

Lapsettomuus ja syöpäriski

Lapsettomuuden taustalta voi löytyä tekijöitä, jotka itsessään saattavat altistaa syöpätaudeille. Ovulaatio-ongelmat, munasarjojen endometriosisi, selittämätön lapsettomuus sekä huonontunut siemennesteen laatu voivat olla merkkejä tästä. Lapsettomuuden hoidossa käytetään valmisteita, jotka muuttavat hormonaalista tasapainoa ja voivat teoriassa lisätä syöpäriskiä. Sukusolujen käsittely laboratoriossa vaikuttanee myös geenien säätelyyn. Epidemiologisten tutkimusten perusteella ovulaatioinduktiohoidot saattavat lisätä kohtusyöpäriskiä ja koeputki-hedelmöityshoidot (IVF) munasarjakasvaimia, joita löytyy hoitamattomiltakin. Lapsettomuushoidot eivät ole lisänneet rintasyöpätapauksia, ja kohdunkaulasyöpä on näitä hoitoja saaneilla harvinaisempi kuin verrokeilla. IVF-hoidoilla syntyneillä lapsilla näyttää olevan tilastollisesti suurentunut syöpäriski, mutta yksilön todennäköisyys sairastua on pieni. Potilasinformaatiossa kannattaa käyttää selkeitä lukuja eikä riskisuhteita. Hoitojen pitkäaikaisvaikutuksien selvittäminen edellyttäisi Suomessakin potilaskohtaista hoitotietojen rekisteröintiä.

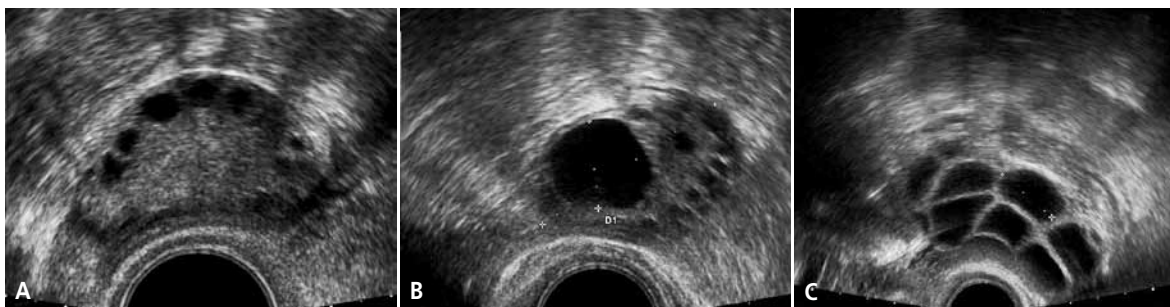
Synnyttämättömyys nousee epidemiologisissa tutkimuksissa monien hormoniriippuvaisien syöpien tärkeäksi riskitekijäksi. Tarkkaa mekanismia ei tunneta, mutta ovulaatioiden suuri määrä ja toisaalta ovulaatiohäiriöissä epätasapainoinen steroidihormonituotanto ovat riskiä lisääviä tekijöitä. Lukuisat ovulaatiot vaurioittavat munasarjan pintaa ja altistavat munasarjasyöväälle. Epäsäännölliset kierrot kertovat taas ovulaatio-ongelmista ja mah-

TAULUKKO 1. Syöpäriskiä lisääviä lapsettomuuden syitä.

Ovulaatioon liittyvät häiriöt
Taustalla erilaisia endokriinisia häiriötilanteita Poikkeava munasarjojen steroidituotanto
Selittämätön lapsettomuus
Immunologisia, geneettisiä, tuntemattomia tekijöitä
Endometriosisi
Immunologisia, geneettisiä, tulehduksellisia, traumasiperäisiä ja ympäristötekijöitä

dollisesta liiallisesta estrogeenistimulaatiosta, mikä altistaa kohtusyöväälle. Osa rintasyövistä on selkeästi yhteydessä sekä estrogeeni- että keltarauhashormonien eritykseen. Synnyttäminen merkitsee munasarjatoiminnan ajoittaista salpautumista, joka suojaaa munasarja- ja rintasyövältä (Cetin ym. 2008, Sueblin ym. ja Carney 2009). Lapsettomuus ei ole diagnoosi vaan oire jostain, joka samalla voi altistaa myös syöväälle. Heikentyneen hedelmällisyyden taustalta löytyy usein monia tekijöitä, joten tutkimus lapsettomuuden eri syiden yhteydestä syövän syntyyn on varsin vaikeaa (TAULUKKO 1).

