

Sädehoidon sydänvaikutukset

Sädehoito on tärkeä osa nykyaikaista syöpähoitoa. Potilaat elävät syöpäsairautensa jälkeen pidempään, minkä vuoksi myöhään ilmaantuvat haittavaikutukset ovat nousseet merkittävämpään rooliin. Rintakehille annetun sädehoidon tiedetään lisäävän sydänsairauksien riskiä noin kaksinkertaiseksi, ja tärkein riskiä suurentava tekijä on kumulatiivinen kokonaissädeannos. Sädehoidon merkittävimmät haittavaikutukset ilmaantuvat vasta vuosien kuluttua hoidosta. Kuolleisuus näihin myöhäisilmentymiin vähentää sädehoidosta saatua kokonaishyötyä. Erityisesti potilaat, jotka ovat aikaisemmin saaneet sädehoitoa vasemman rinnan syövän tai Hodgkinin lymfooman vuoksi, ovat alttiimpia sädehoidon sydänvaikutuksille. Terveen kudoksen sädekuormitusta on nykyaikaisella sädehoitotekniikalla saatu pienennettyä, mutta turvallista sädeannosta ei tiedetä. Nykyannoksillakin on havaittavissa varhaisia subkliinisiä sydänmuutoksia sädehoidolle altistuneilla alueilla.

Syövän hoidossa sädehoitoa voidaan antaa liitännäishoitona leikkauksen jälkeen tai palliatiivisena eli oireita lievittävänä hoitona. Sädehoitoa voidaan antaa myös leikkauksen asemesta, jolloin pelkkä sädehoito katsotaan riittäväksi hoidoksi syöpäsairauden parantamiseksi. Liitännäishoitona sädehoito vähentää paikallisen uusiutuman riskiä ja parantaa kokonaisennustetta (1, 2). Terveen kudoksen vauriot ovat merkittävien sädehoitoa rajoittava tekijä. Rintakehille annetun sädehoidon tiedetään aiheuttavan sydänmuutoksia (RIHD, radiation-induced heart disease) (**TAULUKKO**). Merkittävin riskitekijä on sydämen saama kokonaissädeannos ja altistuneen volyymin

laajuus (1, 3, 4). Sädehoito kohdennetaan hoitoalueelle, mutta sädekeilat kulkevat terveen kudoksen läpi. Siroamisen on laskettu aiheuttavan 1–2 grayn (Gy) sydänaltistuksen silloinkin, kun sydän ei ole hoitokentässä rintakehille annetussa sädehoidossa (2). Pienilläkin annoksilla on todettu olevan sydänvaikutusta. Hiroshiman ja Nagasakin pommituksissa 0–4 Gy:n keskisydänannos nosti sydänperäistä kuolleisuutta annosvasteisesti (2). Potilasaineistoista on laskettu, että yhden Gy:n nousu keskisydänannokseen nostaa RIHD:n riskiä 4 % (5) ja sepelvaltimotapah-tuman riskiä 7,4 % (6).

Rintakehän alueen sädehoitoa saa osa tymooma-, keuhko- ja ruokatorvisyöpäpotilaista, mutta suurimmat potilasryhmät ovat lymfooma- ja rintasyöpäpotilaat. RIHD:n ilmaantuvuuden arvioidaan olevan 10–30 % lymfooma- ja rintasyöpäpotilaille kymmenen vuoden kuluessa hoidon jälkeen (7, 8). Kardiovaskulaarinen kuolleisuus on malignien syiden jälkeen suurin kuolleisuuden aiheuttaja näillä potilailla (3, 8, 9). Sädehoidon aiheuttaman sydänperäisen ylikuolleisuuden mediastinaalista sädehoitoa saaneilla lymfooma-potilailla on arvioitu olevan 11,9–48,9 henkeä/10 000 potilasvuotta (10).

TAULUKKO. Sädehoidon aiheuttama suhteellinen sydänsairausriski (3).

	Hodgkinin lymfooma	Rintasyöpä
RIHD	> 6,3	2–5,9
Iskeeminen sydänsairaus	4,2–6,7	1–2,3
Sydänperäinen kuolema	2,2–12,7	0,9–2

RIHD = radiation induced heart disease. Kokonaissädeannos ja sädetysaika vaikuttavat suhteellisen riskin suuruuteen.

