

Liisa Viikari, Kirsi Jahnukainen ja Päivi Lähteenmäki

## Endokriiniset ja metaboliset ongelmat lapsuus- ja nuoruusiän syöpähoitojen jälkeen

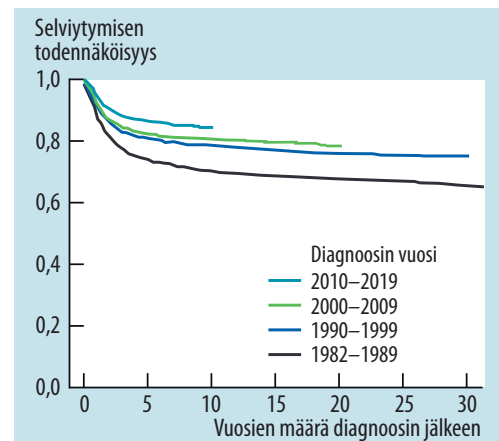
Kasvuikässä syöpähoitoja saaneista noin joka toiselle kehittyi hormonaalisia tai metabolisia vaikutuksia, joiden havaitseminen ajoissa edellyttää potilaiden järjestelmällistä, elinikäistä seurantaa. Seurantasuunnitelma laaditaan syöpätyyppiin ja saatuihin hoitoihin perustuvan myöhäisvaikutusten kansainvälisen riskinarvion perusteella jo hoitojen päättyessä tai viimeistään seurannan päättyessä lasten ja nuorten hemato-onkologisessa yksikössä. Koska monet myöhäisvaikutukset ilmenevät vuosien kuluttua hoitojen päättymisestä, usein vasta aikuisiässä, on tärkeää, että myös opiskelija-, työ- ja perusterveydenhuollon toimijat ovat tietoisia tästä seurantarpeesta.

Suomessa lapsuus- ja nuoruusiän syövän hoitotulokset ovat maailman huippua (1). Pohjoismaissa sairastuneista jo yli 80 % selviytyy taudistaan (KUVA 1). Syövästä parantuneiden osuus alle 40-vuotiaassa väestössä on nykyisin noin yksi henkilö 530:stä, ja heidän kokonaismääränsä lisääntyy parin prosentin vuosivauhdilla (2).

Myöhäisvaikutusten todennäköisyys ja laatu vaihtelevat syöpäsairauden ja annettujen hoitojen mukaan (TAULUKOT 1–3). Myöhäishaittoja koskeva kansainvälinen kirjallisuus on jo laaja, mutta se perustuu aikuistuneisiin potilaisiin, joita on hoidettu pääosin ennen 2000-lukua. Keskeistä on, että vaikutukset voivat tulla esiin akuutisti tai vasta vuosikymmenten kuluttua annetusta syöpähoidosta ja yksilöllinen herkkyys vaihtelee merkittävästi. Nuorimpana sairastuneet ovat herkimpiä myöhäishaittoille, mutta moniin syöpätyyppiin ja hoitomuotoihin liittyy merkittäviä sairastavuusriskiä lisääviä yksityiskohtia sairastumisistä riippumatta.

Endokriinisia myöhäisvaikutuksia todetaan noin 50 %:lla kasvuiässä syövän sairastaneista (3–5). Lapsuusiän syöpähoitojen vaikutukset elimistön hormonaaliseen toimintaan on koottu KUVAAN 2 ja eri tapahtumien ilmaantumisen aikajanaa KUVAAN 3. Merkittävimmät hoitoon

liittyvät riskitekijät ovat hypotalamus-aivolisäkealueelle, kilpirauhaseen tai sukerauhasiin kohdistuva sädehoito sekä alkyloivia aineita sisältävä solunsalpaajahoido. Uudemmissa hoitoista ainakin osaan tyrosiinikinaasin estäjistä sekä immuunivasteen muuntajista liittyy endokriinisia vaikutuksia (kasvuhäiriö, kilpirauhasen vajaatoiminta, hypofyysin autoimmuunitulehdus), mutta esimerkiksi CAR-T-hoidosta ei ole vielä seurantatietoa (6).



KUVA 1. Lapsena eli 0–15-vuotiaana syöpähoitoa saaneiden elossaoloajan kehitys vuosikymmenten myötä pohjoismaissa (www.sbcr.se).

**TAULUKKO 1.** Kasvuiässä annettujen syöpähoitojen jakautuminen kansainvälisen myöhäisvaikutusten riskiluokituksen mukaisiin luokkiin ja esimerkkejä syöpädiagnooseista kussakin riskiluokassa. Sukurauhasvaurion riski on otettu erillisenä esimerkkinä mukaan lääkehoitojen osalta.

