

**Raskausaikana todetut syöpädiagnoosit,
raskauksien kulku ja syöpähoidoille raskauden
aikana altistuneiden lasten seuranta**

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Laatija:
Hannamari Liu

9.4.2024
Turku

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

Oppiaine: Lääketiede

Tekijä: Hannamari Liu

Otsikko: Raskausaikana todetut syöpädiagnoosit, raskauksien kulku ja syöpähoidoille raskauden aikana altistuneiden lasten seuranta

Ohjaaja: dosentti Päivi Lähteenmäki

Sivumäärä: 27 sivua

Päivämäärä: 9.4.2024

Tutkimuksen aiheena oli raskausaikana todetut syöpädiagnoosit ja syntyneiden lasten seuranta. Syövällä komplisoitunut raskaus on yksi hankalimmista haasteista synnytyslääkäreille ja vastasyntyneiden erikoislääkäreille. Raskaudenaikainen syöpä ilmaantuu noin 1:1000 raskaudessa. Raskaudenaikaiseksi syöväksi ajatellaan syöpää, joka diagnosoidaan raskauden aikana tai ensimmäisen postpartum vuoden aikana. Naiset tulevat raskaaksi keskimäärin myöhemmin ja vanhempina kuin aiemmin, minkä vuoksi raskaudenaikaisten syöpien ilmaantuvuus on kasvussa. Korkean iän lisäksi obesiteetti lisää riskiä maligniteeteille. Raskaussyöpien diagnosointi on haastavaa, sillä monet oireet voidaan sekoittaa raskauden fysiologisiin muutoksiin ja oireisiin.

Tutkimus on osa laajempaa rekisteritutkimusta, jossa sekä terveydenhuollon rekistereiden että sairauskertomustietojen avulla selvitetään raskaussyöpien kulkua, ennustetta, vastasyntyneen terveyttä sekä hoidoille altistuneiden lasten seuranta. Kirjallisuuskatsausosion lähdemateriaalina ovat olleet PubMed -tietokannasta haetut artikkelit. Hakulausekkeessa on keskitytty raskauden aikana todettuihin syöpiin ja syöpähoidoille raskauden aikana altistuneisiin lapsiin ja näistä aiheista julkaistuihin tutkimuksiin.

Raskauden aikaisen syövän hoito on haasteellista ja tutkimusnäyttöä ja seuranta syntyvän lapsen terveydestä tarvitaan lisää. Tämän katsauksen tavoitteena oli näin ollen syöpähoidoille altistuneiden lasten kohortissa selvittää, kuinka moni lapsista on altistunut syöpähoidoille ennen syntymää, tutkia altistumisen mahdollisia vaikutuksia vastasyntyneen terveydentilaan sekä sitä, minkälaisessa seurannassa lapsi on syntymän jälkeen ollut.

Avainsanat: raskaus, syöpä, syöpähoidot, vastasyntynyt

Sisällysluettelo

1	Johdanto	4
2	Tutkimuksen tarkoitus	6
3	Aineisto ja menetelmät	7
4	Tulokset	8
4.1	Syöpäraskauksien kulku ja ennuste	8
4.2	Raskauden aikaisen syövän hoitovaihtoehdot	9
4.2.1	Sädehoito	9
4.2.2	Leikkaushoito	9
4.2.3	Kemoterapia	10
4.2.4	Kohdennetut hoidot ja immunoterapia	12
4.2.5	Hormonihoito	13
4.3	Raskauden aikana syöpähoidoille altistuneiden lasten seuranta	13
4.4	Havainnot omassa tutkimusaineistossa	17
4.4.1	Raskaussyövät	17
4.4.2	Raskauden aikana syöpähoidoille altistuneet lapset	19
5	Pohdinta	22
	Lähteet	25

1 Johdanto

Useimmat raskaussyöpätapaukset diagnosoidaan synnytyksen jälkeisellä 12 kuukauden ajanjaksolla, mutta raskauden aikana syöpädiagnoosin saaneiden naisten määrä kasvaa myös jatkuvasti. Tämä johtuu pahanlaatuisten kasvainten ilmaantuvuuden kasvusta koko väestössä sekä raskaana olevien naisten iän noususta. Korkean iän uskotaan olevan pääasiallinen riskitekijä syövän kehittymiselle raskauden aikana. Pahanlaatuisten kasvainten ilmaantuvuus on kasvanut naisten keskuudessa viimeisten kolmen vuosikymmenen aikana noin 60 %. Arvioidaan, että maailmanlaajuisesti syöpä voi ilmetä jopa yhdellä tuhannesta raskaana olevasta henkilöstä. (1, 2, 11, 12)

Raskaudenaikaisten syöpäsairauksien epidemiologia vaihtelee hieman alueittain. Tutkimuksissa ja tilastoissa mainittuja syöpäsairauksia, joita on diagnosoitu raskaana olevilla naisilla ovat muun muassa rintasyöpä, kohdunkaulan ja munasarjasyöpä, kilpirauhasen syöpä, paksusuolen syöpä, hematologiset syövät, Hodgkinin lymfooma, melanooma ja aivokasvaimet. Rintasyöpä on yleisin raskauden aikana diagnosoitu pahanlaatuinen kasvain, ja noin 10 000 raskaana olevaa naista sairastuu rintasyöpään maailmanlaajuisesti vuosittain. (1, 2)

Vuosina 1987–2016 suomalaisten 15–44-vuotiaiden naisten kokonaissyöpäluku oli 95,4 tapausta 100 000:ta kohti ja kumulatiivinen riski oli 2,9 %. Samana ajanjaksona ja saman ikäryhmän naisten kuolleisuus kaikkiin syöpätauteihin oli 15,2 tapausta 100 000:ta kohti Suomessa, Nämä laskelmat perustuvat Pohjoismaiden yhdistettyihin väestötietoihin viitearvona. Nordcan-tilastoissa 15–44-vuotiaiden suomalaisten naisten rintasyövän ilmaantuvuus vuosina 1987–2016 oli 32,0 tapausta 100 000:ta kohti. Kilpirauhassyövän ilmaantuvuus oli 9,1, malignin melanooman 8,1, keskushermoston kasvainten 7,9, ruoansulatuskanavan syöpien 6,6, lymfoomien (Hodgkinin lymfooman ja non-Hodgkinin lymfooman) 6,5, kohdunkaulan syövän 5,2 ja munasarjasyövän 4,3 tapausta 100 000:ta kohti (<https://nordcan.iarc.fr>).

Näyttö raskaudenaikaisien syöpähoitojen turvallisesta käytöstä on rajallinen. Tietolähteitä ja ohjeistuksia raskaana olevien syöpäpotilaiden diagnosoinnin, hoidon ja hoitovaihtoehtojen suhteen on edelleen vähän, ja sekä synnytykseen liittyvät että onkologiset tiedot kattavia kasvainrekistereitä on olemassa hyvin vähän. Kansainvälinen Cancer, Infertility and Pregnancy-hanke (INCIP) on suurin ja edistynein rekisteri, johon osallistuu 67 sairaalaa 28 maasta. (1, 9)

Syövän hoitaminen raskauden aikana näyttää olevan turvallista sekä sikiölle että vastasyntyneelle, jos äidin syöpää hoidetaan suositusten mukaisesti ja oikea-aikaisesti raskausviikot huomioiden. Kirjallisuudessa on raportoitu syöpäraskauksien kulkua ja vastasyntyneisyysvaiheen löydöksiä melko laajasti, mutta tuloksia altistuneiden lasten pitkäaikaisseurannasta on edelleen vähän. Vaikka tulokset ovat rohkaisevia, tapausten määrä pysyy ymmärrettävästi silti rajallisena, ja uusia potilaiden ja heidän vastasyntyneidensä seurantatutkimuksia tarvitaan. (2, 9, 11, 12)

2 Tutkimuksen tarkoitus

Tässä tutkimuksessa analysoitiin raskausaikana todettuja syöpädiagnooseja ja selvitettiin raskaussyöpien kulkua ja ennustetta, sekä vastasyntyneen terveyttä ja hoidoille altistuneiden lasten seuranta. Aiemmin kirjallisuudessa on raportoitu syöpäraskauksien kulkua ja vastasyntyneisyysvaiheen löydöksiä melko laajasti, mutta tuloksia syntyneiden lasten pitkäaikaisseurannasta on vielä vain vähän käytettävissä. On tärkeää tietää raskauden aikaisten syöpähoitojen pitkäaikaisvaikutuksista lapsen terveyteen sekä syöpähoitojen aiheuttamista raskaudenaikaisista komplikaatioista, jotta voitaisiin optimoida ja turvata sikiön hyvinvointi ja syntyvän lapsen terveys.

