

Samuli Salminen, Mikko Myllymäki, Hanna Koivisto, Nea Malila ja Mikko Keränen

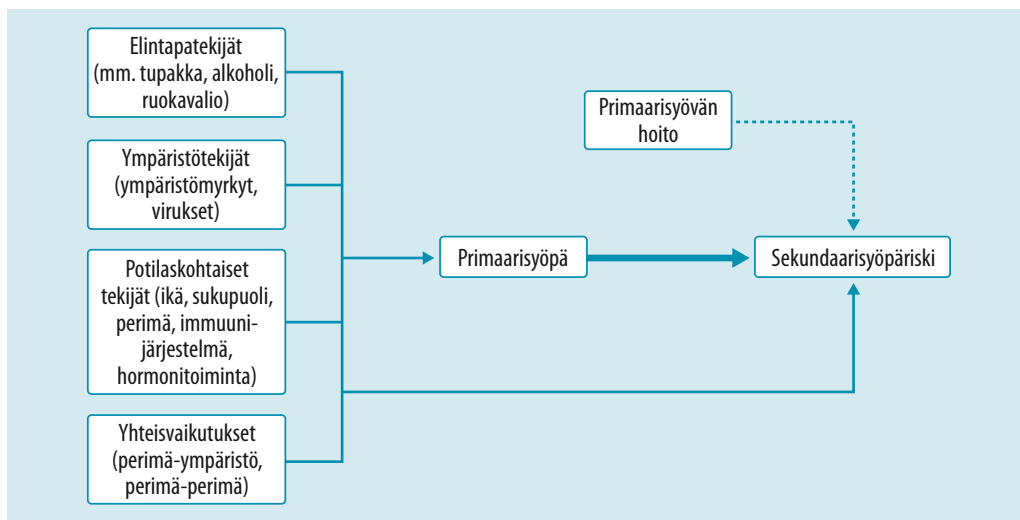
Syöpähoidon jälkeinen sekundaarisyöpä – yleistynvä ongelma

Suomessa todettiin vuosina 1992–2021 lähes 600 000 uutta syöpää ja näillä potilailla noin 60 000 sekundaarisyöpää. Vuonna 2022 uusia syöpätapauksia oli jo yli 37 000. Sekundaarisyövän riskiin vaikuttavat annetun syöpähoidon lisäksi esimerkiksi elintavat, ympäristö ja yksilölliset tekijät. Sekundaarisyöpä ei välttämättä ilmene samassa paikassa kuin primaarisyöpä. Aiempaan syöpähoitoon liittyvien myelooisten veritautien syntymekanismien selvittäminen on lisännyt ymmärrystä syöpähoitojen vaikutuksesta genomiin. Aiemmin syöpähoitoja saaneita potilaita hoidettaessa on pidettävä mielessä sekundaarisyövän riski.

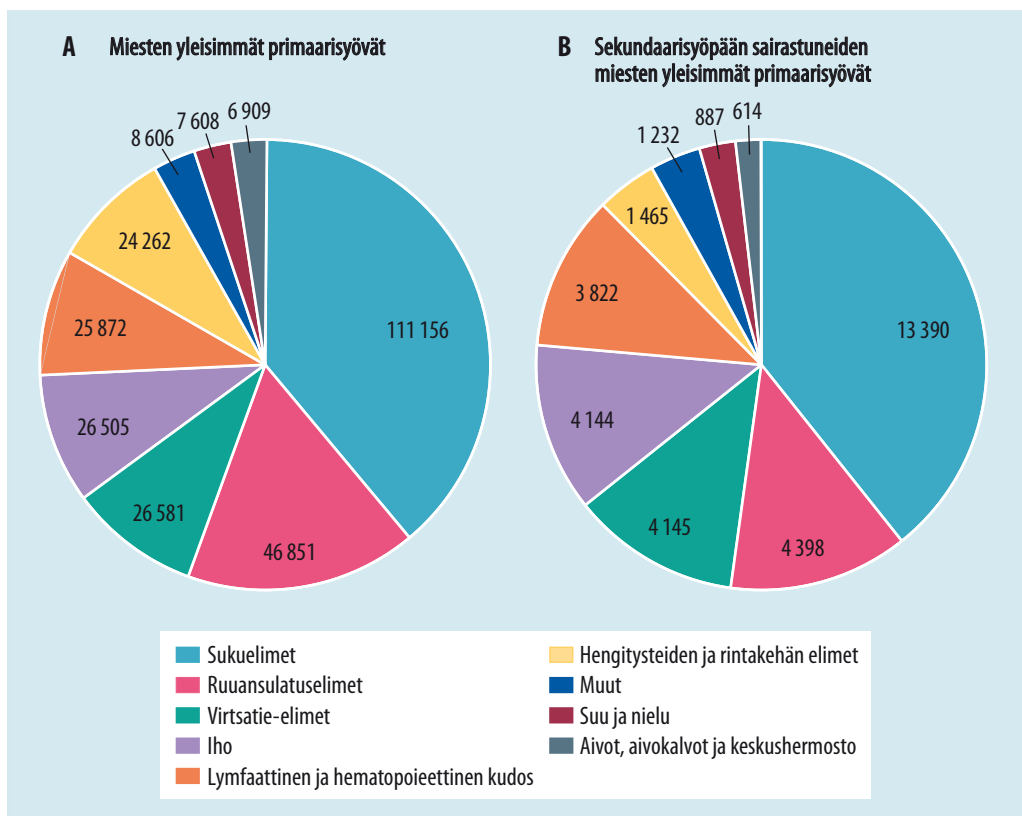
Syöpärekisterin vuonna 2024 julkaistun tilastoraportin mukaan vuonna 2022 Suomessa todettiin 37 268 uutta syöpää ja vuoden 2022 lopulla yli 320 000 syöpään sairastunutta oli elossa (1). Syövän ilmaantuvuus on lisääntynyt naisten joukossa keskimäärin 0,8 % vuodessa vuosina 1992–2019, kun taas miesten joukossa 1,0 %:n lisääntyminen vuosina 1990–2003 on tasaantunut lukemaan –0,2 % vuoden 2004 jälkeen. Naisten syöpäkuolleisuus on vähentynyt keskimäärin 0,5 % vuodessa vuosina 2006–2022 ja miesten 1,2 % vuodessa vuosina