Myöhäisvaikutusriski	Potilaan saama hoito	Solunsalpaajahoitoihin liittyvä sukurauhasvaurioriski (20)	Esimerkkejä syöpädiagnoosista kussakin riskiluokassa
<b>Pieni riski</b>	Pelkkä kirurginen hoito (aivokasvainten osalta riski on kuitenkin yhteydessä kasvaimen sijaintipaikkaan) Pienen riskin solunsalpaajahoito (hoitoon ei sisällynyt alkyloivia aineita, antrasykliinejä, bleomysiiniä tai epipodofyllotoksiineja)	<b>Miehet:</b> vinkristiini, vinblastiini, prednisoloni, 6-merkaptopuriini <b>Naiset:</b> metotreksaatti, 5-fluorourasiili, 6-merkaptopuriini, vinkristiini, mitomysiini	Nefroblastooma (Wilmsin kasvain) (aste I–II), standardiriskin ALL (jos potilas ei ole saanut antrasykliinejä), tietyt itusolukasvaimet, tietyt hyvinlaatuiset aivokasvaimet, pienen riskin neuroblastooma, retinoblastooma (ilman solunsalpaajahoitoa)
<b>Keskisuuri riski</b>	Muu kuin pienen tai suuren riskin hoito	<b>Miehet:</b> sisplatiini (> 400 mg/m <sup>2</sup> ), sytarabiini, doksorubisiini, daunorubisiini, metotreksaatti <b>Naiset:</b> sisplatiini, sytarabiini, doksorubisiini, etoposidi, karmustiini, lomustiini, vinblastiini	Standardi- ja keskisuuren riskin ALL, standardiriskin AML, nefroblastooma (aste III), keskisuuren riskin neuroblastooma, maksakasvaimet (ei maksansiirtoa), paikalliset luu- ja pehmytkudos-sarkoomat (antrasykliiniannoksen mukaan), useimmat lymfoomat
<b>Suuri riski</b>	Kantasolusiirto Suuri antrasykliiniannos (doksorubisiinin ekvivalenttina ≥ 250 mg/m <sup>2</sup> ) Suuri annos alkyloivia aineita (≥ 7 g/m <sup>2</sup> syklofosfamidia, ≥ 60 g/m <sup>2</sup> ifosfamidia, dakarbatsiini tai prokarbatsiini, busulfaani, melfalaani) Sädehoito yksinään tai yhdistelmähoitona (mahdollisten vaurioiden annosraja on erilainen eri kohde-elimissä ja esimerkiksi eri hormonierityksiä ajatellen)	<b>Miehet:</b> syklofosfamidi (iän mukaan > 6–7,5 g/m <sup>2</sup> ), karmustiini, lomustiini, busulfaani, melfalaani, prokarbatsiini, mekloreiamiini, klorambusiili <b>Naiset:</b> syklofosfamidi, melfalaani, busulfaani, prokarbatsiini, dakarbatsiini, kloorimetriini, klorambusiili	Suuren riskin leukemiat, joita hoidettu kantasolusiirrolla, Hodgkinin lymfoomat (huono hoitovaste tai aste III–IV), useimmat metastasoineet syövät, useimmat pahanlaatuiset aivokasvaimet

Solunsalpaajien lisäksi pienikin sädeannos sukurauhasiin huonontaa olennaisesti hedelmällisyyttä.

ALL = akuutti lymfaattinen leukemia, AML = akuutti myeloinen leukemia

Syöpädiagnooseista aivokasvaimiin liittyy ymmärrettävästi useimmin hormonaalisia ja metabolisia myöhäisvaikutuksia, etenkin jos kasvain sijaitsee hypotalamuksen tai aivolisäkkeen alueella (7).

Yhdysvaltalaisaineistossa aivokasvaimen sairastaneiden potilaiden endokriinisten diagnoosien kumulatiivinen ilmaantuvuus oli noin 75 %. Hodgkinin lymfooman jälkeen ilmaantuvuus oli noin 70 %, sarkooman vuoksi hoidettujen joukossa noin 55 %, akuutin myeloidisen leukemian jälkeen noin 60 % ja akuutin lymfaattisen leukemian jälkeen noin 50 %, mutta non-Hodgkin-lymfooman jälkeen vain noin 20 % (3).

Mainittujen kiinteiden kasvainten osalta sädehoito on tärkein riskitekijä, mutta myös al-

kyloivien aineiden osuus myöhäisvaikutusten selittäjänä on merkittävä sarkoomien ja Hodgkinin lymfoomien yhteydessä. Hematologisten syöpien runsaahkot endokriiniset myöhäisvaikutukset selittyvät näissä takautuvissa aineistoissa kantasolusiirtoon liittyvien esihoitojen vaikutuksilla.

Kansainvälisiä hoitokäytäntöjä on muokattu myöhäisvaikutustutkimusten pohjalta niin, että sädehoitoa on vähennetty, jos mahdollista, ja sädehoitotekniikat ovat kehittyneet tervekudosta säästävemmiksi. Varsinkin aivolisäkkeen ja hypotalamuksen alueen kasvaimien leikkaustekniikan valinnalla pystytään vaikuttamaan pitkäaikaisvaikutusten riskiin. Solunsalpaajien kumulatiivisiin annoksiin ei välttämättä pystytä

**TAULUKKO 2.** Lapsuus- ja nuoruusiän syöpien sädehoitoihin liitettyjä hormonaalisia tai metabolisia myöhäisvaikutuksia (6,22).

Sädehoito	Syöpäsairaus	Mahdollinen myöhäisvaikutus
<b>Pää</b> (koko aivot, temporaalialueen alapuoli, nenänielu, silmäkuoppa, Waldeyerin nielurengas)	Aivokasvaimet ALL:n keskushermostotauti Aivojen ulkopuoliset kiinteät kasvaimet (rabdomyosarkooma, nenänielukarsinooma, retinoblastooma)	Aivolisäkkeen etulohkon <sup>1</sup> toimintahäiriö Lihavuus
<b>Pää ja selkäydin</b>	Medulloblastooma tai aivojen primitiivinen neuroektodermaalinen kasvain	Aivolisäkkeen etulohkon <sup>1</sup> toimintahäiriö Luustovaikutukset (pituuskasvu) Primaarinen kilpirauhasen vajaatoiminta Kilpirauhasen liikatoiminta Kilpirauhassyöpä Munasarjojen vajaatoiminta
<b>Koko keho</b>	Kantasolusiirron esihoidona	Kasvuhormonipuutos Luuston kehityshäiriö (lyhytkasvuisuus) Primaarinen kilpirauhasen vajaatoiminta Kilpirauhassyöpä Munasarjojen vajaatoiminta Siittiötuotannon vaurio Harventunut luuntiheys Glukoosiaineenvaihdunnan poikkeamat Metabolinen oireyhtymä
<b>Kaula, rintakehä, väliskarsina</b>	Hodgkinin lymfooma Kyseisen alueen kiinteät kasvaimet (rabdomyosarkooma, neuroblastooma, Ewingin sarkooma, nenänielukarsinooma)	Primaarinen kilpirauhasen vajaatoiminta Kilpirauhasen liikatoiminta Kilpirauhassyöpä
<b>Vatsa, lantio, virtsatie ja sukuelimet</b>	Hodgkinin lymfooma Kyseisen alueen kiinteät kasvaimet (rabdomyosarkooma, neuroblastooma) ALL:n uusiutuminen kiveskudoksessa	Munasarjojen vajaatoiminta Siittiötuotannon vaurio Leydigin solujen vaurio Glukoosiaineenvaihdunnan poikkeamat
<b><sup>131</sup>I-MIBG-hoito</b>	Neuroblastooma	Primaarinen kilpirauhasen vajaatoiminta Kilpirauhassyöpä Munasarjojen vajaatoiminta