3 Aineisto ja menetelmät

Kirjallisuushaku suoritettiin PubMed-tietokannassa. Hakulausekkeessa keskityttiin raskauden aikana todettuihin syöpiin, syöpähoidoille altistuneisiin lapsiin ja näistä aiheista julkaistuihin tutkimuksiin. Haku suoritettiin käyttäen MESH-termejä, kuten "pregnancy-associated cancer", "perinatal outcome", ja "cancer during pregnancy" avainsanoina. Huomioon otettiin vain englanninkieliset julkaisut. Valituissa julkaisuissa mainitut viitteet otettiin myös huomioon, minkä tavoitteena oli löytää lisää asiaankuuluvia artikkeleita. Lisäksi lähteenä käytettiin yhtä Duodecim-lehdessä aiheesta julkaistua artikkelia.

Tutkimusväestön naisten syöpäkohortti koostui naisista, joilla oli diagnosoitu syöpä 15–44-vuotiaana vuosina 1987-2016. Heidät tunnistettiin Suomen kansallisesta syöpärekisteristä. Lasten kohortti koostui edellä kuvattujen syöpää sairastavien naisten jälkeläisistä, jotka tunnistettiin Digi- ja väestötietoviraston (DVV) kautta. Syöpäpotilaiden iän ja asuinpaikan mukaan kaltaistettu vertailuryhmä (viisi verrokkia kullekin potilaalle) ja verrokkien jälkeläiset poimittiin DVV:stä. Kukin lapsikohortti määriteltiin sen ryhmän mukaan, johon heidän äitinsä kuuluu. Naisten kohortti linkitettiin syntymärekisteriin sen selvittämiseksi, onko naisilla diagnosoitu syöpä raskauden välittömässä läheisyydessä. Lisäksi tutkimuksessa käytettiin hoitoilmoitusrekisteristä, raskaudenkeskeytysrekisteristä ja epämuodostumarekisteristä haettuja tietoja. Syöpädiagnoosin 0–9 kk ennen lapsen syntymää oli saanut 357 naista, joista 55 oli Tyks-ERVA-alueella. Tyks-ERVA-alueelle sijoittuneiden 55 naisen ja heidän syöpädiagnoosiinsa liittyneestä raskaudesta syntyneen lapsen raskaus-, synnytys- ja terveystietoja tarkasteltiin potilasasiakirjamerkinnöistä.

Tutkimuksella oli myönnetty seuraavat viranomaisluvut: THL/1413/5.05.00/2019, DVV/1893/2021–2 ja Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirin tutkimuslupa T08/017/21.

4 Tulokset

4.1 Syöpäraskauksien kulku ja ennuste

Raskauden komplisoiman syöpähoidon suunnittelussa tulisi ottaa huomioon paitsi lääketieteelliset indikaatiot myös potilaan mieltymykset sekä eettiset ja uskonnolliset näkökohdat, mukaan lukien päätökset raskauden jatkamisesta, kun äidin tai lapsen terveys on uhattuna. Raskauden aikainen syöpä lisää keinotekoisesti indusoidun aborttien ja suunnitellun ennenaikaisen synnytyksen riskiä. (3, 6, 11) Suunniteltu ennenaikainen synnytys on ollut yleisempää aiempina vuosikymmeninä, erityisesti ennenaikaisten vastasyntyneiden tehohoidon ensin kehityttyä. (6) Raskauden aikana syöpää sairastavien äitien vastasyntyneillä on kuvattu lisääntynyt riski neonataalisairastuvuuteen ja -kuolleisuuteen, oletettavasti erityisesti ennenaikaisuuden vuoksi. (3, 4) Ennenaikaisuus on yhteydessä vastasyntyneen sairastuvuuteen ja kuolleisuuteen sekä pitkäaikaisiin sairauksiin tai kehitysongelmiin, kuten aivovammaisuuteen, heikentyneeseen kognitiiviseen toimintaan ja koulumenestyksen heikkenemiseen. (12) Ennenaikainen synnytys on noussut esiin pääriskitekijänä lapsen haitalliselle pitkäaikaiskehitykselle, minkä vuoksi sitä tulisi välttää, mikäli se vain on onkologisesta näkökulmasta järkevää. (11) Mikäli äidin tila on vakaa, ei synnytystä nykyisin suositella indusoimaan ennen raskausviikkoa 37. (12) Viivästäällä synnytystä raskausviikolle 37 pyritään siis välttämään ennenaikaisuuteen liittyvää vastasyntyneen sairastuvuutta. (9) Suositeltu synnytystapa on kohdunkaulan- ja vulvan syöpää lukuun ottamatta vaginaalinen. Sektio tulisi tehdä vain obstetrisen indikaation perusteella. (12)

Tutkimukset osoittavat, että raskauden keskeyttäminen ei paranna syöpäsairauden ennustetta potilailla, joilla on diagnosoitu syöpä raskauden aikana. Pääosa tutkimusraporteista on todennut, että raskauden aikana todetun syövän ennuste on samanlainen kuin ei-raskaana olevilla naisilla samassa syövän vaiheessa (3, 6, 10), joskin rintasyövän osalta tutkimukset ovat raportoineet huonosta ennusteesta, kun syöpä kehittyi 1–10 vuotta raskauden jälkeen. Norjalaisessa tutkimuksessa myös todettiin huonompi ennuste niillä rintasyöpää sairastavilla naisilla, joiden syöpä on diagnosoitu imetyksen aikana, mikä puolestaan oli määritelty olevan 6 kuukauden ajanjakso synnytyksestä (20). Asianmukaisesti valittu ja ajoitettu hoito ei aiheuta riskiä sikiölle tai lapsen jatkokehitykselle eikä vähennä hoidon tehokkuutta. Kansainvälinen Cancer, Infertility and Pregnancy -verkosto (INCIP) suosittelee raskauden jatkamista ja syöpähoitojen antamista raskauden aikana. On optimaalista suunnitella syöpähoito,

synnytyksen suunnittelu ja vastasyntyneen hoito saman moniammatillisen tiimin toimesta asiaan perehtyneessä keskuksessa. (2, 3, 12, 14, 16)

4.2 Raskauden aikaisen syövän hoitovaihtoehdot

4.2.1 Sädehoito

Raskauden aikana syövän hoitoina voidaan käyttää leikkausta, sädehoitoa ja kemoterapiaa yksittäin tai yhdistettynä. (1) Sädehoitoa on pidetty perinteisesti vasta-aiheisena raskauden aikana sikiöriskien vuoksi, mutta uudemmat tekniikat mahdollistavat tarkemman kohdentamisen ja niitä voidaan käyttää erityistilanteissa. (5, 16) On siis olemassa tilanteita, joissa potilaalle voidaan harkita sädehoidon antamista raskauden aikana. Tällaisissa tilanteissa sädetettävät maligniteetit sijaitsevat pääasiassa kohteissa, jotka ovat kaukana kohdusta, kuten alaraajojen distaalisisissa osissa sekä kaulan ja aivojen alueella. (9, 16) Edistyneen (vaihe III/IV) rintasyövän sädehoitoa voidaan joskus harkita ensimmäisen raskauskolmanneksen jälkeen. (8) Sädehoitoa ei pidä käyttää raskauden aikana naisen lisääntymiselinten alueella sijaitsevien syöpien hoidossa, ellei alkion tai sikiön kuolemaa joka tapauksessa pidetä väistämättömänä. (9)

4.2.2 Leikkaushoito

Kirurginen hoito on vähiten kiistanalainen onkologinen hoito raskauden aikana. Syöpäkirurgiaa voidaan toteuttaa raskauden aikana, mutta se saattaa vaatia muutoksia kirurgiseen lähestymistapaan ja toimenpiteen aikaiseen anestesiaan. Leikkaus voidaan suorittaa turvallisesti kaikilla muilla kuin vatsan tai sukupuolielinten alueilla, jos erityisiä varotoimia käytetään. Koska jopa 0,5–2 % raskaana olevista naisista joutuu ei-synnytyskirurgiseen leikkaukseen, on kasvavaa näyttöä siitä, että jopa vatsakirurgiaa voidaan raskauden aikana suorittaa suhteellisen turvallisesti. Laparoskopia on mahdollista raskauden ensimmäisellä ja toisella kolmanneksella, jos maksimaalinen toimenpideaika ei ylitä 90 minuuttia, vatsaontelon paine ei ylitä 10–13 mmHg, ensimmäinen troakaari tuodaan sisään avoimen viillon kautta, ja jos erittäin kokenut kirurgi suorittaa mahdollisimman minimaalisesti invasiivisen toimenpiteen. Kaikista varotoimista huolimatta raskauden aikana suoritettujen leikkauksien seurauksena voi ilmetä kielteisiä synnytystuloksia, kuten ennenaikaista synnytystä, keskenmenoa tai sikiön hypoksiaa. (11)

Sekä toimenpide että anestesia voivat vaikuttaa haitallisesti sikiöön, mutta turvallisesti toteutettuna kirurginen hoito on yhdistetty minimaalisiin sikiöriskeihin. (5, 9, 10) Anesteetit

eivät lisää synnynnäisten epämuodostumien riskiä, mutta niiden käyttö ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana voi lisätä keskenmenon riskiä. Yleisesti ottaen kirurgiset toimenpiteet suositellaan suoritettavaksi vasta raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana. (2)