2008–2022. Vuonna 2040 ennustetaan todettavan noin 48 500 uutta syöpätapausta.

Jopa 20 % uusista syövistä todetaan potilailla, jotka ovat jo sairastaneet syövän, ja ilmaantuvuus on lisääntynyt viime vuosikymmeninä (2). Yhä suuremman ikääntyvän väestön osuuden, pienenevän syöpäkuolleisuuden ja potilaiden suuren eloonjäämisosuuden vuoksi tästä niin sanotusta sekundaarisyövästä tulee merkittävä kansanterveydellinen haaste. Tässä katsauksessa käsittelemme aikuisten syövän hoidon jälkeisen sekundaarisyövän yleisyyttä



KUVA 1. Sekundaarisyövän riskiin vaikuttavia tekijöitä.



KUVA 2. A. Suomessa miehillä vuosina 1992–2021 todetut primaarisyövät. B. Sekundaarisyöpään sairastuneiden miesten yleisimmät primaarisyövät (7).

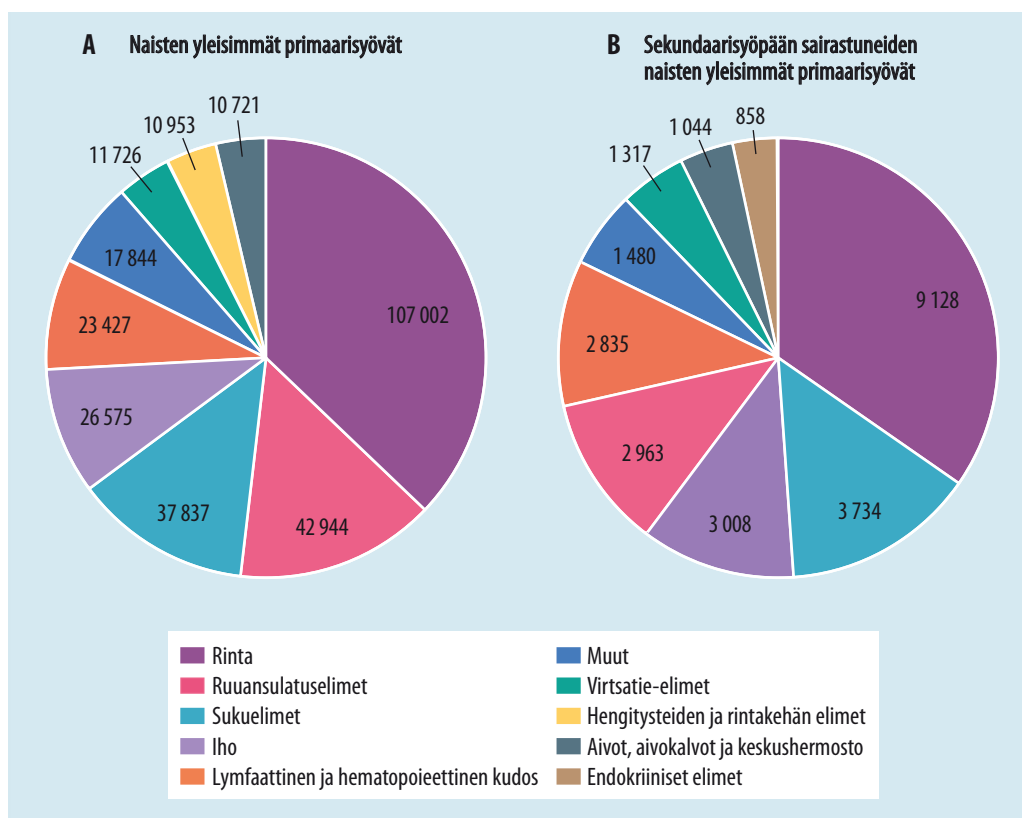
ja perehdymme tiettyihin sekundaarisyöpäkonaisuuksiin.