<sup>1</sup>Tähän kokonaisuuteen kuuluvat kasvuhormonin, LH:n, FSH:n tai ACTH:n puutos, sentraalinen ennenaikainen murrosikä ja hyperprolaktinemia. Kasvuhormonipuutoksen riski liittyy hypotalamus-aivolisäkealueen sädeannokseen, joka on 18 Gy tai suurempi, sekä koko kehon sädehoitoon 10 Gy:n kerta-annoksella tai tavanomaisen hoidon kokonaisannoksella 12–14 Gy. Sentraalisen ennenaikaisen murrosiän alkamisen riski liittyy hypotalamus-aivolisäkealueen sädeannokseen, joka on 18 Gy tai suurempi. LH-, FSH-, TSH- ja ACTH-puutoksen riski liittyy hypotalamus-aivolisäkealueen sädeannokseen, joka on 30 Gy tai suurempi, mutta hyperprolaktinemian riski vasta annokseen, joka on vähintään 40 Gy.

ACTH = kortikotropiini, ALL = akuutti lymfaattinen leukemia, FSH = follikkeliä stimuloiva hormoni, LH = luteinisoiva hormoni, MIBG = metajodibentsyyliguanidiini, TSH = tyreotropiini

vaikuttamaan kovin paljon, koska muutokset saattavat johtaa hoitotulosten huononemiseen. Uusista lääkehoidoista on vasta vähän myöhäisvaikutustietoa, joten näitäkin hoitoja saaneiden potilaiden seuranta on tärkeää.

**TAULUKOSSA 1** esitetään erilaisten kasvuiässä annettujen syöpähoitojen jakautumista kansainvälisen myöhäisvaikutusten riskiluokituk-

sen mukaisesti. **TAULUKOISSA 2 ja 3** esitetään hoitolähtöisesti nykyisin tiedossa olevia endokriinisia ja metabolisia myöhäisvaikutuksia.

## Aivolisäke ja hypotalamus

Aivolisäkkeen etulohkosta erittyy kasvuhormonia, tyreotropiinia (TSH), gonadotropii-

**TAULUKKO 3.** Lapsuus- ja nuoruusiän syöpiin käytettyjä lääkehoitoja, jotka voivat aiheuttaa hormonaalisia tai metabolisia myöhäisvaikutuksia (6,22).

Lääkeryhmä	Ryhmään kuuluva lääke, jolla tiedetään olevan myöhäisvaikutuksia	Mahdollinen myöhäisvaikutus
<b>Alkyloivat aineet</b>	Busulfaani, syklofosfamidi, dakarbatsiini, ifosfamidi, lomustiini, melfalaani, prokarbatsiini, temosolomidi, tiotepa, karmustiini, (klorambusiili, kloorimetriini)	Munasarjojen vajaatoiminta Siittiötuotannon vaurio Leydigin solujen vaurio (yleensä subkliininen)
<b>Platinajohdokset</b>	Karboplatiini, sisplatiini	Munasarjojen vajaatoiminta Siittiötuotannon vaurio
<b>Glukokortikoidit</b>	Deksametasoni, prednisoloni	Lihavuus Harventunut luuntiheys
<b>Tyrosiinikinaasin estäjät</b>	Imatinibi, sorafenibi, sunitinibi	Pituuskasvun häiriintyminen Primaarinen kilpirauhasen vajaatoiminta
<b>Immunologiset hoidot</b>	Interferoni	Autoimmuunikilpirauhassairaus
<b>Immuunivasteen muuntajat</b>	Ipilimumabi	Aivolisäkkeen (immunologinen) tulehdus (kasvuhormonipuutos, LH- tai FSH-puutos, TSH-puutos, ACTH-puutos) Autoimmuuni kilpirauhassairaus
<b>Muut</b>	Retinoidihappo, Hedgehog-reitin estäjät	Luuston kehityshäiriö (lyhytkasvuisuus)

ACTH = kortikotropiini, FSH = follikkeliä stimuloiva hormoni, LH = luteinisoiva hormoni, TSH = tyreotropiini

neja (luteinisoiva hormoni, LH ja follikkeliä stimuloiva hormoni, FSH), kortikotropiinia (ACTH) sekä prolaktiinia, takalohkosta oksitosiinia ja antidiureettista hormonia. Kasvain, sen poistamiseksi tehty toimenpide tai päähän kohdistunut sädehoito voivat vaurioittaa aivolisäkkeen toimintaa joko suoraan tai hypotalamusvaurion seurauksena.

Sädehoidon vaikutukset riippuvat lapsen iästä ja käytetystä sädeannoksesta. Erisuuruisten sädeannosten vaikutukset on koottu **KUVAAN 4**. Sädehoidosta johtuvat aivolisäkkeen hormoni tuotannon muutokset voivat kehittyä nopeasti tai vasta vuosien päästä. ACTH-puutoksen riski lisääntyy suurien sädeannosten myötä, ja puutos voi ilmetä vielä kymmenien vuosien kuluessa.

