

**LIISA JÄRVELÄ**

LT, lastentauteihin erikoistuva lääkäri  
 TYKS, lasten ja nuorten klinikka ja Turun yliopisto  
 liisa.jarvela@utu.fi

**KAISA YLÄNEN**

LT, lastentautien erikoislääkäri  
 TAYS, lastenkliniikka ja HUS Lasten ja nuorten sairaala

## Lapsuusiän syövästä selviytyneet tarvitsevat elinikäistä sydänseurantaa

- Lapsuusiän syövästä selviytyneiden tavallisimmat kuolemansyyt ovat toinen syöpä ja sydän- ja verisuonisairaudet.
- Suuren kokonaisuksen antrasykliinejä tai rintakehän sädehoidon kasvuiässä saaneet tarvitsevat sydänseurantaa myös aikuisina.
- Hoitojen haittavaikutuksia lisäävät sydän- ja verisuonisairauksien tavanomaiset riskitekijät, jotka ovat yleisiä lapsuusiän syövän jälkeen.
- Jotta sydän- ja verisuonisairauksia osataan epäillä tavallista nuoremmalla iällä, sekä potilaiden että terveydenhuollon henkilöstön tulee tietää sydänvaikutusten mahdollisuudesta.
- Riskitekijöihin tulee puuttua aktiivisesti, ja lapsena syövän hoitoja saaneita tulee kannustaa sydämen terveyden edistämiseen.

Syöpään sairastuu Suomessa vuosittain noin 240 alle 20-vuotiaasta (Suomen Syöpärekisteri). Nykyisillä hoidoilla heistä noin 80 % paranee pysyvästi (1), mutta lapsuusiässä saaduilla syövän hoidoilla on pitkäaikaisvaikutuksia mm. sydämeen (2,3). Suomessa on elossa noin 7 000 alle 25-vuotiaana syövän sairastanutta. Vasta harva heistä on ehtinyt ylittää 50 vuoden iän, jolloin sydän- ja verisuonisairauksien riski yleensä alkaa lisääntyä, mutta ennusteen paronemisen ansiosta lapsena syövän sairastaneiden nuorten aikuisten määrä kasvaa nykyään noin 2 % vuodessa (3).

### *Hoitojen vaikutukset kasvavassa elimistössä voivat olla erilaisia kuin aikuisilla.*

Lapsena tai nuorena sairastetusta syövästä selviytyneiden yleisimmät sairaudesta johtuvat kuolemansyyt ovat toinen syöpä sekä sydän- ja verisuonisairaudet (4). Sekä Suomessa että Pohjoismaissa tehdyissä ansiokkaissa epidemiologisissa tutkimuksissa on todettu lapsuusiän syövän jälkeen lisääntynyt riski sairastua sydän- ja verisuonisairauksiin niin sisarusten kuin väestönkin riskiin verrattuna (5,6). Tietyt syövän hoidot voivat aiheuttaa kardiomyopatiaa ja sydämen vajaatoimintaa, joiden kliiniset oireet saattavat ilmentyä vasta vuosikymmenten kuluttua (7,8). Sydämen vajaatoiminnan esiintyvyys kasvaa syövän sairastaneilla iän myötä selvästi nopeammin kuin verokiväestössä, eikä lisääntynyt riski pääty tietyn ajan kuluttua hoidoista (5,9).

Suomalaisessa rekisteriaineistossa lapsena tai nuorena sairastetusta syövästä parantuneilla kardiomyopatian ja sydämen vajaatoiminnan riskitehtyysien suhde sisarusten riskiin verrattuna oli 13,5, aivoverenkiertohäiriöiden 3,4, sepelvaltimotaudin ja sydäninfarktin 3,3 ja sydämen rytmihäiriöiden 1,7 (5). Vastaavassa pohjoismaisessa aineistossa 8,1 %:lla oli todettu sydän- tai verisuonisairaus, vaikka tutkittavista vasta 12 % oli tutkimushetkellä yli 50-vuotiaita (6). Lapsena tai nuorena syövän sairastaneilla myös tavanomaisten sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöiden esiintyminen on yleistä ja sydän- ja verisuonisairauksia esiintyy tavallista nuoremmalla iällä (9,10).

Syöpälääkkeiden tiedetään aiheuttavan sydänhaittoja sekä aikuisille (11) että lapsille. Hoitojen vaikutukset kasvavassa elimistössä voivat olla erilaisia kuin aikuisilla, ja myös vuosikymmeniä pidempi elinajan odote lapsena sairastetun syövän jälkeen voi vaikuttaa sydänhaittojen ilmenemiseen. Lasten tavallisimman syövän, akuutin lymfoblastileukemian (ALL), hoito kestää 2,5 vuotta, ja sairaalajaksojen ja hoitoon liittyvien sivuvaikutusten lisäksi keskuslaskimokateetit ja infektioriski rajoittavat lapsen fyysistä aktiivisuutta. Pitkäkestoinen syövän hoito lapsuudessa voikin vaikuttaa liikuntataitoihin ja terveellisten elämäntapojen omaksumiseen.

