationwide register-based study. *Cancer Epidemiol*. 2016;41:42-49.
- Krawczuk-Rybak, M., Tomczuk-Ostapczuk, M., Panasiuk, A. ym. Carotid intima-media thickness in young survivors of childhood cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2017;61(1):85-92.
- Kremer, L.C.M., Mulder, R.L., Oeffinger, K.C. ym. A Worldwide Collaboration To Harmonize Guidelines For The Long-Term Follow-Up Of Childhood And Young Adult Cancer Survivors: A Report From The International Late Effects Of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(4):543-549.
- Landes, U., Kornowski, R., Bental, T. ym. Long-term outcomes after percutaneous coronary interventions in cancer survivors. *Coron Artery Dis*. 2017;28(1):5-10.
- Lewis, D.R., Seibel, N.L., Smith, A.W. ym. Adolescent and young adult cancer survival. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2014;2014(49):228-235.
- Lipshultz, S.E., Adams, M.J., Colan S.D. ym. Long-term Cardiovascular Toxicity in Children, Adolescents, and Young Adults Who Receive Cancer Therapy: Pathophysiology, Course, Monitoring, Management, Prevention, and Research Directions. *Circulation*. 2013;128(17):1927-1995.
- Little, M.P., Azizova, T.V., Bazyka, D. ym. Systematic Review and Meta-analysis of Circulatory Disease from Exposure to Low-Level Ionizing Radiation and Estimates of Potential Population Mortality Risks. *Environ Health Perspect*. 2012;120(11):1503-1511.
- López-Otín, C., Blasco, M.A., Partridge, L. ym. The Hallmarks of Aging. *Cell*. 2013;153(6):1194-1217.
- Madanat-Harjuoja, L., Pokhrel, A., Kivivuori, S.M. ym. Childhood cancer survival in Finland (1953–2010): A nation-wide population-based study. *Int J Cancer*. 2014;135(9):2129-2134.
- Mertens, A.C., Liu, Q., Neglia, J.P. ym. Cause-specific late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(19):1368-1379.
- Mulrooney, D.A., Yeazel, M.W., Kawashima, T. ym. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *BMJ*. 2009;339:b4606.
- Mulukutla, S.R., Gleason, T.G., Sharbaugh, M. ym. Coronary Bypass Versus Percutaneous Revascularization in Multivessel Coronary Artery Disease. *Ann Thorac Surg*. 2019;108(2):474-480.

- Ness, K.K., Kirkland, J.L., Gramatges, M.M. ym. Premature Physiologic Aging as a Paradigm for Understanding Increased Risk of Adverse Health Across the Lifespan of Survivors of Childhood Cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(21):2206-2215.
- Oeffinger, K.C., Mertens, A.C., Sklar, C.A. ym. Chronic Health Conditions in Adult Survivors of Childhood Cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(15):1572-1582.
- Olsson, M., Steineck, G., Enskär, K. ym. Sexual function in adolescent and young adult cancer survivors—a population-based study. *J Cancer Surviv*. 2018;12(4):450-459.
- Ortiz, M.V. & Dunkel, I.J. Retinoblastoma. *J Child Neurol*. 2016;31(2):227-236.
- Pluimakers, V.G., van Waas, M., Neggers, S. J. C. M. M. ym. Metabolic syndrome as cardiovascular risk factor in childhood cancer survivors. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019;133:129-141.
- Rohrmann, S., Witassek, F., Erne, P. ym. Treatment of patients with myocardial infarction depends on history of cancer. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2018;7(7):639-645.
- Roule, V., Verdier, L., Blanchart, K. ym. Systematic review and meta-analysis of the prognostic impact of cancer among patients with acute coronary syndrome and/or percutaneous coronary intervention. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20(1):38.
- Sadurska, E., Brodzisz, A., Zaucha-Prazmo, A. ym. The Estimation of Intima-Media Thickness and Cardiovascular Risk Factors in Young Survivors of Childhood Cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2016;38(7):549-554.