Sädehoidon historia

Ulkoista sädehoitoa on käytetty liittäen hoitona maassamme vuosikymmeniä. Aiemmin käytössä olleet kilovoltin kobolttikanuunat ovat vaihtuneet moderneihin lineaarikiihdyttiin (KUVA 1). Alkuun hoito annettiin vain yhdestä suunnasta kiinteillä kentillä. Tällä tekniikalla kudosten sädeannos oli suuri ja terveen kudoksen haittavaikutukset huomattavia. Kuvatekniikan – tietokonetomografian (TT), magneettikuvauksen ja PET-TT:n – kehittymisen ja uusien sädehoitolaiteiden myötä sädehoito mahdollistaa nykyisin kohdealueen tarkemman määrittelyn, hoidon tarkemman toteutuksen ja erilaisten fraktiomallien hyväksikäytön. Näin saadaan toivottu sädehoitoannos halutulle alueelle ja samalla terveen kudoksen vaurioiden riskit minimoidaan (KUVA 2).

Sädehoidon kudosvaikutukset

Sädehoidon vaikutus perustuu ionisaatioon kohdesoluissa. Se voi suoraan tai välillisesti vaurioittaa vapaiden radikaalien muodostumisen kautta solujen DNA:ta, proteiineja ja lipidejä (11). Osan vaurioista elimistö pystyy korjaa-

maan, mutta suuremmat vauriot johtavat palautumattomiin muutoksiin ja solukuolemaan. Kudoksen ominaisuudet vaikuttavat sädehoidon tehoon. Hapettomissa olosuhteissa vapaiden happiradikaalien muodostus on vähentynyt ja sädehoidon teho jää pienemmäksi. Sädehoidon tehoa voidaan lisätä antamalla samanaikaisesti solunsalpaajia tai uusia täsmälääkkeitä.

Sädehoidon vaikutuksesta terveeseen kudokseen on runsaasti tutkimuksia sekä eläinkokeista että kirurgian yhteydessä otetuista kudospäätteistä (12, 13). Sädehoidon kudosvaikutukset voidaan jakaa varhaiseen, latenttiin sekä myöhäiseen vaiheeseen. Ensimmäisten tuntien aikana on havaittavissa tulehdussellisia muutoksia. Kudoksissa on turvotusta ja punoitusta, hyytymiskaskadi aktivoituu ja tulehdussolut aiheuttavat erilaisten sytokiinien ja kasvutekijöiden aktivoitumisen (13). Varhaisvaiheen muutokset eivät suoraviivaisesti vastaa myöhäisvaiheen muutoksia eikä yhteyttä sädehoidon aiheuttamiin myöhäsilmentymiin täysin ymmärretä. Varhaisvaihetta seuraavaa latenttia vaihetta dominoi verisuonten endoteelivaurio. Pienten kapillaarien seinämien vaurioitua nämä kaventuvat ja verihyytymät tukkivat pieniä suoniamia (11, 13).



434 **KUVA 1.** Lineaarikiihdytin hoituhuoneessa Taysin sädehoitoklinikassa. Kuva: Jarkko Ojala.

Sädehoidetun kohteen kapillaari–kudos-suhde pienenee. Myöhäisvaiheen muutokset näkyvät noin 40 päivän kuluttua, kudoksiin alkaa ilmaantua lisääntyvästi fibroottisia muutoksia (13). Fibroottinen prosessi on monipolvinen, välittäjäaineita on useita, eikä prosessin luonnetta kokonaisuudessaan täysin tunneta. Kaskadi käynnistyy ilmeisesti jo varhaisessa vaiheessa ja voi aiheuttaa vuosien kuluessa progressiivisia kudosuutoksia (9). Jopa 88 %:lla rintakehän alueelle sädehoitoa saaneista potilaista on todettu jokin sydänmuutos kymmenen vuoden kuluttua hoidosta (8).

