

Samuli Salminen, Juho Salo, Laura Tuomikoski ja Sari Jäämaa

## Sädehoidon jälkeinen syöpä

Sädehoitoa käytetään useiden eri syöpätyyppien parantavana hoitona joko ainoana hoitomuotona tai yhdistelmänä esimerkiksi leikkaushoidon, solunsalpaajahoidon tai hormonaalisen hoidon kanssa. Vaikka sädehoitotekniikat ovat jatkuvasti kehittyneet, hoidon jälkeen potilaalla on suurentunut riski saada toinen, sekundaarinen syöpä. Riskin suuruuteen vaikuttavat sädehoidon toteutustapa, hoitokohde, potilaan saama sädehoitoannos ja sen jakauma lähellä oleviin kudoksiin sekä potilaskohtaiset tekijät kuten tupakointi, elinajan odote, mahdollinen perinnöllinen alttius ja elintapatekijät. Nuorilla potilailla sekundaarisyyövän kehittymiselle on enemmän aikaa, ja siksi heidän riskinsä on suurempi. Mikäli potilaalla on huolestuttavia oireita aiemmin sädehoidetuilla alueilla, on syytä muistaa sekundaarisyyövän mahdollisuus tarvittavien jatkoselvittelyiden ohjelmoimiseksi.

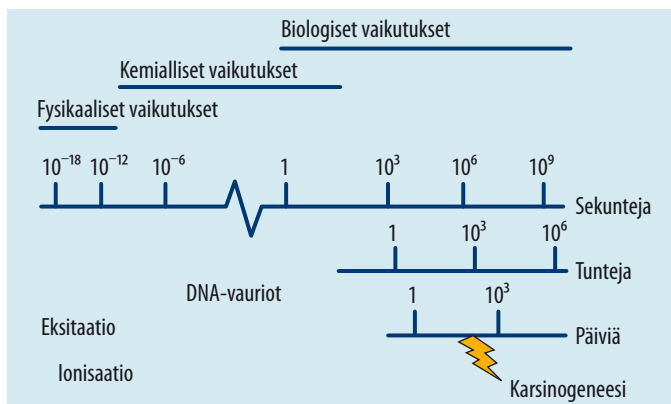
**A**rviolta noin puolet kaikista syöpäpotilaista saa sädehoitoa jossain sairautensa vaiheessa (1). Sädehoitoa käytetään muun muassa rintasyövän, keuhkosityövän, eturauhassyövän, gynekologisten syöpien, pään ja kaulan alueen syöpien, imusolmukesyövän, virtsarakkosyyövän ja ruuansulatuskanavan syöpien parantavassa hoidossa. Syöpäsairauksien ilmaantuvuuden lisääntyminen, sädehoidon keskeinen osa ja potilaiden parantunut ennuste korostavat sädehoidon pitkäaikaishaittojen, erityisesti sädehoidon jälkeen todetun uuden syövän merkitystä. Tässä katsauksessa käymme läpi sädehoidon jälkeisten kiinteiden kasvainten riskiä ja esimerkinomaisesti myös sekundaarisarkooman hoitopolkua. Hyvänlaatuisten tautien sädehoidossa sekundaarisyyöpäriskiä tulee punnita vielä tarkemmin.

### Miksi sädehoito lisää uuden syövän riskiä?

Sädehoidon teho sekä sen sekundaarisyyöpäriskiä suurentava vaikutus perustuvat sädehoidon kykyyn vaurioittaa solun normaaleja rakenteita ja erityisesti perimäainesta. Etenkin nopeasti jakautuvat solut ovat herkkiä näille vaikutuksille. Sädehoidon ja yleisemmin säteilyaltistuksen

seurausten aikajänne ulottuu sekunnin murto-osista aina vuosikymmeniin (KUVA 1).

Sairauksien hoidossa yleisimmin käytetty ionisoivan säteilyn muoto ovat lineaarikiilhdytimien tuottamat fotonit, joilla on kyky irrottaa elektroneja solujen molekyyleistä (ionisaatio) ja nostaa elektroneja korkeammille energiatasoille (eksitaatio). Tätä seuraavat kemialliset tapahtumat johtavat molekyyli- ja soluvaurioihin erityisesti DNA:ssa, mihin sädehoidon terapeuttinen vaikutus perustuu. On arvioitu, että ulkoisen sädehoidon noin 1 800–2 000 mSv:n annos johtaa noin 72–80:een DNA:n kaksoisäikeen katkokseen jokaisessa sädehoitoa saaneessa solussa eli noin 100 000 kertaa suurempaan määrään kuin yksittäisen keuhkokuvan aiheuttamat muutokset. Mammografiaan verrattuna ulkoinen sädehoito aiheuttaa 5 000-kertaisen määrän soluvaurioita ja vartalon tietokonetomografiaan verrattuna yli 200-kertaisen määrän (2). Solunsisäiset vaurionkorjausreitit kykenevät tunnistamaan ja korjaamaan valtaosan näistä vaurioista, mutta pienessä osassa korjaaminen ei onnistu odotetusti ja syövän syntyy johtavia mutaatioita kertyy soluun. Sädehoidon varhaiset haittavaikutukset havaitaan jo muutama päivän kuluttua sädehoidosta, mutta sädehoidon aiheuttamat syövät (karsinogeneesi)



**KUVA 1.** Säteilyaltistuksen seurausten aikajänne. Säteihoidon aiheuttama karsinogeneesi on todettavissa vasta useiden vuosien tai vuosikymmenten kuluttua.

voivat olla todettavissa vasta vuosikymmenten kuluttua (3).