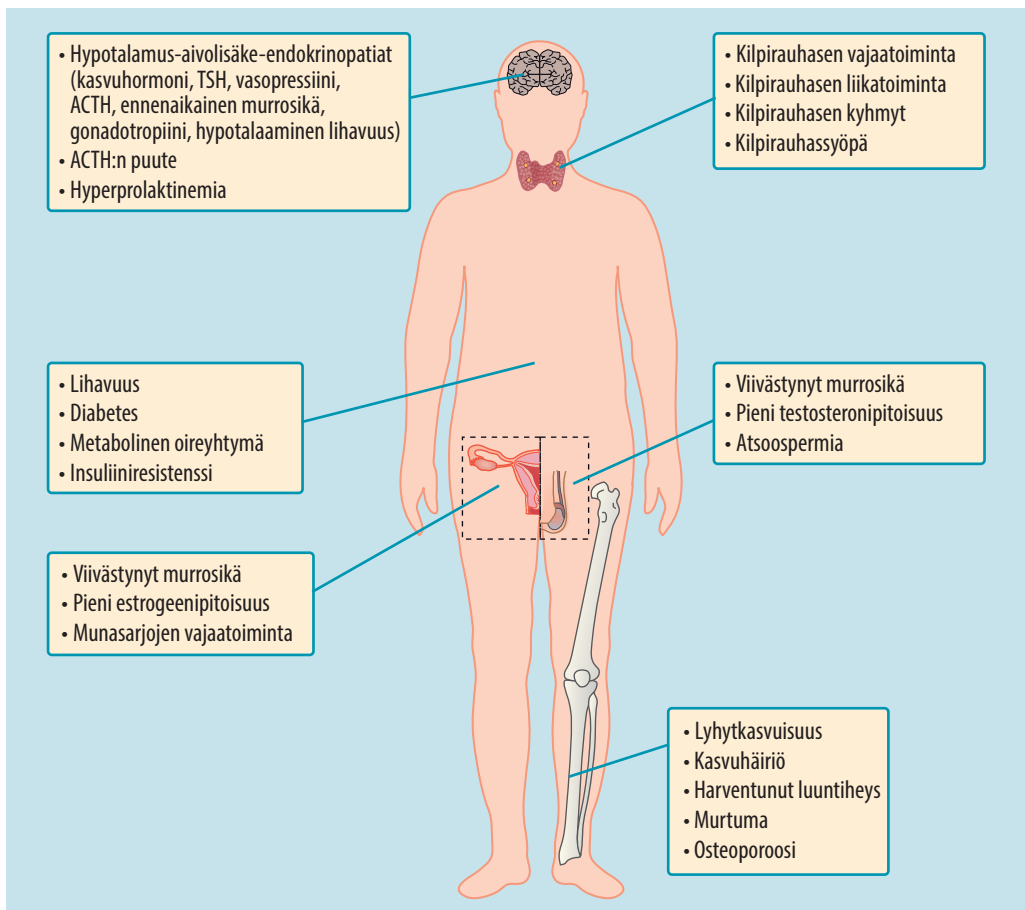
Solunsalpaajilla on vähemmän suoria vaikutuksia aivolisäkkeen toimintaan, mutta esimerkiksi suuriannoksinen glukokortikoidihoito voi johtaa ACTH:n erityksen suppressioon ja lisämunuaislamaan. Hoitojen kehittymisen myötä on ilmennyt myös uusia haittavaikutuksia, kuten immunologisten hoitojen aiheuttama hypofysiitti, joka voi aiheuttaa aivolisäkkeen ohimenevän toimintahäiriön tai jopa pysyvän panhypopituitarismin (8).

Oma kokonaisuutensa on hypotalaaminen lihavuus, joka tyypillisesti aiheutuu hypotalaamisen kasvaimen, sen poiston tai suuriannoksinen sädehoidon seurauksena. Huomattava painon lisääntyminen on seurausta ruokahalun säätelyn häiriintymisestä ja energiankulutuksen vähenemisestä (9).

### Kasvu ja kasvuhormonivaje

Syöpähoitojen vaikutus lapsen kasvuun riippuu merkittävästi sairastumisikästä ja sairaudesta itsestään. Vaikutukset ovat sitä suuremmat, mitä nuoremmalla iällä syöpä todetaan. Ennen murrosikää tärkeimmät kasvuun vaikuttavat tekijät ovat ravitsemus, kasvuhormoni ja kilpirauhas-hormoni. Syöpähoitojen vaikutukset kasvuun välittyvät hormonaalisen säätelyn häiriintymisen kautta tai suorina vaikutuksina kasvulevyihin.

Kasvuhormonivaje voidaan todeta hypotalamuksen tai aivolisäkkeen alueen kasvaimen seurauksena jo heti diagnoosivaiheessa tai leikkauksen jälkeen. Pään ja kaulan alueelle kohdistunut sädehoito voi aiheuttaa kasvuhormonivajeen jo pieniäkin sädeannoksia käytettäessä, ja riski lisääntyy sädeannoksen suurentuessa (8).



**KUVA 2.** Lapsuusiän syöpähoitojen vaikutukset elimistön hormonaaliseen tai metaboliseen toimintaan (9). ACTH = kortikotropiini, TSH = tyreotropiini

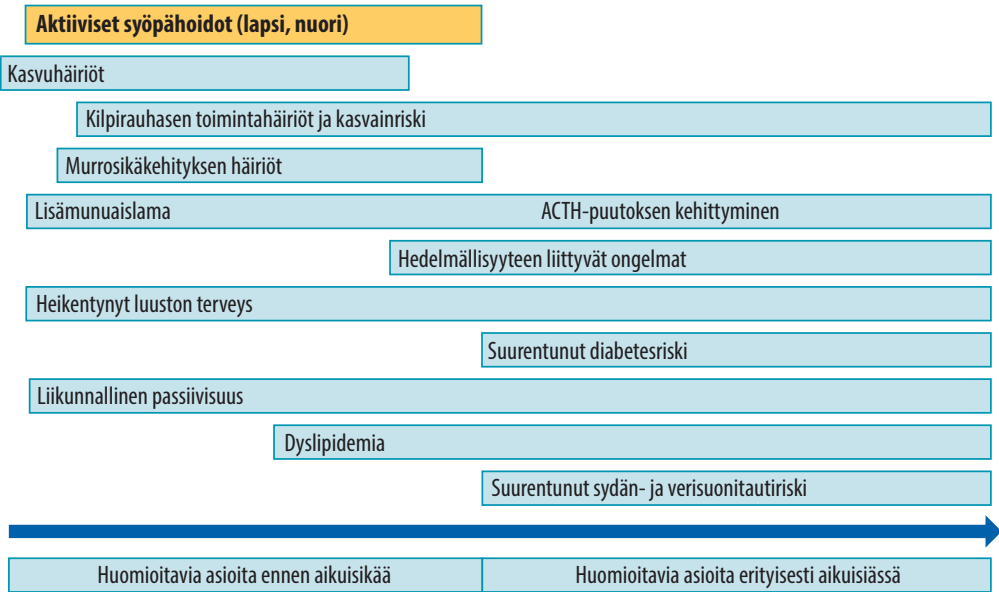
Kasvuhormonivajeen toteamiseksi tehdään tarvittaessa kasvuhormonistimulaatiokoe. Aktiivisen syöpähoiton aikana kasvuhormonihoitoa ei voida aloittaa, vaan kasvua tuetaan optimoimalla ravitsemus, ja tarvittaessa kasvuhormonihoito aloitetaan aikaisintaan vuoden kuluttua syöpähoitojen päättymisestä (9). Kasvuhormonihoitoa jatketaan, kunnes potilas on lähes aikuispituudessaan.