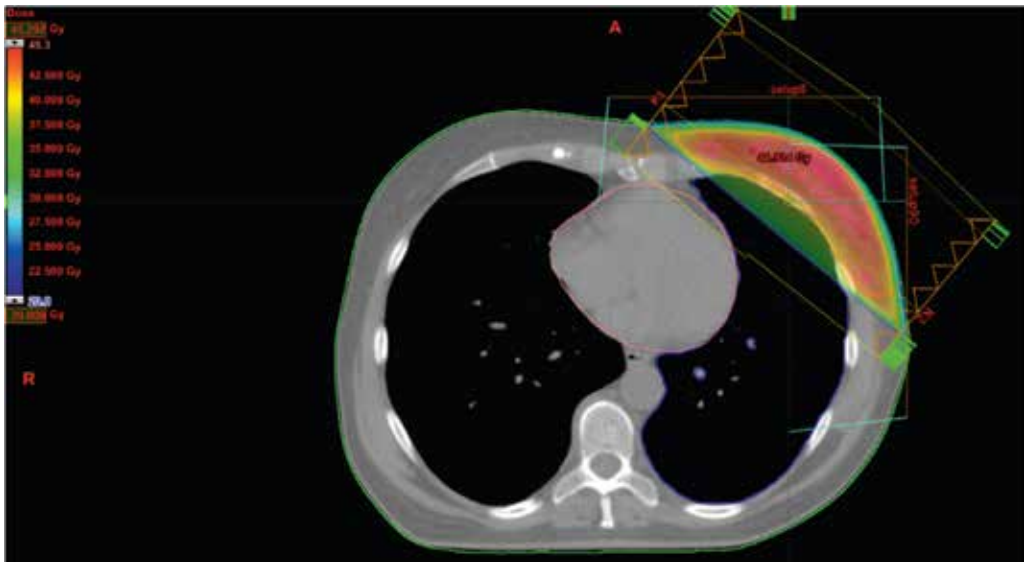
Sädehoidon aiheuttamat varhaiset sydänvaikutukset

Aiemmin rintakehälle annetun sädehoidon sydämeen kohdistuvat annokset olivat suuria. Alkuvaiheen inflammatorinen prosessi aiheutti pankardiittityypisiä muutoksia. Näistä kliinisesti merkittävin oli sydänpussin ärsytys, joka yksittäistapauksissa johti jopa tamponaatioon. Yli 30 Gy:n annoksilla perikardiittia todettiin noin 20 %:lla potilaista (3). Varhaisvaiheessa sydänpussin muutokset ovat yleensä vähäoireisia, mutta niiden esiintyminen

lisää myöhäismuutosten riskiä (1). Nykyisillä pienemmillä sydänannoksilla varhaisvaiheen kliinisesti merkittävät muutokset ovat jääneet lähes kokonaan pois (10, 14).

Sädehoidon aiheuttamat myöhäiset sydänmuutokset

Sydänpussin muutokset. Sydänpussin fibroottiset muutokset voivat aiheuttaa konstriktiota. Jäykkä, kutistunut sydänpussi vaikeuttaa sydämen täyttymistä. Kun sydän täyttyy huonosti, ei sillä ole kapasiteettia pitää yllä normaalia verenkiertovolyymia, mikä korostuu rasituksessa ja aiheuttaa väsymistä ja hengästymistä. Täyttöpaineen kohotessa potilaalle kehittyy oikean puolen vajaatoiminta. Sydänpussin tyyppillinen paksuuntuminen on nähtävissä TT- tai magneettikuvissa (3). Diagnoosi varmistetaan katetritutkimuksella. Hoitona voidaan harkita sydänpussin kirurgista poistoa. Sädehoidon aiheuttaman fibroosin on todettu ulottuvan sydänpussin alaisiin kudoksiin, mikä lisää perikardiectomiaan liittyvää kuolleisuutta (1). 1970-luvulla annetun mediastinaalisen sädehoidon on todettu aiheuttavan noin 7 %:lle konstriktiivisen perikardiitin (1).



KUVA 2. Sädehoidon suunnittelua varten potilaalle tehty tietokonetomografia. Kuvassa nähtävissä rintasyövän liittänehoidon annossuunnittelun yksi leiketaso. Rintaa hoidetaan tangentialisilla sädehoitokentillä. Terveiden kudosten (esim. sydämen), saamat annokset voidaan laskea suunnitelman pohjalta.

YDINASIAT

- ▶ Rintakehille annettu sädehoito suurentaa sydän-sairastavuusriskin noin kaksinkertaiseksi.
- ▶ Sädehoidon aiheuttamat sydänmuutokset kehittyvät vuosien viiveellä.
- ▶ Varsinkin aiempina vuosikymmeninä rintakehille annettu suuriannosinen sädehoito voi aiheuttaa sydänongelmia, joista merkittävimmät ovat sepelvaltimotauti, vasemmanpuoleiset läppäviat ja sydämen vajaatoiminta.
- ▶ Turvallista sydämen sädeannosrajaa ei tiedetä, ja pientenkin annosten on todettu aiheuttavan subkliinisiä paikallisia toimintamuutoksia.
- ▶ Eurooppalaisen suosituksen mukaan rintakehille sädehoitoa saaneiden potilaiden seuranta tulee harkita.