Sekundaarisyövän määritelmä ja riskitekijät

Sekundaarisyövän käsitteellä tarkoitetaan aiemmin syöpään sairastuneella potilaalla todettua uutta syöpää. Aiemman syövän uusiutumista tai leviämistä ei pidetä sekundaarisyöpänä. Sekundaarisyövän käsitteeseen ei oletusarvoisesti sisälly syy-yhteyttä aiempaan syöpään tai sen hoitoon, mutta yhteys on mahdollinen. Sekundaarisyövän tutkimuskirjallisuudessa käytetään usein tiettyä vähimmäisaikaa ensimmäisen ja toisen syövän välillä (esimerkiksi 6–12 kuukautta). Lisäksi mikäli syöpä sijaitsee samassa paikassa ensimmäisen syövän kanssa ja on solukuvaltaan samanlainen, toista syöpää ei kirjata sekundaarisyöväksi. Molekyyli-geeniikka mahdollistaa vielä paremmin ensimmäisen ja toisen syövän vertailun esimerkiksi hematologisissa syövässä.

mäisen ja toisen syövän vertailun esimerkiksi hematologisissa syövässä.

Primaarisyövän hoidon jälkeen todettu sekundaarisyöpä on monitekijäinen ongelma. Sen syntymekanismi voi liittyä primaarisyövän hoitoon, mutta taustalla on monesti samoja riskitekijöitä kuin ensimmäisessäkin syövässä eli elintapoihin, ympäristöön, yksilöön ja muuhun vuorovaikutukseen liittyviä tekijöitä (KUVA 1) (3). Esimerkiksi syöpään sairastuneen tupakointi ja ylipaino lisäävät sekundaarisyövän riskiä (4,5). Tämän vuoksi tietyn syöpähoitomenetelmän aiheuttaman itsenäisen sekundaarisyöpärisikin määrittäminen on vaikeaa. Primaarisyövän ennuste vaikuttaa keskeisesti sekundaarisyövän riskiin. Esimerkiksi huonoennusteisten syöpien, kuten maksa-, keuhko- tai haimasyövän, jälkeen kumulatiivinen sekundaarisyöpärisiki kymmenen vuoden kuluttua on vain muutamia prosentteja, sillä potilaat menehtyvät primaarisyöpäänsä (6). Toisaalta



KUVA 3. A. Suomessa naisilla vuosina 1992–2021 todetut primaarisyövät. B. Sekundaarisyöpään sairastuneiden naisten yleisimmät primaarisyövät (7).

primaarisyövän hoito voi yhdessä muiden sekundaarisyöpäriskin vaikuttavien tekijöiden kanssa voimistaa sekundaarisyövän riskiä. Esimerkiksi sädehoito lisää perinnöllisten *RBI*- ja *TP53*-geenivirheiden kantajien sekundaarisyövän riskiä merkittävästi (3).

Sekundaarisyöpä Suomessa

Suomen Syöpärekisterin tietokantoihin perustuva tuore julkaisu kartoittaa syövän hoidon jälkeisen sekundaarisyövän tilannetta Suomessa (7). Vuosina 1992–2021 Suomessa rekisteröitiin yhteensä 573 379 ensimmäistä syöpää, joista puolet naisilla ja puolet miehillä. Seuranta-aikana, joka jaettiin tässä tutkimuksessa alle ja yli viiteen vuoteen, näillä potilailla todettiin yhteensä 60 464 primaarisyövän jälkeistä sekundaarisyöpää, joista miehillä 56 % ja naisilla 44 %. Miesten yleisimmät primaarisyövät olivat sukuelinten ja ruuansulatus-

elinten alueella, ja sekundaarisyöpä kehittyi myös eniten näiden syöpien jälkeen (kuva 2). Vastaavasti naisten yleisimmät primaarisyövät olivat rinnan ja ruuansulatuselinten alueella, ja sekundaarisyöpä kehittyi eniten rinnan ja sukuelinten primaarisyövän jälkeen (kuva 3). Nämä löydökset heijastelevat myös kyseisten primaarisyöpätyyppien yleisyyttä.

Sekundaarisyövän suhteellinen ilmaantuvuusosuus (standardised incidence ratio, SIR) oli suurimmillaan hematolymfaattiseen syöpään sairastuneilla, pään ja kaulan alueen syöpäpotilailla sekä endokriiniseen syöpään sairastuneilla potilailla. Erittäin suuri osuus painottui sekä miesten että naisten joukossa potilaisiin, jotka olivat primaarisyövän toteamishetkellä 20–39 vuoden ikäisiä. Sitä vastoin sekundaarisyövän ilmaantuvuus oli pienin sukuelinten syöpään sairastuneilla miehillä, rintasyöpään sairastuneilla naisilla sekä iäkkäämällä, erityisesti yli 80-vuotiailla potilailla.

TAULUKKO. Kiinteiden kasvaimien hoidon jälkeen tunnistettuja sekundaarisyöpiä.

