

**LIKUNNAN VAIKUTUKSET SYTOKIINKONSENTRAATIOIHIN
SYÖPÄHOITOJEN AIKANA**

Annika Hytönen

Liikuntalääketiede
Liikuntatieteellinen tiedekunta
Jyväskylän yliopisto
Kevät 2023

TIIVISTELMÄ

Hytönen, A. 2023. Liikunnan vaikutukset sytokiinikonsentraatioihin syöpähoitojen aikana. Liikuntatieteellinen tiedekunta, Jyväskylän yliopisto (liikuntalääketiede), kandidaatintutkielma, 25 s, 1 liite.

Syöpä on Suomen toiseksi yleisin ja maailman yleisin kuolinsyy, ja se on yleistynyt länsimaissa viime vuosikymmeninä. Yleisimmät syövät ovat Suomessa rintasyöpä ja eturauhassyöpä, joita hoidetaan yleensä leikkaushoidolla sekä solunsalpaaja- ja/tai sädehoidolla. Syöpähoidot ovat tehokkaita, mutta ne nostavat elimistön TNF-a- ja IL-6-pitoisuuksia, mikä puolestaan lisää muun muassa vakavan taudinkuvan riskiä, voimistaa hoitoväsymystä ja heikentää elämänlaatua. Liikunta vähentää inflammaatiota ainakin terveillä ihmisillä, joten tämän kandidaatintutkielman tarkoituksena on selvittää, voiko liikunta vähentää inflammaatiota syöpähoitojen aikana.

Katsausta varten suoritettiin tiedonhaku 12.10.2022 Ovid (MEDLINE)- ja CINAHL-tietokantoihin. Hakulauseketta vastaavia artikkeleja löytyi yhteensä 87, joista 50 poistettiin otsikon ja 24 tiivistelmän perusteella. Kolmestatoista jäljelle jääneestä artikkelista 4 oli duplikaatteja, joiden poiston jälkeen yhdeksästä jäljelle jääneestä artikkelista kaksi poistettiin koko tekstin perusteella, yksi kontrolliryhmän puutteen takia ja yksi huonon laadun vuoksi. Lopulliseen katsaukseen päätyi siis seitsemän artikkelia.

Kahdeksasta interventioryhmästä yhteensä kolmessa havaittiin tilastollisesti merkitsevä ero IL-6-arvoissa kontrolliryhmään verrattuna tutkimuksen lopussa. TNF-a-pitoisuuksissa ei havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja ryhmien välillä yhdessäkään tutkimuksessa. Ryhmän sisällä IL-6-pitoisuudet nousivat kahdeksasta interventioryhmästä kahdessa tilastollisesti merkitsevästi. Seitsemästä kontrolliryhmästä puolestaan neljässä ne nousivat tilastollisesti merkitsevästi. TNF-a:n osalta vastaavasti seitsemästä interventioryhmästä kahdessa ja kuudesta kontrolliryhmästä yhdessä arvot nousivat tilastollisesti merkitsevästi.

Tämän katsauksen perusteella ei voida vetää vahvoja johtopäätöksiä, mutta liikunnalla saattaa olla inflammaatiota vähentävä vaikutus syöpähoitojen aikana. Katsauksen perusteella liikunta ei ainakaan lisää inflammaatiota, joten tämän sekä muiden tutkimuksien perusteella liikuntaa voidaan suositella syöpähoitojen aikana. Lisää tutkimusta tarvitaan kuitenkin suuremmalla otannalla sekä eri näkökulmista, kuten siitä, millainen liikunta-annos on optimaalisin syöpähoitojen aikana, tai miten liikuntamotivaatiota saadaan lisättyä.

Asiasanat: syöpä, sytokiinit, inflammaatio, liikunta, IL-6, TNF-a

SISÄLLYS

TIIVISTELMÄ

ABSTRACT

1 JOHDANTO.....	1
2 SYÖPÄ.....	2
2.1 Rintasyöpä	2
2.2 Eturauhassyöpä	3
2.3 Syöpähoidot	5
2.3.1 Sädehoito.....	5
2.3.2 Solunsalpaajahoito.....	6
3 INFLAMMAATIO JA SYTOKIINIT	7
3.1 Sytokiinit.....	7
3.1.1 Sytokiinien viitearvot.....	8
3.1.2 Sytokiinien mittaaminen	9
4 LIIKUNTA.....	11
4.1 Liikunta ja inflammaatio.....	11
4.2 Liikunta syövän hoidossa	11
5 METODIT	13
5.1 Tutkimusongelma ja hakustrategia.....	13
5.2 Laadunarviointi	15
6 TULOKSET.....	17
7 POHDINTA.....	19
7.1 Tutkimuksen luotettavuus ja eettisyys.....	23
7.2 Tutkimuksen vahvuudet ja puutteet	24
7.3 Jatkotutkimusideat ja johtopäätökset.....	25
LÄHTEET	26
LIITTEET	

1 JOHDANTO

Syöpä on Suomen toiseksi yleisin ja maailman yleisin kuolinsyy (THL 2021a; WHO 2022). Noin joka kolmas suomalainen sairastuu syöpään jossain elämänsä vaiheessa, ja syöpä on yleistynyt länsimaissa esimerkiksi väestön ikääntymisen sekä elämäntapamuutosten takia (Pitkaniemi ym. 2021; THL 2021a; WHO 2022). Yleisimmät syövät Suomessa ovat rintasyöpä ja eturauhassyöpä, joiden molempien merkittävin riskitekijä on korkea ikä (Pitkaniemi ym. 2021). Syövän yleistymisestä huolimatta syöpäkuolleisuus on kuitenkin vähentynyt hoitojen kehityttyä, minkä seurauksena maailmassa on yhä enemmän syövän sairastaneita ihmisiä (Pitkaniemi ym. 2022; WHO 2022). Syövän tavallisimpiin hoitomuotoihin lukeutuvat sädehoito ja solunsalpaajahoidot, mutta ne aiheuttavat runsaasti potilaiden elämänlaatua merkittävästi heikentäviä haittavaikutuksia (Bower 2014).

Syövän sekä syöpähoitojen aikana potilaiden elimistössä sytokiini-konsentraatiot nousevat yleensä merkittävästi (Balkwill 2006; Bower 2019). Interleukiini-6 (IL-6) ja tuumorikerositekiä alfa (TNF- α) ovat sytokiineja, jotka toimivat keskeisessä roolissa kroonistuneessa inflammatioissa (Stone ym. 2021). Inflammatio on kehon puolustusreaktio, joka kuitenkin pitkään jatkuessaan aiheuttaa monenlaisia ongelmia (Matikainen 2016). Tutkimusten mukaan syöpäpotilaiden korkeat IL-6- ja TNF- α -pitoisuudet lisäävät taudin leviämisen, haittavaikutusten lisääntymisen sekä kuoleman riskiä (Balkwill 2006; Michalaki 2004). Siksi tätä inflammaatioreaktiota on syytä pyrkiä hillitsemään.

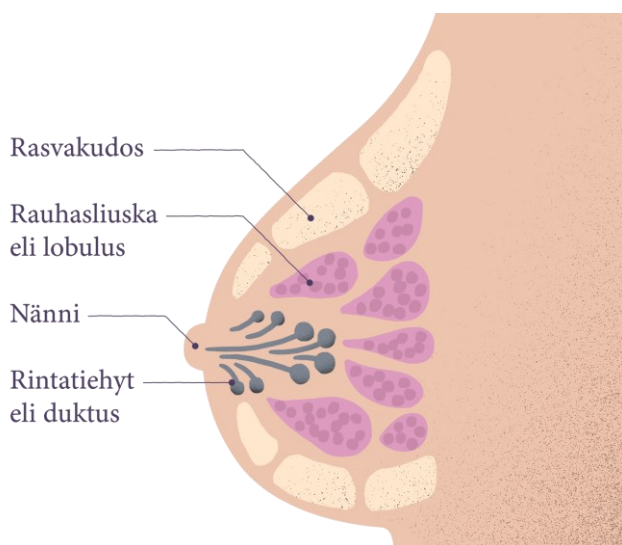
Liikunta vähentää inflammaatiota ja laskee TNF- α - ja IL-6-pitoisuuksia ainakin terveillä ihmisillä (Ihalainen 2018; Kleckner ym. 2021; Lipsett ym. 2017; Meneses-Echavez ym. 2015). Vielä ei kuitenkaan ole selvitetty, hillitseekö liikunta inflammaatiota myös syöpähoitojen aikana. Siksi tämän kandidaatintutkielman tarkoituksena on selvittää, voiko liikuntaharjoittelu suojata syöpähoitojen aiheuttamalta IL-6- ja TNF- α -pitoisuuksien nousulta liikuntaa harrastamattomiin potilaisiin verrattuna. Tutkittavien joukko rajattiin eturauhassyöpä- ja rintasyöpäpotilaisiin, koska nämä kaksi syöpää ovat Suomen yleisimmät syövät, ja ne ovat molemmat yleistyneet väestön ikääntymisen seurauksena (Pitkaniemi ym. 2022; THL 2021a; WHO 2022).

2 SYÖPÄ

Syöpä tarkoittaa joukkoa erilaisia sairauksia, joissa elimistön terveet solut muuttuvat pahanlaatuisiksi syöpäsoluiksi (THL 2021a). Nämä pahanlaatuiset solut jakautuvat elimistössä hallitsemattomasti, mikä lopulta voi johtaa näkyvän kasvaimen syntymiseen. Syöpäsairaudet saavat alkunsa solun DNA:ssa tapahtuvista mutaatioista, eli sattumanvaraisista muutoksista DNA:n emäsjärjestyksessä. Syövän kehittyminen vaatii lähes aina usean mutaation solujen kasvua ja jakautumista säätelevissä geeneissä (Laiho 2002). Syöpä voi syntyä mihin tahansa elimistön osaan (WHO 2022), mutta tämä tutkielma on rajattu ainoastaan rinta- ja eturauhassyöpiin. Tällainen rajausta tehtiin, koska nämä kaksi syöpää ovat keskenään hyvin samankaltaisia taudinkuvan, riskitekijöiden ja kohderyhmän osalta, ja ne ovat yleisimmät syövät Suomessa.

2.1 Rintasyöpä

Rintasyöpä saa alkunsa rintasoluissa tapahtuvista mutaatioista. Rintasyöpä kehittyy joko rinnassa olevista rauhasliuskoista tai niitä yhdistävistä tiehyistä (kuva 1) (WHO 2021). Tiehyt-peräinen rintasyöpä on yleisin rintasyöpätyyppi, ja noin 85 % rintasyövistä saa alkunsa tiehyistä (Feng 2018; WHO 2021). Rintasyövän ensioireena on yleensä kyhmy rinnassa (Vehmanen 2020). Ajan myötä syöpä voi edetä tiehyistä tai rauhasliuskoista ympäröivään rintakudokseen, josta se voi levitä edelleen lähellä oleviin imusolmukkeisiin tai muihin elimiin etäpesäkkeiksi, jolloin syöpää kutsutaan metastaasivaiheen syöväksi (WHO 2021).



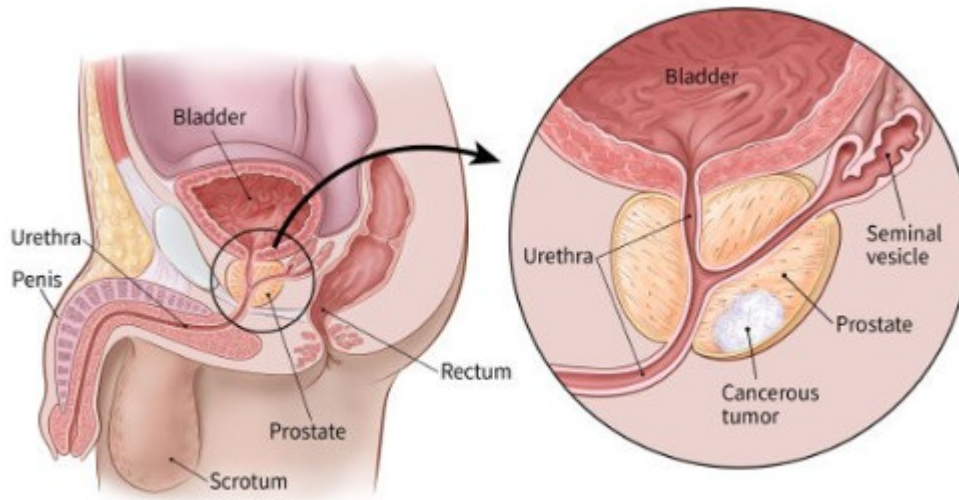
KUVA 1. Rinnan rakenne. (Rintasyöpä 2021).

Tärkeimmät riskitekijät rintasyövän syntyyn ovat ikä ja naissukupuoli; suurin osa rintasyövästä löydetään yli 60-vuotiailta naisilta (Vehmanen 2020; WHO 2021). Miehillä rintasyöpä on harvinainen (Vehmanen 2020). Muita riskitekijöitä ovat varhainen kuukautisten alkamisikä, myöhään alkavat vaihdevuodet, vaihdevuosisoireiden hormonihoito, lapsettomuus, yli 30-vuotiaana tapahtuva ensisynnytyksen, ylipaino, runsas alkoholin käyttö, tupakointi, nuorella iällä annettu rinnan alueen sädehoito ja eräät geenimutaatiot (Karihtala 2022; WHO 2021). Nämä riskitekijät kuitenkin selittävät vain melko pienen osan sairastapauksista (WHO 2021).

Rintasyöpään sairastuu noin 13 prosenttia naisista, ja naisista noin 3 prosenttia kuolee siihen (Pitkäniemi ym. 2022). Suomessa, kuten muissa Pohjoismaissa, rintasyövän ilmaantuvuus on kasvanut, mutta kuolleisuus on vähentynyt 1990-luvulta (DeSantis ym. 2015; Pitkäniemi ym. 2022). Trendi johtuu todennäköisesti siitä, että riskitekijöiden esiintyvyys on entistä suurempaa, ja joukkoseulonnan avulla rintasyövästä todetaan nykyään varhain, mikä parantaa potilaan ennustetta (DeSantis ym. 2015). Vuonna 2020 Suomessa todettiin 4885 uutta rintasyöpätapausta (Pitkäniemi ym. 2022) ja maailmalla 2,3 miljoonaa (WHO 2021). Samana vuonna rintasyöpään kuoli Suomessa 968 (Pitkäniemi ym. 2022) ja maailmanlaajuisesti 685 000 ihmistä (WHO 2021). On siis yhä tärkeää löytää keinoja, joilla kuolleisuutta voidaan vähentää entisestään. Tällä hetkellä rintasyöpää hoidetaan yleensä leikkauksella, sädehoidolla ja lääkkeillä (Vehmanen 2020).

