

WILMSIN TUUMORI ELI NEFROBLASTOOMA

Maarit Rintanen

Tutkielma

Lääketieteen koulutusohjelma

Itä-Suomen yliopisto

Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos/Biolääketieteen yksikkö

Toukokuu 2014

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO, Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos

Lääketieteen koulutusohjelma

RINTANEN, MAARIT A.: Wilmsin tuumori eli nefroblastooma

Opinnäytetutkielma, 42 sivua

Tutkielman ohjaaja: Kirsi Rilla, FT, dosentti

Toukokuu 2014

lasten munuaissyöpä, wilmsin tuumori, nefroblastooma

Kirjallisuuskatsauksen tavoitteena oli tehdä laaja selvitys lapsuusiän yleisimmästä munuaissyövästä Wilmsin tuumorista eli nefroblastoomasta, jonka osuus kaikista lasten syöpätaudeista on noin 7 %. Samalla luotiin katsaus tavallisimpiin lasten munuaissyöpiin, jotka muistuttavat rakenteellisesti toisiaan.

Katsauksen lähdemateriaalia olivat lasten munuaissyöpään ja erityisesti Wilmsin tuumoriin liittyvä kirjallisuus, aiheesta maailmanlaajuisesti tehdyt tutkimukset, sekä Suomessa nefroblastooman hoitoon käytettävä SIOP 2001-protokolla.

Nefroblastooma on munuaisen pahanlaatuinen kasvain, joka muodostuu tavallisesti kolmesta erilaisesta kudusrakenteesta. Näissä kudoksissa solujen erilaistuminen ei tapahdu normaalilla tavalla, mikä johtaa syöpäkudoksen muodostumiseen. Useimpien tuumorien taustalla ovat WT1-geenin ituradassa tapahtuneet mutaatiot. Nefroblastooma periytyy vain harvoin, mutta eräillä syndroomilla on Wilmsin tuumorin lisääntynyt riski johtuen WT1-geenin mutaatioista.

Wilmsin tuumorin esiintyvyys on 1/10 000 lasta ja se muodostaa yli 95 % lapsuuden munuaissyöivistä. Tuumori löydetään yleensä 2–3-vuotiaalta lapselta, jolla näkyvin oire on poikkeava kasvu vatsan alueella. Kasvain voi olla myös bilateraalin tai lähettää etäpesäkkeitä useimmiten keuhkoihin, imusolmukkeisiin tai maksaan.

Wilmsin tuumori luokitellaan kasvaimen levinneisyyden ja mikroskooppisen rakenteen perusteella eri ryhmiin, joiden perusteella tarvittava hoito määritellään. Yleisimmän nefroblastoomatyyppin ennuste on erinomainen. Tavallisin hoitomuoto on leikkausta edeltävä solunsalpaajahoito ja munuaisen poistoleikkaus. Vaikeammassa tapauksissa solunsalpaaja- ja sädehoitoa annetaan myös leikkauksen jälkeen. Tuumorin tarkka diagnosointi leikkauksen jälkeen on erityisen tärkeää jatkohoidon onnistumisen kannalta. Lisäksi hoitoja on räätälöitävä entistä tarkemmin potilaan tarpeen mukaan, jotta pitkäaikaisilta sivuvaikutuksilta vältytään.

Tuumorin genetiikan selvittäminen on vielä monilta osin kesken. Uusia tuloksia Wilmsin tuumorin syntyyn liittyvien geenien toiminnasta tulee jatkuvasti, mutta ne näyttävät tarjoavan lisää kysymyksiä toivottujen vastausten sijaan.

UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND, Faculty of Health Sciences

School of Medicine

Medicine

RINTANEN, MAARIT A. : Wilms' tumor, nephroblastoma

Thesis, 42 pages

Tutors: Kirsi Rilla, PhD, docent

May 2014

pediatric renal tumor, pediatric kidney cancer, wilms' tumor, nephroblastoma

The aim of this literature review was to make a presentation of the most common childhood renal tumor, Wilms' tumor (nephroblastoma), which accounts approximately 7 % of all childhood cancers. At the same time a brief review of the most usual pediatric renal cancers with similar characteristics was made.