Lapsettomuushoitojen perusajatuksena on auttaa hedelmöitymistapahtumaa eli siittiön ja munasolun kohtaamista. Keskeistä hoidoissa on munasarjojen stimulaatio erilaisin lääkkein ovulaation varmistamiseksi tai useiden munarakkuloiden kypsyttämiseksi (KUVA). Nämä valmisteet muuttavat hormonaalista tasapainoa, mikä voi olla myötävaikuttavana mekanismina syövän kehityksessä. Toisaalta selvän ovulaatiohäiriön korjaamisen olettaisi olevan jopa terveellistä. Sukusolujen ja



KUVA. Hedelmöityshoidoissa vaikutetaan munasarjan toimintaan. **A)** PCO-munasarja ja siihen liittyvä munasolun irtoamattomuus voivat olla riski sinänsä. Estrogeenin jatkuva erityy ja progesteronin suojaavan vaikutuksen puuttuminen saattavat aiheuttaa kohdun limakalvon liikakasvun ja lisääntyneen kohdunrungon syövän riskin. **B)** Monofollikulaarinen ovulaatio palauttaa hormonitasapainon. **C)** IVF-stimulaatio: monirakku-lainen vaste, suuret estrogeenipitoisuudet.

alkioiden käsittely laboratorio-olosuhteissa voi vaikuttaa myös eri geenien säätelyyn. Hormonihoitojen yhteyttä syöpiin on tutkittu jo 1970-luvulta lähtien (Tworoger ym. 2007, Cetin ym. 2008). Eniten on selvitetty hedelmöityshoitojen yhteyttä munasarja-, kohtu- ja rintasyöpiin. Mielenkiinnon kohteena ovat olleet myös syntyneet lapset. Tutkimuksia on satoja, ja niiden tulkinta on vaikeaa. Tämän artikkelin tarkoituksena on kääntää tutkimustuloksia käytännön kielelle, mikä voisi helpottaa keskustelua potilaan kanssa. Riskisuhteet ja tilastolliset erot eivät useimmiten avaudu maallikoille. Vaikka artikkelihakupohjaa ei rajattu, yhteenveto tilanteesta tehdään käyttäen vuoden 2005 jälkeen julkaistuja katsausartikkeleita ja laajoja pohjoismaisia erillistutkimuksia.

Tutkimusten ongelmia

Lapsettomuushoitojen yhteyttä syöpiin on selvitetty joko kohortti- tai tapaus-verrokkitutkimuksissa. Useimpien aiempien tutkimusten ongelmana ovat olleet liian pieni otoskoko, lyhyet seuranta-ajat, lapsettomuuden määrittelyn puuttuminen ja epätarkat tiedot käytetyistä lääkityksistä. Puutteena on ollut myös monien jo tunnettujen syövän syntyyn vaikuttavien tekijöiden huomiotta jättäminen, yleensä tiedon puutteen vuoksi. Tällaisia ovat esimerkiksi tiedot tupakoinnista, perinnöllisistä riskeistä, hormonihoidoista, sterilisaatioista ja

kohdunpoistoista (Cetin ym. 2008, Klemetti ym. 2011).

Kohorttitutkimuksissa verrataan syövän ilmaantuvuutta lapsettomuuspotilailla muihin väestöön ja tulos ilmaistaan havaittujen ja oletettujen syöpätapausten suhteena (standardized incidence ratio, SIR). Viimeaikaiset kohorttitutkimukset ovat aiempia kattavampia, koska aineistot on kerätty lähes koko maan kaikista lapsettomuusyksiköistä, kuten Tanskassa ja Ruotsissa, ja vertailuryhmänä on käytetty parhaimmista tapauksissa hoitamattomia lapsettomia (Jensen ym. 2008, Källén ym. 2010). Tapaus-verrokkitutkimuksissa selvitetään syöpäpotilaiden ja eri tavoin valittujen verrokkiryhmien altistumista lapsettomuushoidoille. Syöpäriski ilmaistaan riskisuhteena.

Lapsettomuus ja naisen syöpäriski

On epäselvää, lisääkö tahaton lapsettomuus todella syöpäriskiä vai selittääkö synnyttämättömyys riskin pienen lisääntymisen. Viimeisten tutkimusten mukaan lapsettomuuteen näyttäisi liittyvän hivenen suurentunut munasarjakasvainten ja mahdollisesti myös kohtu- ja rintasyövän riski (TAULUKKO 2).

