

Syöpähoitojen vaikutukset sukupuolirauhasiin

Suuriannoksiin solunsalpaajyhdistelmiin sekä koko kehon, lantion ja pään alueen sädehoitoihin liittyy sukupuolirauhasten vaurioitumisen riski. Miehillä herkimmin vaurioituvat siittiönmuodostuksesta vastaavat solut, mutta testosteronituotanto yleensä säilyy. Naisilla syöpähoitojen tiedetään kiihdyttävän alkumunarakuloiden häviämistä, estävän munarakkuloiden kasvua sekä lisäävän munasarjojen sidekudosmuodostusta. Tämä pienentää uusiutumaton munasoluvarastoa. Nuorilla naisilla munasarjat voivat toimia syöpähoitojen jälkeen aluksi hyvin ja raskaaksi tuleminen on mahdollista. Hedelmällinen vaihe elämästä voi kuitenkin olla normaalia lyhyempi varhaisten vaihdevuosien vuoksi. Miehillä siittiötuotannon pysähtyminen heti hoitojen jälkeen on tavallista, mutta lisääntymiskyky voi ajan myötä parantua kiveksen kantasolujen toivuttua ja spermatogeneesiin käynnistyttyä uudelleen. Myös lapsena syöpähoidon saaneilla miehillä siittiötuotanto voi toipua kymmenienkin vuosien kuluttua.

Nuorten aikuisten ja lasten syöpähoidon enusteet ovat parantuneet Suomessa viimeisten kolmen vuosikymmenen aikana. Yhä useampi syövästä parantunut kärsii kuitenkin hoitojen aiheuttamista vaikutuksista sukupuolirauhasiin. Ensimmäinen merkittävä joukko lapsisyöpäpotilaita on saavuttanut hedelmällisen iän. Tämä mahdollistaa lapsuuden syöpähoitojen hedelmällisyysvaikutusten arvioimisen ja tulosten vertaamisen aikuisena syöpähoitoja saaneiden potilaiden hedelmällisyyteen.

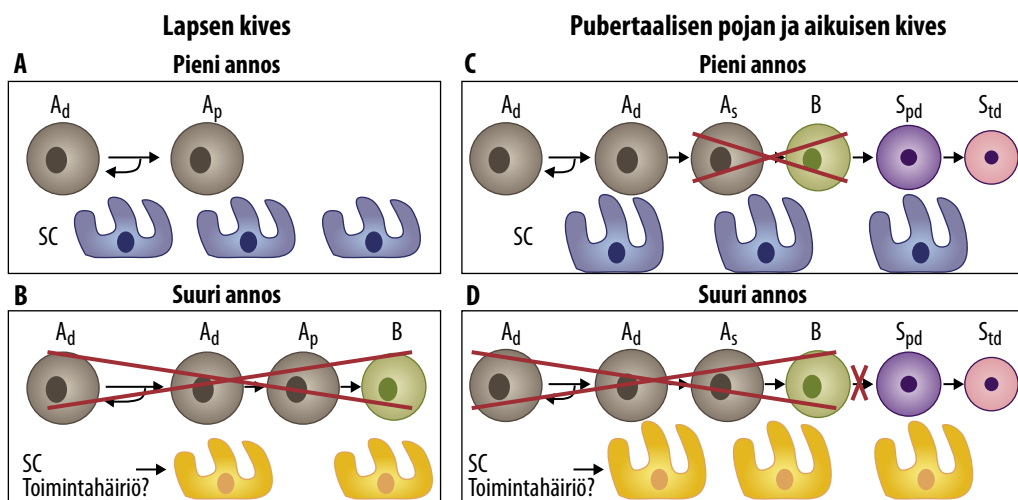
Miten syövän hoito vaurioittaa sukupuolirauhasia?

Kiveksen sukusoluvaurion mekanismit.

858 Sekä sädehoidon että solunsalpaajien vaikutus

kohdistuu jakautuviin soluihin. Miehillä herkimmin vaurioituvat siittiönmuodostuksesta vastaavat kypsyvät sukusolut. Pysyvä tai pitkäaikainen spermatogeneesiin häiriö voi syntyä ainoastaan, jos hoito vaikuttaa myös kiveksen spermatogeneettiin kantasoluihin (KUVA 1). Kädellisillä apinoilla tehdyissä tutkimuksissa sädehoidon on osoitettu tyhjentävän kiveksen kypsyvistä sukusoluista nopeasti ja tappavan kiveksen kantasoluina pidettyjä A_d -spermatogonioita (van Alphen ym. 1988a). Sukusoluvaurio ei määräydy iän mukaan. Kaikenikäisten poikien ja miesten spermatogeneettiset kantasolut ovat herkkiä sädehoidolle, joka laukaisee spermatogonioissa apoptoosin (Jahnukainen ym. 2007). Yli 1 Gy:n fraktioitujen sädeannosten on todettu aiheuttavan osalle potilaista pitkäaikaisen infertiliteetin (Rowley ym. 1974), ja 10–12 Gy:n koko kehon sädehoito osana hematopoeettista kantasolusiirtoa johtaa yli 90 %:lla potilaista pysyvään hedelmättömyyteen (Anserini ym. 2002). Solunsalpaajista alkyloivat aineet sekä platinajohdokset vaurioittavat sädehoidon tapaan siittiötuotannon kantasoluja (TAULUKKO). Muut solunsalpaajat, kuten vinka-alkaloidit, antimetaboliitit, podofyllotoksiinit sekä asparaginaasi vaikuttavat pääasiassa nopeasti jakautuviin kypsyviin sukusoluihin eivätkä yleensä aiheuta pysyvää hedelmättömyyttä (TAULUKKO).