2.2 Eturauhassyöpä

Eturauhassyöpä saa alkunsa eturauhasesta (kuva 2), miesten sukupuolirauhasesta, kun sen solut alkavat kasvaa hallitsemattomasti (ACS 2019). Eturauhassyöpä on harvinainen alle 40-vuotiailla, ja diagnoosin saaneiden miesten keski-ikä on noin 70 vuotta (Saarelma 2022). Vuonna 2020 Suomessa todettiin 5035 uutta eturauhassyöpätapausta, mikä teki siitä Suomen yleisimmän syövän (Pitkäniemi ym. 2022), kun taas maailmalla eturauhassyöpä oli samana vuonna vasta neljänneksi yleisin syöpä (WHO 2022). Suomessa eturauhassyöpään sairastuu noin 15 prosenttia miehistä, ja miehistä noin neljä prosenttia kuolee siihen (Pitkäniemi ym. 2022). Koko maailmassa uusia eturauhassyöpiä diagnosoitiin vuonna 2020 noin 1,4 miljoonalla miehellä, ja noin 375 000 miestä kuoli siihen samana vuonna (Sung ym. 2020). Eturauhassyöpäkuolleisuus ei ole 2000-luvulla juuri muuttunut Suomessa tai maailmalla, vaikka muiden syöpien kohdalla kuolleisuus on yleisesti ottaen vähentynyt (Gnanapragasam ym. 2022; Pitkäniemi ym. 2022).



KUVA 2. Eturauhanen (eng. prostate) ja siellä sijaitseva kasvain (eng. tumor). (ACS 2019).

Merkittävimmät tunnetut riskitekijät eturauhassyövän syntyyn ovat ikä, etninen tausta, periytyvä alttius ja ympäristötekijät (Eturauhassyöpä: Käypä hoito -suositus, 2014). Runsas rasvan käyttö, tupakointi ja lihavuus saattavat lisätä eturauhassyövän vaaraa, kun taas liikunta saattaa vähentää sitä (Eturauhassyöpä: Käypä hoito -suositus, 2014; Saarelma 2022). Eturauhassyöpä on usein pitkään oireeton, eikä oireita välttämättä koskaan ilmene (Gnanapragasam ym. 2022). Osalla miehistä eturauhassyöpä kuitenkin oireilee samankaltaisesti kuin eturauhasen liikkasvu, eli virtsaamisvaikeuksina, virtsaamistarpeen lisääntymisenä ja virtsateiden tulehduksina (Eturauhassyöpä: Käypä hoito -suositus, 2014; Saarelma 2022). Syöpään voi liittyä myös veren esiintymistä virtsassa tai siemennesteessä (Saarelma 2022). Joskus ensioire on luustokipu tai luunmurtuma, mikä viittaa etäpesäkkeeseen luissa (Eturauhassyöpä: Käypä hoito -suositus, 2014).

Toisin kuin rintasyövässä, eturauhassyöpää ei seulota oireettomilta (Schröder ym. 2014). Eturauhassyövän hoito suunnitellaan potilaskohtaisesti riippuen taudin riskiluokituksesta, potilaan elinajanodotteesta, potilaan odotuksista ja ympäristötekijöistä (Eturauhassyöpä: Käypä hoito -suositus, 2014). Eturauhassyövän hoitosuosituksiin kuuluu sädehoito, leikkaus, hormonihoito ja yleensä edenneen syövän hoidossa myös solunsalpaajahoido (Wolters ym. 2009). Metastaasi- vaiheessa pyritään hidastamaan taudin etenemistä ja parantamaan potilaan elämänlaatua (Eturauhassyöpä: Käypä hoito -suositus, 2014). Yleisesti ottaen eturauhassyövässä ennuste on hyvä, sillä sen elossaololuku oli vuonna 2020 Suomessa 94 prosenttia (Pitkaniemi ym. 2022).

Metastaasivaiheen eturauhassyöpää sairastavien miesten keskimääräinen elinaikaennuste on 2—3 vuotta (Eturauhassyöpä: Käypä hoito -suositus, 2014).

2.3 Syöpähoidot

Syövän hoito on hyvin yksilöllistä. Käytetyt hoitomuodot valitaan potilaan terveydentilan, iän ja kasvaimen koon sekä syövän tyypin ja levinneisyyden perusteella (THL 2021b). Usein syöpähoidoissa yhdistellään eri hoitomuotoja selviytymismahdollisuuksien parantamiseksi (THL 2021b; WHO 2010). Liitännäishoito tarkoittaa leikkausta täydentävää hoitoa, jota annetaan syöpäsolujen tuhoutumisen varmistamiseksi ja potilaan ennusteen parantamiseksi (Pasanen 2022). Tässä kirjallisuuskatsauksessa perehdytään hoitomuodoista tarkemmin sädehoitoon ja solunsalpaajahoitoon.

2.3.1 Sädehoito

Säteilyä on hyödynnetty syöpähoidoissa ensimmäisen kerran jo 1890-luvulla (Connell & Hellman 2009). Ruotsalaisia Thor Stenbackia ja Tage Sjogenia pidetään ensimmäisinä lääkäreinä, jotka hoitivat ihosyöpää röntgensäteilyn avulla 1899, vaikka myöhemmin yhdysvaltalainen Emil Grubbé väitti hyödyntäneensä röntgensäteilyä rintasyövän hoidossa jo 1896 (Connell & Hellman 2009; Gianfaldoni ym. 2017; Grubbé 1933). Myöhemmin kuitenkin havaittiin, että röntgensäteilyllä ei voi hoitaa syvällä elimistössä olevia syöpiä, ja että se aiheuttaa vakavia vaurioita terveisiin soluihin (Gianfaldoni ym. 2017). 1900-luvulla alettiin käyttämään radiumia säteilylähteenä, jonka Maria Sklodowska-Curie ja Pierre Curie löysivät 1898 (Connell & Hellman 2009; Gianfaldoni ym. 2017). Vuosisadan aikana sädehoito kehittyi, kun löydettiin uusia radioaktiivisia isotooppeja, parempia menetelmiä säteilyn kohdistamiseen ja havaittiin, että sädehoidon jaksottaminen parantaa hoidon tuloksia verrattuna yksittäiseen hoitokertaan (Gianfaldoni ym. 2017). Nykyään sädehoidossa säteilyä annetaan yleensä lineaarikiihdyttimillä useana päivänä viikossa viikkojen tai parin kuukauden ajan (Vaalavirta 2021).

Ionisoiva säteily, jota sädehoidossa käytetään, aiheuttaa molekyylien ionisoitumista ja kemiallisesti aktiivisia radikaaleja (Ojala ym. 1996; Vaalavirta 2021). Vaikutusmekanismin keskiössä ovat sädehoidon aiheuttamat soluvauriot, jotka voivat lopulta johtaa solun kuolemaan. Säteily aiheuttaa muutoksia molekyyliä, kuten DNA:ssa, minkä tarkoituksena on tuhota syöpäsolut ja estää niiden jakautuminen (Vaalavirta 2021). Syöpäsolujen molekyyliarakenteet voivat

tuhoutua joko suoraan säteilyn aiheuttaman ionisaation ja kemiallisten muutosten kautta, tai säteilyn synnyttämien radikaalien reagoitessa kohdemolekyyliin, jolloin rakenteet tuhoutuvat (Ojala ym. 1996). Sädehoidon vaikutuksesta myös terveitä soluja vaurioituu, mikä aiheuttaa potilaalle ikäviä haittavaikutuksia. Yleisiä hoidon aiheuttamia oireita ovat väsymys, hiustenlähtö, ihomuutokset, turvotus ja pahoinvointi (Majeed & Gupta 2022). Oireet voivat ilmetä hoidon aikana tai jopa vuosia hoidon jälkeen (Bower 2019; Vaalavirta 2021).

2.3.2 Solunsalpaajahoito

Solunsalpaajat ovat kemiallisia lääkkeitä, joita käytetään syövän hoidossa. Ne estävät syövän leviämistä estämällä solunjakautumista esimerkiksi vaurioittamalla DNA- ja RNA-synteesiä, jolloin kohdesolut kuolevat (Pasanen 2022). Syöpälääkkeiden kehitys alkoi 1900-luvun aikana, mutta vasta vuosisadan puolenvälin jälkeen ihmisillä syövän parantumisen havaittiin olevan mahdollista lääkkeiden avulla (DeVita & Chu 2008). Nykyään solunsalpaajia on useita erilaisia, ja hoidoissa voidaan yhdistellä monia eri lääkkeitä (Amjad ym. 2022). Solunsalpaajahoitoa annetaan yleensä 2—4 viikon jaksoissa 4—6 kuukauden ajan, ja lääkkeet tyypillisesti annostellaan suonensisäisesti sairaalassa (Pasanen 2022).

Solunsalpaajia annetaan yleensä mahdollisimman suurina annoksina – niin suurina kuin potilaan elimistö sietää (Pasanen 2022). Sädehoidon tapaan kuitenkin myös solunsalpaajahoito vaurioittaa elimistön terveitä soluja syöpäsolujen lisäksi aiheuttaen näin haittavaikutuksia (Amjad ym. 2022). Tyypillisiä haittavaikutuksia ovat voimakas pahoinvointi, veren valkosolujen määrän laskeminen, tulehdukset, immuunivajaus, limakalvojen kuivuminen, hiustenlähtö ja väsymys (Amjad ym. 2022; Pasanen 2022). Haittavaikutuksia voidaan ehkäistä esimerkiksi lääkkeillä tai liikunnalla (Amjad ym. 2022; Schwartz ym. 2000).

3 INFLAMMAATIO JA SYTOKIINIT

Inflammaatio on laaja käsite, joka tarkoittaa yksinkertaisimmillaan kehon puolustusreaktiota elimistöä uhkaavaa tekijää vastaan (Pahwa ym. 2022; Stone ym. 2021). Inflammaatio voi käynnistyä monista eri syistä, kuten infektiosta, fyysisestä vammasta tai muista kudonvaurioista (Jain ym. 2015; Stone ym. 2021). Puolustusreaktion tarkoituksena on tuhota vaaratilanteen aiheuttaja ja käynnistää parantumisprosessi (Jain ym. 2015; Pahwa ym. 2022). Pitkään jatkuva inflammaatio on kuitenkin elimistölle haitallinen (Matikainen ym. 2016).

Inflammaatio voidaan jakaa akuuttiin ja krooniseen inflammaatioon. Akuutti inflammaatio alkaa nopeasti kestäen yleensä vain muutamia päiviä (Pahwa ym. 2022). Solu- ja molekyyllitasolla akuutin reaktion aikana toimivat pääasiassa neutrofiilit (Stone ym. 2021). Jos inflammaation aiheuttaja ei kuitenkaan häviä elimistöstä, inflammaatio voi kroonistua. Krooninen inflammaatio alkaa hitaasti ja voi kestää jopa vuosia (Pahwa ym. 2022). Kroonistuneessa inflammaatiossa soluista toimivat ensisijaisesti makrofagit ja lymfosyytit (Stone ym. 2021). Inflammaatio voi oireilla esimerkiksi kuumeiluna, kipuna, väsymyksenä ja univaikeuksina (Bower 2014; Zhang & An 2007).

Inflammaation ja syövän on tiedetty jo pitkään olevan yhteydessä toisiinsa. Rudolph Virchow havaitsi jo vuonna 1863 syövän kehittyvän sellaisista kudosten osista, joissa esiintyi kroonista inflammaatiota (Coussens & Werb 2002). Nimenomaan krooninen, pitkään jatkuva inflammaatio, on yhteydessä syövän syntyyn, kasvaimen kasvuun ja leviämiseen sekä etäpesäkkeiden muodostumiseen, vaikka se ei kuitenkaan ole itse syövän aiheuttaja (Belfrage ym. 2022; Singh ym. 2019). Inflammaatio toimii siis ikään kuin katalyyttinä syövän muodostumisessa ja etenemisessä. Tämän ilmiön keskiössä näyttäisi olevan etenkin inflammaatiota välittävät sytokiinit (Berger ym. 2015; Bower 2019; Galdiero ym. 2018).

3.1 Sytokiinit

Sytokiinit ovat joukko proteiineja, jotka osallistuvat inflammaatioon esimerkiksi säätelämällä puolustussolujen toimintaa (Pahwa ym. 2022; Vaillant & Qurie 2022). Sytokiinit voivat joko hillitä tai voimistaa puolustusreaktiota (Silvennoinen & Hurme 2003), ja niiden tuotannosta vastaavat pääasiassa dendriittisolut ja makrofagit (Pahwa ym. 2022). Sytokiinit voidaan jakaa ryhmiin, joista immuunijärjestelmän kannalta tärkeimmät ovat interleukiinit (IL), interferonit

(IFN) ja tuumorinekroositekijä alfa (TNF-a) (Silvennoinen & Hurme 2003). TNF-a ja IL-6 luokitellaan tulehdusta voimistaviksi sytokiineiksi, ja etenkin niiden pitoisuuksien on havaittu nousevan elimistössä säde- ja solunsalpaajahoitojen aikana (Bower 2019; Galdiero ym. 2018).

TNF-a on pääasiassa makrofagien, T-lymfosyyttien ja luonnollisten tappajasolujen tuottama sytokiini, jonka tärkeimpiä tehtäviä ovat solukuoleman ohjaus sekä inflammaation ja kipuvasteen muodostaminen (Zhang & An 2007). IL-6-molekyyliä puolestaan tuottavat T- ja B-lymfosyytit, fibroblastit ja makrofagit (Vaillant & Qurie 2022). IL-6:n tärkeimpiä tehtäviä puolustusreaktioissa ovat B-lymfosyyttien levittäminen ja trombosyyttien tuotanto (Singh ym. 2019). Korkeat IL-6- ja TNF-a-pitoisuudet syöpähoitojen aikana voivat kuitenkin olla potilaalle suuri uhka. Ne ovat yhteydessä esimerkiksi syöpäkasvaimen kasvuun, etäpesäkkeiden muodostumiseen, vakavamman taudinkuvan riskiin ja korkeampaan kuolleisuuteen (Balkwill 2006; Bozcuk ym. 2004; Berger ym. 2015; Bower 2014; Michalaki ym. 2004). Lisäksi sytokiinien korkea konsentraatio elimistössä on yhteydessä hoitoväsymykseen, heikentyneeseen elämänlaatuun ja heikompaan hoitojen sietoon (Berger ym. 2015; Bower 2019; Himberg ym. 2020; Kurzrock 2001). Matalat IL-6- ja TNF-a-pitoisuudet voivat siis suojata potilasta vakavammalta taudilta ja voimakkaammilta oireilta sekä parantaa selviytymisen todennäköisyyttä ja hoitojen onnistumista.