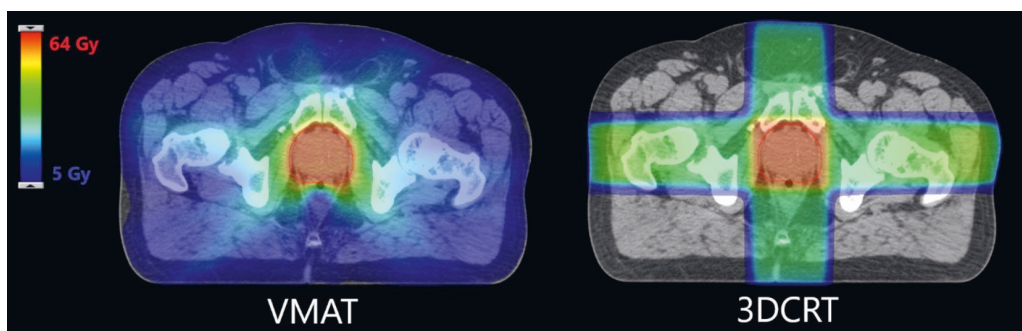
Säteihoidon jälkeinen syöpä voi kehittyä sekä pienen että suuren säteilyannoksen alueelle. Esimerkiksi sekundaariset sarkoomat syntyvät tyypillisesti suuren säteilyannoksen alueelle, kun taas karsinoomat voivat saada alkunsa hyvinkin pienen annoksen alueella (4,5). Pieniannoksisen ionisoivan säteilyn aiheuttama lisääntynyt syöpäriski on tunnettu pitkään, mikä perustuu erityisesti Hiroshiman ja Nagasakin ydinpommituksista selviytyneiden seurantatutkimuksiin (6). Käytettäessä pieniä, enintään muutaman Gy:n suuruisia säteilyannoksia annoksen ja syöpäriskin suhde eli annosvaste näyttäisi olevan lineaarinen. Äkillisen kehon altistuksen (ydinpommitus) yhteydessä säteilybiologiset lähtökohdat ovat erilaiset kuin säteihoidossa ja myös elimistön korjausprosessit vaillinaiset.

Suunnitellun säteihoidon annos on paikallisesti suuri, kohdentuu vain rajattuun kehonosaan ja säteilyannos useimmiten jaksotetaan eli fraktioidaan useaan pienempään päiväänokseen. Suurien, terapeutisten säteilyannosten vaikutusta syöpäriskiin ei edelleenkaan täysin tunneta. Lineaarisen annosvasteen ohella on esitetty, että suuria annoksia käytettäessä syöpäriski alkaisi tietyn annosrajan jälkeen tasaantua tai jopa pienentyä, kun solukuoleman, solujen lisääntymisen ja säteihoidon fraktioidinnin yhteisvaikutus otetaan huomioon (5,7).

## Säteihoidon tekniikat ja niiden kehittyminen

Ylivertaisesti suurin osa säteihoidosta toteutetaan lineaarikiirihdyttimillä. Säteihoitolaitteiden ja säteihoidossa käytettävien kuvantamislaitteiden tekninen kehitys on mahdollistanut säteilyn entistä tarkemman kohdistamisen sekä säteilyjakauman muokkaamisen kohteen anatomian perusteella. Esimerkiksi intensiteettimodulaatio (IMRT) ja kaarihoidolla (VMAT) voidaan tuottaa hyvin hoitokohteen anatomiaa mukailevia sädehoitosuunnitelmia vanhempaan kolmiulotteiseen konformaaliseen (3DCRT) sädehoitoon verrattuna.

**KUVASSA 2** on vertailtu 3DCRT-tekniikalla ja VMAT-tekniikalla toteutettuja eturauhassyövän sädehoitosuunnitelmien annosjakautumia. VMAT mahdollistaa tarkemmin eturauhasen anatomiaa mukailevan suuren sädeannoksen alueen pienemmän sädeannoksen alueen laajenemisen kustannuksella. Sekundaarisyyöpäriskiä mallintavien tutkimusten perusteella tämä laajempi pienemmän sädeannoksen alue voi kuitenkin lisätä säteihoidon jälkeisen syövän riskiä. Esimerkiksi rintasyövän monikenttä-IMRT- ja VMAT-tekniikoilla toteutettuun sädehoitoon on arvioitu liittyvän merkittävästi suurempi säteihoidon jälkeisen syövän riski 3DCRT-tekniikkaan verrattuna (8). Toisaalta on myös todettu, että huolellisesti valitulla annossuunnittelustrategialla rinnan VMAT-hoidossa tätä riskiä voidaan pienentää jopa lähes 3DCRT-tekniikan tasolle (9).