Aikuisiässä kasvuhormonivaje heikentää elämänlaatua, lisää viskeraalista rasvaa, vähentää lihasmassaa ja harventaa luuntiheyttä. Usein todetaan lisäksi dyslipidemia, kohonnut verenpaine ja insuliiniresistenssi. Kasvuhormonivajeen riski on suurempi niillä potilailla, joilla on useamman aivolisäkehormonin puutos (9). Aikuispotilaan kasvuhormonivajeen diagno-

soinnista ja hoidon aloituksesta konsultoidaan endokrinologia.

## Kilpirauhanen

Kilpirauhaskudos on herkkä säteilyn vaikutuksille. Alle 20 Gy:n sädeannoksiin liittyy suurentunut kilpirauhaskasvainten riski, sitä suuremmat sädeannokset lisäävät hypo- tai hypertyreosin kehittymisen riskiä. Myös immunologisiin hoitoihin, radioaktiiviseen jodiin ja tyrosiinikinaasin estäjiin liittyy kilpirauhasen toimintahäiriöiden kehittymisen riski. Sentraalinen hypotyreoosi on harvinainen ja kehittyy vasta käytettäessä suuria pään sädeannoksia, useimmiten se on osa panhypopituitarismia.



**KUVA 3.** Lapsuus- ja nuoruusiän syöpähoitoihin liittyviä myöhäisvaikutuksia ja niiden huomioimisen aikajana. ACTH = kortikotropiini

Näitä hoitoja saaneiden potilaiden kilpirauhasen toimintaa on tärkeää seurata säännöllisesti. Mikäli kaulan palpaatiolöydös on poikkeava, tehdään kaulan kaikukuvaus. Kuvantamislöydöksen perusteella radiologi ottaa näytteen, koska pahanlaatuiset kasvaimet ovat mahdollisia, jos kilpirauhaseen on kohdistunut suora tai epäsuora sädeannos.

Kirjallisuuden perusteella kilpirauhassyövän ilmaantuvuusuhde on 5–69-kertainen ja riippuu sädeannoksesta (10). Syövän sairastaneille potilaille tulee herkemmin aloittaa tyroksiinihoito myös kompensoituneen hypotyreoosin yhteydessä, koska suurentunut TSH-pitoisuus voi lisätä kilpirauhaskasvainten riskiä. Tyroksiinihoidolla pyritään pitämään TSH-pitoisuus viitealueen alapuoliskossa (11).

### Murrosikä ja lisääntymisterveys

Suurin osa lapsuus- ja nuoruusikäisistä syöpäpotilaista selviytyy ilman hedelmällisyyteen kohdistuvia jälkivaikutuksia. Suuriannoksiin solunsalpaajayhdistelmiin, lantion ja pään alueen sädehoitoihin sekä kantasolusiirtohoitoon liittyy kuitenkin kaikenikäisten potilaiden osalta sukurauhasten vaurioitumisen riski.

Murrosiän hormonaalinen säätely voi käynnistyä aivokasvaimen tai aivoihin kohdistuneen suuriannoksen sädehoidon vaikutuksesta ennenaikaisesti. Tällöin seurannassa saattaa vaikuttaa siltä, että kasvu etenee hyvin ja kasvuhormonivajeen havaitseminen voi viivästyä (9,11). Murrosiän liian varhainen käynnistyminen voi kuitenkin johtaa ennenaikaiseen kasvulinjojen kypsymiseen ja siten lyhempään aikuispituuteen. Murrosiän edetessä potilaalle voi myös kehittyä sukurauhasten vajaatoiminta, mikä heikentää kasvupyrähdystä ja lyhentää edelleen aikuispituutta. Siksi on tärkeää, että seurannassa kiinnitetään kasvukäyrän lisäksi huomiota rintarauhasen tai kivesten kasvuun ja tutkitaan herkästi gonadotropiini- ja sukupuolihormonipitoisuudet.

Jos murrosikäkehitys ei käynnisty normaalissa aikataulussa ja todetaan sukurauhasvaurio, voidaan normaalin kehitysaikataulun puitteissa annetulla estrogeeni- tai testosteronihoidolla turvata kasvupyrähdyksen pituuskasvu ja ulkoisten murrosiän merkkien kehitys. Estrogeeni vaikuttaa pituuskasvun lisäksi muun muassa rintojen ja kohdun kasvuun, testosteroni puolestaan esimerkiksi siittimen kasvuun, äänmurroksen kehittymiseen ja lihasvoimaan.

Keskimääräinen hypotalamusannos	Aika kasvu-hormonipuutoksen kehittymiseen	Vaikutus gonadotropiineihin	TSH-puutos	ACTH-puutos
10–15 Gy	Tuntematon			
15–20 Gy	60 kuukautta	Ennenaikainen murrosikä, tytöillä yleisempi kuin pojilla	Harvinainen	Harvinainen
25–30 Gy	36 kuukautta	Ennenaikainen murrosikä, yhtäläisesti tytöillä ja pojilla		
30 Gy		LH- ja FSH-puutos mahdollinen, kun pään sädeannos > 30 Gy	Mahdollinen	Mahdollista erityisesti aivokasvaimista selviytyneille tai potilaille, joilla on muita aivolisäkkeen hormonipuutoksia
42–60 Gy				
> 60 Gy	12 kuukautta		Todennäköinen	

**KUVA 4.** Pään sädehoidon eri annosten vaikutukset hypotalamus-aivolisäkkeksen toimintaan (8). ACTH = kortikotropiini, FSH = follikkelia stimuloiva hormoni, LH = luteinisoiva hormoni, TSH = tyreotropiini

Sukuhormoneilla on myös merkittävä osuus luuston vahvistumisessa.