Munasarjasyöpä. Yhdysvaltalaisessa Nurses Health -tutkimuksessa on seurattu yli 100 000 sairaanhoitajan terveyttä jo lähes 30 vuoden ajan. Selvitettäessä eri ehkäisymenetelmien yhteyttä munasarjasyöpään, ilmeni myös, että yli kaksi vuotta raskautta yrittäneillä

TAULUKKO 2. Lapsettomuuden tausta ja syöpäriski naisella (Tworoger ym. 2007, Cetin ym. 2008, Jensen ym. 2008, 2009, Brinton ym. 2010, Klemetti ym. 2011).

	Rajalaatuinen kasvain ¹	Munasarja	Kohtu	Kohdunkaula	Rinta	Suoli
Ovulaatiohäiriöt	+	-	(+)	-	(+)	-
Selittämätön	+	(+)	-	-	(+)	-
Munasarjaendometriooosi	-	+	-	-	-	-
Munanjohdinvika	-	-	-	-	-	-

¹Niin sanottu borderline-kasvain munasarjoissa, vaatii hoitoa

+ = suurentunut syöpäriski

(+) = mahdollisesti suurentunut syöpäriski

- = ei suurentunut syöpäriski

oli suurempi riski sairastua munasarjasyöpään kuin nopeasti raskaaksi tulleilla (RR 1,36) (Tworoger ym. 2007). Tanskalaisessa tutkimuksessa taas verrattiin vuosina 1963–1998 eri lapsettomuuskliniikkoihin hakeutuneiden 54 362 naisen sairastuvuutta muuhun väestöön. Lapsettomuuteen liittyi munasarjasyöpäriskin lisääntyminen (SIR 1,46) (Jensen ym. 2007). Selvinä numeroina tämä tarkoittaa sitä, että 150 naista eli 0,3 % lapsettomuudesta kärsineistä sairastui.

Lapsettomuuspotilailta on löydetty myös oletettua enemmän niin sanottuja rajalaatuisia munasarjakasvaimia (borderline-kasvaimia) vertailuväestöön nähden. Näitä kasvaimia ei luokitella pahanlaatuisiksi, mutta ne vaativat kuitenkin leikkaushoidon. Osa munasarjakasvaimista voi aiheuttaa myös ovulaatiohäiriöitä, ja ne voivat olla syynä hedelmällisyyden heikentymiseen (Cetin ym. 2008). Lapsettomuuden taustalla saattaa olla myös endometriooosi, johon liittyy useiden tutkimusten mukaan lisääntynyt munasarjasyöpäriski pariteetista riippumatta. Riski on suurentunut etenkin silloin, jos tauti on munasarjoissa (Vlahos ym. 2010). Laajassa ja hyvin tehdyssä ruotsalaistutkimuksessa endometriooosipotilailta (63 630 naista) munasarjasyöpää esiintyi enemmän kuin väestössä yleensä (SIR 1,37) (Melin ym. 2007).

Kohtusyöpäriski on epidemiologisissa tutkimuksissa yhdistetty munasolun irtoamattomuuteen liittyvään lapsettomuuteen, mut-

ta selkeää näyttöä asiasta ei ole (Cetin ym. 2008). Voi olla niinkin, että kuukautiskierron häiriöiden hoito keltarauhashormoneilla suojaa tältä riskiltä. Tanskalaisessa 54 000 naisen kohorttitutkimuksessa kohtusyöpiä todettiin vain 80 eli noin 0,1 %:lla, mikä vastasi ilmaantuvuutta väestössä yleensä (Jensen ym. 2009). Vuosi sitten julkaistussa yhdysvaltalaisessa tutkimuksessa kohtusyöpäriski oli lisääntynyt naisilla, joilla oli primaarin lapsettomuuden lisäksi hyperandrogenismia ja kiertohäiriöitä. Heitä oli tutkittu lapsettomuuden vuoksi vuosien 1965 ja 1988 välisenä aikana (Brinton ym. 2010).

Rintasyövän suhteen tutkimustulokset ovat ristiriitaisia. Riskin lisääntymisen on katsottu liittyvän lähinnä synnyttämättömyyteen ja myöhäiseen ensisynnytykseen (Cetin ym. 2008, Klemetti ym. 2011). Tanskalaiselivityksessä rintasyöpää löytyi odotettua enemmän naisilta, joilla oli lapsettomuustausta. Syöpiä todettiin näillä naisilla 796, kun oletusarvo oli 735,3/54 000 (SIR 1,08) (Jensen ym. 2008).