Sydänlihaksen muutokset. Sydänlihaksessa on todettavissa interstitiaalista fibroosia säteilylle altistuneilla alueilla (1). Eläinkokeissa on todettu kaksi viikkoa sädealtistuksen jälkeen sydänlihaskudoksessa läiskittäistä alkaalisen fosfataasin aktiivisuuden laskua, endoteeliproliferaatiota sekä kapillaarikatoa. Nämä alueet laajenevat varhaisvaiheen jälkeen, ja näiden alueiden aiheuttaman iskemian ja nekroosin ajatellaan johtavan fibroosin kehittymiseen (5). Sydänlihaksen fibroottiset muutokset aiheuttavat diastolisen toimintahäiriön (10, 15, 16). Laajat vauriot voivat johtaa restriktiiviseen kardiomyopatiaan (3, 10). Sädehoitoon liittyvän vajaatoiminnan kehittymisen riski on noin kaksinkertainen 5–15 vuoden kuluttua sädehoidosta (17) ja 30 Gy:n annos aiheuttaa noin seitsenkertaisen diastolisen sydämen vajaatoiminnan riskin (8). Sydänlihaksen fibroosi ja vajaatoiminta yhdistyneenä muuhun sädehoidon aiheuttamaan sydänsairauteen, esimerkiksi sepelvaltimotautiin tai läppävikään, kuormittaa entisestään sydäntä ja huonontaa ennustetta.

Läppämuutokset. Sädehoitoa saaneille potilaille kehittyä läppämuutoksia tyypillisesti

yli kymmenen vuoden viiveellä (3). Nämä painottuvat vasemmanpuoleisiin läppiin, ilmeisesti paineolosuhteiden vuoksi. Hiippa- ja aorttaläpän fibrotisoituminen jäykistää läppää, joka avautuu vaimeammin ja kutistuu (1). Prosessi johtaa lopulta läpän kalkkiutumiseen ja ahtautumiseen (KUVA 3). Läppäpurjeen reunojen jäykistyminen vähentää reunojen sulavaa sulkeutumista, ja eriaisteiset läppävuodot ovat ahtaumaakin yleisempiä löydöksiä (3, 10). Läppämuutokset ovat seurannassa progressiivisia. Kirurgian yhteydessä otetuista kudoksenäytteissä muutokset ovat olleet fibroottisia (10, 18, 19). Jopa 30–40 %:lle Hodgkin-potilaista on todettu 12 vuoden seurannassa kehittyneen kohtalainen tai vaikea läppävika (8, 16).

Sepelvaltimomuutokset. Sepelvaltimotaudin lisääntyminen on merkittävin RIHD:hen liittyvä kuolleisuuden lisääjä (1). Laajoissa kohorttitutkimuksissa on todettu rintakehille annetun sädehoidon lisäävän sepelvaltimotaudin riskin noin kaksinkertaiseksi 5–15 vuoden kuluttua hoidosta (3, 10, 20). Pienemmissä aineistoissa sepelvaltimomuutosten on todettu painottuvan sädealtistuneille alueille, etummaiseen laskevaan haaraan, päärunkoon ja oikeaan sepelvaltimoon (1). Leesiot ovat tyypillisesti ostiaalisia ja fibroottisia. Muutoksia on tullut nuorille potilaille, joilla ei ole perinteisiä sepelvaltimotaudin riskitekijöitä (15, 21, 22). Perinteisillä sepelvaltimotaudin riskitekijöillä on kuitenkin sädeaurioiden kanssa synergistinen vaikutus (3, 6, 14). Erityispiirteenä sädehoitoon liittyvään sepelvaltimotautiin kuuluu niin sanotun hiljaisen iskemian suurentunut esiintyvyys. Tämän ajatellaan johtuvan sädehoitoon liittyvän autonomisen hermoston häiriöstä (8). Sädehoitoon liittyvä sepelvaltimotauti on usein huonoennusteinen, ja sepelvaltimotaudin vaikeuteen vaikuttanevat myös muut sydänvauriot. Ennusteeseen saattaa vaikuttaa myös se, että diagnoosi ja hoito viivästyvät varsinkin nuorilla potilailla, joilla ei osata epäillä sepelvaltimosairautta.