**Tytöt.** Munasarjoihin kohdistuva sädehoito ja alkyloivia aineita sisältävät solunsalpaajahoidot voivat vaurioittaa munasarjoja ja johtaa murrosiän kehityksen viivästymiseen tai hedelmällisen ajan tavallista varhaisempaan päättymiseen (12). Sädehoidon ja alkyloivien aineiden sterilisoiva vaikutus on ikäriippuvaisista. Lasten munasarjareservi on suurempi kuin aikuisten naisten. Nuorten naisten munasarjat voivat toimia syöpähoitojen jälkeen aluksi hyvin ja raskaaksi tuleminen on mahdollista.

Hedelmällinen elämänvaihe voi kuitenkin olla normaalia lyhempi varhaisten vaihdevuosisien vuoksi. Jos kuukautiskierto palautuu suurinannoksen solunsalpaajahoidon jälkeen, se tapahtuu yleensä ensimmäisen vuoden aikana. Koko kehon sädehoidon jälkeen munasarjojen toipuminen on hitaampaa. Toipumista on todettu jopa 3–7 vuoden kuluttua sädehoidon päättymisestä (13).

Munasarjoihin kohdistuva yli 20 Gy:n sädehoito on niin lapsille kuin nuorille aikuisillekin yleensä sterilisoiva (12). Kohdun alueen sädehoito vähentää sen kasvupotentiaalia ja lisää ennenaikaisen synnytyksen riskiä (14). Se lisää muita-

kin raskauteen liittyviä komplikaatioita, kuten keskenmenon ja kohtukuoleman riskiä, ja syntyneet lapset ovat usein verrokkeja pienempiä (15). Tytön munasoluvaraston tyhjentyminen johtaa samanaikaisesti hedelmättömyyteen ja estrogeenikorvauksen tarpeeseen.

Jos murrosiän kehitys etenee spontaanisti, mutta seurannassa kehittyy viitteitä uhkaavasta munasarjojen vajaatoiminnasta, tulee potilaan munasarjareserviä arvioida ja harkita hedelmällisyyden säilytykseen tähtääviä toimenpiteitä solunsalpaajahoidon päätyttyä (16). Seerumin Müllerin tiehyitä surkastuttavan peptidin (AMH) pitoisuutta yhdessä gonadotropiiniarvojen kanssa voidaan käyttää yli 25-vuotiaiden munasarjareservin arviointiin (12). Kaikki lapsena tai nuorena syövän sairastaneet nuoret naiset tulisi lähettää sukukypsyuden saavuttamisen jälkeen gynekologin arvioon. Seurannassa on hyvä kiinnittää huomiota myös seksuaalitoimintoihin ja mahdolliseen raskauden ehkäisyyn tarpeeseen.

**Pojat.** Kiveksen siittiötuotanto pysähtyy nopeasti kaikenlaisen solunsalpaajahoidon alettua. Siittiötuotanto kuitenkin toipuu, jos sen kantasolut eivät vaurioidu. Pysyvän vaurion kantasoluihin voi aiheuttaa kiveksiin kohdis-

## Ydinasiat

- ▶ Syövän sairastaneille lapsille ja nuorille on tärkeää laatia henkilökohtainen hoitoyhteenvedo ja seurantasuositus aikuisikää varten.
- ▶ Mahdolliset myöhäishaitat on selitettävä potilaalle, jotta tämä ymmärtää elintapojen merkityksen lisäsairauksien ehkäisyssä ja osaa tarvittaessa tunnistaa oireet.
- ▶ Syöpähoitojen kehittyessä tavanomaisten hoitomuotojen jälkiseuraukset vähenevät, mutta molekyyliogeneettisesti ohjautuviin hoitoihin voi liittyä vielä tunnistamattomia vaikutuksia.
- ▶ Kasvuiän syöpähoidot vaikuttavat ikäänantymisprosessiin, ja väestössä yleiset sairaudet voivat ilmaantua tälle potilasryhmälle jo merkittävästi nuorempana.

tunut yli 6 Gy:n sädehoito tai suuriannoksinen alkyloivia aineita sisältävä solunsalpaajahoito (17). Myös näiden hoitojen jälkeen siittiötuotannon hidastuminen voi olla mahdollista.

Yli 12 Gy:n suuruinen kiveksiin kohdistunut sädehoito on yleensä steriloiava. Esimerkiksi koko kehon sädehoidon yhteydessä tällaista annosta käytetään edelleen. Kun yksilöllinen hoitoyhteenvedo laaditaan, huomioidaan mahdollinen muiden sädehoitojen yhteydessä käytetty kivessuojaus. Murrosiän kehitys ja testosteronin tuotanto säilyvät yleensä normaaleina alle 12 Gy:n suuruisen kiveksiin kohdistuneen sädehoidon ja solunsalpaajahoitojen jälkeen (17,18).

Jos kivistä vaurioittavaa hoitoa saaneella miehellä ilmenee testosteronipuutoksen oireita tai hänen aamulla mitattu veren testosteronipitoisuutensa on alle laboratorion ilmoittamien viitearvojen, on suositeltavaa toistaa mittaus yhdessä veren LH-pitoisuusmittauksen kanssa ja konsultoida potilaan hoidosta endokrinologia.

Siittiöiden löytyminen siemennesteestä on todennäköistä, jos potilaan kiveksen koko on aikuisiässä yli 15 ml (19). Kaikille syöpähoitoja saaneille pojille tulee viimeisen syöpäkliniikkäykäynnin yhteydessä tai nuorella aikuisiällä

tarjota mahdollisuutta siittiötuotannon tarkistamiseen siemennesteestä. Syövän sairastaneilla nuorilla miehillä on todettu verroksia enemmän seksuaalihäiriöitä ja vaikeuksia muodostaa intiimejä suhteita (20). Seurantaikäynneillä on tärkeää keskustella myös parinmuodostukseen ja seksuaalisuuteen liittyvistä murheista sekä selvittää mahdollinen raskauden ehkäisyn tarve.