Miehen lapsettomuus ja syöpäriski

Miehen heikentynyt siittiötuotanto johtuu yleisimmin geneettisistä syistä, joista vasta pieni osa tunnetaan. Huono siittiötuotanto voi liittyä myös kivesten laskeutumishäiriöön, jonka tiedetään lisäävän kivessyöpäriskiä (Peng ym. 2009). Vaikka kivessyöpä on varsin harvinaisen tauti (1 % miehen syövästä) ja arviolta

TAULUKKO 3. Lapsettomuuden hoito ja syöpäriski (Tworoger ym. 2007, Jensen ym. 2008, 2009, Orgéas ym. 2009, Zreik ym. 2010, Klemetti ym. 2011, Källén ym. 2011, van Leeuwen ym. 2011).

	Nainen				Lapsi
	Rajalaatuinen kasvain ¹	Munasarja	Kohtu	Rinta	
Ovulaatioinduktio	+	(+)	+	-	-
IVF	+	(+)	-	-	+

¹ Niin sanottu borderline-kasvain munasarjassa

noin yksi 250:stä sairastuu tautiin elinikänsä aikana, sen ilmaantuvuus lisääntyy jatkuvasti (Peng ym. 2009). Toisaalta monet yleistaudit ja mikä tahansa syöpätauti itsessään voivat vähentää siittiötuotantoa. Tuoreessa yhdysvaltalaisutkimuksessa osoitettiin myös, että hyvin erilaistuneen eturauhassyövän riski oli suurempi hedelmättömillä miehillä verrattuna fertiileihin miehiin (Walsch ym. 2010).

Lapsettomuushoidot ja naisen syöpäriski

Ovulaatioinduktiohoitoina on käytetty klomifeenia ja gonadotropiinihoitoja jo 1960-luvulta lähtien. Hoidoissa käytettävät gonadotropiinit ovat muuttuneet vuosien myötä virtsasta karkeasti eristetyistä valmisteista tarkan määrän puhdistettuja hormoneja sisältäviksi lääkkeiksi. Niitä valmistetaan myös soluviljelmässä niin sanotulla yhdistelmä-DNA-tekniikalla. Hoidon seuranta tapahtuu munasarjojen kaikukuvauksella, joka tuli käyttöön vasta 1980-luvulla. Tätä ennen hoidot toteutettiin ”näppituntumalla”.

Tutkimuksia ovulaatioinduktiohoitojen riskeistä on julkaistu 1990-luvulta lähtien. Aiemmissä tutkimuksissa ei voitu osittaa merkittävää hoitoihin liittyvää syöpäriskin kasvua (Cetin ym. 2008, Klemetti ym. 2011). Vuoden 2007 jälkeen on ilmestynyt julkaisuja neljästä kohorttitutkimuksesta, joiden tulokset ovat erisuuntaisia ja ajatuksia herättäviä (TAULUKKO 3).

Tanskalaisten kohortti kerättiin koko maan lapsettomuudenhoitoklinikoista (54 362 potilasta). Hoidot oli annettu vuosina 1963–1998, ja vertailu tehtiin hoitamattomiin lapsettomiin

ja muuhun väestöön. Ovulaatioinduktioidot eivät suurentaneet munasarja- tai rinta-syöpäriskiä. Sen sijaan kohtusyöpäriski lisääntyi. Riski liittyi sekä klomifeeni- että gonadotropiinihoitoihin. Yli kuusi kertaa annettuna klomifeeni lisäsi riskiä merkittävästi (RR 1,96). Mielenkiintoista on, että gonadotropiinihoitoihin liittyvän riskin kasvu tuli esille vasta kymmenen vuotta hoitojen jälkeen (RR 2,21). Kohtusyöpiä löytyi yhteensä 83 eli 0,15 %:lta hoidetuista (Jensen ym. 2009).