Johtumishäiriöt. Sädehoitoon on todettu liittyvän erilaisia EKG-muutoksia sekä kaikenlaisia taky- ja bradyarytmioita (10, 14, 15, 16). Holter-tutkimuksissa on todettu sykkeen



KUVA 3. A) Hodgkin tautia sairastanut 48-vuotias nainen oli saanut 2 Gy:n fraktioissa yhteensä 40 Gy:n ylämanttelisädehoidon yli 30 vuotta aiemmin. Ylämanttelisädehoitoa ei enää nykyisin anneta yhtä laajalle alueelle. Kaikukuvasa ovat nähtävissä potilaan vaikeat läppämuutokset: sekä mitraaliläpässä (pienempi nuoli) että aorttaläpässä (suurempi nuoli) massiiviset kalkkiumat ja hemodynaamisesti merkittävät ahtaukset.



B) Läppäleikkausta edeltävänä tutkimuksena potilaalle tehtiin sepelvaltimoiden varjoainekuvas. Lukuun ottamatta aiempaa tupakointia potilaalla ei ollut sepelvaltimotaudille altistavia klassisia riskitekijöitä. Potilaalla todettiin oireeton proksimaalisen vasemman kiertävän sepelvaltimon lievä muutos (nuoli).

vuorokausivaihtelun vaimenemista ja sykkeen nopeutumista, ilmeisesti autonomisen hermoston välittämällä mekanismilla (10, 16). Hodgkinin lymfoomaan sädehoitoa saaneilla on noin kaksinkertainen riski saada pysyvä tahdistin, ja läppäleikkauksessa sädehoidetuista potilaista noin kolmasosalle joudutaan laittamaan tahdistin (8).

Sydänmuutosten eteneminen

Sekä poikkileikkaustutkimuksissa että pienempien aineistojen pitkittäisseurannoissa on merkkejä siitä, että kaikki kliinisesti merkittävät sädehoidon aiheuttamat vauriot ovat eteneviä ja ilmaantuvat 5–20 vuotta sädehoidon jälkeen (3, 8, 10, 18, 19, 20, 23). Toisaalta sädehoidossa on tapahtunut muutoksia viimeisten vuosikymmenien aikana. Pohdinnan arvoista onkin se, kuinka paljon aiempien vuosikymmenten tutkimustulokset on sovellettavissa nykykäytäntöihin, onko tarkennettulla hoidolla saatu vähennettyä terveeseen kudokseen kohdistuvaa haittaa ja tuleeko kliininen haitta vain pidennetyllä viiveellä. Nykyhoitojen terveille kudokselle aiheuttaman haitan merkittävyyttä ei varmuudella tiedetä kuin vasta pitkän seuranta-ajan kuluttua (8).

Muutosten etenevä luonne huomiodien subkliinistenkin muutosten löytäminen on huomionarvoista.

Nykyhoidon aiheuttamat subkliiniset muutokset

Etenevissä SPECT-tutkimuksissa on todettu sädealtistuneiden alueiden uusia perfuusiodefektejä 6–24 kuukauden kuluttua hoidosta (5). Altistuneen alueen ollessa riittävän laaja myös paikallisia liikehäiriöitä voitiin havaita (10, 24). Perfuusiodefektejä on havaittavissa yli puolella hoidetuista potilaista, ja ne ovat olleet pysyviä ainakin viiden vuoden seurannassa (10). Nykyaikaisilla kaikukuvasuomenetelmillä on todettu paikallisia lihaskudoksen toimintamuutoksia alueilla, joissa sädealtistus on ollut yli 3 Gy (25).

Terveen kudoksen haittavaikutusten ehkäisy ja hoito

Sädehoidon aiheuttamia terveen kudoksen haittoja voidaan yrittää vähentää ehkäisevillä toimenpiteillä ja lievittää lääkehoidolla. Lisäksi voidaan seuloa ja hoitaa jo syntyneitä vaurioita.

Ehkäisy. Merkittävin tekijä sädehoidon aiheuttamiin varhaisiin ja myöhäisiin ilmentymiin on kumulatiivinen kokonaisannos ja sädehoidolle altistuneen sydämen tilavuus (4). Ehkäisevistä toimenpiteistä tärkein on sädehoidon suunnittelulla aikaansaatu mahdollisimman vähäinen terveen kudoksen sädealtistus. Nykyaikainen sädehoito suunnitellaan kolmi-