**KUVA 2.** Kaarihoitotekniikalla (VMAT) ja kolmiulotteisella konformaalisella tekniikalla (3DCRT) toteutetut eturauhassyövän sädehoitosuunnitelmat. Selkeyden vuoksi kuvassa on esitetty annokset, joiden suuruus on vähintään 5 Gy. VMAT-tekniikassa suuren sädeannoksen alue mukailee paremmin eturauhasen anatomiaa, mutta pienen sädeannoksen alue suurenee.

Protonihoidolla voidaan saavuttaa huomattavasti pienempiä terve kudosaannoksia fotonihoidon verrattuna, ja erityisesti lapsipotilaiden osalta protonihoidon rooli on merkittävä (10). Suomessa protonihoidoa ei ole saatavilla, ja ulkomaille ohjataan vain pieni osa potilaista. Suuressa, yli 450 000 potilasta käsittäneessä rekisteritutkimuksessa todettiin merkittävästi pienempi sekundaarisyöpäriski protonihoidon jälkeen verrattuna fotoneilla toteutettuihin IMRT:hen tai 3DCRT:hen (11). Tässä tutkimuksessa verrattiin myös IMRT:tä 3DCRT:hen, eikä eroa sekundaarisyöpäriskissä näiden kahden menetelmän välillä havaittu.

## Sädehoidon jälkeisen syöpäriskin arviointi

Sädehoidon jälkeiseen uuden syövän riskiin vaikuttaa useampi tekijä. Osa liittyy sädehoidon toteutustapaan, esimerkiksi käytetyn säteilyn tyyppiin, sädehoitoa saavien kudosten ja elinten luonteeseen sekä säteilyn annokseen ja jakaantumistilavuuteen. Osa taas on potilaskohtaisia, kuten potilaan ikä sädehoitohetkellä, mahdollinen perinnöllinen syöpäalttius ja elintapatekijät. Nuoremmilla potilailla sekundaarisyövän kehittymiselle on enemmän aikaa kuin vanhemmilla.

Sädehoidon aiheuttamaa tilastollista uuden syövän riskin lisääntymistä on pyritty arvioimaan eri tavoin. Väestöpohjaisissa tutkimuksissa verrataan sädehoitoa saaneissa potilasjoukossa todettujen uusien syöpätapausten määrää väes-

tön syöpäilmaantuvuuden perusteella odotettavissa olevaan syöpätapausten määrään (vakioitu ilmaantuvuussuhde, standardized incidence ratio, SIR). Luotettavia arvioita saadaan myös suurista potilaskohorttitutkimuksista, joissa verrataan uuden syövän riskiä sädehoidon saaneiden ja esimerkiksi leikkauksella hoidettujen potilaiden välillä. Suhteellista riskiä arvioidaan riskitehtyysien suhteella (hazard ratio, HR), riskisuhteella (relative risk, RR) ja ilmaantumistiheyksien suhteella (incidence rate ratio, IRR).

Tutkittavassa potilaskohortissa primaarisyövän tulisi olla yleinen ja sen paranemisennusteen hyvä. Lisäksi primaarisyövän paranemistodennäköisyyden tulisi olla vastaavan kaltainen verrattavia hoitomuotoja käytettäessä, eikä potilaiden valikoituminen eri hoitomuotoihin saisi olla yhteydessä syöpäriskin vaikuttaviin tekijöihin. Koska sädehoidon jälkeinen sekundaarisyöpä kehittyy usein hitaasti vuosien ja jopa vuosikymmenien kuluttua, tulisi primaarisyövästä parantuneiden potilaiden elinajan odotteen olla riittävän pitkä.

Vaikka tällaiset laajat vertailevat potilaskohortti- tai väestöpohjaiset tutkimukset antavat suhteellisen luotettavan kuvan sädehoidon aiheuttamasta lisäriskistä, niiden keruu on hidasta ja ne kertovat hoidon pitkäaikaishaitoista vasta usean vuosikymmenen kuluttua. Tämän vuoksi uusien sädehoitotekniikoiden vaikutusta syöpäriskin on pyritty arvioimaan potilaan ikään, sädehoitoannokseen ja sen jakaumaan sekä eri kudosten sädeherkkyyteen liittyvin laske-  
(8,12).

**TAULUKKO 1.** Esimerkkejä parantavalla tavoitteella sädehoidettujen gynekologisten syöpien ja virtsarakkosyövän eri sekundaarisyöpien suhteellisesta riskistä.