4.2.3 Kemoterapia

Kemoterapian harkinta riippuu syövän tyypistä, vaiheesta ja sikiön raskausiästä. Solunsalpaajien käyttöön ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana liittyy korkea riski sikiövaurioista, mutta useimpia sytostaattisia lääkkeitä voidaan käyttää suhteellisen turvallisesti raskauden toisen tai kolmannen kolmanneksen aikana. (2, 7, 9, 11, 14) Ensimmäisen kolmanneksen aikana annetut sytotoksiset aineet on yhdistetty sikiön kuolemaan, 10 %-20 % suurempaan epämuodostumariskiin sekä sikiön kasvun hidastumiseen eläinmalleissa. (3, 5, 12, 14) Kemoterapian toteuttamisessa on otettava huomioon raskausajan fysiologiset erityispiirteet (suurempi plasman tilavuus, matalampi albumiinipitoisuus, muuttunut munuaisten ja maksan toiminta). (2, 16) Kemoterapiaa saavilla raskaana olevilla potilailla on tarpeen toteuttaa rutiininomaista ja tiivistä sikiön seurantaa sikiön kasvun hidastumisen ja ennenaikaisen synnytyksen riskin varalta. (5) Kemoterapiaa voidaan antaa toisella ja kolmannella kolmanneksella aina 35. raskausviikkoon asti. (9, 12). Kemoterapia johtaa luuytimen toiminnan lamaantumiseen eli verisolujen tuotannon pysähtymiseen, minkä vuoksi solunsalpaajahoido tulisi lopettaa kolme viikkoa ennen synnytystä, jotta äidin ja sikiön luuydin ehtii toipua. (5, 12) Epämuodostumariski on verrattavissa taustaväestöön, kun hoito aloitetaan vasta ensimmäisen raskauskolmanneksen jälkeen. (12) Useat tutkimukset ovat osoittaneet, että kemoterapian antaminen raskauden toisella tai kolmannella kolmanneksella ei juuri vaikuta lapsen pitkäaikaiseen ennusteeseen, mikä puoltaa kemoterapian käyttöä syövän hoidossa raskaana olevilla naisilla. (2, 3, 12)

Daunorubisiini ja idarubisiini ovat antrasykliinejä, jotka ovat yleisesti esimerkiksi hematologisten syöpien hoitoon käytettäviä aineita. Ne läpäisevät istukan ja aiheuttavat sikiövaurioita ja niiden käyttöä tulisi raskauden aikana välttää. (8, 11) Toisella ja kolmannella trimesterillä leukemian hoitoon voidaan käyttää antimetaboliiteista sytarabiinia ja fluorourasiilia sekä antrasykliineistä doksorubisiinia ja epirubisiinia. (8, 11) Kroonisen myelooisen leukemian hoidossa voidaan puolestaan käyttää interferonia ja imatinibia toisessa ja kolmannessa trimesterissä. Raskaus ei muuta kyseisen leukemian taudin kuvaa tai potilaan ennustetta. Akuuttiin leukemiaan sairastuneiden potilaiden hoidon aloitusta ei voida viivyttää,

koska akuutin leukemian taudinkulku on hyvin nopea. Siksi akuuttiin leukemiaan sairastuneiden potilaiden syöpähoidot joudutaan yleensä aloittamaan välittömästi. Tämän vuoksi ensimmäisen trimesterin aikana akuuttiin lymfaattiseen tai myelooiseen leukemiaan sairastuneiden potilaiden kanssa joudutaan yleensä keskustelemaan raskauden keskeyttämisestä. (8)

Kemoterapian vaikutukset sikiöön riippuvat useista tekijöistä. Sikiövaikutuksen suhteen huomioitavia tekijöitä ovat raskauden kesto ja lääkeaineen tyyppi, annettu annos ja altistumisen kesto, aineen kyky läpäistä istukka ja äidin farmakokinetiikka. Vanhemman sukupolven alkyloivilla aineilla (kuten prokarbatsiini, busulfaani, klooriambusiili ja typpisinappikaasujohdannainen) sekä antimetaboliiteilla (kuten aminopteriini ja metotreksaatti) on korkea teratogeeninen ja abortiivinen potentiaali. Metotreksaattia tulisi välttää koko raskauden ajan moninkertaisen synnynnäisten epämuodostumien riskin vuoksi. Alkyloivista aineista syklofosfamidi ja dakarbatsiini arvioitiin turvallisiksi, kun taas busulfaanin osoitettiin aiheuttavan kielteisiä vaikutuksia keskushermoston kehitykseen eläinmalleissa. Vinca-alkaloidit ovat vähemmän sikiölle myrkyllisiä ja vinca-alkaloidit vinblastiini, vinkristiini, sekä rajoitetuissa tapauksissa vinorelbiini, katsotaan turvallisiksi toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana. (8, 11) Vinblastiinin on katsottu olevan turvallinen myös ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana. Taksaaneista paklitakselin ja dosetakselin raportoitiin olevan turvallisia toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana. Platinayhdisteet karboplatiini ja sisplatiini katsotaan turvallisiksi toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana, kun taas oksaliplatiinista on saatavilla rajallisesti tietoa. (11) Synnytyksen yhteydessä ja ensimmäisten elinviikkojen aikana osalla äitinsä kemoterapiahoidoille altistuneilla lapsilla havaittiin ohimenevää myelosuppressiota, joka ilmeni leukopeniana, neutropeniana, anemiana ja trombosytopeniana. (8, 7) Altistumisesta kemoterapialle, joka sisältää taksaaneja (paklitakseli tai doketakseli), syklofosfamidia, antrasykliineja (doksorubisiini tai epirubisiini) ja 5-fluoriurasiilia raskauden toisella ja kolmannella kolmanneksella, ei ole osoitettu olevan haitallisia vaikutuksia raskauden kulkuun tai vastasyntyneen vointiin. (15)

Paikallinen Hodgkinin lymfooma on yleensä hitaasti etenevä. Hyväennusteisen ja hitaasti etenevän taudin tilanteessa voidaan harkita jopa sitä, että syöpähoidot käynnistetään vasta synnytyksen jälkeen. Mikäli tauti on laajalle levinnyt, voidaan hoito aloittaa toisen tai kolmannen raskauskolmanneksen aikana ABVD-yhdistelmällä (doksorubisiini, bleomysiini, vinblastiini, dakarbatsiini) tai pelkällä vinblastiinilla. Sädehoito pyritään kuitenkin edelleen

siirtämään synnytyksen jälkeen annettavaksi. Aggressiivisen lymfooman hoito joudutaan yleensä käynnistämään raskauden aikana. Hoitona käytetään CHOP-yhdistelmää (syklofosfamidi, doksorubisiini, vinkristiini, prednisoloni). CHOP-yhdistelmää voidaan käyttää riittävän turvallisesti, kun se annostellaan kolmen viikon välein. CD20-vasta-aine rituksimabin yhdistäminen CHOP-hoitoon on todettu turvalliseksi. (8)

4.2.4 Kohdennetut hoidot ja immunoterapia

Kohdennetut hoidot ja immunoterapia (immuunivasteen vapauttajat eli immune checkpoint inhibitors, onkolyttiset virukset ja adoptiiviset soluterapiat) tarjoavat uusia hoitovaihtoehtoja onkologiassa. Tutkimusnäyttöä näiden käytöstä raskauden aikana ei kuitenkaan juuri ole. Koska riskejä ei vielä tiedetä, tulisi raskauden aikaista immunoterapiahoitoa harkita tarkoin ja arvioida tapauskohtaisesti hoidon hyödyt ja haitat. (5, 9, 11) Immunoterapian tavoitteena on syövän hoidossa uudelleen aktivoida tai vahvistaa raskaana olevan äidin immuunijärjestelmää tuhoamaan kasvainsolut. Äidin immuunipuolustuksen aktivoiminen voi tavoitteena kuitenkin olla ristiriidassa sen suhteen, että raskaana olevan äidin immuunijärjestelmän täytyisi myös kehittää toleranssi vierasta geneettistä perimää edustavalle sikiölle, jotta se ei hylkisi sikiötä. (5) Joidenkin ohjelmoituun solukuolemaan 1 tai solukuoleman ligandiin 1 (anti-PD1/PD-L1) kohdistuvien immunoterapia-aineiden on osoitettu lisäävän spontaanien aborttien määrää eläimillä. Kuitenkin retrospektiivinen analyysi National Cancer Instituten (NCI) haittatapahtumien raportointijärjestelmän tiedoista osoitti, että 6/9 immunoterapialla melanooman vuoksi hoidetuista raskaaksi tulleista naisista synnyttivät normaaleilla raskausviikoilla. Lisäksi tiedoista löytyi yksi pre-eklampsiaan liittynyt ennenaikainen synnytys ja kaksi indusoitua aborttia. Kun raskaus havaittiin, immunoterapia keskeytettiin kaikilla hoidossa olevilla potilailla. (5)