## Luustovaikutukset

Selkärankaan kohdistuva sädehoito vaurioittaa nikamien kasvulevyjä ja johtaa lyhempään aikuispituuteen. Nuorella iällä annettu sädehoito lisää vartalon mittasuhteiden poikkeavuuden riskiä aikuisiällä, ja sädehoito lisää skolioosin sekä kyfoosin riskiä. Lääkehoidoista suurianoksinen glukokortikoidihoito vaikuttaa suoraan luiden kasvulevyihin hidastamalla kasvua, retinoidit taas nopeuttavat kasvulinjojen sulkeutumista (21,22).

Luuytimen kasvainmassa, vähäinen fyysinen kuormitus ja vajaaravitsemus lisäävät leukemipotilaiden luuntiheyden harvenemisen riskiä. Myös kasvuhormonivaje ja hypogonadismi johtavat luuntiheyden harvenemiseen (23). Metotreksaattihoidon mahdollinen vaikutus luuntiheyteen on edelleen osittain epäselvä (24). Luuston terveyden optimoimiseksi tulee huolehtia riittävästä kalsiumin ja D-vitamiinin saannista sekä kannustaa potilaita liikunnalliseen elämäntapaan ja tupakoimattomuuteen. Mikäli todetaan nikamakompressioita, lisääntynyt murtumaherkkyys tai harventunut luuntiheys, näihin asioihin tulee kiinnittää vielä enemmän huomiota ja tarvittaessa harkita myös luustolääkitystä. Syövän sairastaneiden potilaiden luuston terveyttä arvioidaan ja hoidetaan samoilla kriteereillä kuin muun väestön.

## Diabetes sekä sydän- ja verisuonitaudit

Lapsuusiässä syövän sairastaneiden riski sairastua diabetekseen sekä sydän- ja verisuonitautihin on suurentunut. Sydän- ja verisuonitaudit ovatkin lapsuusiässä syövän sairastaneiden toiseksi yleisin kuolinsyy. Vatsan alueen sädehoito



voi heikentää haiman insuliinituotantoa. Koko kehon sädehoidon saaneiden potilaiden rasvan, etenkin viskeraalisen rasvan, määrä kehossa on suurentunut, ja heidän lihassmassansa on pienentynyt. Potilailla voi olla normaalista painoindeksistä huolimatta merkittävä keskivartalolihavuus. Heillä on myös viitteitä rasvakudoksen toiminnan muuttumisesta epäedulliseen suuntaan. Kasvuhormonivaje, kilpirauhasen vajaatoiminta ja hypogonadismi voivat myötävaikuttaa epäedulliseen aineenvaihduntaan. Myös suuriannoksinen glukokortikoidihoito lisää diabetesriskiä (25).

Tavanomaisiin sydän- ja verisuonitautien riskitekijöihin tulee puuttua aktiivisesti elintapaohjauksella ja lääkehoidolla samoja periaatteita noudattaen kuin muunkin väestön osalta. Syövän sairastaneilla myös kohonnut verenpaine, dyslipidemia ja diabetes ovat yleisempiä kuin muussa väestössä, ja ne ilmaantuvat nuoremmalla iällä (26).

## Lopuksi

Lapsena ja nuorena aikuisena syövän sairastaneet tarvitsevat elinikäistä erityishuomiota, toiset säännöllisesti ja toiset vain satunnaisesti (27). Siirtyminen aikuisiän terveydenhuollon

piiriin on osoittautunut monimutkaiseksi ja vaativaksi sekä terveydenhuoltojärjestelmän että potilaan kannalta, mutta tutkimushankkeita sujuvan toimintamallin löytämiseksi on käynnissä monella taholla (28–31). Myöhäisseurantatyön ja siihen liittyvän terveydenhuollon panostuksen tulee perustua yksilölliseen riskinarvioon (29). Sen tavoite on koordinoida sellaisten jälkivaikutusten seurantaa, joiden varhainen toteaminen voi johtaa lapsuudessa tai nuoruudessa syövän sairastaneen parempaan terveyteen ja elämänlaatuun.

Sosiaali- ja terveysministeriön kutsuma työryhmä linjasi kansainvälisiin suosituksiin perustuvan kolmiportaisen riskiluokituksen alle 25-vuotiaana syöpää sairastaneiden myöhäisseurantaan (32). Jokaisessa yliopistosairaalassa on nykyisin myöhäisseurannasta vastaava työryhmä. Työryhmien valtakunnallisissa vuositapaamisissa toiminnan jatkokehitys etenee. International Guidelines Harmonization Group ([www.ighg.org](http://www.ighg.org)) työstää suosituksia eri elinryhmien seurannasta, ja niitä suomennetaan myöhäisseurantavastaanottojen käyttöön (10,12,17). Toimintaresurssit eivät vielä ole yhtäläisiä ympäri Suomen, mutta toiminta on lähtenyt hyvin käyntiin. ■

**LIISA VIKARI, LT, lastentautien erikoislääkäri, lastenendokrinologi**

TYKS, lasten ja nuorten klinikka

**KIRSI JAHNUKAINEN, professori, lastentautien erikoislääkäri, lasten hematologi ja onkologi**

Helsingin yliopisto ja HUS lasten hematologian, onkologian ja kantasolusiirtojen yksikkö

**PÄIVI LÄHTEENMÄKI, dosentti, osastonylilääkäri**

TYKS, lasten ja nuorten veri- ja syöpäsairauksien vastualue, FICAN West ja Turun yliopisto, Svenska Barncancerregistret, Karolinska Institutet

**VASTUUTOIMITTAJA**

Niina Matikainen

### SIDONNAISUUDET

**Liisa Viikari:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Sanofi, Mannerheimin lastensuojeluliitto), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Novo Nordisk, Merck, Ferring, Takeda, Sandoz, Ipsen), luottamustoimet (Suomen lastenendokrinologiyhdistys ry:n puheenjohtaja 2019–, Diabetesliiton lääkarineuvoston jäsen 2019–)

**Kirsi Jahnukainen:** Luottamustoimet (Fimean asiantuntija 2019, 2020)

**Päivi Lähteenmäki:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Sobi), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Takeda, Sobi, Eusa Pharma, Bayer), luottamustoimet (Sylva ry:n hallitus, Syöpä-Cancerlehden toimituskunta, Lääkärilehden tieteellinen toimitusneuvosto, Barncancerfondenin strategiatyöryhmä)