| Sädehoidettu primaari-syöpä    | Sekundaarisyöpä               | Sekundaarisyövän riski (95 %:n luottamusväli) | Tutkimuksen populaatio ja potilasmäärä                                              | Viite |
|--------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Kohdunkaulasyöpä               | Lantion alueen toinen syöpä   | IRR 1,72 (1,59–1,86)                          | SEER-tietokanta, 88 419 potilasta                                                   | (31)  |
|                                | Kaikki syöpätyypit            | SIR 1,34 (1,31–1,38)                          | Tanskan, Suomen, Norjan, Ruotsin ja Yhdysvaltain syöpärekisterit, 104 760 potilasta | (32)  |
|                                | Suuren sädeannoksen alue      | SIR 1,59 (1,54–1,66)                          |                                                                                     |       |
|                                | Pienen sädeannoksen alue      | SIR 1,21 (1,16–1,26)                          |                                                                                     |       |
|                                | Virtsarakko                   | SIR 3,51 (3,22–3,83)                          |                                                                                     |       |
|                                | Pehmytkudokset                | SIR 2,84 (2,16–3,67)                          |                                                                                     |       |
| Kohdunkaulasyöpä, brakyterapia | Kaikki syöpätyypit            | RR 1,2 (1,1–1,4)                              | Japani, 2 167 potilasta                                                             | (33)  |
|                                |                               | Tupakoivat: RR 1,6 (1,0–2,4)                  |                                                                                     |       |
|                                |                               | Tupakoimattomat: RR 1,4 (1,1–1,7)             |                                                                                     |       |
| Kohtusyöpä                     | Lantion alueen toinen syöpä   | IRR 1,15 (1,08–1,21)                          | SEER-tietokanta, 249 345 potilasta                                                  | (31)  |
| Virtsarakkosyöpä               | Mikä tahansa sekundaari-syöpä | IRR 1,05 (1,00–1,10)                          | SEER-tietokanta, 314 293 potilasta                                                  | (31)  |

IRR = ilmaantuvuustiheyksien suhde (incidence rate ratio); RR = riskisuhde (relative risk); SIR = vakioitu ilmaantuvuussuhde (standardized incidence ratio); SEER = Surveillance, Epidemiology, and End Results program (National Cancer Institute, NIH)

Vaikka potilaalla todettaisiin aiemman sädehoidon jälkeen uusi syöpä, kyseessä ei aina ole sädehoidosta johtuva syöpä. Sädehoidon jälkeen potilaalla ilmeneviä uusia oireita saatetaan tutkia herkemmin kuin väestössä keskimäärin, jolloin uusi syöpä löytyy aiemmin. Toisaalta sädehoitoon saatetaan ohjata potilaita, jotka eivät ole leikkauksekelpoisia syistä, jotka osaltaan lisäävät syöpäriskiä. Muutaman vuoden kuluessa sädehoidosta todetun uuden syövän taustalla saattaa olla perinnöllisiä tai ympäristöstä johtuvia seikkoja, jotka ovat myötävaikuttaneet myös primaarisyövän syntyyn.

Käytännössä sädehoidon jälkeisen sekundaarisyövän syntyyn vaikuttaa aina useampi tekijä. Harvinaisia perinnöllisiä syöpäalttuisuusyhtymiä kuten Li–Fraumenin oireyhtymää lukuun ottamatta mitään yksittäistä riskitekijää ei pidetä niin merkittävänä, että se katsottaisiin sädehoidon vasta-aiheeksi. Li–Fraumeni-potilaiden osalta on todettu, että noin 30 %:lla sädehoitoa saaneista todetaan sädehoitokentässä uusi syöpä keskimäärin kymmenen vuoden (hajonta 2–26 vuotta) kuluessa sädehoidosta (13). Tämän vuoksi eurooppalaisessa ERN GENTURIS-hoitosuosituksessa kehoitetaan välttämään näiden potilaiden sädehoitoa ja sen sijaan ensisijai-

sina hoitomuotoina pidetään leikkaushoitoa tai muita ei-genotoksisia, ablatiivisia toimenpiteitä (14). Perinnöllisen rintasyöpäalttiuden aiheuttavien BRCA-geenien ituramutaatioiden osalta American Society of Radiation Oncologyn (ASTRO) suosituksen mukaan ei ole näyttöä siitä, että toisen rinnan syövän riski olisi merkittävästi lisääntynyt, joten myös näille potilaille voidaan antaa sädehoitoa (15).

## Yleisimmät sekundaarisyövät sädehoidon jälkeen

Määrällisesti eniten sädehoitoa annetaan rinta- ja eturauhassyövän vuoksi, ja näiden syöpien sädehoidon aiheuttamaa sekundaarisyövän riskiä on raportoitu kattavasti. Tutkimuksia tavallisimpien syöpien sädehoidon jälkeisestä sekundaarisyövän riskistä on koottu **TAULUKKOIHIN 1** ja **2**. Pääosin potilaiden riski sairastua johonkin sekundaarisyöpään enintään kaksinkertaistuu, mitä voitaneen vielä pitää kohtuullisena.

**Rintasyöpä ja intraduktaalinen rintasyöpä (DCIS).** Sädehoitoa on käytetty rintasyövän ja DCIS:n liittämissä hoitoon säästävään leikkaukseen yhdistettynä jo useamman vuosi-

**TAULUKKO 2.** Esimerkkejä parantavalla tavoitteella sädehoidettujen rinta- ja eturauhassyöpien eri sekundaarisyyöpien suhteellisesta riskistä.