Siittiötuotanto toipuu, jos kiveksen kantasolut eivät tuhoudu. Aikuisilla miehillä syöpähoitojen aloitusta seuraa nopea siittiötuotannon pysähtyminen. Jos siittiötuotannon kantasolut eivät tuhoudu, seuraa siementiehyiden tyhjenemistä spermatogeneesiin korjautuminen, jonka nopeuden ratkaisee sytotoksisen vaurion voimakkuus kantasoluissa (KUVA 1) (van Alphen ym. 1988b). Nuorilla pojilla, joiden spermatogeneesi ei ole vielä käynnistynyt, kantasolujen vaurioituminen ilmenee vasta murrosiän käynnistyttyä. Näillä pojilla kivesten koko ei kasva eikä siittiötuotanto



KUVA 1. Solunsalpaaja- ja sädehoidon vaikutukset lapsen ja aikuisen kiveksiin. **A)** Pieni annos ei vaikuta prepubertaalisen pojan kivekseen. **B)** Suuri tai vaurioittava annos tappaa kiveksen reservikantasolut (A_d) ja kiveksen erilaistumattomat spermatogoniot (A_p). Spermatogeneesi ei käynnisty murrosiässä. **C)** Aikuisen kiveksessä pieni annos tappaa erilaistuvat spermatogoniot (A_s ja B). Spermatogeneesi pysähtyy hetkeksi ja käynnistyy uudelleen. **D)** Suuri tai vaurioittava annos tappaa kiveksen reservikantasolut sekä erilaistumattomat ja erilaistuvat spermatogoniot. Viimeiset kypsyvät sukusolut (S_{pd} ja S_{td}) poistuvat siittiönä. Tämän jälkeen seuraa pysyvä atsoospermia. SC = Sertolin solu

tanto käynnisty. Lisäksi veren follitropiinin (FSH) pitoisuus suurenee ja inhibiini B:n pitoisuus jää pieneksi. Siemennestenyhteessä todetaan oligotsoospermia (siittiötiheys alle $20 \times 10^6/\text{ml}$) tai atsoospermia (ei siittiöitä siemennesteessä). Mikäli kaikki kantasolut eivät ole tuhoutuneet, hidaskäynnistyminen on mahdollista myös murrosiän käynnistymisen jälkeen. Kantasolujen jakautuminen ja tyhjiin siementiehyisiin leviäminen (repopulaatio) on hidasta ja vie vuosia. Tällaista hidasta toipumista on todettu jopa yli kymmenen vuotta lapsena saadun koko kehon sädehoidon jälkeen (Jahnukainen ym. 2011).

Syöpähoitojen vaikutukset testosteronituotantoon. Testosteronia tuottavat Leydigin solut eivät vaurioidu syöpähoitojen vaikutuksesta yhtä herkästi kuin sukusolut. Vaikka alkylotivat solunsalpaajat vaikuttavat Leydigin soluihin, ne eivät ilman sädehoitoa yleensä aiheuta näissä soluissa sellaista toimintahäiriötä, joka johtaisi testosteronituotannon vajaukseen ja poikkeavaan murrosiän kehitykseen. Suuret

sädeannokset vaurioittavat Leydigin soluja sekä aikuisilla että lapsilla. Kiveksiin kohdistettu yli 20 Gy:n sädehoito johtaa nuorilla pojilla sekä pysyvään testosteronin tuotannon häiriöön että hedelmättömyyteen (Jahnukainen ym. 2011). Aikuisien miesten Leydigin solut saattavat sietää hieman suurempia sädeannoksia vaurioitumatta.

Munasoluvaurion mekanismit. Sukusolujen muodostuminen munasarjoissa on merkittävästi erilaista kuin kiveksissä. Nykykäsityksen mukaan munasarjoissa ei tytön syntymähetkellä enää ole sukusolujen kantasoluja, vaan munasarjat sisältävät keskimäärin kaksi miljoonaa alkumunarakkuloiden eli primordiaalfollikkelien ympäröimää primordiaalista munasolua. Näiden munasolujen määrä on suurimmillaan sikiövaiheessa ja alkaa nopeasti vähentyä sen jälkeen (Faddy ym. 1992, Lobo 2005) (KUVA 2). Puberteetin käynnistyttyä noin 500–1000 munasolua häviää jokaisen kuukautiskierron aikana. Munasolujen määrän väheneminen ja laadun heikkeneminen kiihty-

LISÄÄNTYMISTERVEYS JA SYÖPÄ

TAULUKKO. Solunsalpaajat ryhmiteltynä sukusoluvaurioriskin ja vaikutusmekanismin mukaisesti. Tiedossa olevat vaurioitavat kokonaisannokset on ilmoitettu erikseen miehille ja naisille.