Toisessa kohorttitutkimuksessa brittiläiset selvittivät syöpäsairastuvuutta 7 355:n lapsettomuudesta kärsivän aineistossa. Osa potilaista oli saanut 20 vuotta aiemmin ovulaatioinduktiohoitoja ja osa ei. Lapsettomuuspotilaiden kuolleisuus oli kaiken kaikkiaan vähäisempää kuin muussa väestössä. Ainoastaan kohtusyövän riski todettiin hoidetuilla verrokkeja suuremmaksi (RR 2,02). Hoidetuista 3 180 potilaasta sairastui 18 (0,5 %). Yli 2 500 milligramman klomifeeniannokset lisäsivät riskiä. Tämä tarkoittaa kymmentä tavanomaisista klomifeenikuuria. Mielenkiintoista kyllä, kohtusyöpäriski oli suurentunut myös hoitoja saamattomilla (0,3 %) (dos Santos-Silva ym. 2009).

Kolmannessa tutkimuksessa israeliläiset selvittivät 15 000:n vuosina 1974–1976 Jerusalemissa synnyttäneen eri etnistä taustaa olevan naisen syöpäsairastuvuutta 30 vuotta myöhemmin. Potilaita oli haastateltu synnytyksen jälkeen, jolloin kerättiin myös tiedot mahdollisista hormonihoidoista. Ovulaatioinduktiohoitoja oli saanut 567 naista eli 3,8 % haastatelluista. Hoidetuilla todettiin enemmän syöpiä. Klomifeenin käyttö näytti altistavan kohtusyöväälle: 362 hoidetusta sairastui neljä

(1,1 %, verrokeista 0,3 %) (Calderon-Margalit ym. 2009).

Neljännessä kohorttitutkimuksessa selvitetiin sairastuvuutta munasarjasyöpään ovulaatioinduktiohoitojen jälkeen. Kyseessä olivat aivan pioneerivaiheen hoidot, jotka toteutettiin kolmessa eri klinikassa Ruotsissa vuosina 1961–1975. Aineistoon kuului 1 135 potilasta. Seuranta jatkui vuoteen 2004 eli keskimäärin 30 vuotta. Tutkimus sisälsi tarkat tiedot lääkkeistä ja luotettavat rekisteritiedot sairastuneista. Vaikka munasarjasyöpää ei ilmaantunut oletettua enempää, ovulaatioinduktiohoitoihin liittyi noin kolminkertainen rajalautuisten kasvainten riski (SIR 3,61). Erityisesti klomifeeni lisäsi riskiä. Alaryhmäanalyysissa gonadotropiinihoidot lisäsivät niidenkin naisten syöpäriskiä, jotka eivät kärsineet ovulaatiohäiriöistä (Sanner ym. 2009). Lähes samassa aineistossa selvitettiin myös rintasyöpäriskiä, joka ei poikennut oletetusta 5 %:sta (1 135:stä sairastui 54) (Orgéas ym. 2009). Tuoreessa meta-analyysissa ovulaatioinduktiohoitoilla ei myöskään todettu olevan yhteyttä rintasyövän ilmaantuvuuteen (Zreik ym. 2010). Yhteyksistä muihin syöpiin ei ole vakuuttavaa näyttöä (Jensen ym. 2008, Klemetti ym. 2011, Källén ym. 2011).

Koeputkihedelmöityshoidot (IVF). IVF-hoito johtaa luonnollisen määrän ylittäviin hormonipitoisuuksiin. Yhden hoitojakson aikana käytetään lukuisia valmisteita, joten yksittäisten lääkkeiden vaikutusta syöpäriskiin on hankala tutkia. Vaikeutena on myös se, että usein IVF-potilaat ovat saaneet jo aikaisemmin erilaisia ovulaatioinduktiohoitoja. Munasarjoja stimuloidaan gonadotropiineilla niin, että saadaan useita munasoluja kerralla. 1990-luvun alussa hoitoon liitettiin GnRH-analogit, ja noin kymmenen vuotta sitten käyttöön tulivat myös GnRH-antagonistit. Kohdun limakalvoa tuetaan poikkeuksetta keltarauhashormonilla, ja pakastesiiirroissa käytetään usein myös estrogeenia kohdun limakalvon kasvatukseen. Munasarjojen toistuvaa punktoimista on pidetty myös riskinä.