The source material of this study included literature about pediatric renal cancer and nephroblastoma, research articles about these subjects, and the SIOP 2001-protocol, which is used for the diagnosis and treatment of Wilms' tumor in Finland.

Nephroblastoma is a malign tumor of the kidney, which usually comprises three different tissues. The cells are not normally differentiated which leads to the cancer. Most tumors have WT1-gene mutations in the germ line. Nephroblastoma is seldom inherited, but due to the mutated gene WT1 some syndromes carry an increased risk of Wilms' tumor.

The incidence of Wilms' tumor is 1 in 10 000 children and it represents more than 95 % of the childhood renal cancers. Tumor is usually detected in children aged 2–3 years, who may have a visible, aberrant neoplasm in the abdomen. The tumor may also be bilateral or metastatic, in which case metastases can most often be noted in lungs, lymph nodes or in liver.

Wilms' tumor is classified depending on tumor stage and histology, which define the therapeutic protocols. The prognosis for the most common type of nephroblastoma is excellent. The usual treatment includes pre-operative cytostatics and nephrectomy. In more severe cases cytostatics and radiation therapy is given also post-operatively. Diagnosing the tumor immediately after the nephrectomy is extremely important for the success of the post-operative treatment. Also, the treatments should be tailored more specifically according the needs of a patient, so to avoid the long-term side effects.

The determination of the tumor genetics is still incomplete. New research results keep on coming about the genes responsible for the formation of Wilms' tumor but still they seem to rise more questions instead of answers desired.

SISÄLLYSLUETTELO

SISÄLLYSLUETTELO	4
1 JOHDANTO	6
1.1 YLEISESTI MUNUAISISTA.....	7
2 LAPSUUSIÄN MUNUAISKASVAINTEN LUOKITTELU	9
2.1 LOW RISK – MATALAN RISKIN TUUMORIT	11
2.1.1 Mesoblastinen nefrooma	11
2.1.2 Kystinen osittainen erilaistunut nefroblastooma (CPDN).....	11
2.1.3 Täydellisesti nekroottinen nefroblastooma	12
2.2 INTERMEDIATE RISK – KESKIMÄÄRÄISEN RISKIN TUUMORIT.....	12
2.2.1 Nefroblastooma, epiteliaalinen tyyppi	12
2.2.2 Nefroblastooma, stromaalinen tyyppi.....	13
2.2.3 Nefroblastooma, sekamuotoinen tyyppi.....	13
2.2.4 Nefroblastooma, regressiivinen tyyppi	14
2.2.5 Nefroblastooma, rajattu anaplasia.....	14
2.3 HIGH RISK – KORKEAN RISKIN TUUMORIT	14
2.3.1 Nefroblastooma, blastemaalinen tyyppi	14
2.3.2 Nefroblastooma, anaplastinen tyyppi	15
2.3.3 Munuaisen kirkassolusarkooma (CCSK).....	16
2.3.4 Munuaisen rabdoidi tuumori	17
2.3.5 Munuaisperäiset jäänteet	17
3 WILMSIN TUUMORI ELI NEFROBLASTOOMA.....	18
3.1 WILMSIN TUUMORIN OIREET JA ESIINTYVYYS	18
3.2 WILMSIN TUUMORIN RAKENNE	19
3.2.1 Munuaisperäiset jäänteet	20
3.3 WILMSIN TUUMORIN DIAGNOSOINTI	22
3.4 WILMSIN TUUMORIN EROTUSDIAGNOSTIIKKA.....	23
3.5 WILMSIN TUUMORIIN LIITTYVÄT SYNDROOMAT	24
3.6 WILMSIN TUUMORIN LEVINNEISYYS JA LUOKITTELU HOITOA VARTEN	25