3.1.1 Sytokiinien viitearvot

IL-6. Sytokiinien normaaliarvot ovat vielä selvittämättä. Ensimmäisen aiheesta tehdyn meta-analyysin mukaan terveiden ihmisten IL-6-arvot vaihtelevat 0—43,5 pg/ml välillä (Said ym. 2021). Lippitz ja Harris (2016) puolestaan tutkivat meta-analyysissään syöpäpotilaiden IL-6-pitoisuuksia verrattuna terveeseen kontrolliryhmään. Tulosten mukaan syöpäpotilaiden IL-6:n mediaaniarvo oli 6,95 pg/ml, kun taas kontrolliryhmän vastaava mediaaniarvo oli 1,31 pg/ml (Lippitz & Harris 2016). Useat tekijät, kuten ikä ja terveydentila, vaikuttavat veren sytokiinipitoisuuksiin, ja esimerkiksi muuten terveellä ihmisellä stressi voi nostaa sytokiinien määrää elimistössä (Said ym. 2021). Siksi ”normaaliarvojen” määrittäminen voi olla hankalaa.

Lippitz ja Harris (2016) määrittivät meta-analyysissään useita katkaisupisteitä IL-6-arvoille, joiden ylittävät konsentraatioluvut elimistössä ovat merkittävä kuolleisuuden riskitekijä syöpäpotilailla (taulukko 1). Tutkimusten perusteella kuolleisuus kasvaa, mitä suuremmat

sytokiinipitoisuudet potilailla on (Lippitz & Harris 2016). Tuloksiin on kuitenkin suhtauduttava varauksella, sillä esimerkiksi tutkittavien määrä on osassa tutkimuksista hyvin pieni.

TAULUKKO 1. Yhteenveto IL-6-konsentraation katkaisupisteistä, joiden ylittävät arvot lisäävät merkittävästi kuolleisuuden riskiä. Taulukko mukailtu (Lippitz & Harris 2016).

Tutkimus	Syöpätyyppi	Potilaiden määrä tutkimuksessa	IL-6 katkaisupiste (pg/ml)	Eloonjäämisen mediaaniarvo katkaisupisteen ylittävillä pitoisuuksilla
Bachelot ym. 2003	Metastaasivaiheen rintasyöpä	8	55 pg/ml	1
Bachelot ym. 2003	Metastaasivaiheen rintasyöpä	23	13 pg/ml	4
Salgado ym. 2003	Metastaasivaiheen rintasyöpä	47	6,6 pg/ml	9,08
George ym. 2005	Eturauhassyöpä	95	4,8 pg/ml	11
George ym. 2005	Eturauhassyöpä	46	13,31 pg/ml	7
Trédan ym. 2011	Useat eri syövät	130	8 pg/ml	4

Syöpätutkimuksien perusteella vaikuttaa siltä, että sillä ei sinänsä ole väliä, onko IL-6-pitoisuudet Saidin ym. (2021) määrittämien ”normaaliarvojen” ylä- vai alapuolella. Kuitenkin näyttäisi siltä, että yleisesti ottaen potilaan selviytymisen kannalta on sitä parempi, mitä pienemmät nämä arvot ovat. Kuten taulukosta nähdään, syövästä selviytymisen todennäköisyys pienenee, kun elimistön sytokiinikonsentraatio suurenee.

TNF-a. TNF-a-viitearvoja selvittäviä tutkimuksia löytyi IL-6-pitoisuuksia selvittäviä tutkimuksia selvästi vähemmän. Ferrajoli ym. (2002) kuitenkin vertasivat leukemiapotilaiden TNF-a-pitoisuuksia terveeseen kontrolliryhmään ja havaitsivat, että terveillä pitoisuuksien mediaaniarvo oli 8,7 pg/ml, kun taas leukemiaa sairastavilla potilailla arvo oli 16,4 pg/ml. Potilasryhmällä TNF-a-pitoisuudet olivat siis lähes kaksinkertaistuneet. Korkeat TNF-a-pitoisuudet ovat kuitenkin IL-6:n tapaan yhteydessä korkeampaan kuolleisuuteen ja vakavampaan taudinkuvaan, joten todennäköisesti syöpäpotilaat hyötyvät matalista TNF-a-pitoisuuksista (Balkwill 2006).

3.1.2 Sytokiinien mittaaminen

Elimistön sytokiinipitoisuuksia voidaan mitata useilla eri menetelmillä. Eri työkaluissa käytetyt teknologiat vaihtelevat keskenään, mikä täytyy ottaa huomioon tuloksia verrattaessa tutkimusten välillä. Ensinnäkin sytokiineja voidaan mitata sekä veren plasmasta että seerumista. Plasma ja seerumi erotetaan verinäytteestä keskenään eri tavoilla, mikä johtaa siihen, että plasmaan jää aina jonkin verran verihiutaleita, kun taas seerumi ei sisällä verihiutaleita (Liu ym. 2018). Erot plasman ja seerumin välillä johtavat siihen, että niiden sisältämät sytokiinipitoisuudet vaihtelevat keskenään samaltakin henkilöltä saaduissa näytteissä (Dossus ym. 2009; Liu ym. 2018; Tvedt ym. 2015). Erilaisia biomarkerikoostumuksia todennäköisesti selittää verihiutaleiden hyytymisen aikana tapahtuvat reaktiot muissa molekyylyeissä (Liu ym. 2018; Tvedt ym. 2015). Näitä reaktioita tapahtuu siis plasmassa, jossa on verihiutaleita, mutta ei seerumissa, koska se ei sisällä verihiutaleita.

Sytokiinikonsentraatioiden selvittämisessä käytetään yleisesti entsyymivälitteistä immunosorbenttimääritystä tai helmipohjaista multiplex -vasta-ainemääritystä (Dossus ym. 2009). Entsyymivälitteistä määritystä on käytetty jo 1970-luvulta lähtien (Leng ym. 2008). Menetelmä on hyvin tarkka ja herkkä, mutta toisaalta se pystyy mittaamaan ainoastaan yhtä sytokiinia kerralla ja on riippuvainen vasta-aineen laadusta, valmistajasta sekä käyttäjän taidoista ja kokemuksesta (de Jager ym. 2006; Leng ym. 2008). Tästä menetelmästä eroten puolestaan multiplex-määritykset pystyvät mittaamaan yhdestä näytteestä jopa 100 eri sytokiinia samanaikaisesti (Dossus ym. 2009). Lisäksi perinteiseen menetelmään verrattuna uudempi multiplex-määritys vaatii pienemmän määrän näytettä ja on ajallisesti sekä kustannuksellisesti tehokkaampi (de Jager ym. 2006; Leng ym. 2008).

Sekä entsyymivälitteiseen että helmipohjaiseen määritykseen pohjautuvia menetelmiä on kaupallisesti laajasti tarjolla. Samaa pääperiaatettakin hyödyntävät työkalut kuitenkin eroavat keskenään jonkin verran, eikä esimerkiksi eri työkaluja tai tuottajia hyödyntävät tutkimukset ole täysin verrattavissa keskenään (Elshal & McCoy 2006; Leng ym. 2008). Dossusin ym. (2009) mukaan helmipohjainen multiplex -menetelmä sopii sellaisten sytokiinien määrittelyyn, jotka esiintyvät suhteellisen suurina konsentraatioina. IL-6 ja TNF- α kuitenkin esiintyvät hyvin pienissä määrissä, ja sellaisten sytokiinien määrittämiseen sopii paremmin entsyymivälitteiseen menetelmään pohjautuva perinteinen immunosorbenttimääritys (Dossus ym. 2009).

4 LIIKUNTA

Käypä hoidon Liikunta-työryhmän (2015) mukaan liikunta tarkoittaa sellaista fyysistä aktiivisuutta, jota suoritetaan tiettyjen vaikutusten tai syiden takia. Fyysinen aktiivisuus puolestaan tarkoittaa lihasten tahdonalaista, energiankulutusta lisäävää ja yleensä liikkeeseen johtavaa toimintaa (Liikunta: Käypä hoito -suositus 2015). Liikunnalla on lukuisia myönteisiä terveysvaikutuksia, joista yksi on inflammaation hillitseminen (Beavers ym. 2010). Viime vuosina on tutkittu myös entistä enemmän liikunnan yhdistämistä syöpähoitoihin (Kukkonen-Harjula ym. 2022).

4.1 Liikunta ja inflammaatio

Säännöllinen liikunta vähentää inflammaatiota (Ihalainen 2018). Liikuntasuorituksen aikana supistuvista lihaksista vapautuu IL-6-sytokiinia, mikä johtaa tämän proteiinin konsentraation moninkertaiseen nousuun elimistössä (Pedersen ym. 2004). IL-6:n nousu puolestaan saa TNF-a:n tuotannon laskemaan, jolloin sen pitoisuus vähenee elimistössä (Starkie ym. 2003). Tämän reaktion kautta siis liikunnan aikana vapautuva IL-6 saa TNF-a:n konsentraation laskemaan elimistössä.

Vaikka akuutti liikuntaharjoittelu nostaa elimistön IL-6-pitoisuuksia, on säännöllisellä liikuntaharjoittelulla kuitenkin IL-6-pitoisuuksia laskeva vaikutus (Nash ym. 2022). Vaikutusmekanismien taustalla ovat todennäköisesti geneettiset tekijät, mikä voi edelleen selittää, miksi liikunta vähentää inflammaatiota joillain ihmisillä enemmän kuin toisilla (Oberbach ym. 2008). Akuuttien muutosten laajuuteen näyttää vaikuttavan paljon liikunnan intensiteetti ja etenkin kesto, kun taas liikuntamuodolla ei näytä olevan yhtä suurta vaikutusta (Fischer 2006). Oberbachin ym. (2008) liikuntainterventiotutkimuksessa IL-6-pitoisuuksien aleneminen havaittiin 12 kuukautta liikuntaharjoittelun aloittamisesta, mutta ei vielä ensimmäisen kuukauden jälkeen. Voi siis olla, että liikunta saa merkittäviä muutoksia aikaan vasta useamman kuukauden harjoittelun jälkeen (Oberbach ym. 2008).

4.2 Liikunta syövän hoidossa

Liikuntaa on enenevässä määrin käytetty osana syövän hoitoa. Kirjallisuudesta löytyykin kasa systemaattisia kirjallisuuskatsauksia ja meta-analyysyjä, joissa liikunnan on todettu olevan

turvallista ja hyvin siedettyä syöpähoitojen aikana (Baumann ym. 2012; Cormie ym. 2013; Ficarra ym. 2022; Junga & Man-Gyoon 2020; Junga 2021). Liikunnan on todettu olevan turvallista myös niillä potilailla, joilla syöpä on edennyt pitkälle (Sheill ym. 2019).

Hoitomyöntyvyys jää kuitenkin monesti matalaksi syöpäpotilaille tehdyissä liikuntainterventioissa (Ormel ym. 2017). Esimerkiksi Heywoodin ym. (2017) systemaattisen katsauksen mukaan keskimääräinen hoitomyöntyvyys vaihteli tutkimuksissa 65—89 prosentin välillä ja Ormelin ym. (2017) katsauksessa vastaavasti 62—91 prosentin välillä. 75 prosentin arvoa voidaan pitää tavoiteltavana, joskin myös 60 prosenttia on esitetty riittäväksi hoitomyöntyvyydeksi (Kok ym. 2022; Singh ym. 2018). Kuntoutuskeskuksen sijainnin, potilaan liikuntataustan, liikuntamotivaation ja rajoitusten puutteen on tunnistettu ennustavan hoitomyöntyvyyttä syöpäpotilailla (Ormel ym. 2017).

Liikuntainterventioiden sisältö vaihtelee paljon tutkimusten välillä. Ohjatun liikuntaharjoittelun on todettu olevan tehokkaampaa kuin itsenäisen harjoittelun (Sweegers ym. 2018). Liikuntalajeista voimaharjoittelu tai yhdistelmäharjoittelu näyttäisi olevan tehokkainta ainakin fyysistä kuntoa, voimaa, uupumusta ja elämänlaatua tarkastellessa (Ficarra ym. 2022). Aiemmissä tutkimuksissa liikunnan intensiteetti on vaihdellut matalasta korkeaan, mutta kuormitukseltaan reipas liikunta lienee suosituin valinta (Ficarra ym. 2022; Ormel ym. 2017).

Syöpäpotilaiden liikuntasuosituksset ovat samat kuin väestön yleiset liikuntasuosituksset (taulukko 2) (Liikunta: Käypä hoito -suositus 2016). Liikunnan on todettu vähentävän syöpien uusiutumista, pidentävän potilaiden elossaoloaikaa, edistävän potilaiden fyysistä toimintakykyä, kohentavan kestävyyskuntoa, vähentävän uupumusta ja ahdistuneisuutta sekä parantavan elämänlaatua (Rock ym. 2012). Optimaalista liikunta-annosta juuri syöpähoitojen aikana ei kuitenkaan ole vielä löydetty (Heywood ym. 2017).

TAULUKKO 2. Väestön liikuntasuosituksset 18—64-vuotiaille. (UKK-instituutti).

Lihaskuntoa ja liikehallintaa	2 x / viikko
Rasittavaa liikkumista	75 min / viikko
TAI	TAI
Reipasta liikkumista	150 min / viikko
Kevyttä liikuskelua	Mahdollisimman usein
Taukoja paikallaanoloon	Aina kun voi
Palauttavaa unta	Riittävästi

5 METODIT

Tämä systemaattinen kirjallisuuskatsaus suoritettiin PRISMA-viitekehystä noudattaen. Tutkimuksen tarkoituksena on selvittää, vähentääkö liikunta syöpähoitojen aiheuttamaa inflammaatiota kontrolliryhmään verrattuna.