Yleisesti ottaen anti-HER2-hoitoa ei tulisi käyttää raskauden aikana, mutta malformaatioita ei ole raportoitu sellaisissa tapauksissa, joissa trastutsumabia on annettu vahingossa ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana. Trastutsumabin käyttöä voidaan harkita korkean riskin tilanteissa ja sitä voidaan antaa, jos sikiön vointia seurataan tiiviisti. Yleisemmin käytettyä kohdennettua hoitoa eli rituksimabia voidaan raskauden aikana pitää hoitovaihtoehtona, jos sitä tarvitaan äidin elämää uhkaavan malignin tai vaikean hematologisen sairauden hoitoon. Kohdennettujen hoitojen keskeyttämistä suositellaan, jos äidin onkologinen vaste on riittämätön tai jos vakavia sikiön haittavaikutuksia havaitaan. Koska näyttö ja kokemus kohdennettujen hoitojen

kliinisestä käytöstä ja turvallisuudesta on vähäistä, suositellaan pääsääntöisesti niiden lykkäämistä synnytyksen jälkeiseen aikaan. (11)

4.2.5 Hormonihoito

Useimpien hormonihoitojen käytöstä raskauden aikana on riittämätön määrä tietoa ja hormonaalinen hoito raskauden aikana katsotaan tällä hetkellä vasta-aiheiseksi. Tietämys tamoksifeeni-hormonihoidon sikiövaikutuksista on peräisin naisista, jotka ovat tulleet raskaaksi saadessaan tätä hoitoa rintasyövän vuoksi. Vaikka monissa tapauksissa ei ole ilmennyt haitallisia vaikutuksia, on myös raportoitu sikiön epämuodostumia, kuten esimerkiksi epäselvä sukupuoli tai pään ja kasvojen alueen epämuodostumat. Tamoksifeeni tavallisesti lopetetaan, kun raskaus havaitaan ja tamoksifeenin käyttöä lykätään synnytyksen jälkeiseen aikaan. (5, 11) Myös aromataasiestäjien on osoitettu aiheuttavan sikiönkehitykselle haitallisia vaikutuksia sekä alkion että sikiön kehitysvaiheessa jo alle ihmisen terapeuttisen annoksen olevilla altistustasoilla. (11)

4.3 Raskauden aikana syöpähoidoille altistuneiden lasten seuranta

INCIP-tietokannassa sikiön kasvun hidastumista havaittiin 21 %:lla ennen syntymää kemoterapialle altistuneista lapsista. Yhteys oli vahvin, jos kemoterapia oli aloitettu ennen raskausviikkoa 20 ja jos äidin paino oli noussut raskauden aikana huonosti. Platinapohjaisella kemoterapialla ja taksaaneilla oli solunsalpaajista merkittävin yhteys sikiön pienikokoisuuteen raskausviikkoihin nähden. Sikiön kasvun hidastuminen on yhteydessä merkittävään neonataalisairastuvuuden ja -kuolleisuuden riskiin. Syöväälle altistuneilla vastasyntyneillä on suurempi riski vastasyntyneiden tehohoidolle, alhaiselle syntymäpainolle, vastasyntyneen infektiolle, hengitysvaikeusoireyhtymälle ja vastasyntyneiden kuolleisuudelle. On kuitenkin mahdollista, että nämä seuraukset liittyvät pääasiassa ennenaikaisuuteen. (12)

Syöpähoidoille ja erityisesti kemoterapialle altistumisen raskauden aikana on epäilty voivan vaikuttaa pitkäaikaisesti lapsen yleiseen terveyteen, sydämen toimintaan, kuulokykyyn, hampaiden terveyteen, neurokognitiiviseen kehitykseen, koulumenestykseen ja käyttäytymiseen. (14) Syöväälle ja kemoterapialle altistuneiden lasten pitkäaikaistutkimuksia on kuitenkin vasta vain vähän.

Muutamit toteutetut pitkäaikaistutkimukset ovat osoittaneet rauhoittavia tuloksia sydänongelmien suhteen. (13) Kemoterapia-altistuksella ei ole havaittu yhteyttä pitkäaikaisiin

haitallisiin sydänvaikutuksiin, eikä lisääntynyttä riskiä sydän- ja verisuonitaudeille äidin syöväälle kohdussa altistuneilla lapsilla ole myöskään todettu. (13, 16) Vandenbroucke T. ym. tutkimuksessa (17) havaittiin, että diastolinen verenpaine oli 6-vuotiaana korkeampi kemoterapialle altistuneilla verrattuna kontrollilapsiin. Kaiken kaikkiaan sydänlöydökset olivat kuitenkin normaalirajoissa ja yhteneväisiä aiempien löydösten ja muiden tutkimusten kanssa. (17) Tilastollisesti merkitseviä eroja ryhmien välillä ei ole löytynyt sydämen lihaskerrosten mitoissa ja toimintamittauksissa.

Haitallisia sikiön sydänvaikutuksia on kuitenkin kuvattu altistuttaessa kohdussa antrasykliineille. Pieniä mutta merkittäviä eroja altistuneiden lasten sydämen toiminnassa on havaittu vertailuryhmään nähden, mutta erot eivät olleet kliinisesti merkittäviä. Antrasykliinien sydänlihasvaikutukset saattavat kuitenkin tulla ilmi vasta vuosien kuluttua, mikä tutkimuksessa havaittujen pienten erojen lisäksi puoltaa sitä, että pitkäaikainen seuranta antrasykliineille altistuneilla lapsilla on perusteltua. (14)

Raskauden aikana sisplatiinille altistuneilla sikiöillä on raportoitu lapsen kuulon kehitykseen kohdistuneita haittavaikutuksia. Nämä haittavaikutukset voivat olla seurausta sisplatiinille altistumisesta kohdussa, mutta sisplatiinin suoraa vaikutusta kuulon heikkenemiseen vanhemmalla iällä on vaikea todentaa. Ottaen huomioon havainnot kuulon haittavaikutuksista ja sen, että platinapohjainen hoito voi läpäistä istukan merkittävässä määrin, tulisi sisplatiinia antaa raskausaikana vain huolellisen harkinnan jälkeen. (14) Mahdollisuuksien mukaan sisplatiini tulisi korvata karboplatiinilla, jolla on sama onkologinen tehokkuus ja suotuisampi toksisuusprofiili. (14, 17) Ototoksisuus voi liittyä älyllisen ja akateemisen suorituskyvyn heikkenemiseen sekä huonompaan sosiaaliseen ja kielelliseen kehitykseen. Pitkäaikaista kuuloseurantaa suositellaan lapsille, jotka ovat altistuneet ennen syntymää platinayhdisteitä sisältäneelle hoidolle. (17) Lapsilla on havaittu myös suurempi riski tarvita silmälaseja sisplatiinille altistumisen yhteydessä. Vandenbroucke T. ym. tutkimuksessa (17) tutkimusryhmän lapset tarvitsivat kolme kertaa todennäköisemmin silmälaseja kuin kontrollit. Yhteys syövän hoitoon on mahdollinen, koska silmien ja keskushermoston kehitys tapahtuu koko raskauden ajan. Sisplatiinin mahdollisista silmien haittavaikutuksista tarvitaan kuitenkin lisätutkimuksia. (17)

Amant F. ym. syöpähoidoille altistuneiden sikiöiden kohorttitutkimuksessa (18) tutkimus- ja kontrolliryhmät eivät eronneet allergioiden ja ihosairauksien esiintyvyydessä 22 kuukauden mediaani-ikässä. Hampaiston ongelmat saattavat olla mahdollinen raskauden aikaisen

kemoterapian haittavaikutus riippumatta raskauden vaiheesta altistumisen aikaan. Hammastutkimuksia ei kuitenkaan ole vielä sisällytetty laajoihin kohorttitutkimuksiin. (14) Mahdollinen yhteys äidin syöväälle altistumisen ja lapsen endokriinisen toimintahäiriön (kilpirauhassairaus ja tyypin 1 diabetes) välillä on havaittu, ja syyksi on ajateltu äidin stressihormonitasojen nousun vaikutusta lapsen endokrinologiseen kehitykseen. Tämä hypoteesi edellyttää kuitenkin jatkotutkimuksia. (13)