## KIRJALLISUUTTA

- 1 Madanat Harjuoja LM, Pokhrel A, Kivivuori SM, Saarinen Pihkala UM. Childhood cancer survival in Finland (1953-2010): A nationwide population-based study. *Int J Cancer* 2014;135:2129-34.
- 2 Taskinen M, Antikainen M, Pihkala J. Lapsuusiän syövän hoitojen vaikutukset sydämen toimintaan ja aineenvaihduntaan. *Suom Lääkäril* 2006;20:2223-6.
- 3 Taskinen M, Vetteranta K, Jokinen E ym. Lapsuudessa tai nuoruudessa sairastettu syöpä parani – miten tukea terveyttä aikuisena? *Duodecim* 2014;130:2320-30.
- 4 Kero AE, Jarvela LS, Arola M ym. Late mortality among 5-year survivors of early onset cancer: A population-based register study. *Int J Cancer* 2015;136:1655-64.
- 5 Kero AE, Jarvela LS, Arola M ym. Cardiovascular morbidity in long-term survivors of early-onset cancer: A population-based study. *Int J Cancer* 2014;134:664-73.
- 6 Gudmundsdottir T, Winther J, de Fine Licht S ym. Cardiovascular disease in adult life after childhood cancer in Scandinavia (ALICCS): A population-based cohort study of 32,308 one-year survivors. *Int J Cancer* 2015;137:1176-86.
- 7 Adams MJ, Lipshultz SE. Pathophysiology of anthracycline- and radiation-associated cardiomyopathies: Implications for screening and prevention. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44:600-6.
- 8 Mulrooney DA, Yeazel MW, 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.
- 9 Armstrong G, 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;32:1218-27.
- 10 van Waas M, Neggers SJ, van der Lelij AJ, Pieters R, van den Heuvel-Eibrink MM. The metabolic syndrome in adult survivors of childhood cancer: a review. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010;21:1121-6.
- 11 Piuhola J, Tenhunen O, Kerkelä R. Syöpälääkkeiden sydänhaitat. *Duodecim* 2015;131:4417.
- 12 Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, Perez-Atayde AR, Sallan SE, Sanders SP. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med* 1991;324:808-15.

## Syövän hoitojen vaikutukset sydämeen ja verisuoniin

### Antrasykliinit ja muut solunsalpaajat

Antrasykliinit ja alkyloivat solunsalpaajat kuuluvat olennaisena osana sekä lasten leukemioiden että useiden kiinteiden kasvainten hoitoon. Antrasykliinit ovat tunnetuin sydänhaittavaikutuksia aiheuttava lääkeryhmä. Ne voivat aiheuttaa välittömän oirein ilmenevää sydäntoksisuutta, mutta tavallisemmin sydänlihassoluihin syntyy pieniä vaurioita, jotka voivat edetä oireiseksi sydämen vajaatoiminnaksi laajentavan tai joskus restriktiivisen kardiomyopatian taudinkuvalla jopa vuosien tai vuosikymmenten kuluessa (7,8,12).

Oireisen kardiomyopatian ilmaantuvuus lapsuus- tai nuoruusiän syövän hoitojen jälkeen vaihtelee mm. hoitomuotojen ja seuranta-ajan mukaan. Oireettomia sydänlöödyksiä on paljon (13,14). Antrasykliinien sydäntoksisuus on pääosin annosriippuvaista (15). Sydämen vajaatoiminnan ilmaantuvuus on alle 5 %, vajaat 10 % antrasykliiniannos on alle 250 mg/m<sup>2</sup>, vajaat 10 % annoksen ollessa 250–600 mg/m<sup>2</sup> ja yli 30 % annoksen ylittäessä 600 mg/m<sup>2</sup> (15,16). Lapsille annetaan enää harvoin yli 300 mg/m<sup>2</sup> kumulatiivista antrasykliiniannosta, mutta aiempina vuosikymmeninä hoidetuilla tai uusiutuneen syövän hoidossa annokset voivat olla tätä suuremmat.

Sydämen vajaatoimintaa ja oireettomia muutoksia sydänlihaksen toiminnassa on havaittu myös pienten antrasykliiniannosten jälkeen, eikä täysin turvallista annosta tiedetä (12,13). Myös geenit vaikuttavat riskiin (17). Riski saattaa olla suurempi naisilla ja nuorena sairastuneilla (8,13). Sydämen vajaatoiminnan kumulatiivinen ilmaantuvuus suurenee seuranta-ajan pidetessä, ja kolmekymmentä vuotta antrasykliinihoidon jälkeen se on noin 7,5 % (15). Riski ei tasaannu vuosikymmentenkään kuluessa (9,15).

Antrasykliinien sydäntoksisuuden mekanismeja ei tunneta täysin. Merkittävänä mekanismeina pidetään tuman topoisomeraasi IIβ-entsyymin toiminnan estoa ja vapaiden happiradiikaalien muodostumista. Nämä johtavat eri mekanismein sydänlihassolujen toimintahäiriöihin, ohjelmoituneeseen solukuolemaan ja edelleen sydänlihaksen fibroosiin (7,17,18) aiheuttaen sydämen seinämien ohentumista, vasemman kammion laajentumista ja supistuvuuden heikkenemistä. Alkuvaiheessa oireeton sydän-

vaurio voi muuttua oireiseksi vajaatoiminnaksi, kun sydämen kompensatiomekanismit ylittävät lapsen kasvun tai muiden kuormitusta lisäävien tekijöiden vuoksi. Ohjelmoituneen solukuoleman lisäksi antrasykliinit aiheuttanevat pysyviä vaurioita jäljelle jääneiden sydänlihassolujen mitokondrioiden ja sarkomeerien toimintaan sekä kalsiumtasapainoon (18). Vaikkei kardiomyopatiaa kehittyisi, sydänlihaksen kyky selvitä tulevista stressitekijöistä ja vaurioista voi olla pysyvästi heikentynyt (18).