5.1 Tutkimusongelma ja hakustrategia

Tutkimuskysymyksen muotoilussa käytettiin hyväksi PICO-jäsentelyä (taulukko 3). Tutkimusongelmana on syöpähoitojen aiheuttama sytokiinipitoisuuksien kohoaminen, joten potilasryhmänä on syöpäpotilaat, joka on edelleen rajattu eturauhassyöpä- ja rintasyöpäpotilaisiin. Kontrolliryhmäksi valikoitui tavanomainen hoito, eikä esimerkiksi toisenlainen liikuntainterventio, koska vielä ei ole selvitetty, onko liikunnalla ylipäättään vaikutusta inflammaatioon tässä populaatiossa.

TAULUKKO 3. Tutkimusongelma PICO-muodossa. PICO tulee sanoista patient (potilasryhmä), intervention (interventio), comparison (vertailu) ja outcome (lopputulospoimuuttuja).

Patient	Intervention	Comparison	Outcome
Rintasyöpä- ja eturauhassyöpäpotilaat	Liikunta	Tavanomainen hoito	Verestä mitatut IL-6- ja TNF-a-konsentraatiot

Hypoteesina on, että interventioryhmällä sytokiinipitoisuudet nousevat vähemmän kuin kontrolliryhmällä. Perustelu pohjautuu terveillä ihmisillä havaittuihin liikunnan anti-inflammatorisiin vaikutuksiin, jotka on esitelty aiemmin tässä työssä. Varsinaista kirjallisuushakua varten laadittiin hakulauseke (taulukko 4), jonka tavoitteena oli löytää kaikki RCT-tutkimukset, joissa on tehty liikuntainterventio syöpäpotilaille ja mitattu veren sytokiinipitoisuuksia ennen sekä jälkeen interventiota. Hakulauseke sisälsi tutkittavien syöpien nimet, liikunnan, inflammaation ja intervention sekä kaikkien niiden mahdollisimman monet synonyymit. Haku suoritettiin 12.10.2022 Ovid (MEDLINE)- ja CINAHL-tietokantoihin. Juuri nämä tietokannat valittiin, koska ne ovat yleisiä terveys- ja lääketieteen alalla käytettyjä tietokantoja, joista löytyy vertaisarvioituja, kansainvälisiä tieteellisiä artikkeleita.

TAULUKKO 4. Tietokantoihin syötetty hakulauseke.

(”prostate cancer” OR ”breast cancer”)

AND (chemotherapy OR chemo OR radiation OR radiotherapy)

AND ("physical exercise" OR "exercise program" OR exercise OR "physical activity" OR "aerobic training" OR "aerobic exercise" OR "strength training" OR "resistance training" OR "resistance exercise" OR hiit OR "high-intensity interval training" OR "high-intensity training" OR sport*)

AND (inflammation OR "inflammatory markers" OR immunological OR inflammatory OR cytokine* OR interleukin* OR "tumor necrosis factor" OR "IL-6")

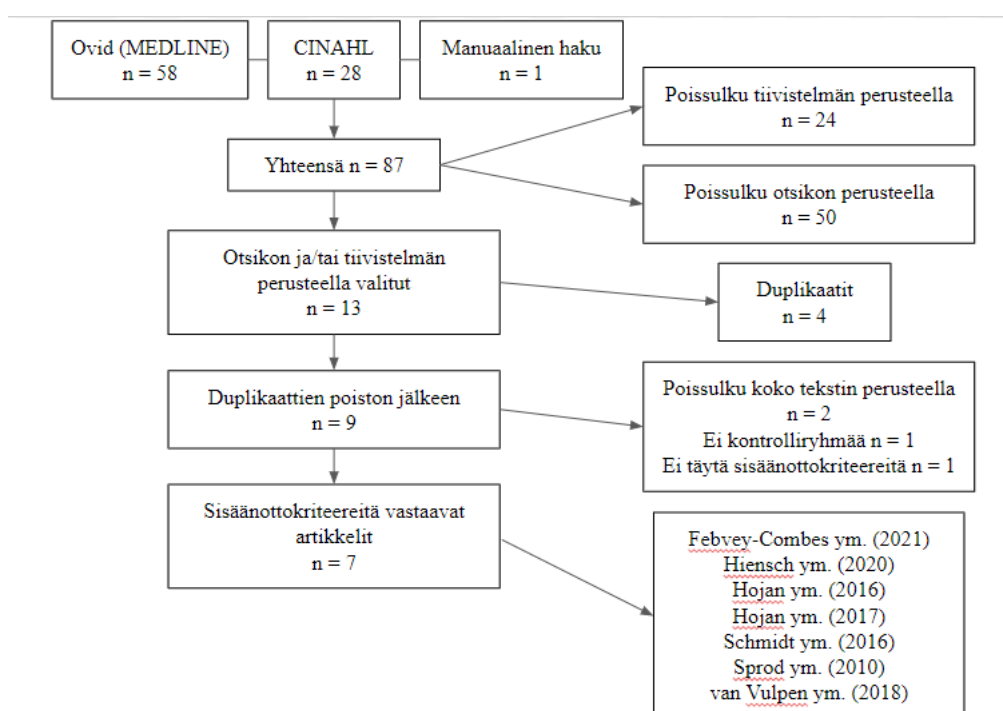
AND (intervention OR "clinical trial" OR "randomized controlled trial" OR RCT)

Sisäänotto- ja poissulkukriteerit on tiivistetty taulukkoon 5. Rinta- ja eturauhassyövät ovat harvinaisia nuorilla, minkä vuoksi tutkittavien on oltava vähintään 18-vuotiaita. Muut kuin rinta- ja eturauhassyövät rajattiin tästä katsauksesta pois, koska syövät ovat keskenään erilaisia sairauksia, joita hoidetaan eri tavoin, ja joilla on omat erityispiirteensä. Rinta- ja eturauhassyöillä on samankaltaiset erityispiirteet, sillä ne molemmat ilmenevät erityisesti iäkkäillä ihmisillä, ja sukupuolihormonien on todettu olevan kytköksissä niiden syntyyn (Pitkäniemi ym. 2022; Saarelma 2022; Vehmanen 2020). Lisäksi aiemmissa tutkimuksissa nämä kaksi syöpää on usein rajattu yhteiseksi ryhmäksi (van Vulpen ym. 2018). Muiden syöpien kohdalla tulokset voisivat erota, koska joitain syöpiä esiintyy huomattavan paljon myös nuorilla, joilla luonnollisesti elimistön toiminta eroaa merkittävästi iäkkäisiin verrattuna (Pitkäniemi ym. 2022). Tutkittavien määrän on oltava vähintään 37, joka perustuu aiemmassa syöpäpotilailla tehdyssä liikuntatutkimuksessa määritettyyn arvoon (Kok ym. 2022).

TAULUKKO 5. Katsaukseen valittujen artikkeleiden sisäänotto- ja poissulkukriteerit.

Sisäänottokriteerit	Poissulkukriteerit
Tutkimus on RCT-tutkimus	Tutkimusasetelma on muu kuin RCT
Tutkimus sisältää liikuntaintervention	Tutkimuksessa ei ole liikuntainterventiota
Tutkimuksessa on verrokkiryhmä, joka ei harrasta liikuntaa	Tutkimuksesta puuttuu verrokkiryhmä, joka ei harrasta liikuntaa
Tutkittavilla on rinta- tai eturauhassyöpä	Tutkittavilla on muu kuin rinta- tai eturauhassyöpä
Tutkittavat ovat vähintään 18-vuotiaita	Tutkittavien hoitomuotona on jokin muu kuin solunsalpaajahoido tai sädehoito
Lopputulospitoisuutena mitataan ainakin IL-6- ja TNF-a-pitoisuuksia plasmasta tai seerumista	Tutkimuksissa ei ole mitattu IL-6- tai TNF-a-pitoisuuksia
Tutkimus on tehty solunsalpaajahoidon ja/tai sädehoidon aikana	Tutkimus on tehty ennen/jälkeen potilaiden hoitoja
Tutkittavien määrä on vähintään 37	

Ovid (MEDLINE) -tietokannasta löytyi 58 hakua vastaavaa artikkelia ja CINAHL-tietokannasta puolestaan 28 artikkelia (kuvio 1). Tietokantojen hyödyntämisen lisäksi artikkeleja etsittiin manuaalisesti esimerkiksi tutkimusten lähdeluetteloista. Siten katsaukseen päätyi yksi artikkeli hakutulosten ulkopuolelta. Hakutuloksista yhteensä 13 artikkelia vastasi sisäänottokriteereitä tiivistelmän ja otsikon perusteella. Näistä artikkeleista duplikaattien poiston jälkeen jäljelle jäi 9 artikkelia. Yksi artikkeleista jätettiin pois, koska tutkimuksesta puuttui kontrolliryhmä, joka ei harrastanut liikuntaa tutkimuksen aikana. Toinen tutkimus jätettiin pois, koska tutkittavien määrä jäi alle kymmeneen.



KUVIO 1. Vuokaavio.

5.2 Laadunarviointi

Tähän katsaukseen mukaan valittujen tutkimusten laatua arvioitiin Furlanin ym. (2009) skaalalla. Skaalassa on 12 kohtaa, joissa arvioidaan RCT-tutkimusten satunnaistamisen onnistumista ja salaamista, tutkittavien ja tutkijahenkilöiden sokkouttamista, tulosten ja tutkimustietojen raportointia sekä muita harhan lähteitä (liite 1). Jokaisessa kohdassa on laadunarviointiin liittyvä kysymys, johon vastataan ”kyllä”, ”ei” tai ”epävarma”. Laadunarvioinnin tulokset ovat tiivistetty taulukkoon (taulukko 6), jossa Furlanin ym. (2009) skaalan kohdat ovat jaoteltu

edelleen seuraaviin luokkiin: valintaharha, suoritusharha, havaitsemisharha, hiertymisharha, raportointiharha ja muu harhan lähde.

TAULUKKO 6. Laadunarviointi Furlanin ym. (2009) skaalan mukaan.

	Valintaharha	Suoritusharha	Havaitsemisharha	Hiertymisharha	Raportointiharha	Muu
Febvey-Combes ym. 2020	?	○	●	?	●	●
Hiensch ym. 2021	○	○	●	○	●	●
Hojan ym. 2016	●	○	●	●	●	●
Hojan ym. 2017	●	●	●	●	●	●
Schmidt ym. 2016	●	○	●	○	●	●
Sprod ym. 2010	●	○	●	●	●	●
van Vulpen ym. 2018	●	?	○	○	●	●

● = matala harhan riski ○ = korkea harhan riski ? = epävarma harhan riski

Febvey-Combesin ym. (2020) tutkimuksessa valintaharhaa ei voinut arvioida luotettavasti, koska mainintaa satunnaistamisen salaamisen menetelmästä ei ollut. Hienschin ym. (2021) tutkimuksessa puolestaan valintaharhan riski arvioitiin korkeaksi, koska salaamisen menetelmästä ei ollut mainintaa ja kontrolliryhmä harrasti tilastollisesti merkitsevästi vähemmän liikuntaa kuin voimaharjoitteluryhmä. Missään tämän katsauksen tutkimuksessa ei sokkoutettu tutkittavia tai ohjaajia. Kuitenkin, koska lopputulosmuuttujat ovat objektiivisesti mitattavia, sillä ei ole suurta merkitystä, ja liikuntatutkimuksissa sokkouttaminen on lähes mahdotonta. Siksi on arvioitu, että suoritusharhan riski on matala tutkimuksissa, joissa ei vaikuta olevan muuta suoritusharhan lähdettä. Muissa tutkimuksissa kuin Hojanin ym. (2017) tutkimuksessa hoitomyöntyvyys ei ollut hyväksyttävä tai sitä ei voitu arvioida.

Van Vulpenin ym. (2018) tutkimuksessa arvioitiin olevan korkea havaitsemisharha, sillä mitaukset tehtiin tutkittavilla eri aikoina. Lisäksi yli puolet satunnaistetuista osallistujista jätettiin pois analyysistä, koska heiltä ei ollut verinäytettä saatavilla (van Vulpen ym. 2018). Hienschin ym. (2021) tutkimuksessa puolestaan on korkea harhan riski siksi, että interventioryhmästä otettiin mukaan analyysiin vain ne osallistujat, jotka osallistuivat vähintään 60 prosenttiin ohjatuista liikuntatuokioista. Schmidin ym. (2016) tutkimuksessa satunnaistetuista osallistujista 57 jätettiin pois analyysistä, koska he eivät vastanneet sisäänottokriteereitä.

6 TULOKSET

Tutkimukset ovat keskenään erilaisia (taulukko 7). Yleisin interventiomuoto tutkimuksissa oli aerobisen harjoittelun ja voimaharjoittelun yhdistelmä (Hojan ym. 2016; Hojan ym. 2017; Sprod ym. 2010; van Vulpen ym. 2018). Yhdessä tutkimuksessa liikuntamuotona oli pelkästään aerobinen harjoittelu (Febvey-Combes ym. 2021), yhdessä voimaharjoittelu (Schmidt ym. 2016) ja yhdessä tutkimuksessa tutkittiin erikseen voimaharjoitteluryhmää ja kestävyysharjoitteluryhmää (Hiensch ym. 2020). Intensiteetti vaihteli tutkimusten välillä matalasta korkeaan, mutta yleisin oli reipas liikunta.

TAULUKKO 7. Katsaukseen valittujen tutkimusten tiedot.