Suuri riski			Pieni riski	
Ei-solusyklispesifiset solunsalpaajat			Solusyklispesifiset solunsalpaajat	Ei-solusyklispesifiset solunsalpaajat
Lääkeryhmä	Pitkittynyt tai pysyvä atsoospermia ♂	Pysyvä amenorrea nuorilla ♀	Lääkeryhmä	Lääkeryhmä
Alkyloivat aineet			Antimetaboliitit	Kasvainantibiootit
Syklofosfamidi	19 g/m ²	6 g/m ²	Metotreksaatti	Bleomysiini
Busulfaani	600 mg/m ² (20 mg/kg)	600 mg/m ²	Merkaptopuriini	Daktinomysiini
Melfalaani	140 mg/m ²	ET	Vinka-alkaloidit	
BCNU	ET	ET	Vinkristiini	
CCNU	ET	ET	Vinblastiini	
Klorambusiili	1,4 g/m ²	ET	Podofyllotoksiinit	
Ifosfamidi	42 g/m ²	ET	Asparaginaasi	
Prokarbatsiini	4 g/m ²	8 g/m ²		
Platinajohdokset				
Sisplatiini	600 mg/m ²	ET		
Vaikutusmekanismi			Vaikutusmekanismi	Vaikutusmekanismi
Suora DNA- ja RNA-vaurio			Estää DNA- ja RNA-synteesiä	Aiheuttaa DNA-katkoksia
Apoptoosin käynnistys			Mitoosin esto	
			Proteiinideaminaatio	

ET = ei tiedossa

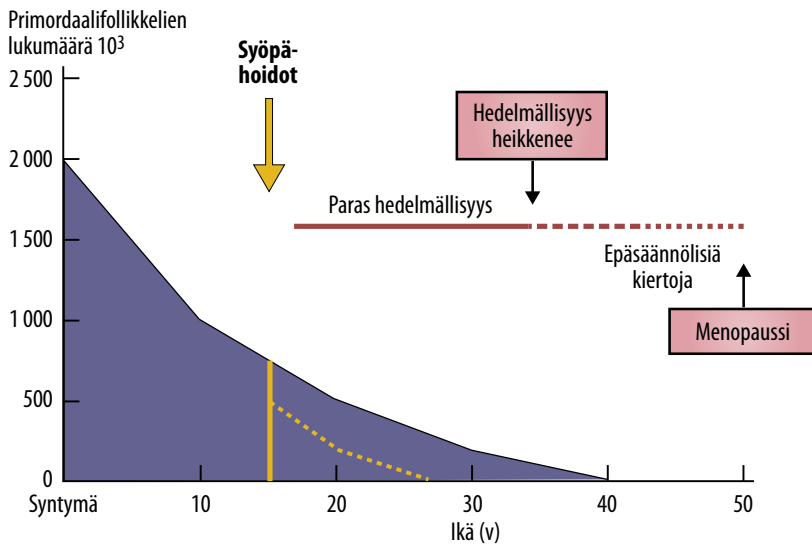
vät naisen lähestyessä vaihdevuosi-ikä (Faddy ym. 1992). Naisen hedelmällisyys alkaa heikentä noin 35 vuoden iässä munasoluvaurion pienentyessä ja päättyy lopullisesti kuukautisten loppuessa keskimäärin 51 vuoden iässä, kun munasoluvaurio on kokonaan tyhjentynyt (KUVA 2). Jos kuukautiset loppuvat alle 40-vuotiaana, on kyse ennenaikaisesta menopaussista.

Vaikka solunsalpaajien ja sädehoidon tiedetään vaikuttavan pääasiassa jakautuviin soluihin, pystyvät ne vaikuttamaan myös jakautumattomiin munasoluihin. Syöpähoidot kiihdyttävät alkumunarakkuloiden häviämistä käynnistämällä niissä apoptoosin. Hoidot myös estävät munarakkuloiden kasvua, heikentävät munasarjojen verisuonitusta sekä lisäävät niiden sidekudosmuodostusta (Natalia Posada ym. 2001). Osa vaikutuksista välittyy munasoluja ympäröivien granuloosisolujen kautta.

Syöpähoidot pienentävät munasoluvauriota. Munasoluvaurion tyhjenemisenopeuden ratkaisee sytotoksisen vaurion voimakkuus sekä potilaan ikä. Vahvat hoidot voivat tyhjen-

tää kerralla koko munasoluvaurion (KUVA 2) (Byrne ym. 1992). Aikuisen naisen pieni munasoluvaurio tyhjenee helpommin kuin prepubertaalisen tytön suuri munasoluvaurio. Munasoluvaurion tyhjeneminen johtaa naisilla sekä hedelmättömyyteen että hormoni-korvaushoidon tarpeeseen. Lapsilla munasoluvaurion tyhjeneminen ilmenee murrosiän kehityksen puuttumisena ja nuoruusikäisillä ja aikuisilla kuukautisten puuttumisena ja vaihdevuosisoireina. Tavallisempaa kuitenkin on, että syöpähoidot vähentävät primordiaalifollikkelien kokonaismäärää ja aikaistavat näin naisen vaihdevuosisiä ja lyhentävät nuoren naisen hedelmällistä vaihetta (KUVA 2). Alle 20-vuotiaana säde- ja solunsalpaajahoidon saaneiden tyttöjen keskimääräinen vaihdevuosisiä on joissakin tutkimuksissa ollut vain 31 vuotta (Byrne ym. 1992). Normaaliikäisestä näin nuorena vaihdevuosisiä saavuttaa vain 2 % naisista.