Muilla solunsalpaajilla on todettu olevan joitakin antrasykliinien vaikutuksista eroavia varhaisia haittavaikutuksia sydämeen, mutta niiden mekanismit tunnetaan huonommin (19). Suorien sydänvaikutusten lisäksi solunsalpaajat voivat vaikuttaa sydänsairastuvuuteen mm. tromboembolisten ja verenpainevaikutustensa takia.

### Sädehoito

Sädehoidon käyttöä lasten syöpiin on vähennetty. Sitä käytetään kuitenkin edelleen tiettyjen aivokasvainten hoidossa, paikallisesti kiinteiden kasvainten hoidossa ja palliatiivisena hoitona. Koko kehon sädehoito allogenisen kantasolusiirron esihoitona vähenee koko ajan. Sydämeen kohdistuvat haittavaikutukset ovat myös vähentyneet kokonaissädeannoksen pienentämisen, terveen kudoksen sädealtistuksen minimoimisen ja sädehoidon jaksottamisen ansiosta.

Vaikka lapsen kehittyvä elimistö on herkempi sädehoidon haittavaikutuksille kuin aikuisen, suurin osa sädehoidon sydän- ja verisuonihaittavaikutuksista ilmenee vasta aikuisiässä. Sädehoito aiheuttaa terveessä kudoksessa tulehduksellisia muutoksia, verisuonten endoteelivaurioita ja myöhäisvaiheen muutoksena fibroosia, ja nämä voivat johtaa sydänhaittavaikutuksiin 5–20 vuoden kuluttua (17). Riskiä lisäävät suuri sädeannos ja sädehoidolle altistunut osuus sydämen tilavuudesta, sädehoidon ja antrasykliinien yhteisvaikutus, nuori ikä, sekä tavanomaiset sydän- ja verisuonitautien riskitekijät (20).

Jos on kasvuiässä saanut rintakehälle 15–35 grayn (Gy) sädeannoksen, sydämen vajaatoiminnan, sydäninfarktin, sydänpussin sairauksien ja läppäongelmien riski on 2–3-kertainen verrattuna sädehoidoille altistumattomien riskiin, ja sädeannoksen ollessa yli 35 Gy riski kasvaa 4–6-kertaiseksi (8). Myös 5–15 Gy:n sädeannoksiin liittyy pitkäaikaisseurannassa lisääntynyt sydänperäisen kuoleman riski (21).

- 13 van der Pal HJ, van Dalen E, Hauptmann M ym. Cardiac function in 5-year survivors of childhood cancer: A long-term follow-up study. *Arch Intern Med* 2010;170:1247–55.
- 14 Ylänen K, Eerola A, Vettenranta K, Poutanen T. Three-dimensional echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging in the screening of long-term survivors of childhood cancer after cardiotoxic therapy. *Am J Cardiol* 2014;113:1886–92.
- 15 van der Pal HJ, van Dalen E, van Delden E ym. High risk of symptomatic cardiac events in childhood cancer survivors. *J Clin Oncol* 2012;30:1429–37.

Suurten sädeannosten aiheuttama perikardiitti on nykyisin harvinainen (17). Sekä antasykliinit että sädeaurio aiheuttavat diastolisen toiminnan häiriön ennen systolisen vajaatoiminnan kehittymistä (22). Aortta- ja hiippaläpän toimintahäiriöt ovat tavallisia lymfooman sairastaneilla rintakehän suuriannoksisen sädehoidon jälkeen (22). Läppäongelmien ilmaantuvuus ja vaikeusaste lisääntyvät seuranta-ajan pitetessä (7). Tavanomaisilla ateroskleroosin riskitekijöillä on sädeaurion kanssa synergistinen vaikutus (20). Hiljaista iskemiaa on paljon, kos-

vaikutusten lisäksi riskitekijöiden lisääntymiseen vaikuttavat myös muut tekijät.

Huono kunto ja vähäinen fyysinen aktiivisuus ovat tavallisia syövän hoitojen jälkeen (30). Lihassan vähäisyys vaikuttaa insuliiniresistenssin esiintymiseen myös ilman ylipainoa erityisesti kantasolusiirron saaneilla (31). On myös esitetty, että metabolisten riskitekijöiden kehittyminen hoitojen aikana liittyy osittain sentraaliseen leptiiniresistenssiin tai syövän hoitojen ja toistuvien antibioottilääkitysten aiheuttamiin muutoksiin suoliston mikrobistossa (32).