Tutkimus	Tutkittavat (n)	Ikä (a) (keskiarvo)	Intervention tyyppi	Intensiteetti	Liikunnan useus & kesto, intervention pituus
Febvey-Combes ym. 2021	INT n = 41 CON n = 19	kaikki 52,7	Aerobinen	≥ 3 MET ^a	2 x 45—60 min/viikko, 6 kk
Hiensch ym. 2020	VH n = 30 AH n = 27 CON n = 29	VH 52,2 AH 53,9 CON 52,9	Aerobinen ryhmä Voimaharjoitteluryhmä	Reipas liikunta yhdistettynä HIIT-harjoitteluun.	2 x 60 min/viikko, 16 viikkoa
Hojan ym. 2016	INT n = 27 CON n = 27	68,5 INT 67,4 CON 69,9	Aerobisen harjoittelun ja voimaharjoittelun yhdistelmä	Reipas (Syke 65—70 % maksimista)	5 x 50—55 min/viikko, 12 kk
Hojan ym. 2017	INT n = 36 CON n = 36	66,2 INT 65,7 CON 67,9	Aerobisen harjoittelun ja voimaharjoittelun yhdistelmä	Reipas (Syke 65—70 % maksimista)	3—5 x 65—70 min/viikko, 12 kk
Schmidt ym. 2016	INT n = 54 CON n = 49	57,2 INT 57,1 CON 57,3	Voimaharjoittelu	60—80 % 1 RM ^b	2 x 60 min/viikko, 12 viikkoa
Sprod ym. 2010	INT n = 19 CON n = 19	95,0 INT 56,6 CON 63,3	Kävely- ja vastuskuminauhaharjoittelu	Matala-reipas	7 x/viikko, 4 viikkoa
van Vulpen ym. 2018	INT n = 64 CON n = 66	INT 50,8 CON 52,3	Voimaharjoittelu (+ aerobinen harjoittelu)	45—80 % 1 RM (+ aerobinen korkealla intensiteetillä)	2 x 60 min/viikko, 12—18 viikkoa

^a MET = metabolinen ekvivalentti. Arvo kuvaa fyysisen aktiivisuuden lisäämää energiankulutusta verrattuna lepotasoon. 1 MET vastaa elimistön perusaineenvaihdunnan tasoa. ^b 1 RM = Yhden toiston maksimi. INT=interventioyhmä CON=verrokkiryhmä VH=voimaharjoitteluryhmä AH=aerobisen harjoittelun ryhmä

Intervention jälkeen kahdeksasta interventioryhmästä yhteensä kolmessa havaittiin tilastollisesti merkitsevä ero IL-6-arvoissa kontrolliryhmään verrattuna (taulukko 8) (Hiensch ym. 2020; Schmidt ym. 2016; Sprod ym. 2010). TNF-a-pitoisuuksissa ei havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja ryhmien välillä yhdessäkään tutkimuksessa. Ryhmän sisällä IL-6-pitoisuudet nousivat kahdeksasta interventioryhmästä kahdessa tilastollisesti merkitsevästi (Hojan ym. 2017; van Vulpen ym. 2018). Seitsemästä kontrolliryhmästä puolestaan neljässä ne nousivat tilastollisesti merkitsevästi (Hiensch ym. 2020; Hojan ym. 2016; Hojan ym. 2017; van Vulpen ym. 2018). TNF-a:n osalta vastaavasti seitsemästä interventioryhmästä kahdessa ja kuudesta kontrolliryhmästä yhdessä arvot nousivat tilastollisesti merkitsevästi (Hiensch ym. 2020).

TAULUKKO 8. Lopputulosmuuttujien lähtöarvot, muutosarvot ja ryhmien sisäiset sekä väliset vertailuarvot.

Tutkimus	IL-6 lähtötilanne	Δ IL-6	TNF-a lähtötilanne	Δ TNF-a	P-arvo (IL-6) (ryhmien välillä)	P-arvo (TNF-a) (ryhmien välillä)
Febvey-Combes ym. 2021	INT: 1,1 pg/ml CON: 1,4 pg/ml	INT: 0.5 pg/ml CON: 0.3 pg/ml	INT: 2,6 pg/ml CON: 2,7 pg/ml	INT: 0,5 pg/ml CON: 0,4 pg/ml	0,63	0,90
Hiensch ym. 2020	INT-a: 2,85 pg/ml INT-v: 2,51 pg/ml CON: 2,59 pg/ml	INT-a: 0.18 pg/ml INT-v: 0.10 pg/ml CON: 0.52 pg/ml*	INT-a: 2,43 ^a INT-v: 2,42 ^a CON: 2,31 ^a	INT-a: 0,26^{a*} INT-v: 0,34^{a*} CON: 0,33^{a*}	INT-V vs CON: 0,02* INT-A vs CON: 0,47	INT-V vs CON: 0,75 INT-A vs CON: 0,58
Hojan ym. 2016	INT: 3,46 pg/ml CON: 3,42 pg/ml	INT: 1,45 pg/ml CON: 2,13 pg/ml*	INT: 0,50 pg/ml CON: 0,35 pg/ml	INT: 0,12 pg/ml CON: 0,61 pg/ml	-	-
Hojan ym. 2017	INT: 3,16 pg/ml CON: 3,25 pg/ml	INT: 2,15 pg/ml* CON: 2,63 pg/ml*	INT: 0,33 pg/ml CON: 0,33 pg/ml	INT: 0,19 pg/ml CON: 0,35 pg/ml	-	-
Schmidt ym. 2016	INT: 0,77 ^a CON: 0,77 ^a	INT: 0,16 ^a CON: 0,42 ^a	-	-	0,010*	-
Sprod ym. 2010	INT: 5,74 pg/ml CON: 6,28 pg/ml	INT: 0,59 pg/ml CON: 2,98 pg/ml	INT: 0,57 pg/ml CON: 9,43 pg/ml	INT: 2,25 pg/ml CON: 0,15 pg/ml	p: ei merkitsevä s: 0,04*	0,61
van Vulpen ym. 2018	-	INT: TER 2,11* CON: TER 1,69*	-	INT: TER 1,25 CON: TER 1,00	ei merkitsevä	ei merkitsevä

^a Logaritmimuunnellut arvot. INT=interventioryhmä CON=verrokkiryhmä INT-V=voimaharjoitteluryhmä INT-A=aerobinen harjoitteluryhmä *tilastollisesti merkitsevä s=seerumista mitattu arvo p = plasmasta mitattu arvo TER = treatment effect ratio

7 POHDINTA

Tämä on tietävästi ensimmäinen kirjallisuuskatsaus, jossa tarkastellaan liikunnan vaikutuksia sytokiinikonsentraatioihin säde- tai solunsalpaajahoidon aikana. Tämän tutkielman perusteella liikunta saattaa hillitä IL-6-pitoisuuksien nousua hoitojen aikana, mutta se ei todennäköisesti vaikuta TNF-a-pitoisuuksiin.

Tuloksissa on sekä ristiriitoja että yhteneväisyyksiä aiempien tutkimuksien kanssa. Abbasin ym. (2022) meta-analyysin mukaan liikunta ei vaikuta merkittävästi inflammaatioon rintasyöpäpotilailla kontrolliryhmään verrattuna. Heidän tutkimusasetelmansa kuitenkin erosi tästä katsauksesta, sillä osalla potilaista hoidot olivat jo päättyneet, ja kaikki potilaat eivät saaneet solunsalpaaja- tai sädehoitoa (Abbasi ym. 2022). Khosravinin ym. (2019) meta-analyysissä puolestaan havaittiin, että syövästä parantuneilla ihmisillä liikuntaharjoittelu madalsi merkittävästi inflammaatiota välittävien sytokiinien pitoisuuksia. Toisin kuin tässä kirjallisuuskatsauksessa, heidän tulostensa mukaan liikunta vaikutti myönteisesti etenkin TNF-pitoisuuksiin (Koshravi ym. 2019). Yhteneviä tuloksia tämän katsauksen kanssa saivat Meneses-Echavez ym. (2016) meta-analyysissään, jossa liikunta paransi rintasyöpää sairastaneiden ihmisten IL-6-pitoisuuksia tilastollisesti merkitsevästi. Tutkimuksessa myös TNF-a-pitoisuudet paranivat tilastollisesti merkitsevästi liikuntaintervention saaneilla (Meneses-Echavez ym. 2016).

Valtaosassa tämän katsauksen tutkimuksista interventioryhmän IL-6-pitoisuudet pysyivät matalammalla verrattuna kontrolliryhmään (Hiensch ym. 2020; Hojan ym. 2016; Hojan ym. 2017; Schmidt ym. 2016; Sprod ym. 2010). Havainto viittaa siihen, että liikunnalla voi olla sytokiinikonsentraation nousulta suojaava vaikutus. Kahdessa tutkimuksessa seitsemästä tulos oli kuitenkin päinvastainen (Febvey-Combes ym. 2021; van Vulpen ym. 2018). TNF-a:n konsentraatiossa puolestaan havaittiin tilastollisesti merkitsevä nousu ainoastaan yhdessä tutkimuksessa (Hiensch ym. 2020). Siinä sekä kahdella interventioryhmällä että yhdellä kontrolliryhmällä arvo nousi lähtötilanteesta intervention loppuun. Yhdessäkään tutkimuksessa ei havaittu ryhmien välisiä tilastollisia eroja TNF-a:n osalta, joten tämän katsauksen perusteella liikunta ei vaikuta TNF-a-konsentraatioon.

Tulokset suhteessa sytokiiniarvojen katkaisupisteisiin. Yhdessä tämän katsauksen tutkimuksessa (Sprod ym. 2010) kontrolliryhmän IL-6:n konsentraatio ylitti intervention jälkeen Lippitzin ja Harrisin (2016) määrittämän katkaisupisteen rajan, kun taas interventioryhmällä vastaava

arvo jäi katkaisupisteen alapuolelle. Tässä tutkimuksessa siis liikunnalla saattoi olla kliinisesti merkittävää vaikutusta, koska katkaisupisteen ylittävillä arvoilla vakavamman taudinkuvan riski on noussut verrattuna sitä matalampiin arvoihin (Lippitz & Harris 2016). Kahdessa tutkimuksessa puolestaan sekä interventioryhmällä että kontrolliryhmällä IL-6-konsentraatio ylitti katkaisupisteen tutkimuksen lopussa (Hojan ym. 2016; Hojan ym. 2017), ja neljässä tutkimuksessa sekä kontrolliryhmän että interventioryhmän arvot jäivät katkaisupisteen alapuolelle. Näissä tutkimuksissa siis liikunta ei vaikuttanut katkaisupisteen valossa arvoihin merkittävästi, ja ristiriitaisien tuloksien takia kliininen merkittävyys jää selvittämättä.

TNF-a:lle ei ole määritetty vastaavia katkaisupisteitä kuin IL-6:lle. Kuitenkin kaikissa interventio- ja kontrolliryhmissä sekä TNF-a-konsentraatioiden lähtöarvot että interventioiden jälkeiset arvot näyttävät suhteellisen matalina. Esimerkiksi Ferrajoli ym. (2002) tutkimuksessa leukemiapotilailla TNF-a-pitoisuuksien mediaaniarvo oli 16,4 pg/ml, kun taas terveillä verrokeilla vastaava arvo oli 8,7 pg/ml. Tämän katsauksen tutkimuksissa TNF-a-konsentraatioiden arvot vaihtelivat viidessä interventioryhmässä 0,33—2,6 pg/ml välillä ja viidessä kontrolliryhmässä 0,33—9,43 pg/ml välillä (Febvey-Combes ym. 2021; Hojan ym. 2016; Hojan ym. 2017; Sprod ym. 2010). Kahdessa tutkimuksessa arvot olivat muutettu sellaiseen muotoon, että niitä ei voi suoraan verrata muihin tuloksiin (Hiensch ym. 2020; van Vulpen ym. 2018) ja yhdessä arvoa ei mitattu ollenkaan (Schmidt ym. 2016). Siten tämä tutkimus eroaa aiemmista havainnoista, että TNF-a-pitoisuudet kohoavat merkittävästi syöpäpotilailla.

Yksilöiden välisiä eroja selittävät tekijät. Yksilöiden välisiä eroja tuloksissa voi selittää esimerkiksi geneettiset, psykologiset ja behavioraaliset tekijät. Oberbach ym. (2008) havaitsivat tutkimuksessaan, että säännöllinen liikuntaharjoittelu laskee merkittävästi IL-6-konsentraatiota vain niillä henkilöillä, jotka kantoivat –174C-genotyyppiä. Liikunnan vaikutukset IL-6-tuotantoon välittyvät ainakin osittain geneettisten prosessien kautta, minkä vuoksi yksilöiden välillä voidaan havaita suuriakin eroja lopputulosmuuttujissa (Oberbach ym. 2008; Pedersen ym. 2004). Tämän katsauksen tutkimuksissa ei kuitenkaan selvitetty potilaiden genotyyppiä.

Puolestaan Ormel ym. (2017) mukaan esimerkiksi liikuntamotivaatio ja aiempi liikuntahistoria ennustavat parempaa sitoutumista liikuntaan syöpähoitojen aikana (Ormel ym. 2017). Tuloksiin vaikuttaa varmasti se, kuinka aktiivisesti interventioryhmäläiset osallistuvat suunnitelluille liikuntakerroille. Yhdessä tämän katsauksen tutkimuksista sekä kontrolliryhmällä että interventioryhmällä oli liikuntatausta ennen intervention alkamista (Febvey-Combes ym. 2021).

Intervention jälkeenkin kahden ryhmän välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa fyysisessä aktiivisuudessa, mikä saattaa selittää, miksi tutkimuksessa ei ollut eroja myöskään lopputulosmuuttujien osalta (Febvey-Combes ym. 2021). Ainoastaan yhdessä tutkimuksessa ilmoitettiin interventioryhmän keskimääräinen osallistuminen suunnitelluille liikuntakerroille. Siinä voimaharjoitteluryhmä oli paikalla keskimäärin 79,5 prosentilla kerroista, kun taas kestävyysharjoitteluryhmä oli keskimäärin 82,1 prosentilla tuokioista (Hiensch ym. 2020). Yhdessä tutkimuksessa kestävyyttä ja voimaa yhdistelevä liikuntaharjoittelu tehtiin itsenäisesti kotona, mutta interventioryhmän päivittäisten askelien tai voimaharjoittelun määrä minuutteina ei muuttunut tilastollisesti merkitsevästi (Sprod ym. 2010). Ainakin osassa tutkimuksista siis näkyy sama ilmiö kuin aiemmissa liikuntatutkimuksissa tässä populaatiossa – sitoutuminen liikuntaharjoitteluun jää osalla hyvin matalaksi (Heywood ym. 2017; Ormel ym. 2017).