Munasolujen kokonaismäärä lapsipotilailla on suurempi kuin aikuisilla, joten munasarja-



KUVA 2. Fysiologinen iänmukainen munasoluvaramen väheneminen ja siihen liittyvät muutokset naisen hedelmällisyydessä (Faddy ym. 1992). Kuvaan on merkitty 15-vuotiaalle tytölle annetun steriloiden (vatsanalueen sädehoito, viiva) ja tätä lievemmän hoidon (Hodgkinin lymfooman hoito, katkoviiva) oletetut vaikutukset munasolujen määrään.

kykenee tuottamaan nuorilla tytöillä ovulatorisia kiertoja, vaikka merkittävä osa munasoluista olisi tuhoutunut (Wallace ym. 2005). Kuukautiskierto palaa yleensä suuriannoksisen solunsalpaajahoidon jälkeen ensimmäisen vuoden aikana, mutta toipumista on todettu vielä kolmen ja puolen vuoden kuluttua. Koko kehon sädehoidon jälkeen munasarjojen toiminta voi elpyä vieläkin hitaammin, vasta 3–7 vuoden kuluttua hoidosta (Sanders ym. 1988). Vaikka munasarjojen toiminta palautuisikin, on näiden tyttöjen ennenaikaisen menopaussin riski todennäköisesti lisääntynyt.

Alkyloiviin solunsalpaajahoidoihin ja sädehoitoon liittyy munasarjavaurion riski. Solunsalpaajista alkyloivat aineet vaurioittavat munasoluvaramen helpoimmin. Solunsalpaajien vaikutuksista munasarjoihin on tehty matemaattisia laskelmia, joiden perusteella on arvioitu, että alkyloivien aineiden aiheuttaman munasarjavaurion riskisuhde (OR 4,0) on merkittävästi suurempi kuin platinajohdosten (OR 1,8) (Meirow 2000). Vinka-alkaloidit (OR 1,2) tai antimetaboliitit (OR < 1) eivät lisää munasarjavaurion riskiä (Meirow 2000).

Kaikkein voimakkaimmin munasoluvaramen vaikuttaa munasarjaan kohdistettu sä-

dehoito. Munasoluvaramen puolittuu 2 Gy:n sädehoidolla (Wallace ym. 2003) ja munasarjoihin osunut 20 Gy:n fraktioitu sädehoito johtaa kaiken ikäisillä munasoluvaramen tyhjenemiseen ja pysyvään munasarjojen toiminnan loppumiseen (Lushbaugh ja Casarett 1976). Pienempiä sädeannoksia käytettäessä potilaan ikä vaikuttaa munasarjavaurion vakavuuteen. Noin puolella prepubertaalisista tytöistä 10 Gy:n sädehoito aiheuttaa primäärin amenorran. Yli 40-vuotiailla keskimäärin 5 Gy:n annos aiheuttaa pysyvän sekundaarisen kuukautisten puuttumisen kaikille hoidetuille (Meirow ja Nugent 2001). Akuuttiin munasarjavaurioon johtava sädeannos siis pienenee iän myötä. Jos sädehoitoon yhdistetään solunsalpaajahoidon vaikutukset munasarjoihin voimistuvat (Meirow ja Nugent 2001).

Mihin syöpähoitoihin liittyy merkittävä munasarja- ja kivesvaurioriski?

Hodgkinin lymfooman hoito alkyloivilla aineilla. Hodgkinin lymfooman hoitoon on tavallisesti käytetty prokarbatsiinia sekä useita alkyloivia aineita, kuten klorambusiilia, syk-

YDINASIAT

- » Suurin osa lapsena tai nuorena syövän sairastaneista selviytyy ilman hedelmällisyyteen kohdistuvia jälkivaikutuksia.
- » Suuriannoksiin solunsalpaajyhdistelmiin sekä koko kehon ja lantion alueen sädehoitoihin liittyy kuitenkin kaikenikäisillä potilailla sukupuolirauhasten vaurioitumisen riski.
- » Miehillä herkimmin vaurioituvat siittönmuodotuksesta vastaavat solut.
- » Naisilla syöpähoidot pienentävät uusiutumaton munasoluväestöä ja varhentavat vaihdevuotia.
- » Kaikille nuorille potilaille tulee diagnoosivaiheessa antaa arvio siitä, miten suunniteltu syöpähoito voi vaikuttaa sukupuolirauhasiin ja hedelmällisyyteen.

lofosfamidia ja kloorimetriinia (TAULUKKO). Näillä hoidoilla taudin ennuste on erinomainen, mutta ne aiheuttavat useimmille potilaille hedelmättömyyden (van der Berg ym. 2004). Tuoreen hollantilaisen meta-analyysin mukaan alkyloivia aineita saaneiden poikien ja miesten siemennesteen laatu on heikentynyt (van Dorp ym. 2011). Yli 60 %:lla potilaista todettiin atsoospermia. Kivesvaurion riski oli yhteydessä syklofosfamidin ja prokarbatsiinin kumulatiivisiin annoksiin mutta ei potilaan ikään hoidon aikana (van Dorp ym. 2011). Useat ryhmät ovat myös todenneet munasarjatoiminnan sammuneen kolmasosalla tytöistä, joita oli hoidettu prokarbatsiinilla (van Dorp ym. 2011). Ennen aikaisten vaihdevuotien vaara oli suurentunut erityisesti, jos potilas sai yli kolme prokarbatsiinia sisältävää MOPP-kuuria (sinappikaasu, vinkristiini, prokarbatsiini, prednisoloni) (van der Berg ym. 2004). Lisäksi on todettu, että 14–40-vuotiaana hoidetuista potilaista 64 % saavutti menopaussi n kymmenen vuoden kuluessa hoitojen jälkeen, jos prokarbatsiiniannos oli yli 8,4 g/m²; kuka-kautiset loppuivat kymmenessä vuodessa vain