Aiempien tutkimusten ongelmana ovat olleet pienet aineistot ja lyhyt seuranta-aika. Kahdessa tuoreimmassa tutkimuksessa IVF-

YDINASIA

- ▶ Lapsettomuus ja etenkin synnyttämättömyys lisäävät munasarja- ja rintasyöpäriskiä.
- ▶ Pientynyt siittiöiden määrä voi olla merkki lisääntyneestä kivessyöpäriskistä.
- ▶ Toistetut ovulaatioinduktiohoidot saattavat altistaa kohtusyövälle.
- ▶ Koeputkihedelmöityshoidot (IVF) voivat lisätä munasarjakasvainten ilmaantuvuutta.
- ▶ Vaikka IVF-hoidoilla syntyneillä lapsilla on todettu tilastollisesti lisääntynyt syöpäriski, todennäköisyys sairastua on yksilötasolla pieni.

hoitoa saaneilta naisilta löydettiin oletettua enemmän munasarjakasvaimia. Hollantilaisessa tutkimuksessa verrattiin IVF-hoitoja vuosina 1983–1995 saaneita 19 146:ta naista muihin lapsettomiin ja muuhun väestöön. IVF-hoidon jälkeen löytyi merkittävästi enemmän hyvin erilaistuneita rajalautuisia munasarjakasvaimia kuin hoitamattomilta ja verrokkiväestöstä (SIR 1,76). Ilmaantuvuushuippu oli heti hoidon jälkeisenä vuonna. Munasarjasyöpäriskin lisääntymisen osalta näyttö ei ollut selvä, se arvioitiin 0,71 %:n suuruiseksi (väestössä 0,45 % 55 ikävuoteen mennessä) (van Leeuwen ym. 2011).

Ruotsalaisessa aineistossa verrattiin kaikkien vuosina 1982–2006 IVF-hoitoja saaneiden ja synnyttäneiden (24 058 naista) syöpäsairastuvuutta samalla ajanjaksolla synnyttäneiden naisten sairastuvuuteen (1,4 miljoonaa naista). IVF-hoidoissa olleilta löytyi syöpiä selvästi harvemmin kuin vertailuväestöstä (OR 0,74). Tämä johtui pääasiassa rinta- ja kohdunkaulasyöpien pienistä määristä. Sen sijaan munasarjasyöpää esiintyi enemmän kuin verrokeilla – mutta esiintyvyyshuippu oli suurempi ennen hoitoja kuin hoitojen jälkeen. Tämä viittaisi munasarjaperäiseen syyhyn, joka aiheuttaa lapsettomuutta ja kasvattaa syöpäriskiä. Munasarjasyöpiä löytyi IVF-hoidon

jälkeen 26 eli 0,1 %:lta. (OR 2,09). Yhteyttä muihin syöpiin ei todettu (Källén ym. 2011). IVF:n ja rintasyövän yhteyttä ei todettu myöskään meta-analyyseissä, johon oli hyväksytty 15 asiaa käsittelevää tutkimusta (Salhab ym. 2005). Sen sijaan yhdessä tuoreessa tapaus-verrokkitutkimuksessa arvioitiin riskin kasvavan, jos IVF-hoito aloitetaan yli 30-vuotiaalle (Katz ym. 2008).

Aivan uudessa suomalaisessa työssä 1996–1998 IVF-hoidetuilta (n = 9 175) löytyi verrokkeja vähemmän rinta- ja kohdunkaulansyöpää, mutta oletettua enemmän iho- ja munasarjasyöpiä. Löydös ei ollut kuitenkaan tilastollisesti merkitsevä (Yli-Kuha ym 2012).

Hedelmöityshoidot ja lasten syöpäriski

On ajateltu, että lapsuuden syöpien kehitykseen voisivat vaikuttaa jo pre- ja neonataali-aika ja monet tekijät ennen hedelmöitymistä. Lapsilla syöpä on niin harvinainen sairaus, että tarvitaan arviolta 20 000 potilaan aineisto, jotta hoitojen yhteyksiä lapsen riskiin voitaisiin todella arvioida (Mukhopadhaya ja Arulkumar 2008, Källén ym. 2011).

Lasten terveyttä on seurattu siitä saakka, kun ensimmäinen IVF-lapsi syntyi vuonna 1978. Aiemmissa meta-analyyseissä ei voitu osoittaa lasten lisääntynyttä syöpäriskiä IVF-hoidon jälkeen (Klemetti 2011). Nyt uusimmassa ruotsalaisessa yli 27 000 lapsen tutkimuksessa löydettiin ensimmäisen kerran tilastollisesti merkitsevä syöpäriski lapsilla IVF-hoidon jälkeen. Otos kattoi kaikki IVF-klinikat ja syntyneet lapset vuosilta 1982–2005. Verrokkeina toimivat kaikki muut samalla aikavälillä syntyneet lapset. IVF-lapsilta löytyi yhteensä 53 syöpää (0,20 %), kun oletus verrokkien perusteella oli 38 (0,14 %). Numeroina tämä tarkoittaa sitä, että yksi 555:stä IVF-hoitoa saaneen äidin lapsesta sairastui syöpään, kun oletus oli yksi 700:sta (TAULUKKO 3). Huomattavaa on myös se, etteivät äidin ikä, tupakointi, paino ja pariteetti vaikuttaneet riskiin (Källén ym. 2011). Aivan tuoreessa tapaus-verrokkitutkimuksessa Kreikasta ja Ruotsista löytyi myös tilastollinen ero IVF-