| Sädehoidettu primaarisyyöpä | Sekundaarisyyöpä                                          | Sekundaarisyyövän riski (95 %:n luottamusväli)                                                          | Tutkimuksen populaatio ja potilasmäärä | Viite |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------|
| Rintasyöpä                  | Muut syöpätyypit kuin rintasyöpä                          | SIR 1,22 (1,17–1,27)                                                                                    | Alankomaat, 58 068 potilasta           | (30)  |
|                             | Pehmytkudossarkooma                                       | SIR 1,94 (1,37–2,66)                                                                                    |                                        |       |
|                             | Melanooma                                                 | SIR 1,69 (1,44–1,97)                                                                                    |                                        |       |
|                             | Ruokatorvisyöpä                                           | SIR 1,62 (1,26–2,06)                                                                                    |                                        |       |
|                             | Kaikki syöpätyypit                                        | aHR 1,11 (1,01–1,21)                                                                                    | SEER-tietokanta, 13 047 potilasta      | (16)  |
|                             | Toisen rinnan syöpä                                       | aHR 1,27 (1,11–1,45), sädehoidon saaneet vs sädehoitamattomat                                           |                                        |       |
|                             | Keuhkosityöpä                                             | aHR 1,22 (1,05–1,57)                                                                                    |                                        |       |
|                             | Virtsateiden syöpä                                        | aHR 1,70 (1,14–2,54)                                                                                    |                                        |       |
|                             | Ei-keratinosyyttinen ihosyöpä                             | SIR 1,57 (1,45–1,70)                                                                                    | SEER-tietokanta, 875 880 potilasta     | (18)  |
|                             | Melanooma                                                 | SIR 1,37 (1,25–1,49)                                                                                    |                                        |       |
|                             | Hemangiosarkooma                                          | SIR 27,11 (21,6–33,61)                                                                                  |                                        |       |
| Eturauhas-syöpä             | Virtsarakkosityöpä                                        |                                                                                                         | SEER-tietokanta, 243 082 potilasta     | (23)  |
|                             | - Ulkoinen sädehoito                                      | RR 1,88, SIR 1,42 (1,34–1,50)                                                                           |                                        |       |
|                             | - Brakyterapia                                            | RR verrattuna prostatektomiaan<br>RR 1,52, SIR 1,10 (0,92–1,31)<br>SIR Yhdysvaltain väestöön verrattuna |                                        |       |
|                             | - Yhdistelmäsädehoito (brakyterapia + ulkoinen sädehoito) | RR 1,85, SIR 1,39 (1,19–1,64)                                                                           |                                        |       |
|                             | Peräsuolisyöpä                                            |                                                                                                         |                                        |       |
|                             | - Ulkoinen sädehoito                                      | RR 1,26, SIR 0,99 (0,90–1,10)                                                                           |                                        |       |
|                             | - Brakyterapia                                            | RR 1,08, SIR 0,68 (0,49–0,93)                                                                           |                                        |       |
|                             | - Yhdistelmäsädehoito (brakyterapia + ulkoinen sädehoito) | RR 1,21, SIR 0,86 (0,65–1,14)                                                                           |                                        |       |
|                             | Lantion alueen toinen syöpä                               | IRR 1,42 (1,39–1,45)                                                                                    | SEER-tietokanta, 1 187 745 potilasta   | (31)  |

aHR = korjattu riskitehyyksien suhde (adjusted hazard ratio); IRR = ilmaantuvuustiheyksien suhde (incidence rate ratio); RR = riskisuhde (relative risk); SIR = vakioitu ilmaantuvuussuhde (standardized incidence ratio); SEER = Surveillance, Epidemiology, and End Results program (National Cancer Institute, NIH)

kymmenen ajan. Rinnan sädehoidossa sekundaarisyyövän kannalta tärkeimpiin riskielimiin kuuluvat rintakehän elimet kuten toinen rinta, keuhkot, ruokatorvi, kylkiluut, iho ja pehmytkudokset. Kumulatiivinen uuden syövän riski rintasyövän sädehoidon jälkeen suurenee lähes lineaarisena useamman vuosikymmenen ajan, kunnes se noin 20–30 vuoden kuluttua alkaa tasaantua (16).

Epidemiologisten tutkimusten pohjalta on arvioitu, että absoluuttinen keuhkosityövän riski nykytekniikoin toteutetun rintasyövän sädehoidon jälkeen on tupakoivilla naisilla noin 4 % ja tupakoimattomilla naisilla noin 0,3 % (17). Myös rintakehän ihon pahanlaatuisten kasvain-

ten kuten melanooman ja etenkin angiosarkooman riski on suurempi sädehoitoa saaneilla (18). On arvioitu, että angiosarkoomariski olisi 0,05 % kymmenen ja 0,5 % 30 vuoden kuluttua rintasyövän resektiosta ja sädehoidosta, eli kuitenkin varsin pieni (19).

**Eturauhassyöpä.** Eturauhasen sädehoidossa tärkeimpiin riskielimiin kuuluvat etenkin virtsarakko ja peräsuoli. Sädehoidon aiheuttama uuden syövän lisäriski vaikuttaa pieneltä: arviolta noin yksi potilas 220–290 hoidettua potilasta kohden sairastuu. Riski näyttää ajan myötä lisääntyvän siten, että yli kymmenen vuoden kuluttua hoidosta se on noin yksi potilas 70:tä hoidettua kohden (20,21). Erityisesti virtsa-