15 %:lta potilaista, jos annos oli alle 4,2 g/m² (De Bruin ym. 2008). Alkyloivien solunsalpaajien kokonaisannosta voidaan Hodgkinin lymfooman hoidossa vähentää korvaamalla osa hoitajaksoista vähemmän solumuutoksella ABVD-solunsalpaajaohjelmalla (doksorubisiini, bleomyysiini, vinblastiini sekä daktaribatsiini). Pelkän ABVD-hoidon saaneista pojista spermatogeneesi palautui lähes kaikilla (van der Berg ym. 2004). Aikuisilla naisilla munasoluväestön määrää heijasteleva veren AMH-pitoisuus oli mitattavissa ABVD-hoittojen jälkeen. Alkyloivilla aineilla hoidettujen potilaiden AMH-pitoisuudet olivat niin pienet, ettei niitä voitu mitata (Decanter ym. 2010). Nämä havainnot ovat merkittävä osoitus siitä, että hoidon valinnalla voidaan vaikuttaa solumuutuvaurion riskiin.

Allogeeninen luuytimen vaihto leukemian ja vaikeiden veritautien hoitona. Leukemian perushoidossa käytettyjen merkaptopuriinin, metotreksaatin, vinkristiinin, sytarabiinin sekä antrasykliinien solumuutuvauriokäytökset ovat osoittautuneet vähäisiksi. Nykykäsityksen mukaan akuutin lymfoblastileukemian vakiohoito ei merkittävästi heikennä tyttöjen tai poikien tulevaa hedelmällisyyttä (Wallace ym. 2005). Omassa tutkimuksessaamme osoitimme, että lapsena akuutin lymfoblastileukemian hoidon saaneiden aikuisten miesten siemennesteanalyysin tulokset tai hedelmällisyys ei eronnut vertailuväestöstä, vaikka hoito oli näiden lääkkeiden lisäksi sisältänyt myös kohtuullisen määrän (alle 10 g/m²) syklofosfamidia (Jahnukainen ym. 2011). Jos syklofosfamidin kokonaisannos oli yli 20 g/m², heikkeni siemennesteen laatu eikä yksikään miehistä tullut isäksi.

Jos potilas sairastuu suuren riskin leukemian tai leukemian uusiutuessa, hänen fertilitettiinustensa heikkenee merkittävästi, koska hoidoksi tarvitaan allogeeninen luuytimen vaihto. Esihoidoista koko kehon sädehoito ja alkyloivat aineet suurina annoksina ovat solumuutoksia (TAULUKKO). Allogeenista luuytimenvaihtoa tarvitaan myös aplastisen anemian ja muiden vaikeiden veritautien hoidossa. Esihoidon laadulla on vaikutusta siihen, miten nuorten miesten siittiötuotanto toipuu

luuytimenvaihdon jälkeen. Koko kehon fraktioidun sädehoidon saaneista miehistä vain alle 10 %:lle ilmaantui siittiöitä siemennesteeseen yli kymmenen vuotta luuytimenvaihdon jälkeen, kun vastaava osuus busulfaania ja syklofosfamidia esihoidona saaneilla oli 40 % ja pelkkää syklofosfamidia saaneilla 60 % (Anserini ym. 2002).

Tyttöjen spontaanin murrosiän todennäköisyys koko kehon fraktioidun sädehoidon jälkeen vaihtelee huomattavasti eri aineistoissa. Suomalaisista tytöistä vain kolmasosalla murrosiän kehitys eteni menarkeen ilman hormonitukihoitoa (Hovi ym. 2004). Toisissa aineistoissa spontaani puberteettikehitys on saavutettu jopa 50–86 %:lla samanlaisen hoidon saaneista tytöistä (Matsumoto ym. 1999). Nuorten naisten kuukautiskierron toipuminen luuytimen vaihdon jälkeen määräytyy iän mukaan. Alle 26-vuotiaista koko kehon sädehoidon saaneista kuukautiset palasivat 10 %:lle ja busulfaania sisältävän esihoidon saaneista prosentille (Sanders ym. 2004). Kuukautiset eivät palanneet kenellekään yli 26-vuotiaalle. Syklofosfamidilla toteutetun esihoidon vaikutus aplastista anemiaa sairastavien potilaiden munasarjatoimintaan on selvästi vähäisempää. Tuore raportti osoittaa, että 88 %:lla ennen murrosikää hoidetuista oli normaali menarke ja kuukautiskierto. Vain yhdelle 18:sta murrosiän jälkeen hoidetusta ilmaantuivat ennenaikaiset vaihdevuodet 20 vuoden seurannan aikana (Sanders ym. 2011).