Ryhmien välisiä eroja selittävät tekijät. Tutkimusten välisiä eroja voi selittää myös liikuntainterventioiden erilaiset sisällöt. Kahdessa interventioryhmässä liikuntamuotona oli pelkkä kestävyysharjoittelu, eikä kummassakaan niistä havaittu tilastollisesti merkitseviä muutoksia kontrolliryhmään verrattuna (Febvey-Combes ym. 2021; Hiensch ym. 2020). Voimaharjoittelu näyttäytyi sitä tehokkaampana, sillä kahdessa interventioryhmässä, joissa liikuntamuotona oli pelkkä voimaharjoittelu, havaittiin kontrolliryhmään verrattuna tilastollisesti merkitsevä ero interventioryhmää suosien (Hiensch ym. 2020; Schmidt ym. 2016). Yhdistelmäharjoittelu oli tutkimuksissa yleisin harjoittelumuoto, ja sen osalta tulokset ovat ristiriitaisia. Viidestä interventioryhmästä neljässä IL-6-pitoisuudet pysyivät matalammalla kontrolliryhmään verrattuna (Hojan ym. 2016; Hojan ym. 2017; Sprod ym. 2010), mutta vain yhdessä (Sprod ym. 2010) ero oli tilastollisesti merkitsevä.

Biologiset tekijät voivat selittää, miksi voimaharjoittelu tai yhdistelmäharjoittelu näyttäytyy kestävyysharjoittelua tehokkaampana. Lihaksen sisäisen glykokeenin määrän on todettu määrittävän IL-6:n muodostusta (Pedersen ym. 2004). Voimaharjoittelussa elimistön ensisijainen energianlähde on lihaksensisäinen glykokeeni, kun taas pitkäkestoisen aerobisen harjoittelun aikana elimistö hyödyntää enemmän rasvaa energiantuotannossa. Liikunta lisää IL-6-geenin transkriptiota etenkin silloin, kun lihaksen glykokeenivarastot ovat alhaiset (Pedersen ym. 2004). Koska voimaharjoittelussa lihakset käyttävät etenkin lihaksensisäistä glykokeeniä, laskevat nämä pitoisuudet todennäköisesti nopeammin matalaksi kuin aerobisen harjoittelun aikana. Jos siis voimaharjoittelu erilaisen energiantuottotavan myötä aktivoi IL-6-geeniä

kestävyysarjoittelua enemmän, voi se selittää voimaharjoittelun kestävyysarjoittelua voimakkaamman vaikutuksen tähän sytokiiniin.

Liikuntamuodon lisäksi interventioiden pituudet vaihtelivat keskenään. Tutkimuksista kaksi oli pituudeltaan 12 kuukauden mittaisia (Hojan ym. 2016; Hojan ym. 2017), yksi kuuden kuukauden mittainen (Febvey-Combes ym. 2021), yksi neljän kuukauden mittainen (Hiensch ym. 2020) ja yksi yhden kuukauden mittainen (Sprod ym. 2010). Yhdessä tutkimuksessa kaksi hie- man eri tavoin toteutettua interventiota yhdistettiin yhdeksi kokonaisuudeksi, joten tässä tutki- muksessa osalla interventio kesti 3 kuukautta ja muilla 4,5 kuukautta (van Vulpen ym. 2018). Tuloksista ei kuitenkaan voi päätellä, minkä mittainen interventio olisi tehokkain, sillä tilastol- lisesti merkitsevät tulokset löydettiin hyvin eri mittaisista tutkimuksista.

Liikuntainterventioiden vaihtelevat intensiteetit hankaloittavat tutkimusten vertailua. Kahdessa tutkimuksessa intensiteettiä arvioitiin sykkeen perusteella (Hojan ym. 2016; Hojan ym. 2017), kolmessa voimaharjoitteluryhmässä yhden toiston maksimin perusteella (Hiensch ym. 2020; Schmidt ym. 2016; van Vulpen ym. 2018), yhdessä MET-yksikköjen perusteella (Febvey-Com- bes ym. 2021) ja yhdessä ei ollut mainintaa kuormituksen määrittämisestä (Sprod ym. 2010). Yksittäiset liikuntakerrat kuitenkin kestivät keskenään lähes yhtä kauan, sillä kahdeksasta in- terventioryhmästä seitsemässä yhden kerran kesto oli noin 45—60 minuuttia (Febvey-Combes ym. 2021; Hiensch ym. 2020; Hojan ym. 2016; Hojan ym. 2017; Schmidt ym. 2016; van Vulpen ym. 2018). Ainoastaan Sprodin ym. (2010) tutkimuksessa yksittäiset liikuntakerrat olivat lyhy- empiä ja jäivät keskimäärin alle 20 minuuttiin kerralla.

Myös mittausmenetelmät näyttävät vaikuttavan merkittävästi tuloksiin. Seitsemästä tutkimuk- sesta kolmessa (Schmidt ym. 2016; Sprod ym. 2010; van Vulpen ym. 2018) biomarkkereiden konsentraatioita mitattiin seeruminäytteestä entsyymivälitteistä immunosorbenttimääritystä hyödyntäen, kun taas neljässä (Febvey-Combes ym. 2021; Hiensch ym. 2020; Hojan ym. 2016; Hojan ym. 2017) käytettiin multiplex vasta-ainemääritystä. Näistä neljästä kolmessa (Febvey- Combes ym. 2021; Hojan ym. 2016; Hojan ym. 2017) konsentraatioita mitattiin seeruminäyt- teestä, kun taas yhdessä (Hiensch ym. 2020) tutkimuksessa käytettiin plasmanäytteitä. Yhdessä tutkimuksessa (Sprod ym. 2010) IL-6-konsentraatiota mitattiin sekä seerumista että plasmasta, ja siinä IL-6:n konsentraatio oli selvästi korkeampi seerumissa kuin plasmassa. Tässä tutkimuk- sessa käytetään seeruminäytteestä saatua arvoa, koska ainoastaan yhdessä tutkimuksessa käy- tettiin plasmanäytettä (Hiensch ym. 2020). Vaihtelevat konsentraatiot seerumin ja plasman

välillä johtunevat näiden aineiden keskinäisistä eroista koostumuksessa, joista kerrotaan ylemmänä tässä työssä.

7.1 Tutkimuksen luotettavuus ja eettisyys

Tutkimusten laadut osoittautuivat keskenään vaihteleviksi. Kolmessa tutkimuksessa tutkittavien määrä laski yli 30 prosenttia satunnaistamisen jälkeen, mikä heikentää niiden laatua (Hiensch ym. 2020; Schmidt ym. 2016; van Vulpen ym. 2018). Tutkittavien poisjääminen voi vaikuttaa tuloksiin ja vähentää satunnaistamisen vaikutusta sekä näin heikentää tuloksen luotettavuutta. Yhdessä tutkimuksessa poispudonneiden syynä oli se, että tutkijat ottivat mukaan analyysiin vain ne tutkittavat, jotka osallistuivat vähintään 60 prosenttiin liikuntakerroista (Hiensch ym. 2020). Siksi liikuntainterventio saattaa tässä tutkimuksessa näyttää todellista tehokkaammalta. Yhdessä tutkimuksessa taas tutkittavat jätettiin analyysistä pois, koska he eivät vastanneet sisäänottokriteereitä (Schmidt ym. 2016), ja yhdessä tutkittavilta ei tuntemattomasta syystä saatu verinäytteitä (van Vulpen ym. 2018).

Sytokiinien mittaamisella on suuri vaikutus tulosten luotettavuuteen. Vain kolmessa tutkimuksessa sytokiineja mitattiin entsyymivälitteistä menetelmää hyödyntäen, vaikka se todennäköisesti on multiplex-menetelmää luotettavampi IL-6- ja TNF-a-konsentraatioita arvioidessa (de Jager ym. 2006). Lopuissa neljässä tutkimuksessa todennäköisesti päädyttiin multiplex-menetelmään, koska näissä tutkimuksissa arvioitiin useita eri sytokiineja, mihin multiplex-menetelmä on tehokkaampi, vaikkakaan ei välttämättä yhtä tarkka (Dossus ym. 2009).

Lisäksi luotettavuutta heikentää tutkimusten pienet otoskoot. Poispudonneiden jälkeen tutkittavien määrät tutkimuksissa vaihtelivat 38—130 välillä. Suuremmalla otannalla tulokset olisivat luotettavampia, sillä tällöin sattuman vaikutus tuloksiin vähenisi. Jo aiemmissa tutkimuksissa onkin nostettu esiin haasteet tämän kohderyhmän rekrytoimisessa liikuntatutkimuksiin (Al-Majid ym. 2015). Tutkimuksissa nousee esiin myös liikuntatutkimusten yleinen ongelma: tutkittavia ja tutkijoita on mahdotonta sokkouttaa. Tieto omasta ryhmästä saattaa vaikuttaa tuloksiin, ja yhdessä tutkimuksessa ainakin kolme henkilöä kontrolliryhmästä jäi pois tutkimuksesta, koska ei ollut tyytyväinen satunnaistamiseen (van Vulpen ym. 2018).

Tutkimukset noudattavat yleisiä tutkimuseettisiä periaatteita. Jokaisessa tähän katsaukseen valitussa tutkimuksessa mainittiin olevan eettisen lautakunnan hyväksyntä. Yhdessäkään

tutkimuksessa ei kuitenkaan otettu intervention suunnitteluun mukaan kohderyhmän edustajia. Olisi erittäin arvokasta niin intervention onnistuneen toteutumisen kuin kohderyhmän etujen kunnioituksen kannalta kuunnella heidän mielipiteitään ja tuntemuksiaan liikuntainterventiosta. Lisäksi kaikissa tutkimuksissa kontrolliryhmänä oli ”tavanomainen hoito”, ja mainintaa jonotuslistasta ei ollut. Oletettavasti siis kontrolliryhmäläiset eivät saa tutkimuksen jälkeenkään varsinaisesti mitään konkreettista hyötyä tutkimuksesta, vaikka liikunnasta olisi apua heidän terveytensä kannalta. Eettisempi vaihtoehto olisi tarjota myös kontrolliryhmälle sama hoito tutkimuksen jälkeen.

7.2 Tutkimuksen vahvuudet ja puutteet

Tämä tutkielma tarjoaa uutta tietoa aiheesta, josta ei ole tehty aiemmin systemaattista kirjallisuuskatsausta. Kaikki katsauksen tutkimukset ovat asetelmaltaan satunnaistettuja kontrolloituja kokeita, mikä tarjoaa mahdollisuuden syy-seuraussuhteiden arvioimiseen. Aihe on uusi, ja katsaus tarjoaa hyvän pohjan jatkotutkimuksille, sillä se sisältää tärkeitä huomioita menetelmiin, kohderyhmään ja eroavaisuuksia selittäviin tekijöihin liittyen. Tutkielman puutteisiin kuitenkin sisältyy tutkimuksien laatu, vaihtelevat tutkimusasetelmat tutkimusten välillä, tutkimusten rajoittuminen vain suomen ja englannin kieleen sekä katsaukseen otetuissa tutkimuksissa olevat rajalliset otoskoot. Lisäksi ei voi poissulkea mahdollisuutta, että jokin aiheeseen liittyvä tutkimus olisi jäänyt katsauksen ulkopuolelle esimerkiksi jonkin avainsanan puuttumisen takia haun toteutuksen yhteydessä.

Tulokset ovat yleistettävissä ainoastaan rinta- ja eturauhassyöpäpotilaisiin. Kaikista tutkimuksista on poissuljettu potilaat, joilla on kehittynyt jo kaukaisia etäpesäkkeitä, joten tuloksia ei myöskään voida yleistää hyvin pitkälle edenneisiin syöpiin. Lisäksi tässä katsauksessa tarkastellaan hoitomuodoista vain solunsalpaaja- ja sädehoitoa, joten tulokset saattaisivat olla erilaiset, jos potilas saisi esimerkiksi hormonihoitoa.

Kuten aiemmin mainittu, inflammaatio on laaja käsite. Sitä voisi mitata useilla erilaisilla biomarkkereilla, mutta tässä työssä ollaan kiinnostuneita ainoastaan IL-6- ja TNF-a-sytokiineista. Vaikka niillä on tärkeä rooli kroonisessa inflammaatiossa, niillä on myös monia muita tärkeitä tehtäviä. Tutkimuksen aikana painopiste kääntyi yhä enemmän vain IL-6- ja TNF-a-sytokiineihin, ja näin jälkikäteen ajateltuna olisi ollut parempi rajata näkökulma heti aluksi suppeammin, sillä aluksi aihetta lähestyttiin laajemmin inflammaation näkökulmasta.

7.3 Jatkotutkimusideat ja johtopäätökset

Liikunnan kliininen merkittävyys syöpähoitojen aikana jää yhä selvittämättä. Mekaanisella tasolla liikunnalla voi ajatella olevan vaikutusta sytokiineihin, mutta jos populaatiota on hyvin hankala motivoida liikkumaan, ei todennäköisesti interventiosta ole hyötyä. Myöskään sytokiinkonsentraatioiden kliinisestä merkityksestä ei ole tietoa. Lisää tietoa tarvitaan esimerkiksi siitä, kuinka suuret muutokset ovat kliinisesti tarkasteltuna merkittäviä potilaan terveyden kannalta. Kolmanneksi tutkimusta tarvitaan siitä, millainen on optimaalinen liikunta-annos tälle kohderyhmälle. Neljänneksi vastaavia tutkimuksia tarvitaan myös muiden syöpien kohdalla sekä pitkälle edenneiden syöpien kohdalla. Lopuksi todettakoon, että tähän tutkimukseen valittujen tutkimusten laatujen ollessa melko heikko, tarvitaan lisää vastaavia tutkimuksia suuremmilla otoskoilla etenkin interventioiden kliiniseen merkittävyyteen keskittyen.

Tutkimusmenetelmät vaativat jatkossa yhtenäisempiä käytäntöjä, sillä tässä katsauksessa huomattiin, että esimerkiksi sytokiinin mittaamenetelmät vaikuttavat merkittävästi tuloksiin. Tulosten perusteella on kuitenkin todennäköistä, että liikunta voi hillitä inflammaatiota syöpähoitojen aikana, mutta sen kliininen merkittävyys jää selvittämättä. Linjassa aiempien tutkimuksien kanssa tässäkin katsauksessa liikunnalla ei todettu olevan haittoja syöpäpotilaille, eikä liikunta ainakaan voimista inflammaatiota. Vaikka tulokset jäivät melko vaatimattomiksi tässä katsauksessa, voi liikuntaa suositella syöpäpotilaille jo aiemmin julkaistujen katsauksien ja meta-analyysien perusteella. Liikunnalla on paljon myönteisiä vaikutuksia, ja syöpäpotilaat todennäköisesti hyötyvät siitä hoitojen aikana.