Sädehoidon jaksottamisella terveen kudoksen haitat jäävät pienemmiksi

ulotteisesti TT-pohjaisesti. Sädehoitokeiloja on useita, ja yhdistämällä niitä eri suunnista saadaan kohdekudokseen mahdollisimman suuri sädeannos ja säästettyä tervettä kudosta. Sädehoidon jaksottamisella tiedetään olevan erilainen annos-vastekäyrä terveeseen ja syöpäkudokseen. Sädehoidon jaksottamisella terveen kudoksen haitat jäävät pienemmiksi. Vasemmanpuoleisessa rintasyövässä rintakehän alueelle annetun sädehoidon sydänannosta on mahdollista pienentää myös pidättämällä hengitystä maksimaalisessa sisäänhengityksessä sädehoidon aikana (26). Näin sydämen välimatka rintakehän seinämään lisääntyy ja sydänannos pienenee. Tämä vaatii soveltuvan laitteiston ja resurssuja potilaan ohjaukseen eikä ole kaikkialla rutiinikäytössä.

Ensivaiheen kudosreaktioihin vaikuttamalla voidaan pyrkiä vaikuttamaan ehkäisevästi. Alkuvaiheen happiradikaaleihin sekä hyytymiskaskadin aktivoitumisen vähentämiseen on kokeiltu erilaisia antioksidantteja ja verihiutale-estäjiä. Näillä lääkkeillä alkuvaiheen reaktioita onkin saatu pienennettyä, mutta pidempiaikaisen hyödyn saavuttaminen on jäänyt kyseenalaiseksi.

Koska sädehoito lisää sepelvaltimotaudin, sydämen vajaatoiminnan ja läppävikojen esiintyvyyttä kohorttiaineistoissa, näiden sairauksien muihin riskitekijöihin pyritään aktiivisesti puuttumaan. Erityisesti tupakoinnilla ja verenpainetaudilla on todettu olevan synergististä haittavaikutusta sydämeen sädehoidon yhteydessä (5). Potilaiden tulisi saada ohjausta tupakoinnin lopettamiseen, liikunnan lisäämiseen, ylipainon välttämiseen sekä soveltuvien osin verenpaineen, kolesterolin ja glukoosipitoisuuden seurantaan.

Muutosten lievitys. Jo saadun sädehoidon kudosvaikutuksia voidaan teoriassa yrittää lieventää erilaisilla hoidoilla. Useammilla erilaisilla ACE-estäjillä ja AT2-salpaajilla on saatu eläinkokeissa lupaavia tuloksia eri kudoksissa jopa kaksi viikkoa sädehoidon jälkeenkin aloitettuna (27, 28). Ihmisillä asiaa ei ole tutkittu, eikä asiasta siten ole hoitosuosituksiakaan. Sädehoito laukaisee kudoksissa kompleksin reaktion, joissa transformoiva kasvutekijä beeta (TGF- β) ja sen välittäjät vaikuttaisivat olevan keskeisiä tekijöitä. Myös nämä tarjoavat moninaisia muita vaikutuskohteita, jotka ovat vilkkaan tutkimuksen kohteena. Kudoksen hapenpuute on keskeinen vaikuttaja monimutkaisessa reaktiossa, ja hyperbaarisella happihoidolla onkin onnistuneesti hoidettu erilaisia sädenekroosin muotoja (29).

Seulonta ja hoito. Kolmantena lenkinä terveen kudoksen hoidossa on jo syntyneiden vaurioiden hoito. Oleellisena osana tässä on luonnollisesti vaurioiden löytäminen. Subkliinisten varhaisvaiheen muutosten löytäminen onkin herättänyt keskustelua tämän potilasryhmän seurannan tarpeesta (3, 10). Joka tapauksessa rintakehälle, erityisesti välikarsinan alueelle annettu sädehoito tulisi mieltää sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijäksi yhtä painokkaasti kuin perinteisetkin riskitekijät. Oireettomien, vuosia sitten sädehoitoa saaneiden potilaiden seulonnasta voidaan olla montaa mieltä, mutta ainakin sydänperäisiksi sopivien oireiden (hengenahdistuksen, huonontuneen rasiutuksensiedon ja rintakivun) ilmaantuessa potilaat tulisi tutkia viivytyksettä.