Kemoterapialle raskauden aikana altistumisen on ajateltu voivan vaikuttaa pitkäaikaisesti lapsen neurokognitiiviseen kehitykseen. Seuranta-aika useimmissa julkaistuissa tutkimuksissa on rajoittunut varhaislapsuuteen, minkä vuoksi tutkimustuloksia lasten pitkäaikaisesta neurokognitiivisesta kehityksestä on vähän. (14) Muutamit syöpähoidoille altistuneilla lapsilla toteutetut pitkäaikaistutkimukset ovat osoittaneet rauhoittavia tuloksia kognitiivisen kehityksen osalta. Tutkimukset, jotka keskittyvät syöväälle altistuneiden lasten neurokognitiiviseen arviointiin, eivät raportoivat merkittävää eroa älykkyydessä, koulunkäynnissä, muistissa tai tarkkaavaisuudessa verrattuna kontrolliryhmiin. Oppimisen poikkeavuuksia ei ole havaittu ja lasten koulumenestys on ollut tyyppillistä ja neurologiset tutkimukset normaaleja. (13, 14, 15) Vandenbroucke T ym. tutkimuksessa (17) kuitenkin havaittiin, että syöpähoidoille altistuneet lapset saivat matalampia verbaalisen älykkyyden ja pitkäkestoisen muistin pisteitä neuropsykologisessa testauksessa. Kognitiiviset erot useimmissa testeissä eivät kuitenkaan olleet tilastollisesti merkitseviä kemoterapialle altistuneiden ja kontrollien välillä. Löydös on suurelta osin yhteneväinen muiden tutkimusten kanssa, jotka raportoivat vähäisiä tai ei tilastollisesti merkitseviä eroja tai normaalirajoissa olevia tuloksia. Ennenaikaisuus on liitetty heikentyneisiin kognitiivisiin tuloksiin lasten pitkäaikaisseurannassa. (14, 16) Ennenaikaisesti syntyneiden, syöpähoidoille altistuneiden lasten kognitiiviset testitulokset eivät kuitenkaan ole olleet erilaisia verrattuna ennenaikaisesti syntyneisiin ei-altistuneisiin lapsiin. (15) Huomioon täytyy ottaa, että neurokognitiiviset ongelmat voivat tulla merkittävämmiin näkyviin vasta myöhemmin lapsuudessa, minkä vuoksi neurokognitiivisten taitojen pitkäaikaisseuranta syöpähoidoille altistuneilla lapsilla on suositeltavaa. (14)

Useimmissa äidin syöpähoidoille altistuneiden lasten psykiatrista sairastuvuutta tutkivissa tutkimuksissa on havaittu, että lapsilla ei ollut suurempaa riskiä psykiatriin sairauksiin verrattuna altistumattomiin lapsiin tai syöpää ennen raskautta sairastaneiden naisten jälkeläisten vertailuryhmään. Yhteyttä tarkkaavaisuuden ongelmiin tai autismiin ei myöskään löydetty. (13) Vandenbroucke T. ym. ovat kuitenkin havainneet tutkimuksessaan (14), että äidin lisääntyneet stressihormonipitoisuudet voivat läpäistä istukan ja siten lisätä sikiön

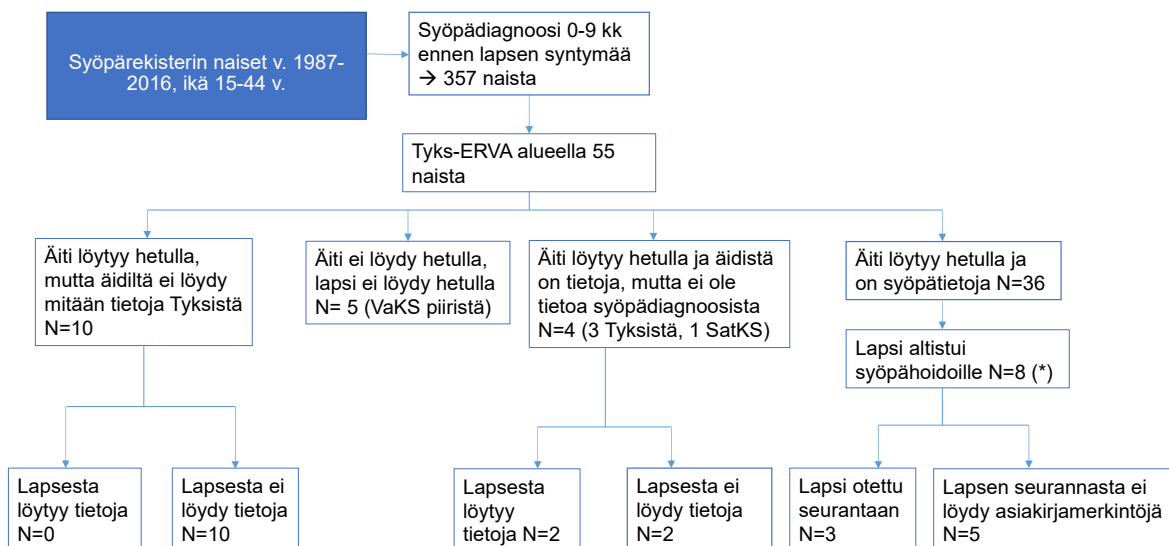
stressihormonipitoisuuksia. Sikiön lisääntynyt stressihormonipitoisuus voi aiheuttaa hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakselin säätelyn häiriöitä, ja siten emotionaalisia ja käyttäytymiseen liittyviä ongelmia lapsuudessa ja nuoruudessa. Emotionaalisen kehityksen seuranta suositellaan siis seurattavaksi äidin syöväälle altistuneilla lapsilla riippumatta kemoterapia-altistuksesta. Tämä on tärkeää huomioida neuvolan ja kouluterveydenhuollon toimesta.

Suosituksena on, että sikiön elinkelpoisuus varmistetaan mahdollisimman varhaisilla raskausviikoilla ennen annettavia syöpähoitoja. Mahdollisten epämuodostumien varalta tehdään rakenneultraääni raskausviikoilla 18–20. Kemoterapialle altistuneita sikiöitä suositellaan seurattavaksi ultraäänitutkimuksella joka toinen viikko raskausviikoilta 22–24 lähtien. Ultraäänitutkimuksella arvioidaan sikiön kasvu, lapsiveden määrä ja napasuonten virtaus. (12) Ennenaikaista synnytyksen käynnistämistä tulisi välttää, mikäli se vain on mahdollista, ja kaikki toimenpiteet raskauden jatkamiseksi ainakin 34. raskausviikkoon asti tulisi tehdä. (12, 16) Näyttäisi järkevältä myös seurata tavanomaista tarkemmin niitä lapsia, jotka syntyvät raskaudesta, jonka aikana äiti sairastaa syöpää. (2, 3, 12)

Altistumisen tärkeimmät riskit ovat ennenaikaisen synnytyksen riskit ja pieni syntymäpaino suhteessa raskauden keston. Lisätutkimukset ovat tarpeen, jotta voidaan paremmin määritellä kunkin lääkkeen lyhyen aikavälin ja pitkän aikavälin vaikutukset lapsen yleiseen terveyteen, kognitiiviseen ja emotionaaliseen kehitykseen, sydämen toimintoihin, hampaiston ongelmiin sekä kuulo- ja näkökykyyn. (13, 14, 15) Useimmissa tapauksissa äidin syövän hoidon riskit raskauden aikana eivät kuitenkaan ylitä äidin hoidon viivästymisestä saatavaa hyötyä tai edellytä raskauden keskeyttämistä. (17)

4.4 Havainnot omassa tutkimusaineistossa

4.4.1 Raskaussyövät



*Syntymärekisteritietojen perusteella 3 rintasyöpäpotilasta ja 4 kilpirauhassyöpäpotilasta ovat voineet saada syöpähoitoja, koska raskausdiagnosista synnytykseen on useampi kuukausi. Hoitotietoja ei ollut kuitenkaan käytettävissä.

Kuva 1. Raskaussyöpiin liittyvän aineiston rakenne Tyksin erityisvastuualueella.

Kuvassa 1 esitetään aineiston läpikäymisessä esiin tulleet ongelmat. Kaikista raskauksista ei saatu tietoja. Potilastietojärjestelmästä löytyi 10/55 naista henkilötunnuksella, mutta heistä ei ollut potilastietojärjestelmässä mitään muita tietoja. Näiden kymmenen naisen lapsista ei myöskään löytynyt henkilötunnuksen lisäksi muita tietoja potilastietojärjestelmästä. Potilastietojärjestelmästä ei löytynyt henkilötunnuksella 5/55 naista, eikä heidän lapsiaan myöskään löytynyt henkilötunnuksella. Nämä potilaat osoittautuivat hoidetun Tyksin erityisvastuualueen keskussairaaloissa pelkästään. Tutkimusjoukosta nousi esiin neljän naisen ryhmä (13 %), jossa äidin tietoja löytyi potilastietojärjestelmästä mutta missään ei ollut mainintaa syöpädiagnoosista. Näistä kahden äidin syöpätiedot saatiin selvitettyä kuvantamistutkimuksista. Yksi tapaus osoittautui virheelliseksi syöpäilmoitukseksi, koska patologian järjestelmässä oli tämän henkilön syöpäalttiusselvittelyiden yhteydessä annettu lausunto sukulaisen syöpänäytteestä. Erityisvastuualueen keskussairaaloiden sairaskertomustietoihin ei ollut mahdollista perehtyä, koska kotisairaalan sairaskertomuksiin ei ollut pääsyä.