Suomalaisessa rekisteriaineistossa 0–19-vuotiaana sairastetusta syövästä selviytyneillä verenpainelääkityksen käyttö oli heidän sisarusensa lääkityksiin verrattuna 4,6-kertaista ja diabeteslääkkeiden 3,0-kertaista riskitehtyysien suhteella ilmaistuna (33). Pohjoismaisessa hoitoilmoitusrekisteriin perustuvassa aineistossa tyyppin 1 diabeteksen todennäköisyys oli lapsena syövän sairastaneilla 1,3-kertainen ja tyyppin 2 diabeteksen 1,8-kertainen väestön riskilukuihin verrattuna (34).

## Vähäinen fyysinen aktiivisuus on tavallista syövän hoitojen jälkeen.

- 16 Armenian S, Hudson M, Mulder R 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:e123–36.
- 17 Lipshultz S, Adams MJ, Colan S ym. Long-term cardiovascular toxicity in children, adolescents, and young adults who receive cancer therapy: Pathophysiology, course, monitoring, management, prevention, and research directions: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013;128:1927–95.
- 18 Mele D. Pathophysiology of anthracycline cardiotoxicity. *J Cardiovasc Med* 2016;17:e3–11.
- 19 Madeddu C, Deidda M, Piras A ym. Pathophysiology of cardiotoxicity induced by nonanthracycline chemotherapy. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2016;17 suppl 1:S12–8.
- 20 Lancellotti P, Nkomo V, Badano L ym. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: A report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:1013–32.
- 21 Tukenova M, Guibout C, Oberlin O ym. Role of cancer treatment in long-term overall and cardiovascular mortality after childhood cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1308–15.
- 22 Christiansen J, Hamre H, Massey R ym. Left ventricular function in long-term survivors of childhood lymphoma. *Am J Cardiol* 2014;114:483–90.

ka rintakivun aistaminen voi olla heikentynyt syöpähoitojen neurotoksisuuden vuoksi (7,23). Sädehoito voi aiheuttaa myös rytmii- ja johtumishäiriöitä, jotka voivat vaihdella oireettomista tahdistinhoitoa vaativiin.

Niin sädehoito kuin tietyt solunsalpaajatkin (mm. antrasykliinit, syklofosfamidi, sisplatiini ja metotreksaatti) voivat sydänvaikutustensa lisäksi vaurioittaa verisuonten endoteelia (19,24–26). Ateroskleroosin varhaisessa vaiheessa verisuonten endoteelin toiminta on heikentynyt verisuonten seinämän sileän lihaksen toiminnan säilyessä normaalina (24,27).

Pään ja selkäytimen alueen sädehoito lisää sydän- ja verisuonisairauksien riskiä myös hormonitoiminnan ja aineenvaihdunnan kautta (17). Munuaisten sädehoito lisää verenpaine-taudin riskiä, ja pään ja kaulan alueen sädehoito altistaa aivoverenkiertohäiriöille (17). Koko kehon sädehoidossa käytetyt pienemmät sädeannokset voivat aiheuttaa systeemivaikutuksen välityksellä verenpainetta ja kolesteroliarvojen nousua (28).

### Metaboliset riskitekijät

Syövän hoitojen jälkeisen metabolisen oireyhtymän ajateltiin aluksi liittyvän lähinnä sädehoidon aiheuttamaan kasvuhormonivajeeseen. Uudempien tutkimusten perusteella kuitenkin ylipaino, insuliiniresistenssi, kohonnut verenpaine ja dyslipidemia ovat tavallisia myös sellaisilla lapsuusikänsä syövän sairastaneilla, jotka eivät ole saaneet sädehoitoa (10,29). Hoitojen suorien

### Seuranta ja suositukset

Lapsena syöpään sairastuneet ovat koko lapsuutensa lasten syöpälääkärin seurannassa. Aikuisena ilmenevien myöhäishaittojen seurannan järjestämiseksi yliopistosairaaloissa syöpäsairauksien klinikoiden yhteyteen on vasta perustettu myöhäisseurantapoliklinikoita, jotka koordinoivat tarvittavia seurantatutkimuksia ja hoitoa. Seuranta ja myöhäishaittojen tunnistus tapahtuu kuitenkin yhteistyössä perusterveydenhuollon kanssa (3).

Antrasykliinejä tai rintakehän sädehoitoa kasvuiässä saaneet tarvitsevat myöhäisseurannaa, koska sydänvaurio voi olla pitkään oireeton ja ilmetä vasta vuosien kuluttua altistuksesta (17). Seurannalla pyritään löytämään oireeton kardiomyopatia varhain ja lääkehoidolla estämään sen eteneminen (17). Lasten seuranta on erityisen tärkeää, koska heillä sydämen toiminta on yleensä jo voimakkaasti heikentynyt oireiden ilmaantuessa eikä sydänperäistä syytä välttämättä osata epäillä. Kansainvälinen työryhmä julkaisi vuonna 2015 suosituksen seurannasta lapsuusikänsä syövän hoitojen aiheuttaman kardiomyopatian havaitsemiseksi (16), ja suomalainen työryhmä laati sen pohjalta vuonna 2016 konsensuslausuman ([www.suomenlastenlaakariyhdistys.fi](http://www.suomenlastenlaakariyhdistys.fi)).