LÄHTEET

- Abbasi, F., Pourjalali, H., Borges do Nascimento, I.J., Zargarzadeh, N., Mousavi, S.M., Eslami.R. & Milajerdi, A. (2022). The effects of exercise training on inflammatory biomarkers in patients with breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine* 149, 155712 doi: 10.1016/j.cyto.2021.155712
- ACS. (2019). What is prostate cancer? Verkkosivu. Viitattu 14.10.2022. Saatavilla <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/about/what-is-prostate-cancer.html>.
- Amjad, M., Chidharla, A. & Kasi, A. (2022). *Cancer Chemotherapy*. Teoksessa Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Aziz, N., Nishanian, P., Mitsuyasu, R., Detels, R. & Fahey, J.L. (1999). Variables that affect assays for plasma cytokines and soluble activation markers. *Clinical and diagnostic laboratory immunology* 6(1), 89—95 doi:10.1128/cdli.6.1.89-95.1999
- Balkwill, F. (2006). TNF- α in promotion and progression of cancer. *Cancer Metastasis Review* 25, 409—416 doi:10.1007/s10555-006-9005-3
- Baumann, F.T., Zopf, E.M. & Bloch, W. (2012). Clinical exercise interventions in prostate cancer patients – a systematic review of randomized controlled trials. *Supportive care in cancer* 20(2), 221—233 doi:10.1007/s00520-011-1271-0
- Beavers, K.M., Brinkley, T.E. & Nicklas, B. (2010). Effect of exercise training on chronic inflammation. *Clinica Chinica Acta* 411(0), 785—793 doi:10.1016/j.cca.2010.02.069
- Belfrage, H., Louhimo, J. & Puolakkainen, P. (2022). Nekroptoosi syöpätaudeissa – pahantekijä vai pelastaja? *Duodecim* 138, 395—402.
- Berger, A.M., Mooney, K., Alvarez-Perez, A., Breitbart, W.S., Carpenter, K.M., Cella, D., Cleeland, C., Dotan, E., Eisenberger, M.A., Escalante, C.P., Jacobsen, P.B., Jankowski, C., LeBlanc, T., Mandrell, B., Murphy, B.A., Palesh, O., Pirl, W.F., Plaxe, S.C., Riba, M.B., Rugo, H.S., Salvador, C., Wagner, L.I., Wagner-Johnston, N.D., Zachariah, F.J., Bergman, M. & Smith, C. (2015). Cancer-related fatigue, version 2.2015. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 13(8), 1012—1039 doi:10.6004/jnccn.2015.0122
- Bower, J.E. (2019). The role of neuro-immune interactions in cancer-related fatigue: Biobehavioral risk factors and mechanisms. *Cancer* 125(3), 353—364 doi:10.1002/cncr.31790
- Bower, J.R. (2014). Cancer-related fatigue: Mechanisms, risk factors, and treatments. *Nature Reviews Clinical Oncology* 11(10), 597—609 doi:10.1038/nrclinonc.2014.127

- Bozcuk, H., Uslu, G., Samur, M., Yildiz, M., Özben, T., Özdoğan, M., Artac, M., Altunbas, H., Akan, I., & Savas, B. (2004). Tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, and fasting serum insulin correlate with clinical outcome in metastatic breast cancer patients treated with chemotherapy. *Cytokine* 27, 58—65 doi:10.1016/j.cyto.2004.04.002
- Connell, P.P. & Hellman, S. (2009). Advances in radiotherapy and implications for the next century: A Historical perspective. *Cancer research* 69(2), 383—392 doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6871
- Cormie, P., Newton, R.U., Spry, N., Joseph, D., Taaffe, D.R. & Galvao, D.A. (2013). Safety and efficacy of resistance exercise in prostate cancer patients with bone metastases. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 16(4), 328—335 doi:10.1038/pcan.2013.22.
- Coussens, L.M. & Werb, Z. (2002). Inflammation and cancer. *Nature* 420(6917), 860—867 doi: 10.1038/nature01322
- De Jager, W. & Rijkers, G.T. (2006). Solid-phase and bead-based cytokine immunoassay: A comparison. *Methods* 38(4), 294—303 doi: 10.1016/j.ymeth.2005.11.008
- DeVita, V.T. & Chu, E. (2008). A History of cancer chemotherapy. *Cancer Research* 68(21), 8643—8653 doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6611
- Donovan, K.A., Jacobsen, P.B., Andrykowski, M.A., Winters, E.M., Balducci, L.B., Malik, U., Kenady, D. & McGarth, P. (2004). Course of fatigue in women receiving chemotherapy and/or radiotherapy for early stage breast cancer. *Journal of Pain symptom Management*. 28(4), 373—380 doi: 10.1016/j.jpainsymman.2004.01.012
- Dossus, L., Becker, S., Achaintre, D., Kaaks, R. & Rinaldi, S. (2009). Validity of multiplex-based assays for cytokine measurements in serum and plasma from "non-diseased" subjects: Comparison with ELISA. *Journal of Immunological Methods* 350, 125—132 doi: 10.1016/j.jim.2009.09.001
- Elshal, M.L. & McCoy, J.P. (2006). Multiplex Bead Array Assays: Performance Evaluation and Comparison of Sensitivity to ELISA. *Methods* 38(4), 317—323 doi: 10.1016/j.ymeth.2005.11.010
- Eturauhassyöpä. Suomalaisen Lääkäriseura Duodecimin ja Suomen Urologiyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2014. Viitattu 16.11.2022. Saatavilla <https://www.kaypahoito.fi/hoi11060#K1>
- Febvey-Combes, O., Jobard, E., Rossary, A., Pialoux, V., Foucaut, A-M., Morelle, M., Delrieu, L., Martin, A., Caldefie-Chezet, F., Touillaud, M., Berthouze, S.E., Boumaza, H., Elena-Herrmann, B., Bachmann, P., Tredan, O., Vasson, M-P. & Fervers, B. (2020). Effects of an Exercise and Nutritional Intervention on Circulating Biomarkers and

- Metabolomic Profiling During Adjuvant Treatment for Localized Breast Cancer: Results From the PASAPAS Feasibility Randomized Controlled Trial. *Exercise and Cancer Treatment* 20, 1—10 doi: 10.1177/1534735420977666
- Feng, Y., Spezia, M., Huang, S., Yuan, C., Zeng, Z., Zhang, L., Ji, X., Liu, W., Huang, B., Luo, W., Liu, B., Lei, Y., Du, S., V, A., Luu, H.H., Haydon, R.C., He, T-C. & Ren, G. (2018). Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes & Diseases* 5(2), 77—106 doi: 10.1016/j.gendis.2018.05.001
- Ferrioli, M., Zauli, G., Martelli, A.M., Vitale, M., McCubrey, J.A., Ultimo, S., Capitani, S. & Neri, M.L. (2018). Impact of physical exercise in cancer survivors during and after antineoplastic treatments. *Oncotarget* 9, 14005—14034 doi:18632/oncotarget.24456
- Fernandez, S., Franklin, J., Amlani, N., DeMilleVille, C., Lawson, D. & Smith, J. (2015). Physical activity and cancer: A cross-sectional study on the barriers and facilitators to exercise during cancer treatment. *Canadian oncology nursing journal* 25(1), 37—42 doi: 10.5737/236880762513742
- Ferrajoli, A., Keating, M.J., Manshour, T., Giles, F.J., Dey, A., Estrov, Z., Koller, C.A., Kurzrock, R., Thomas, D.A., Faderl, S., Lerner, S., O'Brien, S. & Albitar, M. (2002). The clinical significance of tumor necrosis factor- α plasma level in patients having chronic lymphocytic leukemia. *Clinical observations, interventions, and therapeutic trials* 100(4), 1215—1219 doi:10.1182/blood.V100.4.1215.h81602001215_1215_1219
- Ficarra, S., Thomas, W., Bianco, A., Gentile, A., Thaller, P., Grassadonio, F., Papakonstantinou, S., Schulz, T., Olson, N., Martin, A., Wagner, C., Nordström, A. & Hofmann, Hande. (2022). Impact of exercise interventions on physical fitness in breast cancer patients and survivors: a systematic review. *Breast Cancer* 29, 402—218 doi:10.1007/s12282-022-01347-z
- Fischer, C.P. (2006). Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance? *Exercise Immunology Review* 12, 6—33
- Furlan, A.D., Pennick, V., Bombardier, C., van Tulder, M., Board, E. & Cochrane Back Review Group. (2009). 2009 updated method guidelines for systematic reviews in the Cochrane Back Review Group. *Spine* 34(18), 1929—41.
- Galdiero, M.R., Marone, G. & Mantovani, A. (2018). Cancer Inflammation and Cytokines. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 10(8), a028662 doi:10.1101/cshperspect.a028662

- Gianfaldoni, S., Gianfaldoni, R., Wollina, U., Lotti, J., Tchernev, G. & Lotti, T. (2017). An Overview on radiotherapy: From its history to its current applications in dermatology. *Open access Macedonian journal of medical sciences* 5(4), 521—525 doi: 10.3889/oamjms.2017.122
- Gnanapragasam, V.J., Greenberg, D. & Burnet, N. (2022). Urinary symptoms and prostate cancer – the misconception that may be preventing earlier presentation and better survival outcomes. *BMC Medicine* 20, 1—6 doi: 10.1186/s12916-022-02453-7
- Grubbé, E.H. (1933). Priority in the Therapeutic Use of X-rays. *Radiology* 21(2). doi:10.1148/21.2.156
- Heywood, R., McCarthy, A.L. & Skinner, T.L. (2017). Safety and feasibility of exercise interventions in patients with advanced cancer: a systematic review. *Supportive Care in Cancer*. 25, 3031—3050 doi: 10.1007/s00520-017-3827-0
- Hiensch, A.E., Mijwel, S., Bargiela, D., Wengström, Y., May, A.M. & Rundqvist, H. (2021). Inflammation Mediates Exercise Effects on Fatigue in Patients with Breast Cancer. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 53(3), 496—504 doi: 10.1249/MSS.0000000000002490
- Himberg, M., Rekunen, M., Jyrkkö, S. & Vihinen, P. (2022). Liikunta parantaa syöpäpotilaankin elämänlaatua. *Lääkärilehti* 77(35—36), 1413.
- Hojan, K., Kwiatkowska-Borowczyk, E., Leporowska, E. & Milecki, P. (2017). Inflammation, cardiometabolic markers, and functional changes in men with prostate cancer. *Polish archives of internal medicine* 127(1), 25—35 doi: 10.20452/pamw.3888
- Hojan, K., Kwiatkowska-Borowczyk, E., Leporowska, E., Gorecki, M., Ozga-Majchrzak, O., Milecki, T. & Milecki, P. (2016). Physical exercise for functional capacity, blood immune function, fatigue, and quality of life in high-risk prostate cancer patients during radiotherapy: a prospective, randomized clinical study. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine* 52(4), 489—501
- Huovinen, R. (2017). Rintasyöpä. *Lääketieteellinen aikakausikirja Duodecim* 133(7), 689—72.
- Hänninen, A. (2011). Akuutin tulehdusreaktion immunologinen säätely. *Lääketieteellinen aikakausikirja duodecim* 127(16), 1679—87.
- Ihalainen, J. (2018). Exercise and Inflammation with Special Reference to Resistance Training. University of Jyväskylä, Faculty of Sport and Health Sciences, Studies in Sport, Physical Education and Health. Väitöskirja. Viitattu 4.12.2022. <http://urn.fi/URN:ISBN:978-951-39-7320-9>

- Jain, P., Pandey, R. & Shukla, S.S. (2015). *Inflammation 5—14*. Teoksessa *Inflammation: Natural Resources and Its Applications*. New Delhi: Springer.
- Josephs, S.F., Ichim, T.E., Prince, S.M., Kesari, S., Marincola, F.M., Escobedo, A.R. & Jafri, A. (2018). Unleashing endogenous TNF-alpha as a cancer immunotherapeutic. *Journal of Translational Medicine* 16, 242 doi: 10.1186/s12967-018-1611-7
- Junga, L. & Man-Gyoon, L. (2020). Effects of exercise interventions on breast cancer patients during adjuvant therapy: A Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Nursing* 43(2), 115—125 doi:10.1097/NCC000000000000682
- Junga, L. (2021). Physiologic and psychologic adaptation to exercise interventions in lung cancer patients undergoing chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Supportive Care in Cancer* 29(6), 2863—2873 doi:10.1007/s00520-020-05939-3
- Karihtala, P. (2022). Rintasyöpä. *Duodecim: Ajankohtaista lääkärin käsikirjasta* 138, 1921—1924.
- Khosravi, N., Stoner, L., Farajivafa, V. & Hanson, E.D. (2019). Exercise training, circulating cytokine levels and immune function in cancer survivors: A meta-analysis. *Brain, Behavior, and Immunity* 81, 92—104 doi: 10.1016/j.bbi.2019.08.187
- Kleckner, I.R., Jusko, T.A., Culakova, E., Chung, K., Kleckner, A.S., Asare, M., Inglis, J.E., Poh Loh, K., Peppone, L.J., Miller, J., Melnik, M., Kasbari, S., Ossip, D. & Mustian, K.M. (2021). Longitudinal study of Inflammatory, Behavioral, Clinical and Psychosocial Risk Factors for Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Breast Cancer Research and Treatment* 189(2), 521—532 doi: 10.1007/s10549-021-06304-6
- Kok, A., Passchier, E., May, A.M., van den Brekel, M.W.M., Jager-Wittenaar, H., Veenhof, C., de Bree, R., Stuiver, M.M. & Speksnijder, C.M. (2022). Feasibility of a supervised and home-based tailored exercise intervention in head and neck cancer patients during chemoradiotherapy. *European Journal of Cancer Care* 31(6), e13662 doi:10.1111/ecc.13662
- Kukkonen-Harjula, K., Tikkanen, H. & Hupli, M. (2022). Liikuntaharjoittelun tavoitteet ja käyttö osana kuntoutumista. Teoksessa *Autti-Rämö, I., Salminen, A-L., Rajavaara, M. & Melkas, S. Kuntoutuminen (e-kirja)*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim. 978-952-360-302-8
- Kurzrock, R. (2001). The role of cytokines in cancer-related fatigue. *Cancer* 92(56), 1684—1688 doi: 10.1002/1097-0142