Henkilötunnuksella potilastietojärjestelmästä löytyneitä naisia, joilla oli kirjattuna myös syöpätietoja oli 36. Näiden naisten sikiöistä kahdeksan (22 %) oli altistunut syöpähoidoille. Altistuneista lapsista kolme (37 %) oli otettu pitkäaikaisseurantaan. Loppujen viiden lapsen potilasasiakirjamerkinnöistä ei löytynyt mitään siihen viittaavaa, että lapsi olisi otettu pitkäaikaisseurantaan. Kahdeksan lapsista oli altistunut raskauden aikana solunsalpaajahoidoille, mutta sairauskertomuksista ei ollut mahdollista löytää käytettyjä hoitoannoksia. Hematologiset syövät ovat kuitenkin kaikki ennusteeltaan sellaisia, että nämä potilaat ovat varmuudella saaneet antrasykliinejä. Seurantaan otetut kolme lasta kuuluvat antrasykliineille altistuneisiin. Seurantaan otettujen lasten kanssa on siis toimittu Vandenbroucke T. ym. artikkelin (14) suosituksen mukaisesti. Tiedossa ei ole, mitä sytostaatteja rintasyöpäpotilaat ovat mahdollisesti saaneet. Tietämättä tarkasti rintasyöpäpotilaiden solunsalpaajahoidosta ei voida päätellä onko lapsi altistunut syöpähoidoille vai ei. Havaittiin myös, että yksi raskauksista oli kaksosraskaus, jolloin Tyks-ERVA-alueella todellisuudessa oli 54 syöpädiagnoosin 0–9 kk ennen lapsen syntymää saanutta naista.

Taulukko 1. Valtakunnallisen aineiston ja Tyks erityisvastuualueen potilaiden syöpien jakauma.

Diagnoosi	Total N, %	Cancer during pregnancy N, %	Tyks-ERVA-alueella, jotka johtaneet synnytykseen N, %
Total	25640	515	54
Rintasyöpä	9223, 36.0 %	121, 23.5 %	8, 14.8 %
Kilpirauhassyöpä	2643, 10.3 %	56, 10.9 %	7, 13.0 %
Ihosyöpä	2570, 10.0 %	85, 16.5 %	11, 20.4 %
GI-kanavan syöpä	2208, 8.6 %	49, 9.5 %	6, 11.1 %
Lymfooma	1852, 7.2 %	48, 9.3 %	7, 13.0 %
Kohdunkaulansyöpä	1411, 5.5 %	41, 8.0 %	3, 5.6 %
Munasarjasyöpä	1192, 4.6 %	30, 5.8 %	7, 13.0 %
Muu syöpä	4541, 17.7 %	85, 16.5 %	5, 9.3 %

Syöpien jakauma koko Suomen tutkimusaineistossa on esitetty taulukossa 1. Syöpätapauksia koko Suomen aineistossa oli 25640, joista rintasyöpiä oli 9223 (36.0 %), kilpirauhassyöpiä

2643 (10.3 %), ihosyöpiä 2570 (10.0 %), GI-kanavan syöpiä 2208 (8.6 %) lymfoomia 1852 (7.2 %), kohdunkaulansyöpiä 1411 (5.5 %), munasarjasyöpiä 1192 (4.6 %) ja muita syöpiä 4541 (17.7 %). Koko Suomen syöpätapauksista 515 oli raskauden aikana diagnosoitua syöpätapausta. Tässä luvussa ovat mukana myös keskeytykseen päätyneet raskaudet. Raskauden aikana diagnosoidut syöpätapaukset edustivat siis 2 % kaikista Suomen syöpätapauksista. Raskauden aikana diagnosoiduista syöivistä rintasyöpiä oli 121 (23.5 %), kilpirauhassyöpiä 56 (10.9 %), ihosyöpiä 85 (16.5 %), GI-kanavan syöpiä 49 (9.5 %), lymfoomia 48 (8.0 %), kohdunkaulansyöpiä 41 (8.0 %), munasarjasyöpiä 30 (5.8 %) ja muita syöpiä 85 (16.5 %).

Tyks-ERVA-alueella raskauden aikana diagnosoituja synnytykseen johtaneita syöpätapauksia oli 54. Rintasyöpien osuus raskaudenaikaisista syöpätapauksista Tyks-ERVA-alueella oli selvästi pienempi (14.8 %) kuin koko Suomen aineistossa. Kilpirauhassyöpiä taas esiintyi Tyks-ERVA-alueella hieman enemmän koko Suomen aineistoon nähden. Ihosyöpien esiintyvyys Tyks-ERVA-alueen raskaana olevien syöpäpotilaiden keskuudessa oli 3.9 % suurempi kuin koko Suomen aineistossa. GI-kanavan syöpien ilmaantuvuudessa koko Suomen ja Tyks-ERVA-alueen välillä oli pieni 1.6 % ero. Lymfoomia Tyks-ERVA-alueen raskaussyöivistä oli 13.0 %, kun koko Suomen aineistossa lymfoomien esiintyvyys oli 9.3 %. Kohdunkaulansyöpiä esiintyi Tyks-ERVA-alueella 2.4 % vähemmän. Munasarjasyöpien osuus raskaussyöivistä sen sijaan oli Tyks-ERVA-alueella selvästi suurempi 13 %. Muiden syöpien osuudessa koko Suomen ja Tyks-ERVA alueen välillä havaittiin selvä ero, Tyks-ERVA-alueella muiden syöpien osuuden ollessa 9.3 % kun koko Suomen aineistossa muiden syöpien osuus oli jopa 16.5 %. Löydöksiä tarkasteltaessa tulee muistaa, että valtakunnan luvuissa olivat mukana myös raskauden keskeytykseen johtaneet tapaukset. Samoin oman aineistomme diagnoosijakaumaan voi vaikuttaa esimerkiksi meneillään olevat tutkimushankkeet (esimerkiksi munasarjasyöpään liittyen), joiden vuoksi muutoin pelkästään keskussairaalassa hoidettavia tapauksia on lähetetty yliopistosairaalan hoitoon.

4.4.2 Raskauden aikana syöpähoidoille altistuneet lapset

Taulukko 2. Syntymärekisterin tietoja raskauden aikaisen syövän jälkeen syntyneistä lapsista.

		N	Mediaani	Range	P
Raskauden kesto (viikkoja)	cancer	344	38.57	26.00–42.43	<0.001
	control	1589	40.00	28.43–43.71	
Syntymäpaino (g)	cancer	345	3260	800–5070	<0.001

	control	1593	3540	820–5670	
Apgar 5 min	cancer	169	9.00	3.00–10.00	0.034
	control	739	9.00	1.00–10.00	
Asfyksia (kyllä, %)	cancer	14 (4.0 %)			0.430
	control	51 (3.2 %)			
Respiraattorihoidon tarve (kyllä, %)	cancer	21 (6.1 %)			<0.0001
	control	13 (0.8 %)			
Hoito vastasyntyneiden teho-osastolla (kyllä %)	cancer	25 (7.2 %)			<0.0001
	control	36 (2.3 %)			
Alatiesynnytys (%)	cancer	226 (65 %)			<0.0001
	control	1301 (81 %)			

Syntymärekisteristä saatuja tietoja lasten välittömästä synnytyksen jälkeisestä terveydestä koko Suomen alueella on esitelty taulukossa 2. Tyks-ERVA:n aineistossa on tietoa saatavilla vain raskauden kestosta. Koska Tyks-ERVA:n alueella raskausyöpätapauksia on niin vähän, ei samankaltaista tutkimusta datasta voida tehdä potilaiden identiteetin paljastumisen riskin vuoksi. Syntymärekisteritietojen perusteella meillä on tieto ennenaikaisuudesta syöpätyypeittäin ja nämä tiedot on esitelty taulukossa 3.

Taulukko 3. Tiedot ennenaikaisten ja täysiaikaisten raskauksien osuuksista syöpätyypeittäin.

Diagnoosi	Total N, %	Raskauden kesto <37 vkoa N, %	Raskauden kesto 37 vkoa tai yli N, %
Total	N=56	N=23, 42.6 %	N=30, 54.5 %
Rintasyöpä	N=8; 14.8 %	N=3*, 37.5 %	N=4*, 50.0 %
Kilpirauhassyöpä	N=7, 13.0 %	N=2, 28.6 %	N=5, 71.4 %
Ihosyöpä	N=11, 20.4 %	N=3, 27.3 %	N=8, 72.7 %
Kohdunkaulan- ja munasarjasyöpä	N=10, 18.5 %	N=7, 70.0 %	N=3, 30.0 %
GI-kanavan syöpä	N=6, 11.1 %	N=3, 50.0 %	N=3, 50.0 %
Lymfooma	N=7, 13.0 %	N=3, 42.9 %	N=4, 57.1 %

Muu syöpä	N=5, 9.3 %	N=2, 40.0 %	N=3, 60.0 %
-----------	------------	-------------	-------------

*yhden rintasyöpäpotilaan raskausviikkoja ei tiedetä ** yhdellä naisista ollut kaksosraskaus

Taulukko 4. Aika syöpädiagnoosista lapsen syntymään Tyks-ERVA alueen raskaussyövässä.