- 23 Zamorano J, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D ym. 016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:2768–801.
- 24 Dengel DR, Ness KK, Glasser SP, Williamson EB, Baker KS, Gurney JG. Endothelial function in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008;30:20–5.
- 25 Brouwer CAJ, Postma A, Hooimeijer HLH ym. Endothelial damage in long-term survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:3906–13.
- 26 Järvelä L, Niinikoski H, Heinonen O, Lähteenmäki P, Arola M, Kempainen J. Endothelial function in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: Effects of a home-based exercise program. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:1546–51.
- 27 Nabel EG, Selwyn AP, Ganz P. Large coronary arteries in humans are responsive to changing blood flow: An endothelium-dependent mechanism that fails in patients with atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:349–56.
- 28 Stewart FA, Seemann I, Hoving S, Russell NS. Understanding radiation-induced cardiovascular damage and strategies for intervention. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2013;25:617–24.
- 29 Taskinen M, Saarinen-Pihkala UM, Hovi L, Lipsanen-Nyman M. Impaired glucose tolerance and dyslipidaemia as late effects after bone-marrow transplantation in childhood. *Lancet* 2000;356:993–7.
- 30 Winter C, Muller C, Hoffmann C, Boos J, Rosenbaum D. Physical activity and childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54:501–10.
- 31 Wei C, Thyagarajan M, Hunt L, Shield JPH, Stevens MCG, Crowne E. Reduced insulin sensitivity in childhood survivors of haematopoietic stem cell transplantation is associated with lipodystrophic and sarcopenic phenotypes. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62:1992–9.
- 32 Barnea D, Raghunathan N, Friedman D, Tonorez E. Obesity and metabolic disease after childhood cancer. *Oncology (Williston Park, NY)* 2015;29:849–55.
- 33 Kero AE, Madanat Harjuoja LM, Järvelä LS ym. Health conditions associated with metabolic syndrome after cancer at a young age: A nationwide register-based study. *Cancer Epidemiol* 2016;41:42–9.

Syövän hoitojen perusteella on laadittu sydämen vajaatoiminnan riskiryhmäluokitus (taulukko 1). Suuren riskin ryhmään kuuluville suositellaan elinikäistä sydänseuranta vähintään viiden vuoden välein, ja seuranta tulisi aloittaa kahden vuoden kuluessa sydäntoksisten hoitojen päättymisestä (16). Geneettisesti alttiit saattavat saada sydänhaittavaikutuksia jo pienempiä annoksia käytettäessä (17), joten myös keskisuuren ja pienen riskin ryhmissä sydänseuranta on aiheellinen ainakin lapsuudessa.

Sydämen kaikukuvaus on paras seurantamenetelmä. Sillä voidaan arvioida sydämen supistuvuutta ja lisäksi diastolista toimintaa, vasemman kammion kokoa, läppien toimintaa, mahdollista perikardiumnestettä sekä epäsuorasti keuhkovaltimopainetta (16,23). Kaikukuvaus on helppo tehdä myös lapsille, eikä siihen liity sädealtistusta. Tarkin ultraäänimenetelmä vasemman kammion ejektiofraktion mittaamiseen on kolmiulotteinen kuvaus, mutta sen puuttuessa tulee arvio tehdä kaksikulotteisella biplane-menetelmällä (23). Muovautumisen kuvantamisella voidaan havaita systolisia muutoksia ejektiofraktion ollessa vielä normaali (35). Diastolinen toiminta tulee arvioida doppler- ja kudospoppermenetelmillä. Rintakehän sädehoitoa saaneille suositellaan lisäksi kajoamatonta sepelvaltimotaudin arviointia hiljaisen iskemian havaitsemiseksi viiden vuoden välein alkaen 5–10 vuoden kuluttua sädehoidosta (20,23).

Raskauden aiheuttama lisääntynyt volyymi-kuormitus voi saada oireettoman kardiomyopatia-

tian etenemään oireiseksi. Raskauteen liittyvät oireet voivat vaikeuttaa vajaatoimintaoireiden havaitsemista. Sydämen kaikukuvaus suositellaankin tehtäväksi kaikille antrasykliinejä tai sydämen alueen sädehoitoa saaneille joko ennen raskautta tai ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ja sen jälkeen tarvittaessa (16).

Kun perusterveydenhuollossa havaitaan lapsena syövän sairastaneella sydän- tai verisuonisairauteen viittaavia oireita ja löydöksiä, on käynnistettävä tutkimukset, vaikka potilas olisi nuori (kuvio 1). Lapsipotilas lähetetään lastenkardiologin konsultaatioon, vaikka löydökset olisivatkin vähäiset, ja myös aikuisista on syytä herkästi konsultoida kardiologia. Lisätutkimukset tehdään kardiologin arvion mukaan. Sydämen supistuvuutta arvioidaan kaikukuvauksella. Rasituskoetta voidaan myös tarvita, ja hengitys- ja verenkiertoelimistön toimintakyky voidaan arvioida spiroergometrialla.