- Käypä hoito. (2015). Liikuntaharjoitteluun liittyviä määritelmiä. Liikunta-työryhmä. Viitattu 9.11.2022. <https://www.kaypahoito.fi/nix01203>.
- Laiho, M. (2002). Miten syöpä syntyy. Lääketieteellinen aikakausikirja *Duodecim* 118(17), 1751—1758.
- Lempiäinen, S., Jyrkkiö, S., Minn, H. & Heinonen, I. (2021). Liikunnan vaikutukset syövän ehkäisyssä, hoidossa ja kuntoutuksessa. Lääketieteellinen aikakausikirja *Duodecim* 137(5), 464—469
- Leng, S.X., McElhaney, J.E., Walston, J.D., Xie, D., Fedarko, N.S. & Kuchel, G.A. (2008). ELISA and multiplex technologies for cytokine measurement in inflammation and aging research. *The Journals of Gerontology Series A: Biological sciences and medical sciences* 63(8), 879—884 doi:10.1093/gerona/63.8.879
- Lipsett, A., Barrett, S., Haruna, F., Mustian, K. & O'Donovan, A. (2017). The impact of exercise during adjuvant radiotherapy for breast cancer on fatigue and quality of life: a systematic review and meta-analysis. *Breast* 32, 144—155 doi: 10.1016/j.breast.2017.02.002
- Liu, X., Hoene, M., Wang, X., Yin, P., Häring, H-U., Xu, G. & Lehmann, R. (2018). Serum or plasma, what is the difference? Investigations to facilitate the sample material selection decision making process for metabolomics studies and beyond. *Analytica Chimica Acta* 1037, 293—300 doi: 10.1016/j.aca.2018.03.009
- Majeed, H. & Gupta, V. (2022). Adverse effects of Radiation Therapy. Teoksessa *StatPearls [e-kirja]*. Treasure Island: StatPearls Publishing. Saatavilla: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563259/>
- Matikainen, S., Jokiranta, S. & Eklund, K.K. (2016). Sytokiinien rooli ja salpaus immuunivälitteisissä tulehdussairauksissa. Lääketieteellinen aikakausikirja *Duodecim* 132(4), 349—54
- Meneses-Echavez, J.F., Jimenez-Gonzalez, E. & Ramirez-Velez, R. (2015). Supervised exercise reduces cancer-related fatigue: a systematic review. *Journal of physiotherapy*. 61(1), 3—9 doi: 10.1016/j.phys.2014.08.019
- Michalaki, V., Syrigos, K., Charles, P. & Waxman, J. (2004). Serum levels of IL-6 and TNF- α correlate with clinicopathological features and patient survival in patients with prostate cancer. *British Journal of Cancer* 90, 2312—2316 doi: 10.1038/sj.bjc.6601814
- Nash, D., Hughes, M.G., Butcher, L., Aicheler, R., Smith, P., Cullen, T. & Webb, R. (2022). IL-6 signaling in acute exercise and chronic training: Potential consequences for health

- and athletic performance. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports* 33(1), 4—19 doi:10.1111/sms.14241
- Oberbach, A., Lehmann, S., Kirsch, K., Krist, J., Sonnabend, M., Linke, A., Tönjes, A., Stumvoll, M., Blüher, M. & Kovacs, P. (2008). Long-term exercise training decreases interleukin-6 (IL-6) serum levels in subjects with impaired glucose tolerance: effect of the – 174G/C variant in IL-6 gene. *European Journal of Endocrinology* 159, 129—136 doi:10.1530/EJE-08-0220
- Ojala, A., Pitkänen, M. & Kellokumpu-Lehtinen, P. (1996). Mihin sädehoito perustuu? *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim* 112(18), 1679
- Ormel, H.L., van der Schoot, G.G.F., Sluiter, W.J., Jalving, M., Gietema, J.A. & Walenkamp, A.M.E. (2017). Predictors of adherence to exercise interventions during and after cancer treatment: A systematic review. *Psycho-Oncology* 27(3), 713—724 doi:10.1002/pon.4612
- Pahwa, R., Goyal, A. & Jialal, I. (2022). Chronic Inflammation. Teoksessa: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493173/>
- Pasanen, A. (2022). Solunsalpaajat eli sytostaatit. *Lääkärikirja Duodecim*. Viitattu 14.10.2022. <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk01077>.
- Pedersen, B.K., Steensberg, A., Fischer, C., Keller, C., Keller, P., Plomgaard, P., Wolsk-Petersen, E. & Febbraio, M. (2004). The metabolic role of IL-6 produced during exercise: is IL-6 and exercise factor? *Proceedings of the Nutrition Society* 63, 263—267 doi:10.1079/PNS2004338
- Petersen, A.M.W. & Pedersen, B.K. (2006). The role of IL-6 in mediating the anti-inflammatory effects of exercise. *Journal of Physiology and Pharmacology* 57(10), 43—51
- Pitkänieniemi, J., Malila, N., Tanskanen, N., Degerlund, H., Heikkinen, S. & Seppä, K. (2022). Syöpä 2020. Tilastoraportti Suomen syöpätalanteesta. Suomen Syöpäyhdistys, Helsinki.
- Rintasyöpä.fi. (2021). Rintasyövän luokittelu. Verkkosivu. Viitattu 4.12.2022. <https://rintasyopa.fi/tietoa-rintasyovasta/rintasyovan-diagnosointi/rintasyovan-luokittelu/>.
- Saarelma, O. (2022). Eturauhassyöpä. *Lääkärikirja Duodecim*. Viitattu 14.10.2022. <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00210>.
- Sadeeka, A-M., Wilson, L.D., Rakovski, C. & Coburn, J.W. (2015). Effects of exercise on biobehavioral outcomes of fatigue during cancer treatment: Results of a Feasibility

- Study. *Biological Research for Nursing* 17(1), 40—48 doi: 10.1177/10998004141523489
- Said, E.A., Al-Reesi, I., Al-Shizawi, N., Jaju, S., Al-Balushi, M.A., Koh, C.Y., Al-Jabri, A.A. & Jeyaseelan, L. (2020). Defining IL-6 levels in healthy individuals: A meta-analysis. *Journal of Medical Virology* 93(6), 3915—3924 doi: 10.1002/jmv.26654
- Salakari, M.R.J., Surakka, T., Nurminen, R. & Pylkkänen, L. (2015). Effects of rehabilitation among patients with advanced cancer: a systematic review. *Acta oncologica* 54(5), 618—628 doi:10.3109/0284186X.2014.996661
- Schmidt, M.E., Meynköhn, A., Habermann, N., Wiskemann, J., Oelmann, J., Hof, H., Wessels, S., Klassen, O., Debus, J., Potthoff, K., Steindorf, K. & Ulrich, C.M. (2016). Resistance exercise and inflammation in breast cancer patients undergoing adjuvant radiation therapy: Mediation analysis from a randomized, controlled trial. *International Journal of Radiation Oncology* 94(2), 329—337 doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.10.058
- Schröder, F.H., Hugosson, J., Roobol, M.J., Tammela, T.L.J., Zappa, M., Nelen, V., Kwiatkowski, M., Lujan, M., Mänttinen, L., Lilja, H., Denis, L.J., Recker, F., Paez, A., Bangma, C.H., Carlsson, S., Puliti, D., Villers, A., Rebillard, X., Hakama, M., Stenman, U-H., Kujala, P., Taari, K., Aus, G., Huber, A., van der Kwast, T., van Schaik R, R.H.N., de Koning, H.J., Moss, S.M. & Auvinen, A. (2014). The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer – Prostate Cancer Mortality at 13 Years of Follow-up. *Lancet* 384(9959), 2027—2035 doi: 10.1016/S0140-6736(14)60525-0
- Schwartz, A.L., Mori, M., Gao, R., Nail, L.M. & King, M.E. (2000). Exercise reduces daily fatigue in women with breast cancer receiving chemotherapy. *Medicine & Science in sports and exercise* 33(5), 718—723 doi: 10.1097/00005768-200105000-00006
- Sheill, G., Guinan, E., Brady, L., Hevey, D. & Hussey, J. (2019). Exercise interventions for patients with advanced cancer: A systematic review of recruitment, attrition, and exercise adherence rates. *Palliative & Supportive Care* 17(6), 686—696 doi:10.1017/S1478951519000312
- Silvennoinen, O. & Hurme, M. (2003). Uutta sytokiineista. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim* 119(8), 773—779
- Singh, B., Spence, R.R., Steele, M.L., Sandler, C.X., Peake, J.M. & Hayes, S.C. (2018). A Systematic review and meta-analysis of the safety, feasibility, and effect of exercise in women with stage II+ breast cancer. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 99(12), 2621—2636 doi: 10.1016/j.apmr.2018.03.026

- Singh, N., Baby, D., Rajguru, J.P., Patil, P.B., Thakkannavar, S.S. & Pujari, V.B. (2019). Inflammation and cancer. *Annals of African Medicine* 18(3), 121—126 doi: 10.4103/aam.aam_56_18
- Song, J., Wang, T., Wang, Y., Hong, J., Li, R., Niu, S., Zhuo, L. & Li, X. (2021). Evaluation of evidence for exercise intervention in patients with cancer-related fatigue during chemoradiotherapy. *Journal of clinical nursing* 30(13—14), 1854—1862 doi:10.1111/jocn.15696
- Sprod, L., Palesh, O.G., Janelins, M.C., Peppone, L.J., Heckler, C.E., Adams, J., Morrow, G.R. & Mustian, K.M. (2010). Exercise, sleep quality, and mediators of sleep in breast cancer and prostate cancer patients receiving radiation therapy. *Community oncology* 7(10), 463—471.
- Starkie, R., Ostrowski, S.R., Jauffred, S., Febbraio, M. & Pedersen, B.K. (2003). Exercise and IL-6 infusion inhibit endotoxin-induced TNF- α production in humans. *The FASEB Journal* 17(8), 1—10 doi: 10.1096/fj.02-0670fje
- Stone, W.L., Basit, H. & Burns, B. (2021). *Pathology, Inflammation*. Teoksessa: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Saatavilla: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534820/>.
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A. & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *A Cancer Journal for Clinicians*, 73 (3), 209—249.
- Sweegers, M.G., Altnburg, T.M., Chinapaw, M.J., Kalter, J. & Verdonck-deLeeuw, I.M. (2018). Which exercise prescriptions improve quality of life and physical function in patients with cancer during and following treatment? A systematic review. *British Journal of Sports Medicine* 52(8) doi:10.1136/bjsports-2017-097891
- THL. (2021a). Syövän yleisyys. thl.fi. Viitattu 22.09.2022. <https://thl.fi/fi/web/kansantaudit/syopa/syovan-yleisyys>.
- THL. (2021b). Syövän hoito. Verkkosivu. Viitattu 16.11.2022. <https://thl.fi/fi/web/kansantaudit/syopa/syovan-hoito>
- Tvedt, T.H.A., Rye, K.P., Reikvam, H., Brenner, A.K. & Bruserud, O. (2015). The importance of sample collection when using single cytokine levels and systemic cytokine profiles as biomarkers – comparative study of serum versus plasma samples. *Journal of Immunological Methods* 418, 19—28 doi:10.1016/j.jim.2015.01.006

- UKK-instituutti. (2022). Aikuisten liikkumisen suositus. Verkkosivu. Viitattu 30.1.2023. Saatavilla <https://ukkinstituutti.fi/liikkuminen/liikkumisen-suositukset/aikuisten-liikkumisen-suositus/>
- Vaalavirta, L. (2021). Sädehoito. Lääkärikirja Duodecim. Viitattu 16.11.2022. <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk01078#s7>.
- Vaillant, A.A. & Qurie, A. (2022). Interleukin. Teoksessa StatPearls [Internet] Treasure Island: StatPearls Publishing.
- van Vulpen, J.K., Schmidt, M.E., Velthuis, M.J., Wiskemann, J., Schneeweiss, A., Vermeulen, R.C., Habermann, N., Ulrich, C.M., Peeters, P.H.M., van der Wall, E., May, A.N. & Steindorf, K. (2018). Effects of physical exercise on markers of inflammation in breast cancer patients during adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Research and Treatment* 168, 421—431.
- Vehmanen, L. (2020). Rintasyövän toteaminen, alatyypit ja ennuste. Lääkärikirja Duodecim. Viitattu 14.10.2022. <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00618#s2>.
- WHO. (2010). Cancer treatment. Verkkosivu. Viitattu 16.11.2022. <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/cancer-treatment>.
- WHO. (2021). Breast cancer. Verkkosivu. Viitattu 16.11.2022. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
- WHO. (2022). Cancer. Verkkosivu. Viitattu 4.12.2022. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- Wolters, T., Roobol, M.J., Steyerberg, E.W., van den Bergh, R.C.N., Bangma, C.H., Hugosson, J., Ciatto, S., Kwiatkowski, M., Villers, A., Luján, M., Nelen, V., Tammela, T.L.J. & Schröder, F.H. (2009). The effects of study arm on prostate cancer treatment in the large screening trial ERSPC. *International Journal of Cancer*, 126(10), 2387—2393 doi: 10.1002/ijc.24870
- Zhang, J-M. & An, J. Cytokines, Inflammation and Pain. *International anesthesiology clinics* 45(2), 27—3

LIITE 1. Laadunarvioinnin lomake. (Furlan ym. 2009).

Risk of Bias Items	Assessment
Randomization and allocation	
1. Was the method of sequence generation adequate?	Yes/No/Unsure
2. Was the treatment allocation concealed?	Yes/No/Unsure
Blinding patient/provider/outcomes assessor	
3. Was the patient blinded to the intervention?	Yes/No/Unsure
4. Was the care provider blinded to the intervention?	Yes/No/Unsure
5. Was the outcome assessor blinded to the intervention?	Yes/No/Unsure
Reporting of the data	
6. Was the drop-out rate described and acceptable?	Yes/No/Unsure
7. Were all randomized participants analyzed in the group to which they were allocated?	Yes/No/Unsure
Selective reporting	
8. Are reports of the study free of suggestion of selective outcome reporting?	Yes/No/Unsure
Other potential sources of bias	
9. Were the groups similar at baseline regarding the most important prognostic indicators?	Yes/No/Unsure
10. Were co-interventions avoided or similar?	Yes/No/Unsure
11. Was the compliance acceptable in all groups?	Yes/No/Unsure
12. Was the timing of the outcome assessment similar in all groups?	Yes/No/Unsure

Reprinted with permission from Furlan AD et al. 2009 updated method guidelines for systematic reviews in the Cochrane Back Review Group. Spine 2009;34:1929-1941.