Diagnoosi	Mediaani (päiviä)	Range (päiviä)	IQR (interquartile range, päiviä)
Rintasyöpä	54	2–133	6–127
Kilpirauhassyöpä	121	3–187	54–177
Ihosyöpä	120	11–365	51–222
Kohdunkaulan- ja munasarjasyöpä	20.5	2–248	10–131
GI-kanavan syöpä	87	7–273	7–197
Lymfooma	95	20–212	60–117
Muu syöpä	201	12–258	156–238

Raskauspäivien lukumäärän jakauma syövän diagnoosipäivästä lapsen syntymään Tyks-ERVA-alueella on esitelty syöpätyypeittäin taulukossa 4.

5 Pohdinta

Raskauden aikana todettu syöpä on epätavallinen, mutta ei erityisen harvinainen löydös ja ilmiönä sen esiintyvyys kasvaa. (5, 9, 10) Tutkimukset osoittavat, että raskauden keskeyttäminen ei paranna syöpäsairauden ennustetta potilailla, joilla on diagnosoitu syöpä raskauden aikana. (3, 6, 10) Vastasyntyneiden sairastuvuus ja kuolleisuus ovat vahvasti yhteydessä ennenaikaisuuteen, ja indusoitua ennenaikaista synnytystä ilman synnytysopillista indikaatiota tulisi välttää. (6) Toteutetun tutkimuksen heikkoutena on se, että ei tiedetä mitkä synnytyksistä olivat spontaaneja ja mitkä indusoituja. Tyks-ERVA:n alueen aineistosta ei myöskään ole olemassa luotettavaa tietoa siitä, kuinka paljon on ollut spontaaneja keskenmenoja. Indusoidut raskaudenkeskeytykset jätettiin myös tämän tarkastelun ulkopuolelle, koska painopiste syventävien opintojen osalta oli syntyvien lasten voinnissa ja seurannan tarpeessa.

Kun tarkastellaan valtakunnallisen aineiston raskaussyöprien kulkua syntyneiden lasten näkökulmasta, oli ennenaikaisena syntyneiden, pienipainoisempien, teho- ja respiraattorihoitoa tarvinneiden lasten määrä verrokkilapsia merkittävästi suurempi. Lähes puolet Tyks-ERVA-alueen raskaussyöpään sairastuneista synnytti ennenaikaisesti, mikä on linjassa aiemmin julkaistujen havaintojen kanssa. Löydös korostui munasarja- tai kohdunkaulan syöpää sairastaneilla naisilla. Tutkimuksissa on havaittu, että ennenaikaisuus ja pieni syntymäpaino ovat yleisempiä syöpähoidolla altistuneilla lapsilla (15, 18), ja Shim MH. ym. tutkimuksessa (16) ennenaikaisesti syntyneistä lapsista 70,6 % tarvitsi teho- ja respiraattorihoitoa. Tämä viittaa siihen, että syöpäraskauksista syntyneillä lapsilla on suurempi riski tarvita tehohoitoa syntymän jälkeen. (16) On kuitenkin todettu, että raskauden aikainen syöpä lisää suunnitellun ennenaikaisen synnytyksen riskiä ja neonataalisairastuvuus on erityisesti yhteydessä ennenaikaisuuteen. (3, 6, 11) Shim MH. ym. tutkimuksessa (16) ei kuitenkaan otettu huomioon, kuinka moni syöpään liittyvistä raskauksista käynnistettiin ennenaikaisesti verrattuna spontaaneihin ennenaikaisiin synnytyksiin. Myös Storgaard ym. (12) tutkimuksessa havaittiin, että raskauksiin liittyvät syöpätapaukset olivat suuressa riskissä johtaa ennenaikaiseen synnytykseen. Tutkimuksessa kuitenkin korostettiin, että suurin osa ennenaikaisista synnytyksistä oli käynnistettyjä ja vain pieni osuus oli spontaaneja synnytyksiä. Tämän perusteella voidaan päätellä, että ennenaikaisten synnytysten suuri osuus raskaana olevilla syöpäpotilailla johtuu synnytyksen käynnistämisestä ennenaikaisesti eikä siitä, että syöpäsairaus itsessään aiheuttaisi ennenaikaisen synnytyksen.

Myös alatiesynnytysten osuus oli merkitsevästi pienempi raskaussyöpätapauksissa. Myös Niu C. ym. (19) tutkimuksessa havaittiin, että raskaana olevilla potilailla, joilla oli paksusuolen syöpä, oli merkitsevästi suurempi todennäköisyys keisarileikkaukseen. Toisaalta Pawlus B. ym. tutkimuksessa (2) havaittiin, että alatiesynnytysten osuus ei ollut merkitsevästi pienempi raskaussyöpätapauksissa verrattuna terveisiin äiteihin. Tutkimuksessa myös todetaan, että synnytystapa (alatie- tai keisarileikkaus) tulisi mahdollisuuksien mukaan olla sama kuin terveillä synnyttäjillä. Esposito M. ym. tutkimuksessa (7) raskauden aikana diagnosoitu syöpä oli yhteydessä synnytyksen käynnistykseen ja keisarileikkaukseen. Tutkimus tuo esiin, että raskauden aikana diagnosoitu syöpä johtaa usein lääketieteellisiin toimenpiteisiin, jotka voivat vaikuttaa synnytyksen kulkuun ja vastasyntyneen terveyteen, kuten keisarileikkauksen suurempaan todennäköisyyteen ja ennenaikaisen synnytyksen riskiin. Tästä voidaan siis päätellä, että alatiesynnytysten merkitsevästi pienempi osuus saattaa johtua siitä, että raskauden aikainen syöpä johtaa tarpeettomiin ennenaikaisiin synnytyksen käynnistykseen ja keisarileikkauksiin.

Asfyksiatapausten määrässä ei ollut eroa ryhmien välillä ja 5 minuutin Apgarpisteet olivat keskimäärin hyvät, mutta raskaussyöpäryhmässä jopa hiukan paremmat kuin verrokeilla. Jälkimmäiset havainnot voivat olla osoitus siitä, että raskaussyöpään sairastuneiden naisten synnytyksiä valmistellaan ja seurataan tavanomaista tarkemmin.

Suosituksena raskaudenaikaisen seurannan osalta on, että sikiön elinkelpoisuus varmistetaan mahdollisimman varhaisilla raskausviikoilla ennen annettavia syöpähoitoja. Mahdollisten epämuodostumien varalta tehdään rakenneultraääni raskausviikoilla 18–20. Kemoterapialle altistuneita sikiöitä suositellaan seurattavaksi ultraäänitutkimuksella joka toinen viikko raskausviikoilta 22–24 lähtien. Ultraäänitutkimuksella arvioidaan sikiön kasvu, lapsiveden määrä ja napasuonten virtaus. (12)

Raskaana olevien syöpäpotilaiden hoito on haasteellista, sillä vakiintuneet hoidot, kuten leikkaus, kemoterapia ja sädehoito, voivat aiheuttaa ei-toivottuja riskejä sikiölle. Leikkaushoito raskauden aikana on mahdollista tietyissä olosuhteissa muilla kuin vatsan tai sukupuolielinten alueilla. Tiedyt kemoterapiahoitot ovat osoittautuneet toteuttamiskelpoisiksi raskauden aikana, erityisesti toisella kolmanneksella sikiön elinten tärkeimmän kehitysvaiheen jälkeen. Uudemmat systeemiset hoidot, kuten immunoterapia ja kohdennetut hoidot, ovat toimintamekanismeiltaan monimutkaisia, ja lisää tietoa niiden käytöstä raskauden aikana tarvitaan. Sädehoito on yleensä vasta-aiheista, mutta uudemmat, tarkemman kohdentamisen

mahdollistavat tekniikat ovat sallineet sen turvallisen käytön tietyissä tapauksissa, yleensä sikiöstä kaukana olevilla kehon alueilla. Syövän hoito raskauden aikana on erittäin monimutkaista ja vaatii asiantuntijatiimin äidille saatavan hyödyn maksimoimiseksi ja sikiölle aiheutuvan riskin minimoimiseksi. (5, 11) Kirjallisuushavainnot tukevat sitä, että asianmukaisesti valittu ja ajoitettu syöpähoito ei aiheuta riskiä sikiölle tai lapsen jatkokehitykselle eikä toisaalta vähennä hoidon tehokkuutta. Tutkijat ovat päätelleet, että syöpäraskaus itsessään ei ole riskitekijä haitallisille perinataalisille vaikutuksille. (5, 10)

Mahdollisen ototoksisuuden ja silmille aiheutuvien haittavaikutusten vuoksi sisplatiini tulisi korvata karboplatiinilla, jolla on sama onkologinen tehokkuus ja suotuisampi toksisuusprofiili. Sisplatiinin mahdollisista silmien ja kuulon haittavaikutuksista tarvitaan kuitenkin lisätutkimuksia. (17) Mahdollinen yhteys äidin syöväälle altistumisen ja lapsen endokriinisen toimintahäiriön välillä on havaittu, mikä edellyttää jatkotutkimuksia. (13)

Oman erityisvastuualueen tutkimusjoukkoa tarkastellessa havaittiin, että moni raskaudenaikaisista syöpätapauksista hoidetaan keskussairaalassa. Ennenaikaisen synnyttämisen suhteen raskausviikko 32 on toiminut rajana potilaan yliopistosairaalaan lähettämiseksi, mikä selvästi toteutuu tässä aineistossa. Kaikkia keskosia ei siis ole ollut tarve lähettää yliopistosairaalaan, ja tästä voidaan päätellä, että keskoset on pystytty raskausviikkojen puolesta hoitamaan keskussairaalassa. Pitkäaikainen sydänseuranta antrasykliineille altistuneilla lapsilla nähdään perustelluksi, ja vaikutelma on, että lymfoomapotilaiden ja heidän hoidoille altistuneiden lastensa osalta tämä suositus on Tyks-ERVA-alueella toteutunut.