### Sydänhaittojen ehkäisy ja hoito

Syövän hoitoja on kehitetty sydän- ja verenkiertoelimistön kannalta turvallisemmiksi hoidon tehon kärsimättä, ja sädehoitotekniikoiden kehitys on vähentänyt terveen kudoksen haittavaikutuksia. Liposomaalisen doksorubiisiin ja suonensisäistä rautaa kelatoivan deksratsoksaanin on pienissä aineistoissa todettu vähentävän antrasykliinien sydänhaittavaikutuksia. Niiden käyttö on kuitenkin vähäistä, eikä pitkäaikaisvaikutuksia syövän hoitotuloksiin täysin tunnetta (17).

TAULUKKO 1.

#### Lapsuusiän syövän hoitoihin liittyvä kardiomyopatian ja sydämen vajaatoiminnan riskiryhmäluokitus ja seurantatiheys kumulatiivisen antrasykliini- ja rintakehän sädeannoksen mukaan (kansainvälisen työryhmän suositus) (16).

Riskiryhmä	Antrasykliiniannos, mg/m <sup>2</sup>	Rintakehän sädeannos, Gy	Antrasykliini + rintakehän sädeannos	Seurantatiheys (sydämen kaikukuvaus)
Suuri riski	≥ 250	≥ 35	≥ 100 mg/m <sup>2</sup> + ≥ 15 Gy	Aloitus 2 vuoden kuluessa sydäntoksisten hoitojen päättymisestä, jatkoseuranta vähintään 5 vuoden välein (vahva suositus)
Keskisuuri riski	100–249	15–34	-	Yllä mainittu sydänseuranta voi olla perusteltua (kohtalainen suositus)
Pieni riski	< 100	-	-	Yllä mainittu sydänseuranta voi olla perusteltua (kohtalainen suositus)

- 34 Holmqvist A, Olsen J, Andersen K ym. Adult life after childhood cancer in scandinavia: Diabetes mellitus following treatment for cancer in childhood. Eur J Cancer 2014;50:1169-75.
- 35 Christiansen J, Massey R, Dalen H ym. Utility of global longitudinal strain by echocardiography to detect left ventricular dysfunction in long-term adult survivors of childhood lymphoma and acute lymphoblastic leukemia. Am J Cardiol 2016;118:446-52.
- 36 Armstrong G, Oeffinger K, Chen Y ym. Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer. J Clin Oncol 2013;31:3673-80.
- 37 Vatanen A, Ojala TH, Sarkola T ym. Left ventricular mass and ambulatory blood pressure are increased in long-term survivors of childhood cancer after autologous SCT. Bone Marrow Transplant 2016;51:853-5.
- 38 Braam K, van der Torre P, Takken T, Veening M, van Dulmen-den Broeder E, Kaspers GJL. Physical exercise training interventions for children and young adults during and after treatment for childhood cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2016;3:CD008796.
- 39 Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim ja Käypä hoito -johtoryhmän asettama työryhmä. Liikunta. Käypä hoito -suositus 13.1.2016. www.kaypahoito.fi
- 40 Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G ym. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. Circulation 2015;131:1981-8.
- 41 Levitt G, Anazodo A, Burch M, Bunch K. Cardiac or cardiopulmonary transplantation in childhood cancer survivors: An increasing need? Eur J Cancer 2009;45:3027-34.
- 42 Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE ym. Long-term enalapril therapy for left ventricular dysfunction in doxorubicin-treated survivors of childhood cancer. J Clin Oncol 2002;20:4517-22.
- 43 Silber J, Cnaan A, Clark B ym. Enalapril to prevent cardiac function decline in long-term survivors of pediatric cancer exposed to anthracyclines. J Clin Oncol 2004;22:820-8.
- 44 Kirk R, Dipchand A, Rosenthal D ym. The International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the management of pediatric heart failure: Executive summary. [corrected]. J Heart Lung Transplant 2014;33:888-909.

Verenpainetauti, dyslipidemia, insuliiniresistenssi ja ylipaino lisäävät antrasykliinien ja rintakehän sädehoidon aiheuttamaa sydämen vajaatoiminnan ja sepelvaltimotaudin riskiä (17,36). Verenpaineen, paastoverensokerin ja rasva-arvojen mittausta ja tarvittavat interventiot kuuluvat syövän hoitojen jälkeiseen seurantaan myös aikuisiässä (16,17). Suuren riskin potilaille (ml. kantasolusiirto, munuaisten sädehoito) tulee harkita verenpaineen vuorokausirekisteröintiä (17,37).

Varhaisen metabolisiin riskitekijöihin puuttumisen vaikutuksista lapsena syövän sairastaneiden myöhempään sydän- ja verisuonisairastuvuuteen ei ole tutkimustietoa. Kuitenkin myös tässä potilasryhmässä liikuntainterventiolla on saatu positiivisia vaikutuksia sekä kuntoon että insuliiniresistenssiin ja verisuonten endoteelin toimintaan, vaikka painoindeksi ei muuttuisi (26,38).