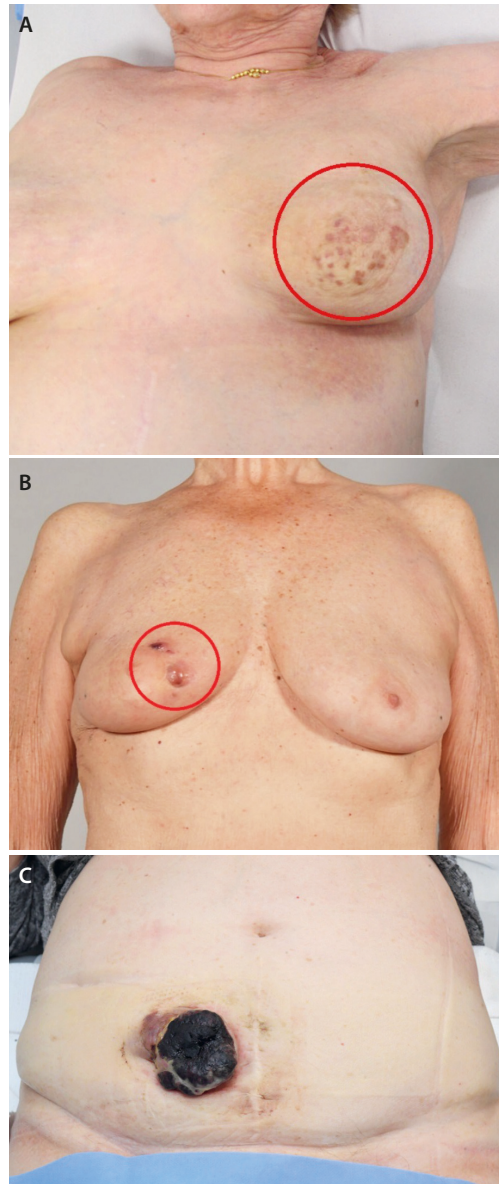
elinten syövän riski on suurentunut sädehoitoa saaneilla leikkaushoitoon verrattuna, vaikkakin potilasryhmäkohtaiset erot voivat selittää osan suuremmasta riskistä (22). Ulkoiseen sädehoitoon näyttäisi liittyvän suurempi peräsuoli- ja virtsarakkosyövän riski leikkaushoitoon verrattuna (23). Lopullisia päätelmiä uudempien sädehoitotekniikoiden vaikutuksesta sekundaarisyövän riskiin ei kuitenkaan ole vielä voitu tehdä (21).

**Imusolmukesyöpiä** todetaan kaikenikäisillä ja kaikissa kehon osissa, joten niiden sädehoito on monimuotoista. Sen lisäksi imusolmukesyöpien hoidossa käytetään usein solunsalpaajien ja sädehoidon yhdistelmää, mikä vaikeuttaa pelkän sädehoidon aiheuttamaa sekundaarisyövän riskin arviota. Osa imusolmukesyöpäpotilaista sairastuu jo lapsuudessaan tai nuoruudessaan, ja näistä potilaista varsinkin Hodgkinin lymfooman sairastaneilla on todettu merkitävä, yli kymmenkertainen sekundaarisyövän riski. Nuorilla potilailla etenkin luu-, nivel- ja pehmytkudossyöpien, rintasyövän ja muiden endokriinisten syöpien riski lisääntyy (24).

Hodgkinin lymfooman jälkeen on todettu erityisesti lisääntynyt rintasyövän, keuhkasyövän sekä ruuansulatuskanavan syöpien riski, jossa sädehoidon osuus on merkittävä (25,26). Rintasyöpäriski korostuu nuorilla potilailla, jotka ovat saaneet sädehoitoa rintakudoksen alueelle. Hodgkinin lymfooman jälkeen todetun keuhkasyövän riski lisääntyy alkyloivien solunsalpaajien ja sädehoidon yhteisvaikutuksesta, jota tupakointi näyttää edelleen lisäävän (27). Hodgkinin lymfooman sädehoidossa aiemmat laajat sädehoitokentät (manttelisädehoito) on korvattu merkittävästi aiempaa rajatummilla hoitoalueilla sekä pienemmillä sädeannoksilla, millä pystytään merkittävästi vähentämään laskennallista sädehoidon aiheuttamaa syöpäriskiä (28).

## Sädehoidon jälkeisen sarkooman hoito

Pehmytkudos- ja luusarkoomien riski suurenee sädehoidon jälkeen. Mikäli potilaalle kehittyy aiemmin sädehoidetulle alueelle uusi, kasvava resistenssi, on tilanne syytä arvioida ripeästi jo



**KUVA 3.** Sädehoidon jälkeisen angiosarkooman kliininen ulkoasu vaihtelee, minkä vuoksi diagnoosin varmentavat biopsiat ovat keskeisiä. **A.** Rintasyövän sädehoidon jälkeinen angiosarkooma (merkitty punaisella ympyrällä). **B.** Rintasyövän sädehoidon jälkeinen angiosarkooma (merkitty punaisella ympyrällä). **C.** Gynekologisen syövän sädehoidon jälkeinen angiosarkooma alavatsan iholla.

perusterveydenhuollossa ja ohjelmoida tarvittaessa tarkentava kaikukuvaus. Pehmytkudos-sarkoomaryhmän arvioon plastiikkakirurgian kautta tulisi lähettää ilman edeltävää biopsiaa kaikki syvät, lihaskalvon alaiset sekä alustaansa kiinnittyneet tai yli 5 cm:n kokoiset pinnalliset

pehmytkudoskasvaimet. Mikäli epäillään pahanlaatuista sarkoomaa eikä tarkempia kuvantamistutkimuksia ole vielä tehty, erikoissairaanhoidossa ohjelmoidaan tarvittavat kuvantamistutkimukset sekä näytteenotto.