Haittavaikutuksien kliinisiä ilmentymiä hoidetaan yleisiä linjauksia noudattaen. Rintakehälle annetulla sädehoidolla on myös muita kudosisilmentymiä, jotka on hyvä ottaa huomioon kirurgista hoitoa suunniteltaessa. Iholla on fibrotisoitumista, ja sädehoidetun alueen sisempi rinnanseinämän valtimo on usein tukkeutunut (1). Nämä seikat huonontavat leikkaushaavan paranemista ja lisäävät infektoriskiä. Välikarsinan fibroosi kiinnikkeineen voi olla merkittävää ja keuhkojen toiminta huonontunutta (10). Sädehoito lisää suurten valtimoiden kalkkiutumistaipumusta. Äärimillään potilaalla saattaa olla nousevan aortan

runsas kalkkiutuminen (ns. posliiniaortta), joka voi olla avosydänkirurgisen toimenpiteen ja aorttan pihdittämisen vasta-aihe (1, 3). Myös sepelvaltimoiden kajoavaan hoitoon liittyy erityispiirteitä; sepelvaltimoiden metallistenttaukseen näyttäisi liittyvän suurentunut restenoositaipumus (8).

Lopuksi

Sädehoito on tehokasta, ja sen ansiosta yhä useampi paranee syövästä. Merkittävien säde-

hoitoa rajoittava tekijä on terveen kudoksen vaurio. Sädehoitotekniikkaa aktiivisesti kehittämällä on terveen kudoksen sädealtistusta saatu merkittävästi vähennettyä. Turvallista terveen kudoksen sädeannosta ei kuitenkaan tiedetä (6). Vaikka sädehoitoa kehitetään jatkuvasti turvallisempaan suuntaan, avoimia kysymyksiä on vielä paljon. Sädehoidon sydänvaikutuksia kartoittavaa tutkimusta tehdään laajasti. Näistä saataneen avoimiin kysymyksiin vastauksia, ja sädehoitoa voidaan entisestään kehittää. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Filopei J, Frishman W. Radiation-induced heart disease. *Cardiol Rev* 2012;20:184–8.
2. Taylor CW, McGale P, Darby SC. Cardiac risks of breast-cancer radiotherapy: a contemporary view. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006;18:236–46.
3. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, 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. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:721–40.
4. Evans ES, Prosnitz RG, Yu X, ym. Impact of patient-specific factors, irradiated left ventricular volume, and treatment set-up errors on the development of myocardial perfusion defects after radiation therapy for left-sided breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:1125–34.
5. Sardaro A, Petruzzelli MF, D'Errico MP, Grimaldi L, Pili G, Portaluri M. Radiation-induced cardiac damage in early left breast cancer patients: risk factors, biological mechanisms, radiobiology, and dosimetric constraints. *Radiother Oncol* 2012;103:133–42.
6. Darby SC, Ewertz M, McGale P, ym. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2013;368:987–98.
7. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, McGale P, Taylor C, ym. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8 135 women in 22 randomised trials. *Lancet* 2014;383:2127–35.
8. Jaworski C, Mariani JA, Wheeler G, Kaye DM. Cardiac complications of thoracic irradiation. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2319–28.
9. Ng AK, Bernardo MP, Weller E, ym. Long-term survival and competing causes of death in patients with early-stage Hodgkin's disease treated at age 50 or younger. *J Clin Oncol* 2002;20:2101–8.
10. Adams MJ, Prosnitz RG, Constone LS, Marks LB, Lipshultz SE. Screening for cardiovascular disease in survivors of thoracic radiation. Kirjassa: Rubin P, Constone LS, Marks LB, Okunieff P, toim. CURED I, Lent late effects of cancer treatment on normal tissues. Berliini: Springer-Verlag 2008, s. 47–59.
11. Yarnold J, Brotons MC. Pathogenetic mechanisms in radiation fibrosis. *Radiother Oncol* 2010;97:149–61.
12. Russell NS, Hoving S, Heeneman S, ym. Novel insights into pathological changes in muscular arteries of radiotherapy patients. *Radiother Oncol* 2009;92:477–83.
13. Fajardo LF, Stewart JR. Pathogenesis of radiation-induced myocardial fibrosis. *Lab Invest* 1973;29:244–57.
14. Glanzmann C, Huguenin P, Lütolf UM, Maire R, Jenni R, Gumpfenberg V. Cardiac lesions after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *Radiother Oncol* 1994;30:43–54.
15. Pohjola-Sintonen S, Tötterman KJ, Salmo M, Siltanen P. Late cardiac effects of mediastinal radiotherapy in patients with Hodgkin's disease. *Cancer* 1987;60:31–7.
16. Adams MJ, Lipsitz SR, Colan SD, ym. Cardiovascular status in long-term survivors of Hodgkin's disease treated with chest radiotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:3139–48.
17. Hoening MJ, Aleman BM, van Rosmalen AJ, Kuenen MA, Klijn JG, van Leeuwen FE. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer: a 25-year follow-up study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:1081–91.
18. Carlson RG, Mayfield WR, Normann S, Alexander JA. Radiation-associated valvular disease. *Chest* 1991;99:538–45.
19. Wethal T, Lund MB, Edvardsen T, ym. Valvular dysfunction and left ventricular changes in Hodgkin's lymphoma survivors. A longitudinal study. *Br J Cancer* 2009;101:575–81.
20. Hoening MJ, Botma A, Aleman BM, ym. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:365–75.
21. Orzan F, Brusca A, Conte MR, Presbitero P, Figliomeni MC. Severe coronary artery disease after radiation therapy of the chest and mediastinum: clinical presentation and treatment. *Br Heart J* 1993;69:496–500.
22. Brosius FC 3rd, Waller BF, Roberts WC. Radiation heart disease. Analysis of 16 young (aged 15 to 33 years) necropsy patients who received over 3,500 rads to the heart. *Am J Med* 1981;70:519–30.
23. Zinzani PL, Gherlinzoni F, Piovaccari G, ym. Cardiac injury as late toxicity of mediastinal radiation therapy for Hodgkin's disease patients. *Haematologica* 1996;81:132–7.
24. Marks LB, Yu X, Prosnitz RG, ym. The incidence and functional consequences of RT-associated cardiac perfusion defects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:214–23.
25. Erven K, Jurcut R, Weltens C, ym. Acute radiation effects on cardiac function detected by strain rate imaging in breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:1444–51.
26. Bolukbasi Y, Saglam Y, Selek U, ym. Reproducible deep-inspiration breath-hold irradiation with forward intensity-modulated radiotherapy for left-sided breast cancer significantly reduces cardiac radiation exposure compared to inverse intensity-modulated radiotherapy. *Tumori* 2014;100:169–78.
27. Kma L, Gao F, Fish BL, Moulder JE, Jacobs ER, Medhora M. Angiotensin converting enzyme inhibitors mitigate collagen synthesis induced by a single dose of radiation to the whole thorax. *J Radiat Res* 2012;53:10–7.
28. Ryu S, Kolozsvary A, Jenrow KA, Brown SL, Kim JH. Mitigation of radiation-induced optic neuropathy in rats by ACE inhibitor ramipril: importance of ramipril dose and treatment time. *J Neurooncol* 2007;82:119–24.
29. Hampson NB, Holm JR, Wreford-Brown CE, Feldmeier J. Prospective assessment of outcomes in 411 patients treated with hyperbaric oxygen for chronic radiation tissue injury. *Cancer* 2012;118:3860–8.