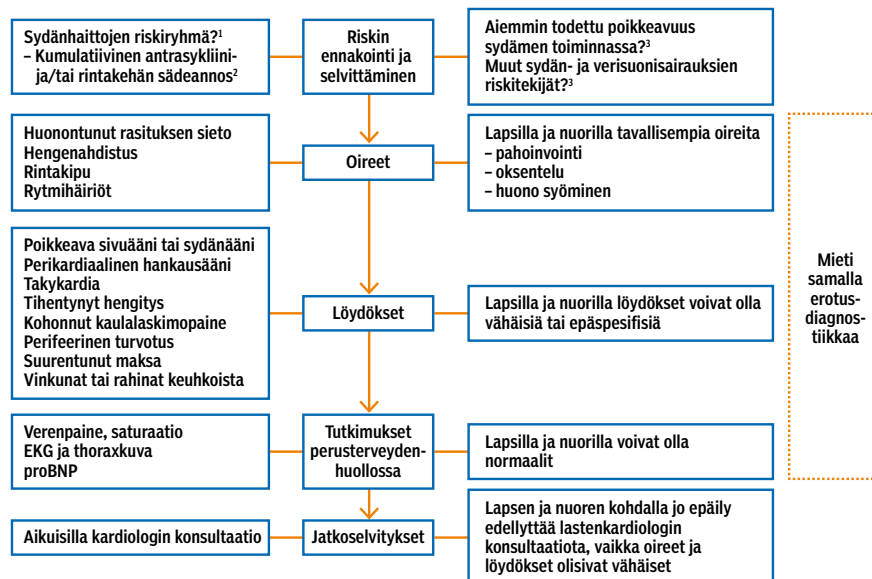
Mikäli sydämen toiminta on normaalia, liikuntaa pidetään syövän hoitojen jälkeen suosi-

teltavana ja turvallisena. Käypä hoito -suosituksen (39) mukaiset väestön terveysliikunnan tavoitteet ovat sopivia. Jos sydämen toiminnassa on havaittu poikkeavuutta, suositellaan kardiologin konsultaatiota turvallisen liikunnan rajojen määrittämiseksi. Voimakasta ponnistelua vaativia lajeja aloitettaessa kardiologin konsultaatiota tulee harkita ainakin suuren riskin potilaille (16).

Antrasykliinien aiheuttama sydämen vajaatoiminta oli aiemmin huonoennusteinen (12), mutta vaste lääkehoitoon on parantunut uusien vajaatoimintalääkkeiden ja varhaisemman diagnoosoinnin ansiosta (40). Silti antrasykliinikardiomyopatia voi yhä johtaa sydämensiirtoon ja kuolemaan (41). Antrasykliinien aiheuttaman sydänvaurion hoidosta lapsilla on vain vähän tutkimusnäyttöä, ja hoito perustuu aikuisista syöpäpotilaista ja muista sydänpotilaista tehtyihin tutkimuksiin. Vuosia lapsuusiän syöpään annetun antrasykliinihoidon jälkeen aloitettu enalapriililääkitys paransi vasemman kammion toimintaa

KUVIO 1.

**Toimintalinjat tilanteessa, jossa perusterveydenhuollossa herää epäily lapsuusiässä syövän hoidot saaneen potilaan sydänperäisestä oireesta.**



<sup>1</sup>Taulukko 1

<sup>2</sup>Hoitoyhteenvedo, tarvittaessa yhteys oman yliopistosairaalan jälkiseurantapoliklinikalle

<sup>3</sup>Lisää riskiä

**SIDONNAISUUDET**

Liisa Järvelä: Kokous- ja kongressikulut (Baxter, Octapharma).  
Kaisa Ylänen: Ei sidonnaisuuksia.

**TAULUKKO 2.**

**Kliiniset tiedot TAYS:n ja TYKS:n lastenklinikoissa 2005–15 todetuista syövän hoitoihin liittyvistä kardiomyopatia- ja vasemman kammion vajaatoimintapotilaista (n = 20).**

Muuttuja	Potilaita
Sukupuoli M/N	9/11
Syöpädiagnoosi	
leukemia	10
kiinteä kasvain	10
Sydämen alueen sädehoito <sup>1</sup>	2
Allogeeninen kantasolusiirto <sup>1</sup>	2
	Mediaani (vaihteluväli)
Ikä syövän diagnosointivaiheessa, v	4,0 (0,7–15,8)
Aika syöpädiagnoosista sydämdiagnosiin, v	3,1 (0,2–13,2)
Vasemman kammion supistuvuusosuus (fractional shortening) <sup>2</sup> sydämdiagnosiin aikaan, %	25 (20–27) <sup>3</sup>
Kumulatiivinen antrasykliiniannos <sup>1,4</sup> , mg/m <sup>2</sup>	255 (80–510)

<sup>1</sup> Ennen sydämdiagnoosia saadut hoidot

<sup>2</sup> Lapsilla normaaliarvot  $\geq 28$  %

<sup>3</sup> 19/20 oireettomia

<sup>4</sup> Dokсорubisiini-ekvivalenttina laskettuna (kertoimet dokсорubisiini 1, daunorubisiini 0,8, epirubisiini 0,67, idarubisiini 5, mitoksantroni 4)

lyhytaikaisesti sekä oireisessa että oireettomassa kardiomyopatiassa, mutta ei vaikuttanut ennusteeseen (42,43). Aikuisten syöpäpotilaiden tulokset ovat parempia, kun vajaatoimintalääkitys aloitetaan varhain (40). Sekä oireiseen että oireetomaan vajaatoimintaan suositellaan ACE:n estäjää, beetasalpaajaa tai niiden yhdistelmää (16,17,23,44).