Tutkimukset, jotka keskittyvät syöväälle altistuneiden lasten neurokognitiiviseen arviointiin, eivät raportoi merkittävää eroa älykkyydessä, koulunkäynnissä, muistissa tai tarkkaavaisuudessa verrattuna kontrolliryhmiin. (14, 15) Useimmissa äidin syöpähoidoille altistuneiden lasten psykiatrista sairastuvuutta arvioivissa tutkimuksissa on todettu, että lapsilla ei ollut suurempaa riskiä psykiatrisiin sairauksiin. (13) On kuitenkin havaittu, että sikiön lisääntynyt stressihormonipitoisuus voi aiheuttaa hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakselin säätelyn häiriöitä, ja siten emotionaalisia ja käyttäytymiseen liittyviä ongelmia lapsuudessa ja nuoruudessa. Syöväälle altistuneiden lasten emotionaalisen kehityksen seuranta on siis suositeltavaa ja neuvolatasolla olisi tärkeää huomioida lapsen altistuminen ja seurata lapsen emotionaalista kehitystä tuen tarpeen havaitsemiseksi. (14)

Lähteet

1. Javitt, M.C. (2023). Cancer in pregnancy: overview and epidemiology. *Abdominal Radiology*, 48(5), 1559-1563. doi: 10.1007/s00261-022-03633-y.2022
2. Pawlus, B., Zwolinski, J., Koneczna, U., Pawlus, G., & Kordek, A. (2023). Neonatal outcomes for women diagnosed with cancer during pregnancy - single-center study. doi: 10.5603/gpl.95610.
3. Greiber, I.K., Viuff, J.H., Mellemkjaer, L., Hjortshøj, C.S., Lidegaard, Ø., Storgaard, L., & Karlsen, M.A. (2022). Cancer in pregnancy and the risk of adverse pregnancy and neonatal outcomes: A nationwide cohort study. *An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 129(9), 1492-1502. doi: 10.1111/1471-0528.17074.
4. Jorgensen, K., Nitecki, R., Nichols, H.B., Fu, S., Wu, C.F., Melamed, A., Brady, P., Chavez Mac Gregor, M., Clapp, M.A., Giordano, S., & Rauh-Hain, J.A. (2022). Obstetric and Neonatal Outcomes 1 or More Years After a Diagnosis of Breast Cancer. *Obstetrics & Gynecology*, 140(6), 939-949. doi: 10.1097/AOG.0000000000004936.
5. McGettigan, M., Thomas, K., & Kamath, A. (2023). Cancer in pregnancy: treatment effects. *Abdominal Radiology (NY)*, 48(5), 1774-1783. doi: 10.1007/s00261-022-03787-9.
6. Lundberg, F.E., Gkekos, L., Rodriguez-Wallberg, K.A., Fredriksson, I., Johansson, A.L.V. (2023). Risk of obstetric and perinatal complications in women presenting with breast cancer during pregnancy and the first year postpartum in Sweden 1973-2017: A population-based matched study. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. doi: 10.1111/aogs.14555.
7. Esposito, S., Tenconi, R., Preti, V., Groppali, E., & Principi, N. (2016). Chemotherapy against cancer during pregnancy: A systematic review on neonatal outcomes. *Medicine (Baltimore)*, 95(38), e4899. doi: 10.1097/MD.0000000000004899.
8. Jyrkkiö, S. (2015). Mitä teen kun syöpää sairastava potilaani on raskaana? *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim*, 131(17), 1591-1597.
9. Dłuski, D.F., Mierzyński, R., Poniedziałek-Czajkowska, E., & Leszczyńska-Gorzela, B. (2020). Ovarian Cancer and Pregnancy—A Current Problem in Perinatal Medicine: A Comprehensive Review. *Cancers (Basel)*, 12(12), 3795. doi: 10.3390/cancers12123795.

10. Arteaga-Gómez, A.C., Vázquez-Castellanos, G., Sepúlveda-Rivera, C.M., Rocha-Zavaleta, L., & Reyes-Muñoz, E. (2021). Perinatal outcomes in young women with breast cancer and pregnancy. *Gaceta Médica de México*, 157(4), 416-421. doi: 10.24875/GMM.M21000584.
11. Schwab, R., Anic, K., & Hasenburg, A. (2021). Cancer and Pregnancy: A Comprehensive Review. *Cancers (Basel)*, 13(12), 3048. doi: 10.3390/cancers13123048.
12. Storgaard, L., Greiber, I.K., Pedersen, B.W., Nielsen, B.B., & Karlsen, M.A. (2023). Cancer in pregnancy - The obstetrical management. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. Aug 18. doi: 10.1111/aogs.14653.
13. Greiber, I.K., Viuff, J.H., Storgaard, L., Karlsen, M.A., Lidegaard, Ø., Mikkelsen, A.P., Mellemkjær, L., & Hjortshøj, C.S. (2022). Long-Term Morbidity and Mortality in Children After In Utero Exposure to Maternal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 40(34), 3975-3984. doi: 10.1200/JCO.22.00599.
14. Vandenbroucke, T., Verheecke, M., Fumagalli, M., Lok, C., & Amant, F. (2017). Effects of cancer treatment during pregnancy on fetal and child development. *Lancet Child & Adolescent Health*, 1(4), 302-310. doi: 10.1016/S2352-4642(17)30091-3.
15. Maxwell, C., Alavifard, S., Warner, E., Barrera, M., Brezden-Masley, C., Colapinto, N., Kassirian, S., Madarnas, Y., Srikala, S., Tozer, R., Yu, J., & Nulman, I. (2021). Neurocognitive outcomes following fetal exposure to chemotherapy for gestational breast cancer: A Canadian multi-center cohort study. *The Breast*, 58, 34-41. doi: 10.1016/j.breast.2021.04.005.
16. Shim, M.H., Mok, C.W., Chang, K.H., Sung, J.H., Choi, S.J., Oh, S.Y., Roh, C.R., & Kim, J.H. (2016). Clinical characteristics and outcome of cancer diagnosed during pregnancy. *Obstetrics & Gynecology Science*, 59(1), 1-8. doi: 10.5468/ogs.2016.59.1.1.
17. Vandenbroucke, T., Verheecke, M., van Gerwen, M., Van Calsteren, K., Halaska, M.J., Fumagalli, M., Fruscio, R., Gandhi, A., Veening, M., Lagae, L., Ottevanger, P.B., Voigt, J.U., de Haan, J., Gziri, M.M., Maggen, C., Mertens, L., Naulaers, G., Claes, L., & Amant, F.; International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy (INCIP). (2020). Child development at 6 years after maternal cancer diagnosis and treatment during pregnancy. *European Journal of Cancer*, 138, 57-67. doi: 10.1016/j.ejca.2020.07.004.
18. Amant, F., Vandenbroucke, T., Verheecke, M., Fumagalli, M., Halaska, M.J., Boere, I., Han, S., Gziri, M.M., Peccatori, F., Rob, L., Lok, C., Witteveen, P., Voigt, J.U.,

- Naulaers, G., Vallaey, L., Van den Heuvel, F., Lagae, L., Mertens, L., Claes, L., & Van Calsteren, K.; International Network on Cancer, Infertility, and Pregnancy (INCIP). (2015). Pediatric outcome after maternal cancer diagnosed during pregnancy. *New England Journal of Medicine*, 373(19), 1824-1834. doi: 10.1056/NEJMoa1508913.
19. Niu, C., Zhang, J., Sun, M., Saeed, H., Han, Y., Okolo, P.I. 3rd. (2023). Maternal and perinatal outcomes of pregnant patients with colorectal cancer: a population-based study. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 149(15), 14159-14167. doi: 10.1007/s00432-023-05248-2.
20. Stensheim, H., Møller, B., van Dijk, T., Fosså, S.D. (2009). Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study. *Journal of Clinical Oncology*, 27(1), 45-51. doi: 10.1200/JCO.2008.17.4110.