- Serruys, P.W., Morice, M., Kappetein, A.P. ym. Percutaneous Coronary Intervention versus Coronary-Artery Bypass Grafting for Severe Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2009;360(10):961-972.
- Slater, M.E., Ross, J.A., Kelly, A.S. ym. Physical activity and cardiovascular risk factors in childhood cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(2):305-310.
- Smith, W.A., Li, C., Nottage, K.A. ym. Lifestyle and metabolic syndrome in adult survivors of childhood cancer: A report from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Cancer*. 2014;120(17):2742-2750.
- Stewart, F.A., Seemann, I., Hoving, S. ym. Understanding Radiation-induced Cardiovascular Damage and Strategies for Intervention. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2013;25(10):617-624.
- Suh, E., Stratton, K.L., Leisenring, W.M. ym. Late mortality and chronic health conditions in long-term survivors of early-adolescent and young adult cancers: a retrospective cohort analysis from the Childhood Cancer Survivor Study. *Lancet Oncol*. 2020;21(3):421-435.
- Suomen virallinen tilasto (SVT): Kuolemansyyt [verkkojulkaisu]. 7. Lapsena kuolleiden määrä on puolittunut 20 vuodessa. Helsinki: Tilastokeskus, 2017 (viitattu: 9.3.2021). Saatavissa: http://www.stat.fi/til/ksyyt/2017/ksyyt_2017_2018-12-17_kat_007_fi.html

- Talvensaari, K.K., Lanning, M., Tapanainen, P. ym. Long-term survivors of childhood cancer have an increased risk of manifesting the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(8):3051-3055.
- Taskinen, M., Saarinen-Pihkala, U.M., Hovi, L. ym. Impaired glucose tolerance and dyslipidaemia as late effects after bone-marrow transplantation in childhood. *Lancet.* 2000;356(9234):993-997.
- Taskinen, M., Vettenranta, K., Jokinen, E. ym. Lapsuudessa tai nuoruudessa sairastettu syöpä parani – miten tukea terveyttä aikuisena? *Duodecim.* 2014;130:2320-30.
- Trama, A., Botta, L., Foschi, R. ym. Survival of European adolescents and young adults diagnosed with cancer in 2000–07: population-based data from EURO CARE-5. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):896-906.
- Uziel, O., Singer, J.A., Danicek, V. ym. Telomere dynamics in arteries and mononuclear cells of diabetic patients: Effect of diabetes and of glycemic control. *Exp Gerontol.* 2007;42(10):971-978.
- van Waas, M., Neggers, S. J. C. M. M., Pieters, R. ym. Components of the metabolic syndrome in 500 adult long-term survivors of childhood cancer. *Ann Oncol.* 2010;21(5):1121-1126.
- van Werkum, J.W., Heestermaans, A.A., Zomer, A.C. ym. Predictors of Coronary Stent Thrombosis: The Dutch Stent Thrombosis Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(16):1399-409.
- Vatanen, A., Hou, M., Huang, T. ym. Clinical and biological markers of premature aging after autologous SCT in childhood cancer. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(4):600-605.
- Wang, F., Gulati, R., Lennon, R.J. ym. Cancer History Portends Worse Acute and Long-term Noncardiac (but Not Cardiac) Mortality After Primary Percutaneous Coronary Intervention for Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(12):1680-1692.
- Ward, E., DeSantis, C., Robbins, A. ym. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64(2):83-103.
- Wentzensen, I.M., Mirabello, L., Pfeiffer, R.M. ym. The Association of Telomere Length and Cancer: a Meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011;20(6):1238-1250.
- Xu, J., Zhang, Y., Jiang, L. ym. Comparison of Long-term Outcomes in Patients with Premature Triple-vessel Coronary Disease Undergoing Three Different Treatment Strategies: A Prospective Cohort Study. *Chin Med J (Engl).* 2018;131(1):1-9.
- Zhou, J., Wang, J., Shen, Y. ym. The association between telomere length and frailty: A systematic review and meta-analysis. *Exp Gerontol.* 2018;106:16-20.