Primaarisyöpä	Tunnistettujen sekundaarisyöpien sijainnit tai tyyppi	Viitteitä
Eturauhassyöpä	Paksusuoli, peräsuoli, virtsarakko	(17)
Hodgkinin lymfooma	Hematologiset syövät, keuhkot, kilpirauhanen, mesoteliooma, non-Hodgkin-lymfooma, pehmytkudokset, rintarauhanen, ruuansulatuskanava	(8,35)
Kivessyöpä	Keuhkot, virtsarakko, ruuansulatuskanava	(15)
Non-Hodgkin-lymfooma	Haima, hematologiset syövät, Kaposin sarkooma, kilpirauhanen, melanooma, munuaiset, paksusuoli, peräsuoli, pään ja kaulan alue	(10,11)
Peräsuolisyöpä	Gynekologiset elimet, kilpirauhanen, melanooma, munuaiset, virtsarakko, rintakehän alue, ruuansulatuskanava	(36)
Pään ja kaulan alueen syöpä	Keuhkot, pään ja kaulan alue, ruuansulatuskanava, virtsaelimet	(12,13,37)
Rintasyöpä	Gynekologiset elimet, hematologiset syövät, keuhkot, pehmytkudokset, ruokatorvi, vastakkainen rintarauhanen	(14,38,39)

Kiinteiden kasvaimien hoidon jälkeinen syöpä

Kiinteiden kasvaimien hoidon jälkeen sekundaarisyöpiä todetaan hyvin laajasti eri elinjärjestelmissä (TAULUKKO). Sekundaarisyöpäkirjo heijastelee toisaalta primaarisyövän hoitojen pitkäaikaisvaikutuksia mutta myös jaettuja riskitekijöitä primaari- ja sekundaarisyövän kesken (KUVA 1). Alla käsittelemme valikoiden tiettyjä kiinteiden kasvaimien jälkeen todettuja sekundaarisyöpiä.

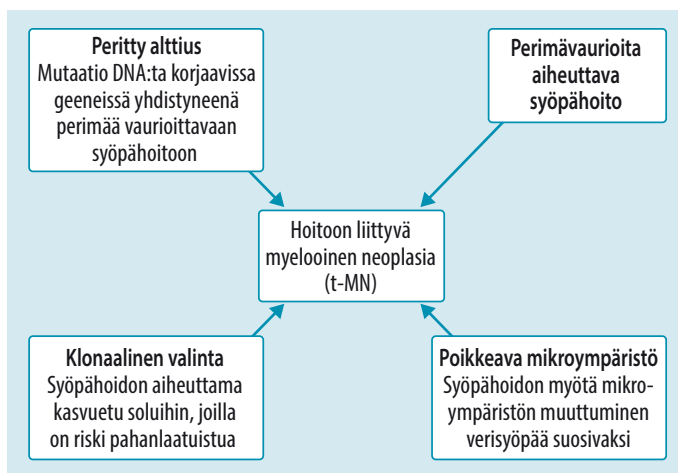
Hodgkinin lymfooman hoidossa käytettävät monisolunsalpaajahoidot ja sädehoito lisäävät merkittävästi näiden potilaiden myöhempää sairastumista muun muassa kilpirauhassyöpään, pehmytkudossyöpään, mesotelioomaan, keuhkosyöpään, ruuansulatuskanavan syöpään sekä erityisesti naisten sairastumista rintasyöpään (8). Hodgkinin lymfooman sädehoidossa nykyään käytettävät pienemmät sädehoitoannokset ja -alueet vähentävät terveiden kudosten saamaa sädeannosta ja mahdollisesti myös sekundaarisyöpäriskiä (9).

Non-Hodgkin-lymfooman hoitojen jälkeen erityisesti hematologisten syöpien, Kaposin sarkooman, pään ja kaulan alueen syövän sekä munuais-, haima-, paksu- ja peräsuolisyövän ilmaantuvuus on suurentunut, kun taas sädehoidon jälkeen rintasyövän ilmaantuvuus oli suurempi kuin taustaväestöllä (10). Non-Hodgkin-lymfooman hoidossa käytettävän rituksimabin käyttönoton myötä on todettu, että melanooman, kilpirauhassyövän ja akuutin myelooisen leu-

kemian ilmaantuvuus on lisääntynyt verrattuna käyttöä edeltävään aikaan (11). Selittäväksi tekijäksi on ehdotettu rituksimabin aikaansaamaa pitkittynyttä B-solujen poistamista (depleetio) ja T-solujen inaktivaatiota, jotka mahdollisesti heikentävät immuunijärjestelmän kykyä valvoa ja tunnistaa elimistön poikkeavia soluja, kuten syöpäsoluja (11). Toisaalta rituksimabi on myös parantanut non-Hodgkin-lymfooman ennustetta, eikä kyseisessä tutkimuksessa havaittu muiden kiinteiden kasvaimien ilmaantuvuuden lisääntymistä.