Vatsan, spinaalialueen ja sukupuolirauhasten sädehoito. Vatsan ja spinaalialueen sädehoito voi vaurioittaa kiveksiä ja munasarjoja. Vaurion laadun ratkaisee sukupuolirauhasen saama sädeannos. Kivekset voidaan suojata suoralta säteilyltä munasarjoja paremmin. Munasarjoihin osuva vatsan alueen 20–30 Gy:n sädehoito on tytöille steriloiva (Lushbaugh ja Casarett 1976). Wilmsin kasvaimen tai neuroblastooman primaarituumorin suunnattuun 20–30 Gy:n sädehoitoon liittyy myös noin 40–70 %:n riski munasarjavauriosta (Wallace ym. 1989). Pallean alapuolisen sädehoidon ja alkyloivan solunsalpaajälääkityksen saaneista naisista liki kolmasosalla munasarjojen syklinen toiminta loppui ennen

25 vuoden ikää, mikä tarkoittaa kahdeksankertaista menopaussin riskiä verrattuna terveisiin ikätovereihin (Byrne ym. 1992).

Kohtuun osuva sädehoito vähentää kohdun kasvupotentiaalia sekä heikentää kohdun verenkiertoa ja lihaskerroksen kuntoa (Holm ym. 1999, Wallace ym. 2005). Kohdun kasvu jatkuu useita vuosia kuukautisten alkamisen jälkeen, ja on ilmeistä, että kasvava kohtu on herkempi sädehoidolle kuin aikuisen naisen kohtu (Holm ym. 1999). Näiden kohdun toimintahäiriöiden ajatellaan olevan yhteydessä vatsan alueen ja koko kehon sädehoitoa saaneiden tyttöjen lisääntyneeseen spontaanien keskenmenojen ja sikiön pienikasvuisuuden riskiin (Sanders 1996, Kalapurakal ym. 2004).

Pojilla vatsan alueen sädehoitoon liittyvä hedelmättömyyden riski on pienempi, sillä kivekset eivät ole sädehoitokentässä. Selkäytimen sädehoidosta ja virtsaelimiin kohdistuvasta sädehoidosta syntyvät pienet sironsäteilymäärät saattavat kuitenkin vaurioittaa siittiötuotannon kantasoluja. Suoraan kiveksiin suunnattu 25 Gy:n sädetys on steriloiva. Tällaista hoitoa käytetään esimerkiksi leukemiseen kivesrelapsiin. Potilaat tarvitsevat yleensä elinikäistä testosteronitukihoitoa, eikä siittiötuotannon toipumista ole todettu pitkänkään seurannan jälkeen (Jahnukainen ym. 2011).

Aivokasvainten hoitoon käytetään tavallisesti pään sädehoitoa. Vaikka hoito ei itsessään vaurioita sukupuolirauhasia, voi se heikentää potilaiden hedelmällisyyttä häiritsemällä hypotalamus-aivolisäke-sukupuolirauhasakselia. Pään sädehoidon (yli 35 Gy) aiheuttama kives- tai munasarjavaurio onkin yleensä sekundaarista sädehoidon aiheuttamalle gonadotropiinien puutteelle. Tuoreessa tutkimuksessa leukemian profylaktisen 24 Gy:n pään sädehoidon läpikäyneillä ja syklofosfamidia lapsena saaneilla miehillä todettiin muita leukemiapotilaita ja verrokkeja pienemmät testosteroniarvot (Jahnukainen ym. 2011). Hypotalamusalueelle kohdistuneiden pienempienkin sädeannosten aiheuttama gonadotropiinivajaus voi siis kehittyä hitaasti vuosien kuluessa, ja tämän vuoksi pään sädehoitoa saaneet potilaat tarvitsevat pitkäaikais- ta seuranta.

Intensiivinen solunsalpaajahoito ja autologinen kantasolusiirto. Yhä useampi levinnyttä kiinteää kasvainta sairastava potilas paranee pysyvästi autologisella kantasolusiirrolla tuetun intensiivihoidon avulla. Suuren riskin neuroblastooma on yleisin intensiivihoidolla hoidettu lasten kasvaintauti ja lymfooma puolestaan nuorten aikuisten. Intensiivihoidon jälkeisestä hedelmällisyydestä on hyvin vähän tietoa. Myös se tunnetaan huonosti, miten erilaiset esihoidot eroavat sukupuolirauhasvaikutustensa suhteen. Eräässä tutkimuksessa selvitettiin lapsena neuroblastooman, sarkooman, lymfooman tai sukusolutuumorin vuoksi intensiivihoidon saaneiden potilaiden munasarjatoimintaa. Pysyvä munasarjavaurio todettiin kaikilla, joita oli hoidettu busulfaanilla, ja 22 %:lla niistä, joiden intensiivihoido oli toteutettu muilla alkyloivilla aineilla (Teinturier ym. 1998). Vastaavaa tutkimusta ei ole tehty pojille.