Summary

Cardiac effects of radiation therapy

Because of increased life-expectancy cancer patients having undergone radiation therapy nowadays live longer, and late-appearing adverse effects are therefore playing a more significant role. Radiation therapy given to the chest is known to approximately double the risk of heart disease, the cumulative total radiation dose being the most important risk-increasing factor. The most significant adverse effects appear only years after the treatment. The mortality from late manifestations reduces the total benefit of radiation therapy. Patients with radiation therapy due to a cancer of the left breast or Hodgkin's lymphoma are particularly susceptible to cardiac effects. A safe radiation dose is not known.

SUVI TUOHINEN, LL, sisätautien ja kardiologian erikoislääkäri

Tays, sydänsairaala

ANU TURPEINEN, dosentti, kardiologian erikoislääkäri

KYS, sydänkeskus

TANJA SKYTTÄ, LL, syöpätautien erikoislääkäri

PIRKKO-LIISA KELLOKUMPU-LEHTINEN, säde- ja kasvainhoidon professori, syöpätautien yllilääkäri

Tays, syövänhoidon vastuualue

SIDONNAISUUDET

Suvi Tuohinen: Ei sidonnaisuuksia

Anu Turpeinen: Koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Edwards Lifesciences)

Tanja Skyttä: Apuraha (Pirkanmaan kulttuurirahasto, Duodecim, PSHP:n testamenttivaroja), luentopalkkio (BMS, Sobi, Roche, Suomen rintasyöpäryhmä), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (BMS, Teva, Roche, Sobi, Lilly, Novartis)

Pirkko-Liisa Kellokumpu-Lehtinen: Asiantuntijapalkkio (Pfizer, Roche), luentopalkkio (Roche, Amgen, Oy Eli Lilly Ab, Sanofi), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Merck, Roche, Sanofi, Astellas)