Pään ja kaulan alueen syövän sädehoitoa parantavalla tavoitteella saaneilla potilailla on todettu sekundaarisyöpinä pään ja kaulan alueen syöpää, virtsateiden syöpiä, rintakehän alueen syöpää ja ruuansulatuskanavan syöpää (12). Viidentoista vuoden kuluttua diagnoosista jopa 25 %:lla potilaista todettiin jokin sekundaarisyöpä, ja tupakoivien sekundaarisyöpäriski oli suurempi kuin tupakoimattomien (12). Suomen Syöpärekisterin aineistoon pohjautuvassa tutkimuksessa kurkunpään levyepiteelisyöpään sairastuneilla potilailla todettiin väestöön verrattuna 60 % suurempi toisen syövän riski (13).

Rintasyövän hoidon jälkeen molempien sukupuolten vastakkaisen rinnan syövän ilmaantuvuus on suurentunut verrattuna taustaväestöön, ja lisäksi naisilla kohdun limakalvon syövän ja miehillä eturauhassyövän ilmaantuvuus on lisääntynyt (14). Sosioekonomisesti huono-osaisilla oli tässä tutkimuksessa vielä suurempi sekundaarisyövän ilmaantuvuus hyväosaisiin



KUVA 4. Aiempaan syöpähoitoon liittyvän myelooisen verisyövän syntymekanismeja.

verrattuna, mikä saattaa heijastella tupakoinnin, ylipainon ja alkoholin käytön vaikutusta. Hormonaalinen syöpälääkehoito puolestaan vähensi naisten vastakkaisen rinnan syövän ilmaantuvuutta.

Kivessyöpään vuosina 1943–2001 hoitoa saaneilla, vähintään kymmenen vuotta diagnoosihetkestä selvinneillä 20 986 potilaalla kiinteiden kasvainten ilmaantuvuus lisääntyi lähes kaksinkertaiseksi (15). On toisaalta huomiotava, että kivessyövän eri hoitomenetelmät ovat kehittyneet huomattavasti 2000-luvulle tultaessa. Erityisesti sädehoitotekniikoiden kehitys on mahdollistanut maltillisemmat terveiden kudosten sädeannokset (16).

Eturauhassyövän sädehoidon jälkeen on todettu lisääntynyt virtsarakkosityövän ja kolorektaalisyövän suhteellinen riski verrattuna leikkaushoitoa saaneisiin potilaisiin tai potilaisiin, jotka eivät ole saaneet sädehoitoa (17). Havaittu sekundaarisyöpäriski voi toisaalta kuvastaa potilasvalintaa leikkaushoidon ja sädehoidon välillä tai sitä, että sädehoidon aiheuttamien suoliosireiden selvittelyn kautta suolistosta löytyy sattumalta sekundaarisyöpä.

Aiempaan solunsalpaaja- tai sädehoitoon liittyvät myelooiset veritaudit

Syöpähoitojen jälkeen todetut myelooiset syövät muodostavat oman erillisen tautikokonaisuutensa (therapy-related myeloid neoplasms,

t-MN) (KUVA 4). Hoitoon liittyvät myelooiset veritaudit kuuluvat yleensä myelodysplastisen oireyhtymän (MDS) tai akuutin myelooisen leukemian (AML) tautiryhmiin (18). Yleisimmät primaarisyövät hoitoon liittyvien myelooisten verisyöpien taustalla ovat rintasyöpä, lymfoomat sekä multipple myelooma (19). Hoitoon liittyvien pahanlaatuisten myelooisten syöpien ennuste on erittäin huono, sillä kokonaiselinaika on usein kuukausia (19). Huonon ennusteen on ajateltu johtuvan taudeille yleisistä suuren riskin mutaatio- ja kromosomimuutoksista, jotka ovat yleisempiä aiemmin solunsalpaaja- tai sädehoitoa saaneilla (20–22).

Solunsalpaaja- ja sädehoidoilla on suoria vaikutuksia luuytimeen, sillä ne aiheuttavat DNA-muutosten (mutaatiot, kromosomimuutokset) kertymistä luuytimen hematopoieettisiin kantasoluihin (19). Viime vuosien tutkimukset ovat kuitenkin osoittaneet, että syöpähoitojen aiheuttama luuytimen kantasolujen suhteellinen kilpailuetu voi olla merkittävä tekijä hematologisten syöpien synnyssä (23). Luuytimen kantasoluihin kertyy DNA-muutoksia osana normaalia ikääntymistä, ja ilmiötä kutsutaan klonaaliseksi hematopoiesiksi (24). Hoitoon liittyvän myelooisen syövän aiheuttama kantasoluklooni on usein nähtävissä primaarisyövän hoitoa edeltävissä verinäytteissä jo vuosia ennen hematologisen syövän toteamista (21,23,25,26). Erityisesti DNA-vaurioiden korjaukseen osallistuvien geenien (kuten *TP53*, *PPM1D*, *CHEK2*) mutaatiot lisäävät

Ydinasiat

- ▶ Lisääntyvä syövän ilmaantuvuus ja pienenevä syöpäkuolleisuus lisäävät syövän hoidon jälkeisen sekundaarisyövän merkitystä tulevaisuudessa.
- ▶ Sekundaarisyövän ilmaantuvuuteen voivat vaikuttaa syöpähoitojen mutaatioita lisäävän vaikutuksen lisäksi muun muassa elintapoihin, ympäristöön tai potilaaseen liittyvät tekijät.
- ▶ Sekundaarisyövä voivat ilmetä eri elinjärjestelmissä anatomisesti joskus hyvin kaukanakin primaarisyövän sijainnista.
- ▶ Syöpähoitoon liittyvät myelooiset veritaudit muodostavat oman tautikokonaisuutensa, jota tutkitaan aktiivisesti.

kantasolujen kasvuetua sädehoidon, platina-pohjaisten hoitojen sekä topoisomeraasi II:n estäjien vaikutuksesta (21,23,27).