Pehmytkudossarkooman diagnoosi perustuu kokeneen sarkoomapatologin antamaan arvioon kudoksenäytteestä. Pinnallisista ihomuutoksista voidaan ottaa avobiopsia jo perusterveydenhuollossa. Vaikka pehmytkudossarkoomat ovat harvinaisia, yksi tyypillisimmistä sädehoidon jälkeen ilmenevistä sarkoomista on rintasyövän sädehoitoon liittyvä rinnan angiosarkooma. Alkuvaiheessa angiosarkooma voi muistuttaa mustelmaa tai muita hyvänlaatuisia ihottumamuutoksia (**KUVA 3**), ja toisinaan oikea diagnoosi voi viivästyä, etenkin jos biopsioita ei oteta tai ne jäävät niukoiksi. Mammografia ja kaikukuvaus eivät ole herkkiä osoittamaan rinnan sädehoitoon liittyvää angiosarkoomaa (29).

Pehmytkudossarkoomat hoidetaan moniammatillisesti, ja paikallisten tautien ensisijainen hoito on laaja kirurginen poisto sarkoomien hoitoon perehtyneessä yksikössä. Leikkauksessa pyritään poistamaan kasvain kokonaan laajoin tervetudsmarginaalein, ja monesti apuna käytetään rekonstruktio menetelmiä. Tarvittaessa leikkaushoitoon liitetään sädehoito, joskus myös sädehoidon jälkeisen sarkooman hoitoon. Jos sarkooman leviämisen riski arvioidaan suureksi, voidaan solunsalpaajahoitoa harkita liittäen hoidoksi.

## Lopuksi

Sädehoidon jälkeen todetun toisen syövän riski on yleisesti pieni. Väestön ikääntymisen ja elinajan odotteen paranemisen myötä yhä suureneva määrä potilaita saa sädehoitoa, jonka tavoitteena on parantaa syöpä. Tupakoinnin lopettamisella voidaan merkittävästi vähentää sekundaarisyövän riskiä. Sädehoitotekniikoiden ja -käytäntöjen nopean kehityksen vaikutus

## Ydinasiat

- ▶ Sädehoito on tärkeä osa syövän parantavaa hoitoa.
- ▶ Sädehoidon aiheuttamat perimäauriot voivat altistaa toisen syövän kehittymiselle hyvin pitkänkin ajan kuluttua.
- ▶ Sädehoidon toteutustapa ja potilaskohdattaiset tekijät vaikuttavat merkittävästi sädehoidon jälkeisen syövän riskiin.
- ▶ Sädehoitoa saaneen potilaan uusia oireita selvitetessä on tärkeää pitää mielessä sekundaarisyövän mahdollisuus.

sädehoidon jälkeisten syöpien ilmaantumiseen ei välttämättä kunnolla ilmene epidemiologisissa tutkimuksissa, jotka väistämättä kuvaavat menneitä aikoja. Potilaskohdallisessa sädehoitosuunnitelmassa käydään läpi tutkimusnäyttöön ja hoitosuosituksiin pohjautuvat sädehoidon tavoitteet ja haittavaikutukset. Sädehoidon jälkeisen toisen syövän mahdollisuus on syytä pitää mielessä, kun sädehoitoa saanut potilas tulee vastaanotolle uuden oireen kanssa. ■