Pienemmät annokset alkyloivia solunsalpaajia kiinteiden kasvainten hoidossa ilman autologista kantasolusiirtoa näyttävät vaikuttavan munasarjatoimintaan vain vähän. Kymmenestä osteosarkooman hoitoa saaneesta työstä yhdeksällä kuukautiskierto jatkui, vaikka alkyloivien aineiden kokonaisannos olikin suuri (ifosfamidia 9–63 mg/m² ja syklofosfamidia 4–6 g/m²) (Wikström ym. 2003). Ifosfamidia (20–90 g/m²) Ewingin sarkooman hoitona saaneilla 13 tytöllä todettiin normaali menarke, eikä nuorille naisille ilmaantunut ennenaikaista menopaussia kymmenen vuoden seurannassa (Williams ym. 2008). Myös laajemmat rekisteritutkimukset tukevat näitä havaintoja ja painottavat sairastumisiän vaikutusta munasarjavaurion riskiin (Byrne ym. 1992). Jos solunsalpaajahoito annetaan ennen murrosikää, näyttäisi menopaussin riski aina 40-vuotiaaksi asti olevan sama kuin normaali-ikäisessä. Sen sijaan vaara on yli kaksinkertainen, jos munasarjoja vaurioitava hoito annetaan murrosiän jo käynnistyttyä.

Miehillä siemennesteen huono laatu ja hedelmättömyys on liitetty syklofosfamidisiin (kokonaisannos yli 20 g/m²), sisplatiiniin (kokonaisannos yli 500 mg/m²) ja prokarbatsiiniin (kokonaisannos yli 4 g/m²) (Meirow ja Schenker 1995, Jahnukainen ym. 2011) (TAU-

LUKKO). Ewingin sarkooman hoitona ifosfamidia yli 60 mg/m² saaneista 30 %:lla todettiin atsoospermia kymmenen vuoden seurannan jälkeen (Williams ym. 2008). Kiinteiden kasvainten hoitoon liittyvien kivesvaurioiden raportoinnin ongelmina ovat olleet potilasmaa-aineistojen heterogeenisuus sekä lyhyet seuranta-ajat. Vasta pitkäaikaisessa seurannassa pystytään havaitsemaan siittiötuotannon hidas toipuminen, joka on todennäköistä myös monelle intensiivihoidon läpikäyneelle kasvainpotilaalle.

Lopuksi

Suurin osa nuoruusikäisistä ja lapsisyöpäpotilaista selviytyy ilman hedelmällisyyteen kohdistuvia jälkivaikutuksia. Suuriannoksiin solunsalpaajayhdistelmiin sekä koko kehon, lantion ja pään alueen sädehoitoihin liittyy kuitenkin kaikenikäisillä potilailla sukupuolirauhasten vaurioitumisen riski. Jo diagnoosivaiheessa kaikille potilaille tulee antaa arvio siitä, miten suunniteltu hoito voi vaikuttaa sukupuolirauhasiin ja hedelmällisyyteen. Tämä on tärkeää, jotta potilaalle voidaan tarjota hedelmällisyyttä säilyttäviä toimenpiteitä ennen syöpähoitojen aloitusta (Hovatta, tässä numerossa). Aina tarkan ennusteen antaminen ei kuitenkaan ole mahdollista. Huono hoitovaste, hoitokomplikaatiot tai syövän uusiutuminen voivat akuutisti vaatia steriloisia hoitoja. Eri syöpähoitojen sukupuolirauhasiin kohdistuvista pitkäaikaisista vaikutuksista tarvitaan lisää tietoa. Tämä voidaan toteuttaa ainoastaan panostamalla laadukkaisiin seurantatutkimuksiin. Parhaiten ne onnistuvat Suomen kaltaisissa maissa, joissa parantuneet potilaat voidaan tavoittaa pitkänkin ajan kuluttua hoitojen päättymisestä. Myös kansallisiin rekistereihin perustuvat tutkimukset tulevat tuottamaan arvokasta tietoa erityisesti syöpähoitojen myöhään ilmenevistä vaikutuksista sukupuolirauhasiin, lisääntymiseen ja jälkeläisten terveyteen. ■

KIRSI JAHNUKAINEN, dosentti, erikoislääkäri
HUS, lasten ja nuorten sairaala, Astrid Lindgrenin lastensairaala, lasten endokrinologian laboratorio, Tukholma