Hoitojen vaikutus kantasoluihin ja niiden yhteys myelooisten syöpien riskiin ei rajoitu ainoastaan tavanomaisiin solunsalpaajahoitoihin vaan ulottuu myös uudemman sukupolven kohdennettuihin hoitoihin, sillä nykyisin muun muassa multipppelin myelooman hoidossa laajasti käytetty lenalidomidi lisää riskiä sairastua hoitoon liittyvään *TP53*-mutatoituneeseen hematologiseen syöpään (28). Toisaalta *ASXL1*-geenin mutaatiot kantasoluissa ovat yhteydessä aikaisempaan tupakointihistoriaan (23,29). Tämä osoittaa, kuinka monenlaiset kiinteiden syöpien riskiä lisäävät ympäristötekijät vaikuttavat myös luuytimen kantasolujen jakautumispotentiaaliin. Niinpä kiinteiden kasvaimien hoidossa käytettyjen hoitojen vaikutuksen erottaminen muista elinaikaisista riskitekijöistä voi olla vaativaa.

CAR-T-soluhoidon jälkeinen syöpä

CAR-T-soluhoido on nopeasti yleistynyt immuunihoidon muoto, jossa potilaan omiin T-soluihin istutetaan haluttua kohdemolekyyliä tunnistava kimeerinen antigeenireseptori (chi-

meric antigen receptor, CAR) geenitekniikalla. Syöpäsolum pinnalla olevan kohdemolekyylin tunnistettuaan CAR-T-solu aktivoituu ja tuhoaa syöpäsolum. Hoito mahdollistaa pitkän remission, jopa pysyvän paranemisen, uusiutuneen B-soluisen akuutin leukemian, useiden B-soluisien lymfoomien ja multipppelin myelooman hoidossa tilanteessa, jossa sairaus ei enää reagoi muihin tavanomaisiin hoitoihin.

Kun ensimmäinen CAR-T-soluhoido, tisa-genlekleuseeli, sai myyntiluvan vuonna 2007, tunnistettiin teknologiaan liittyvä riski siitä, että T-soluun istutettu geeni saattaisi integroitua solujen toiminnan kannalta kriittiselle alueelle (insertiomutageneesi), kuten keskelle kasvunrajoitegeeniä. Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto FDA on edellyttänyt kaikilta geenihoidotuotteilta elinikäistä seuranta-aikaa mahdollisten pitkäaikaishaittojen toteamiseksi (30). Potilaat, joille annetaan CAR-T-soluhoidoa, ovat tyypillisesti saaneet aiemmin monisolunsalpaajahoidoa, mikä voi osaltaan vaikuttaa sekundaarisyöpärisäkiin.

Vuoden 2023 lopulla FDA ilmoitti tutkivan- sa 22 sekundaarisen T-soluisen syövän tapausta aiemmin CAR-T-soluhoidoa saaneilla potilailla (31). Aihetta tutkivan systemoidun katsauksen ja meta-analyysin perusteella sekundaarisyövän riski oli noin 6,0 %, kun tutkittiin 5 517 CAR-T-soluhoidotutkimuksiin osallistunutta potilasta, joiden seuranta-aika oli keskimäärin 21,7 kuukautta (32). Osuus ei kuitenkaan ollut suurempi kuin standardihoitoa saaneilla aiempien satunnaistettujen vertailevien tutkimusten valossa. Sekundaarisyöivistä myelooiset veritaudit (37 %) olivat yleisempiä kuin kiinteät kasvaimet (27 %) ja ei-melanootiset ihosyövät (16 %). T-soluiset syövät olivat aineistossa harvinaisia (1,5 %), ja vain yhdessä tapauksessa T-soluisesta syövästä voitiin osoittaa CAR-transgeeni (33).

Syy-yhteys hoidon ja toisen syövän välillä on pyritty osoittamaan tutkimalla CAR-T-soluhoidossa käytetyn lentiviruksen integraatiopaikkaa genomissa. Tämä osoitettiin sekä kasvaimen että veren DNA:sta, mutta ei ennen hoitoa verinäytteestä. Tutkijat pohtivat, että CAR-T-soluhoido mahdollisesti myötävaikuttanut T-solulymfooman syntyyn (34).