**SAMULI SALMINEN, LKT, erikoislääkäri, syöpätaudit ja sädehoito**

HUS Syöpäkeskus, sädehoitolinja

**JUHO SALO, LT, erikoislääkäri, plastiikkakirurgia, vs. osastonylilääkäri**

HUS, tukielin- ja plastiikkakirurgia

**LAURA TUOMIKOSKI, FT, sairaalafyysikko**

HUS Syöpäkeskus, sädehoitolinja

**SARI JÄÄMAA, LT, erikoislääkäri, syöpätaudit ja sädehoito**

HUS Syöpäkeskus, kiinteät kasvaimet -linja

### VASTUUTOIMITTAJA

Riikka Nevala

### SIDONNAISUUDET

**Samuli Salminen:** Ei sidonnaisuuksia

**Juho Salo:** Luento-/asiantuntijapalkkio (AO Foundation)

**Laura Tuomikoski:** Ei sidonnaisuuksia

**Sari Jäämaa:** Luento-/asiantuntijapalkkio (Pfizer, Boehringer Ingelheim, Deciphera, Patvocates)

## KIRJALLISUUTTA

1. Delaney GP, Barton MB. Evidence-based estimates of the demand for radiotherapy. *Clin Oncol* 2015;27:70–6.
2. Cicia A, Elledge SJ. The DNA damage response: making it safe to play with knives. *Mol Cell* 2010;40:179–204.
3. Lehtiö K, Korpela M, Nikkinen J. Säteihoidon myöhäishaitat. *Duodecim* 2023;139:669–75.
4. Welte B, Suhr P, Bottke D, ym. Second malignancies in high dose areas of previous tumor radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 2010;186:174–9.
5. Hall EJ, Wu CS. Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Physics* 2003;56:83–8.
6. Kamiya K, Ozasa K, Akiba S, ym. Long-term effects of radiation exposure on health. *Lancet* 2015;386:469–78.
7. Berrington De Gonzalez A, Gilbert E, Curtis R, ym. Second solid cancers after radiation therapy: a systematic review of the epidemiologic studies of the radiation dose-response relationship. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86:224–33.
8. Zhang Q, Liu J, Ao N, ym. Secondary cancer risk after radiation therapy for breast cancer with different radiotherapy techniques. *Sci Rep* 2020;10:1220.
9. Fogliata A, De Rose F, Franceschini D, ym. Critical appraisal of the risk of secondary cancer induction from breast radiation therapy with volumetric modulated arc therapy relative to 3D conformal therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;100:785–93.
10. Suominen A, Larjavaara S, Jääskeläinen AS, ym. Lasten säteihoidon erityispiirteet. *Duodecim* 2023;139:651–7.
11. Xiang M, Chang DT, Pollom EL. Second cancer risk after primary cancer treatment with three-dimensional conformal, intensity-modulated, or proton beam radiation therapy. *Cancer* 2020;126:3560–8.
12. Schneider U. Mechanistic model of radiation-induced cancer after fractionated radiotherapy using the linear-quadratic formula. *Med Phys* 2009;36:1138–43.
13. Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM, ym. Revisiting Li-Fraumeni syndrome from TP53 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2015;33:2345–52.
14. Frebourg T, Bajalica Lagercrantz S, Oliveira C, ym. Guidelines for the Li-Fraumeni and heritable TP53-related cancer syndromes. *Eur J Human Genet* 2020;28:1379–86.
15. Trombetta MG, Dragun A, Mayr NA, ym. ASTRO radiation therapy summary of the ASCO-ASTRO-SSO guideline on management of hereditary breast cancer. *Pract Radiat Oncol* 2020;10:235–42.
16. Xia C, Qin L, Wang Y, ym. Risk factors and specific cancer types of second primary malignancies in patients with breast cancer receiving adjuvant radiotherapy: a case-control cohort study based on the SEER database. *Am J Cancer Res* 2022;12:2744.
17. Taylor C, Duane FK, Dodwell D, ym. Estimating the risks of breast cancer radiotherapy: evidence from modern radiation doses to the lungs and heart and from previous randomized trials. *J Clin Oncol* 2017;35:1641–9.
18. Rezaei SJ, Eid E, Tang JY, ym. Incidence of nonkeratinocyte skin cancer after breast cancer radiation therapy. *JAMA Netw Open* 2024;7:e241632.
19. Friedrich AKU, Reisenbichler ES, Heller DR, ym. Characteristics and long-term risk of breast angiosarcoma. *Ann Surg Oncol* 2021;28:5112–8.
20. Brenner DJ, Curtis RE, Hall EJ, ym. Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery. *Cancer* 2000;88:398–406.
21. Murray L, Henry A, Hoskin P, ym. Second primary cancers after radiation for prostate cancer: a systematic review of the clinical data and impact of treatment technique. *Radiother Oncol* 2014;110:213–28.
22. Tiruye T, David R, O'Callaghan M, ym. Risk of secondary malignancy following radiation therapy for prostate cancer. *Sci Reports* 2023;13:1–10.
23. Nieder AM, Porter MP, Soloway MS. Radiation therapy for prostate cancer increases subsequent risk of bladder and rectal cancer: a population based cohort study. *J Urol* 2008;180:2005–10.
24. Liu J, Zheng Q, Beeraka NM, ym. Long-term risk of subsequent malignant neoplasms among childhood and adolescent lymphoma survivors (1975-2013): a population-based predictive nomogram. *Oncologist* 2023;28:e765–73.
25. Hodgson DC, Gilbert ES, Dores GM, ym. Long-term solid cancer risk among 5-year survivors of Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:1489–97.
26. Dores GM, Metayer C, Curtis RE, ym. Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: a population-based evaluation over 25 years. *J Clin Oncol* 2002;20:3484–94.
27. Travis LB, Gospodarowicz M, Curtis RE, ym. Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. *JNCI* 2002;94:182–92.
28. Mokka M. Lymfoomien sädehoito - harvemmin, vähemmän, tarkemmin. *Duodecim* 2020;136:61–7.
29. Salminen SH, Sampo MM, Bohling TO, ym. Radiation-associated angiosarcoma of the breast: analysis of diagnostic tools in a registry-based population. *Acta Radiol* 2022;63:22–7.
30. Schaapveld M, Visser O, Louwman MJ, ym. Risk of new primary nonbreast cancers after breast cancer treatment: a Dutch population-based study. *J Clin Oncol* 2008;26:1239–46.
31. McPartland C, Salib A, Banks J, ym. Risk of secondary malignancies after pelvic radiation: a population-based analysis. *Eur Urol Open Sci* 2024;63:52–61.
32. Chaturvedi AK, Engels EA, Gilbert ES, ym. second cancers among 104760 survivors of cervical cancer: evaluation of long-term risk. *JNCI* 2007;99:1634–43.
33. Ohno T, Kato S, Sato S, ym. Long-term survival and risk of second cancers after radiotherapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:740–5.