SIDONNAISUUDET

Ei sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

- Anserini P, Chiodi S, Spinelli S, ym. Semen analysis following allogeneic bone marrow transplantation. Additional data for evidence-based counselling. *Bone Marrow Transplant* 2002;30:447–51.
- Byrne J, Fears TR, Gail MH, ym. Early menopause in long-term survivors of cancer during adolescence. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:788–93.
- De Bruin ML, Huisbrink J, Hauptmann M, ym. Treatment-related risk factors for premature menopause following Hodgkin lymphoma. *Blood* 2008;111:101–8.
- Decanter C, Morschhauser F, Pigny P, Lefebvre C, Gallo C, Dewailly D. Anti-Müllerian hormone follow-up in young women treated by chemotherapy for lymphoma: preliminary results. *Reprod Biomed Online* 2010;20:280–5.
- Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, Richardson SJ, Nelson JF. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Hum Reprod* 1992;7:1342–6.
- Holm K, Nysom K, Brocks V, Hertz H, Jacobsen N, Müller J. Ultrasound B-mode changes in the uterus and ovaries and Doppler changes in the uterus after total body irradiation and allogeneic bone marrow transplantation in childhood. *Bone Marrow Transplant* 1999;23:259–63.
- Hovi L, Saarinen-Pihkala UM, Taskinen M, Wikström AM, Dunkel L. Subnormal androgen levels in young female bone marrow transplant recipients with ovarian dysfunction, chronic GVHD and receiving glucocorticoid therapy. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:503–8.
- Jahnukainen K, Ehmcke J, Nurmio M, Schlatt S. Irradiation causes acute and long term spermatogonial depletion in cultured and xenotransplanted testicular tissue from juvenile non-human primates. *Endocrinology* 2007;148:5541–8.
- Jahnukainen K, Heikkinen R, Henriksen M, Cooper TG, Puukko-Viertomies LR, Mäkitie O. Semen quality and fertility in adult long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Fertil Steril* 2011;96:837–42.
- Kalapurakal JA, Peterson S, Peabody EM, ym. Pregnancy outcomes after abdominal irradiation that included or excluded the pelvis in childhood Wilms tumor survivors: a report from the National Wilms Tumor Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:1364–8.
- Lobo RA. Potential options for preservation of fertility in women. *N Engl J Med* 2005;353:64–73.
- Lushbaugh CC, Casarett GW. The effects of gonadal irradiation in clinical radiation therapy: a review. *Cancer* 1976; 37:1111–25.
- Matsumoto M, Shinohara O, Ishiguro H, ym. Ovarian function after bone marrow transplantation performed before menarche. *Arch Dis Child* 1999;80:452–4.
- Meirou D. Reproduction post-chemotherapy in young cancer patients. *Mol Cell Endocrinol* 2000;169:123–31.
- Meirou D, Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. *Hum Repr Update* 2001; 7:535–43.
- Meirou D, Schenker JG. Cancer and male infertility. *Hum Reprod* 1995;10:2017–22.
- Natalia Posada M, Kolp L, Garcia JE. Fertility options for female cancer patients: facts and fiction. *Fertil Steril* 2001;75:647–53.
- Rowley MJ, Leach DR, Warner GA, Heller CG. Effect of graded doses of ionizing radiation on the human testis. *Radiat Res* 1974;59:665–78.
- Sanders JE. Growth and development after hematopoietic cell transplantation. Kirjassa: Blume KG, Forman SJ, Appelbaum FR, toim. Thomas' hematopoietic cell transplantation. Malden: Blackwell Publishing, 2004, s. 929–43.
- Sanders JE, Buckner CD, Amos D, ym. Ovarian function following marrow transplantation for aplastic anemia or leukemia. *J Clin Oncol* 1988;6:813–8.
- Sanders JE, Hawley J, Levy W, ym. Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without high-dose busulfan or total-body irradiation and bone marrow transplantation. *Blood* 1996;87:3045–52.
- Sanders JE, Woolfrey AE, Carpenter PA, ym. Late effects among pediatric patients followed for nearly 4 decades after transplantation for severe aplastic anemia. *Blood* 2011;118:1421–8.
- Teinturier C, Hartmann O, Valteau-Couanet D, Benhamou E, Bougneres PF. Ovarian function after autologous bone marrow transplantation in childhood: high-dose busulfan is a major cause of ovarian failure. *Bone Marrow Transplant* 1998;22:989–94.
- van Alphen MM, van de Kant HJ, de Rooij DG. Depletion of the spermatogonia from the seminiferous epithelium of the rhesus monkey after X irradiation. *Radiat Res* 1988(a);113:473–86.
- van Alphen MM, van de Kant HJ, de Rooij DG. Repopulation of the seminiferous epithelium of the rhesus monkey after X irradiation. *Radiat Res* 1988(b);113:487–500.
- van den Berg H, Furstner F, van den Bos C, Behrendt H. Decreasing the number of MOPP courses reduces gonadal damage in survivors of childhood Hodgkin disease. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42:210–5.
- van Dorp W, van Beek RD, Laven JS, Pieters R, de Muinck Keizer-Schrama SM, van den Heuvel-Eibrink MM. Long-term endocrine side effects of childhood Hodgkin's lymphoma treatment: a review. *Hum Reprod Update* 2011;18:12–28.
- Wallace WH, Anderson RA, Irvine DS. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? *Lancet Oncol* 2005;6:209–18.
- Wallace WH, Shalet SM, Hendry JH, Morris-Jones PH, Gattamaneni HR. Ovarian failure following abdominal irradiation in childhood: the radiosensitivity of the human oocyte. *Br J Radiol* 1989;62:995–8.
- Wallace WH, Thomson AB, Kelsey TW. The radiosensitivity of the human oocyte. *Hum Reprod* 2003;18:117–21.
- Wikström AM, Hovi L, Dunkel L, Saarinen-Pihkala UM. Restoration of ovarian function after chemotherapy for osteosarcoma. *Arch Dis Child* 2003;88:428–31.
- Williams D, Crofton PM, Levitt G. Does ifosfamide affect gonadal function? *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:347–51.

Summary

Effects of cancer treatments on gonads

High dose cytotoxic drug combinations as well as radiotherapies to the whole body, the pelvic region and the head ovarian are associated with a risk of gonadal damage. In men, cells responsible for sperm production are most prone to damage, but testosterone production is usually preserved. In women, cancer treatments are known to accelerate the disappearance of primordial follicles, prevent ovarian follicle growth and increase fibrosis. This decreases the non-regenerable pool of oocytes. In young women, the ovaries may function well shortly after cancer treatments, whereby getting pregnant is possible. However they are in increased risk of premature menopause.