Syöpäilmaantuvuuden lisääntyminen ja useiden syöpätautien parantunut ennuste korostavat tulevaisuudessa sekundaarisyövän merkitystä entisestään. Sekundaarisyövän ilmaantuvuuteen vaikuttavat edellä mainitun lisäksi paitsi annettu hoito myös monet muut tekijät, tärkeimpinä elintavat. Mahdollisuuksia räätälöidä syöpähoitoja sekundaarisyövän ilmaantuvuuden pienentämiseksi on toistaiseksi niukasti, mutta keinoja vaikuttaa muihin sekundaarisyövän riskitekijöihin on useita. Siksi syöpään sairastuneiden potilaiden sekundaarisyövän riskitekijöihin tulisi vielä aktiivisemmin vaikuttaa sekä erikoissairaanhoidossa että perusterveydenhuollossa. Tämä

korostuu erityisesti hyväennusteisissa syövässä, joissa esimerkiksi liitännäis- tai ylläpito-hoidon haittavaikutukset voivat ylittää taudin uusiutumisriskin pienentämisen hyödyt.

Molekyylogeneettisen tutkimuksen avulla ymmärretään paremmin niitä mekanismeja, joilla syöpähoitot aiheuttavat sekundaarisyöpää. Tulevaisuudessa voidaan toivottavasti entistä paremmin tunnistaa potilaita, joiden riski saada sekundaarisyövän lisäksi myös muita pitkäaikais-haittoja tietyn syöpähoitoin jälkeen on suurentunut, ja pyrkiä etsimään vaihtoehtoisia hoitoja. ■

SAMULI SALMINEN, LKT, erikoislääkäri, syöpätaudit ja sädehoito

HUS Syöpäkeskus, sädehoitolinja

MIKKO MYLLYMÄKI, LT, hematologiaan erikoistuva lääkäri

HUS Syöpäkeskus, hematologian linja

Translationaalisen immunologian tutkimusohjelma, Helsingin yliopisto

HANNA KOIVISTO, LK

Lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto

NEA MALILA, LT, dosentti

Suomen Syöpäyhdistys ry

MIKKO KERÄNEN, LT, dosentti, erikoislääkäri, kliininen hematologia

HUS Syöpäkeskus, hematologian linja

VASTUUTOIMITTAJA

Riikka Nevala

SIDONNAISUUDET

Samuli Salminen: Luottamustoimet (pääluottamus mies, HUS operatiivinen tulosalue ja Syöpäkeskus)

Mikko Myllymäki: Apuraha (Gilead), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Celgene, Sanofi)

Hanna Koivisto: Apuraha (Suomen Syöpäyhdistys ry)

Nea Malila: Luottamustoimet (Kansallisen syöpäkeskuksen ohjausryhmän jäsenyys), muut sidonnaisuudet (Orion, osakeomistus)

Mikko Keränen: Luottamustoimet (valtuuskunnan jäsen, Duodecim), muut sidonnaisuudet (Iovance Biotherapeutics, osakeomistus)

KIRJALLISUUTTA

1. Pitkaniemi J, Malila N, Heikkinen S, ym. Syöpä 2022. Tilastoraportti Suomen syöpätalanteesta. Helsinki: Suomen Syöpäyhdistys 2024.
2. Morton LM, Onel K, Curtis RE, ym. The rising incidence of second cancers: patterns of occurrence and identification of risk factors for children and adults. American Society of Clinical Oncology Educational Book 2014;1:e57–67.
3. Wood ME, Vogel V, Ng A, ym. Second malignant neoplasms: assessment and strategies for risk reduction. J Clin Oncol 2012;30:3734–45.
4. Phua ZJ, MacInnis RJ, Jayasekara H. Cigarette smoking and risk of second primary cancer: a systematic review and meta-analysis. Cancer Epidemiol 2022;78:102160.
5. Bodelon C, Sung H, Mitchell EL, ym. Excess body weight and the risk of second primary cancers among cancer survivors. JAMA Netw Open 2024;7:e2433132.
6. Kjaer TK, Andersen EAW, Ursin G, ym. Cumulative incidence of second primary cancers in a large nationwide cohort of Danish cancer survivors: a population-based retrospective cohort study. Lancet Oncol 2024;25:126–36.
7. Koivisto HAM, Nevala AO, Miettinen JM, ym. Relative risk of second malignant neoplasms highest among young adult cancer patients – a population-based registry study in Finland. Acta Oncol 2024;63:418–25.
8. Sunela K, Leppä S, Kuittinen O, ym. Lymfoomahoitojen jälkeiset pitkäaikaishaitat, niiden ehkäisy ja seuranta. Duodecim 2020;136:2373–81.
9. Mokka M. Lymfoomien sädehoito – harvemmin, vähemmän, tarkemmin. Duodecim 2020;136:61–7.
10. Parsons MW, Rock C, Chipman JJ, ym. Secondary malignancies in non-Hodgkin lymphoma survivors: 40 years of follow-up assessed by treatment modality. Cancer Med 2023;12:2624–36.
11. Tao L, Clarke CA, Rosenberg AS, ym. Subsequent primary malignancies after diffuse large B-cell lymphoma in the modern treatment era. Br J Haematol 2017;178:72–80.
12. Ng SP, Pollard C, Kamal M, ym. Risk of second primary malignancies in head and neck cancer patients treated with definitive radiotherapy. NPJ Precis Oncol 2019;3:22.
13. Nikkilä R, Hirvonen E, Haapaniemi A, ym. Significant risk of second primary cancer among laryngeal squamous cell carcinoma patients even after 20 years. Acta Oncol 2023;62:1322–30.
14. Allen I, Hassan H, Joko-Fru WY, ym. Risks of second primary cancers among 584,965 female and male breast cancer survivors in England: a 25-year retrospective cohort study. Lancet Reg Health Eur 2024;40:100903.
15. Travis LB, Fosså SD, Schonfeld SJ, ym. Second cancers among 40 576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors. J Natl Cancer Inst 2005;97:1354–65.