hoitoa saaneiden äitien lasten ja verrokkien välillä. Alle kolmevuotiaista leukemiaa sairastavista lapsista 3,0 % ja 2,7 % oli syntynyt IVF-hoitojen avulla, kun verrokeista osuudet olivat vain 1,8 % ja 1,6 % (Petridou ym. 2011).

Lopuksi

Lapsettomuuspotilas on aina syytä tutkia huolellisesti. On myös otettava huomioon, että kiertohäiriöt ja siemennesteen poikkeavuus voivat kertoa jo itsessään piilevästä taudista ja suurentuneesta syöpäriskistä. Lapsettomuuden hoidossa vaikutetaan tekijöihin, jotka voivat teoriassa lisätä sekä hoidettavan potilaan että syntyvän lapsen syöpäriskiä. Syövän kehittyminen on kuitenkin monen tekijän summa: potilaan vasteeseen vaikuttavat myös perinnöllinen taipumus, elämäntavat ja monet ulkoiset tekijät, jotka pitäisi jatkotutkimuksissa huomioida vielä paremmin. Hoitojen pitkäaikaisvaikutuksien selvittäminen edellyttäisi Suomessakin potilaskohtaista hoitotietojen rekisteröintiä.

Nykytiedon perusteella vaikuttaa siltä, että toistetut ovulaatioinduktiohoidot voivat lisätä kohtusyöpäriskiä. Munasarjojen stimulaatioon voi liittyä myös kasvainriski. Koska tahattomasti lapsettomilta löydetään oletettua enemmän munasarjakasvaimia ilman hoitojakain, taustalla saattaa olla jokin yhteinen altistava tekijä. Synnyttäneisyys vähentää riskiä mutta ei poista sitä. Keskustelussa lapsettomuushoidon riskeistä on syytä käyttää todellisia esiintyvyyksilukuja ja suhteuttaa riskit muuhun väestöön. Todennäköisyys sairastua syöpään on yksilön osalta kuitenkin varsin pieni. Esimerkiksi Kuopiossa Ruotsin esiintyvyyksilukujen perusteella syöpätapauksia IVF-lapsilta löytyisi yksi kymmenessä vuodessa (Källén ym 2011). Näin ollen pelkkä lapsettomuusta muuten oireettomalla potilaalla ei edellytä erityisseurantaa. ■

MARITTA HIPPELÄINEN, dosentti, erikoislääkäri
KYS, naistentautien klinikka

SIDONNAISUDET

Luentopalkkio (Merck-Serono), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Ferring, Merck-Serono, MSD)