**Omat potilaat**

Selvitimme sairauskertomustiedoista Tampereen ja Turun yliopistollisten sairaaloiden lastenlinikoissa vuosina 2005–15 tehdyt lasten syövän hoitoihin liittyneet kardiomyopatia- ja vasemman kammion vajaatoimintadiagnoosit. Tarkastelujakson aikana todettiin syöpä yhteensä 682 lapsella.

Syöpädiagnoosin jälkeinen vasemman kammion vajaatoiminta todettiin 20 lapsella (tauluk-

ko 2). Näistä 9 todettiin vuoden kuluessa ant-rasykliinihoidosta (varhainen), 9 yli vuoden kulluttua antrasykliinihoidon loppumisesta (myöhäinen) ja 2 vuosien jälkeen ilmaantuneen relapsin tai toisen syövän aikana. Vajaatoimintapotilaista 11 kuului hoitojensa sydäntoksisuuden perusteella suuren riskin, 8 keskiuuren riskin ja 1 pienen riskin ryhmään.

Kaikki myöhäiset vajaatoiminnat todettiin oireettomina rutiiniseurannassa, ja varhaisistakin vain yksi oli oireinen. Kaikille potilaille aloitettiin sydänlääkitys.

**Lopuksi**

Vaikka antrasykliinien ja sädehoidon käyttöä on vähennetty, ne ovat edelleen keskeinen osa hoitoa monissa lasten ja nuorten syövässä ja kardiomyopatiaa esiintyy myös nykyisin käytettävien antrasykliiniannosten jälkeen. Myöhäisseurantapoliklinikat ovat jatkossa tärkeässä roolissa sydänhaittojen varhaisessa havaitsemisessa, mutta sydänhaittojen mahdollisuus on tärkeää muistaa myös perusterveydenhuollossa.

Lapsena syöpään sairastuneiden on hyvä olla tietoisia lisääntyneestä sydän- ja verisuonisairauksien riskistään, jotta he tarvittaessa hakeutuvat nopeasti tutkimuksiin ja kardiomyopatian hoito päästään aloittamaan varhain. Tietoisuus riskistä kannustaa myös vaikuttamaan tavanomaisiin riskitekijöihin omilla valinnoilla. Terveystieteiden henkilöstön kannattaa aktiivisesti ohjata ja tukea lapsena syövän hoidot saaneita edistämään omaa sydänterveyttään liikunnallisella elämäntavalla, terveellisellä ravinnolla, tupakoimattomuudella ja normaalipainoon pyrkimisellä. Näiden potilaiden hypertension, dyslipidemian ja tyypin 2 diabeteksen lääkelyä ei pidä viivästyttää, jos elämäntapamuutokset eivät näytä yksin riittävän. ●

*Kiitokset Tampereen yliopistollisen sairaalan tukisäätiölle tiedonhakupointiaan saadusta apurahasta.*

**English summary** | [www.laakarilehti.fi](http://www.laakarilehti.fi) | in english

Survivors of childhood and adolescent cancer need lifelong surveillance of cardiovascular health



LIISA JÄRVELÄ AND  
KAISA YLÄNEN

LIISA JÄRVELÄ  
M.D., Ph.D., Resident in  
Paediatrics  
Department of Paediatrics and  
Adolescent Medicine, Turku  
University Hospital  
E-mail: liisa.jarvela@utu.fi

# Survivors of childhood and adolescent cancer need lifelong surveillance of cardiovascular health

In Finland, around 240 children and adolescents aged < 20 years are diagnosed with cancer annually. Over 80% of them are cured and thus treatment-related late effects should be minimized. Anthracyclines and chest radiotherapy have mainly dose-dependent cardiotoxic effects that may become symptomatic years or even decades after therapy. Cancer treatment protocols have been modified to be safer for the heart but there are still a number of adult survivors who were exposed to high anthracycline or radiation doses during childhood. The incidence of many modifiable cardiovascular risk factors is increased after childhood cancer, further increasing the risk for cardiovascular morbidity and mortality.

A recent international guideline recommends lifelong cardiomyopathy surveillance with echocardiography for childhood cancer survivors exposed to high cumulative anthracycline ( $\geq 250$  mg/m<sup>2</sup>) or chest radiotherapy doses ( $\geq 35$  Gray), or their combined effect (anthracycline  $\geq 100$  mg/m<sup>2</sup> and chest radiotherapy  $\geq 15$  Gray). The aim of the screening is to find cardiomyopathy at an asymptomatic stage and prevent its progression with medication. Screening for modifiable cardiovascular risk factors and necessary interventions should also be performed.

University hospitals in Finland have recently begun to organize follow-up clinics to coordinate the screening, diagnostics and therapy of the adult onset late effects of childhood cancer. Close collaboration with primary health care is needed to identify the survivors with cardiac late effects.

Childhood cancer survivors and their healthcare providers should be aware of the risk of cardiomyopathy and other cardiovascular disease. The awareness diminishes diagnostic delay and enables early treatment of cardiomyopathy. All childhood cancer survivors should be advised on a heart-healthy lifestyle. Regular exercise is recommended for all childhood cancer survivors with normal cardiac function.