16. Sunela K, Mäenpää H, Tolonen T, ym. Kivessyövän hoito. *Duodecim* 2021;137:477–86.
17. Wallis CJD, Mahar AL, Choo R, ym. Second malignancies after radiotherapy for prostate cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016;352:i851.
18. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, ym. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood* 2022;140:1200–28.
19. McNERNEY ME, Godley LA, Le Beau MM. Therapy-related myeloid neoplasms: when genetics and environment collide. *Nat Rev Cancer* 2017;17:513–27.
20. Lindsley RC, Saber W, Mar BG, ym. Prognostic mutations in myelodysplastic syndrome after stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2017;376:536–47.
21. Wong TN, Ramsingh G, Young AL, ym. Role of TP53 mutations in the origin and evolution of therapy-related acute myeloid leukaemia. *Nature* 2014;518:552–5.
22. Bernard E, Tuechler H, Greenberg PL, ym. Molecular international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *NEJM Evid* 2022;1:EVI-Doa2200008.
23. Bolton KL, Ptashkin RN, Gao T, ym. Cancer therapy shapes the fitness landscape of clonal hematopoiesis. *Nat Genet* 2020;52:1219–26.
24. Myllymäki M, Kontro M. Mutaatiot hematopoieettisissa kantasoluissa – merkki ikääntymisestä vai pahanlaatuisen veritaudin esiaste? *Duodecim* 2021;137:2037–43.
25. Coombs CC, Zehir A, Devlin SM, ym. Therapy-related clonal hematopoiesis in patients with non-hematologic cancers is common and associated with adverse clinical outcomes. *Cell Stem Cell* 2017;21:374–82.e4.
26. Gibson CJ, Lindsley RC, Tchekmedyian V, ym. Clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes after autologous stem-cell transplantation for lymphoma. *J Clin Oncol* 2017;35:1598–605.
27. Kahn JD, Miller PG, Silver AJ, ym. PPM1D-truncating mutations confer resistance to chemotherapy and sensitivity to PPM1D inhibition in hematopoietic cells. *Blood* 2018;132:1095–105.
28. Sperling AS, Guerra VA, Kennedy JA, ym. Lenalidomide promotes the development of TP53-mutated therapy-related myeloid neoplasms. *Blood* 2022;140:1753–63.
29. Kessler MD, Damask A, O’Keeffe S, ym. Common and rare variant associations with clonal haematopoiesis phenotypes. *Nature* 2022;612:301–9.
30. FDA requires boxed warning for T cell malignancies following treatment with BCMA-directed or CD19-directed autologous chimeric antigen receptor (CAR) T cell immunotherapies. U.S. Food and Drug Administration 2024. www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/fda-requires-boxed-warning-t-cell-malignancies-following-treatment-bcma-directed-or-cd19-directed.
31. Verdun N, Marks P. Secondary cancers after chimeric antigen receptor T-cell therapy. *N Engl J Med* 2024;390:584–6.
32. Tix T, Alhomoud M, Shouval R, Cliff ER-Scheffer, ym. Second primary malignancies after CAR T-cell therapy: a systematic review and meta-analysis of 5,517 lymphoma and myeloma patients. *Clin Cancer Res* 2024;30:4690–700.
33. Harrison SJ, Nguyen T, Rahman M, ym. CAR+ T-cell lymphoma post ciltacabtagene autoleucel therapy for relapsed refractory multiple myeloma. *Blood* 2023;142:6939.
34. Ozdemirli M, Loughney TM, Deniz E, ym. Indolent CD4+ CAR T-cell lymphoma after Cilta-cel CAR T-cell therapy. *N Engl J Med* 2024;390:2074–82.
35. Schaapveld M, Aleman BMP, van Eggermond AM, ym. Second cancer risk up to 40 years after treatment for Hodgkin’s lymphoma. *N Engl J Med* 2015;373:2499–511.
36. Robertson D, Ng SK, Baade PD, ym. Risk of extracolonic second primary cancers following a primary colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2022;37:541–51.
37. Mroueh R, Nevala A, Haapaniemi A, ym. Risk of second primary cancer in oral squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2020;42:1848–58.
38. Kirova YM, De Rycke Y, Gambotti L, ym. Second malignancies after breast cancer: the impact of different treatment modalities. *Br J Cancer* 2008;98:870–4.
39. Sun Q, Chen Y, Li T, ym. Risk and prognosis of secondary esophagus cancer after radiotherapy for breast cancer. *Sci Rep* 2023;13:1–10.