KIRJALLISUUTTA

- Brinton LA, Moghissi KS, Westhoff CL, Lamb EJ, Scoccia B. Cancer risk among infertile women with androgen excess or menstrual disorders (including polycystic ovary syndrome). *Fertil Steril* 2010;94:1787–92.
- Calderon-Margalit R, Friedlander Y, Yarnetz R, ym. Cancer risk after exposure to treatments for ovulation induction. *Am J Epidemiol* 2009;169:365–75.
- Cetin I, Cozzi V, Antonazzo P. Infertility as a cancer risk factor – a review. *Placenta* 2008;29:169–77.
- dos Santos-Silva, Wark PA, McCormack VA, ym. Ovulation stimulation drugs and cancer risks: a long-term follow-up of a British cohort. *Br J Cancer* 2009;100:1824–31.
- Jensen A, Sharif H, Frederiksen K, Kjaer SK. Use of fertility drugs and risk of ovarian cancer: Danish Population Based Cohort Study. *BMJ* 2009(a);338:b249.
- Jensen A, Sharif H, Kjaer SK. Use of fertility drugs and risk of uterine cancer: results from a large Danish population-based cohort study. *Am J Epidemiol* 2009(b);170:1408–14.
- Jensen A, Sharif H, Olsen JH, Kjaer SK. Risk of breast cancer and gynecologic cancers in a large population of nearly 50000 infertile Danish women. *Am J Epidemiol* 2008;168:49–57.
- Katz D, Paltiel O, Peretz T, ym. Beginning IVF treatments after age 30 increases the risk of breast cancer: results of a case-control study. *Breast J* 2008;14:517–22.
- Klemetti R, Gissler M, Yli-Kuha AN, Hemminki E. Tahaton lapsettomuus ja syöpäriski. *Suom Lääkäril* 2011;66:1999–2007.
- Kobayashi H, Suminato K, Kitanaka T, ym. Ovarian endometrioma- risk factors of ovarian cancer development. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;138:187–93.
- Källén B, Finnström O, Lindam A, Nilsson E, Nygren KG, Olausson PO. Cancer risk in children and young adults conceived by in vitro fertilization. *Pediatrics* 2010;126:270–6.
- Melin A, Sparen P, Bergquist A. The risk of cancer and the role of parity among women with endometriosis. *Hum Reprod* 2007;22:3021–6.
- Michalek AM, Buck GM, Nasca PC, Freedman AN, Babbitts MS, Mahoney MC. Gravid health status, medication use, and risk of neuroblastoma. *Am J Epidemiol* 1996;143:996–1001.
- Mukhopadhyaya N, Arulkumaran S. Malignant conditions in children born after assisted reproductive technology. *Obstet Gynecol Surv* 2008;63:669–76.
- Orgéas CC, Sanner K, Hall P, ym. Breast cancer incidence after hormonal infertility treatment in Sweden: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:72.e1–7.
- Peng X, Zeng X, Peng S, Deng D, Zhang J. The association risk male subfertility and testicular cancer: a systematic review. *PLoS ONE (Electronic Resource)* 2009;4:e5591.
- Petridou ET, Sergentanis TN, Panagopoulou P, ym. In vitro fertilization and risk of childhood leukemia in Greece and Sweden. *Pediatr Blood Cancer* 2011, julkaisu verkossa 25.5.2011.
- Salhab M, Al Sarakbi W, Mokbel K. In vitro fertilization and breast cancer risk: a review. *Int J Fertil Womens Med* 2005;50:259–66.
- Sanner K, Conner P, Bergfeldt K, ym. Ovarian epithelial neoplasia after hormonal infertility treatment: long-term follow-up of a historical cohort in Sweden. *Fertil Steril* 2009;91:1152–8.
- Sueblinvong T, Carney ME. Current understanding of risk factors for ovarian cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2009;10:67–81.
- Tworoger SS, Fairfield KM, Colditz GA, Rosner BA, Hankinson SE. Association of oral contraceptive use, other contraceptive methods, and infertility with ovarian cancer risk. *Am J Epidemiol* 2007;166:894–901.
- Walsch TJ, Schembri M, Turek PJ, ym. Increased risk of high-grade prostate cancer among infertile men. *Cancer* 2010;116:2140–7.
- van Leeuwen FE, Kilp H, Mooij TM, ym. Risk of borderline and invasive ovarian tumours after ovarian stimulation for in vitro fertilization in a large Dutch cohort. *Hum Reprod* 2011;26:3456–65.
- Vlahos NF, Economopoulos KP. Endometriosis, in vitro fertilization and the risk of gynaecological malignancies, including ovarian and breast cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2010; 24:39–50.
- Zreik TG, Mazloom A, Chen Y, ym. Fertility drugs and the risk of breast cancer: a meta-analysis and review. *Breast Cancer Res Treat* 2010;124:13–26.
- Yli-Kuha A, Gissler M, Klemetti R, Luoto R, Hemminki E. Cancer morbidity in a cohort of 9175 Finnish women treated for infertility. *Hum Reprod* 2012; 2012 Feb 16 [Epub ahead of print].

Summary

Infertility and risk of cancer

Ovulation problems, ovarian endometriosis and impaired sperm quality may be factors underlying infertility and possibly predisposing to cancer diseases. Infertility therapies utilize products that alter the hormonal balance and may in theory increase the risk of cancer. Handling of gametes in the laboratory is also likely to influence gene regulation. Ovulation induction therapies may increase the risk of uterine cancer, and in vitro fertilization (IVF) therapies may increase ovarian tumors. Children born after IVF therapies seem to have a statistically elevated risk of cancer. Instead of risk ratios, the use of clear figures is recommended in patient information.