**KIRJALLISUUTTA**

1. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, ym. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet* 2018;391:1023-75.
2. Ward E, DeSantis C, Robbins A, ym. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64:83-103.
3. Brignardello E, Felicetti F, Castiglione A, ym. Endocrine health conditions in adult survivors of childhood cancer: the need for specialized adult-focused follow-up clinics. *Eur J Endocrinol* 2013;168:465-72.
4. de Fine Licht S, Winther JF, Gudmundsdottir T, ym. Hospital contacts for endocrine disorders in Adult Life after Childhood Cancer in Scandinavia (ALICCS): a population-based cohort study. *Lancet* 2014;383:1981-9.
5. Chemaitilly W, Cohen LE, Mostoufi-Moab S, ym. Endocrine late effects in childhood cancer survivors. *J Clin Oncol* 2018;36:2153-9.
6. Chemaitilly W, Sklar CA. Childhood cancer treatments and associated endocrine late effects: a concise guide for the pediatric endocrinologist. *Horm Res Paediatr* 2019;91:74-82.
7. Storm E, Lähteenmäki PM, Lähdesmäki T. Lapsuuden aivokasvaimen myöhäisvaikutukset. *Suom Lääkäril* 2019;74:108-15.
8. Crowne E, Gleeson H, Benghiat H, ym. Effect of cancer treatment on hypothalamic-pituitary function. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:568-76.
9. Rose SR, Horne VE, Howell J, ym. Late endocrine effects of childhood cancer. *Nat Rev Endocrinol* 2016;12:319-36.
10. Clement SC, Kremer LCM, Verburg FA, ym. Balancing the benefits and harms of thyroid cancer surveillance in survivors of childhood, adolescent and young adult cancer: recommendations from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCareSurFup Consortium. *Cancer Treat Rev* 2018;63:28-39.
11. Waguespack SG. Thyroid sequelae of pediatric cancer therapy. *Horm Res Paediatr* 2019;91:104-17.
12. van Dorp W, Mulder RL, Kremer LC, ym. Recommendations for premature ovarian insufficiency surveillance for female survivors of childhood, adolescent, and young adult cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCareSurFup Consortium. *J Clin Oncol* 2016;34:3440-50.
13. Sanders JE, Hawley J, Levy W, ym. Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without high-dose busulfan or total-body irradiation and bone marrow transplantation. *Blood* 1996;87:3045-52.
14. Green DM, Whitton JA, Stovall M, ym. Pregnancy outcome of female survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1070-80.
15. Signorello LB, Mulvihill JJ, Green DM, ym. Stillbirth and neonatal death in relation to radiation exposure before conception: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010;376:624-30.
16. Kansallinen suositus sukuruuhasia vaurioitavia syöpä- ja kantasolusiirtohoitoja saavien lasten ja nuorten hedelmällisyyden säilyttämiseksi. Lääkärin tietokanta. Helsinki: Duodecim 2019. [www.terveysportti.fi/terveysportti/dlr\\_laake.koti](http://www.terveysportti.fi/terveysportti/dlr_laake.koti).
17. Skinner R, Mulder RL, Kremer LC, ym. Recommendations for gonadotoxicity surveillance in male childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCareSurFup Consortium. *Lancet Oncol* 2017;18:75-90.
18. Mathiesen S, Sørensen K, Mejdahl N, ym. Male gonadal function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in childhood: a cross-sectional, population-based study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020;26:1635-45.
19. Wilhelmsson M, Vatanen A, Borgström B, ym. Adult testicular volume predicts spermatogenic recovery after allogeneic HSCT in childhood and adolescence. *J Pediatr Blood Cancer* 2014;61:1094-100.
20. Haavisto A, Henriksson M, Heikkinen R, ym. Sexual function in male long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2016;122:2268-76.
21. Antal Z, Balachandar S. Growth disturbances in childhood cancer survivors. *Horm Res Paediatr* 2019;91:83-92.
22. Sklar CA, Antal Z, Chemaitilly W, ym. Hypothalamic-pituitary and growth disorders in survivors of childhood cancer: an Endocrine Society\* clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:2761-84.
23. Tonorezos ES, Hudson MM, Edgar AB, ym. Screening and management of adverse endocrine outcomes in adult survivors of childhood and adolescent cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:545-55.
24. Gebauer J, Higham C, Langer T, ym. Long-term endocrine and metabolic consequences of cancer treatment: a systematic review. *Endocr Rev* 2019;40:711-67.
25. Friedman DN, Tonorezos ES, Cohen P. Diabetes and metabolic syndrome in survivors of childhood cancer. *Horm Res Paediatr* 2019;91:118-27.
26. Armenian SH, Armstrong GT, Aune G, ym. Cardiovascular disease in survivors of childhood cancer: insights into epidemiology, pathophysiology and prevention. *J Clin Oncol* 2018;36:2135-44.
27. Winther JF, Kenborg L, Byrne J, ym. Childhood cancer survivor cohorts in Europe. *Acta Oncol* 2015;54:655-68.
28. Freyer DR. Transition of care for young adult survivors of childhood and adolescent cancer: rationale and approaches. *J Clin Oncol* 2010;28:4810-18.
29. Tonorezos ES, Barnea D, Cohn RJ, ym. Models of care for survivors of childhood cancer from across the globe: advancing survivorship care in the next decade. *J Clin Oncol* 2018;36:2223-30.
30. Ryan D, Moorehead PC, Chafe R. Standardizing the categorizations of models of aftercare for survivors of childhood cancer. *BMC Health Serv Res* 2019;19:850.
31. Denzler S, Otth M, Scheinemann K. Aftercare of childhood cancer survivors in Switzerland: protocol for a prospective multicenter observational study. *JMIR Res Protoc*, julkaistu verkossa 26.8.2020. DOI:10.2196/18898.
32. Taskinen M, Vettenranta K, Jokinen E, ym. Lapsuudessa tai nuoruudessa sairastettu syöpä parani – miten tukea terveysttä aikuisena? *Duodecim* 2014;130:2320-30.