4 WILMSIN TUUMORIN GENETIIKKAA.....	28
4.1 WT1-geeni	28
4.2 WTX-geeni	29
4.3 CTNNB1-geeni.....	30
4.4 TP53-geeni	31
4.5 IGF2-geeni	32
4.6 MUITA MOLEKYLAARISIA ENNUSMARKKEREITA	33
5 WILMSIN TUUMORIN HOIDON PITKÄAIKAISVAIKUTUKSET	34
5.1 SEKUNDAARIMALIGNITEETIT	35
5.2 LISÄÄNTYMISELIMET	35
5.3 MUNUAINEN	36
5.4 SYDÄN	37
5.5 KEUHKOT	37
5.6 MAKSA.....	38
5.7 LUUSTO JA LIHAKSET	38
6 YHTEENVETO	39
LÄHTEET	40

1 JOHDANTO

Wilmsin tuumori (Wilms' tumor, WT) eli nefroblastooma on munuaisen pahanlaatuinen alkioaikautinen kasvain, joka klassisen luokittelun mukaan koostuu kolmesta erilaisesta kudostyypistä; blastemaalaisesta, epiteliaalisesta ja stromaalisesta kudoksesta (Wikström, Räisänen 1995). Eräillä synnynnäisillä oireyhtymillä on myös korkea nefroblastooman riski jo tunnistettujen geenimuutaatioiden lisäksi.

Wilmsin tuumorin osuus kaikista lasten syöpätapauksista on noin 7 %, ja sen osuus kaikista lapsuusiän munuaissyövistä on 95 %. Valtaosa kasvaimista on sporadisia eli yksittäisiä, ja familiaalisen eli periytyvän Wilmsin tuumorin osuus on vajaan parin prosentin luokkaa. Tuumorin taustalla olevien tekijöiden selvittäminen tuottaa tutkijoille edelleen haasteita sen ollessa geneettisesti erittäin heterogeeninen. Ituradassa tapahtuvien mutaatioiden uskotaan olevan tärkein syy WT1-geenin muutokseen, mitä pidetään tällä hetkellä olennaisimpana Wilmsin tuumorin muodostumiseen vaikuttavana geeninä.

Tuumorin levinneisyys ja histologia vaikuttavat eniten hoitokäytäntöön ja ennusteeseen. Wilmsin tuumoria hoidetaan kemoterapialla eli solunsalpaajahoidolla, sädehoidolla ja/tai leikkauksella, jossa munuainen poistetaan (nefrektomia). Toipumisennuste yleisimmissä tapauksissa on erinomainen, jopa yli 90 %, ja ainoastaan monipesäkkeisissä, laajalle levinneissä syövissä ennuste on huonompi.

Työni esittelee yleisesti Wilmsin tuumorin sekä sen hoitoon liittyviä pitkän aikavälin sivuvaikutuksia. Myös munuaisten toiminta ja lasten muita yleisiä munuaissyöpiä kuvataan lyhyesti.

1.1 YLEISESTI MUNUAISISTA

Munuaiset ovat parillinen elin, jotka sijaitsevat vatsaontelon takaseinämässä vatsakalvon takana 12. rintanikaman ja 3. lannenikaman välillä rasvakerroksen ja sidekudoskalvon ympäröiminä. Oikea munuainen on hieman alempana kuin vasen, ja sijainti voi muuttua hieman liikkeen mukaan. Aikuisen munuaiset painavat noin 120-170 g ja ovat pituudeltaan 11-13 cm, leveydeltään 5-7 cm sekä paksuudeltaan 2,5-5 cm. (Pasternack 2012) Munuaista ympäröi munuaiskapseli, joka on muodostunut sidekudoksisesta kalvosta. Varsinainen munuaiskudos muodostuu kuori- (cortex) ja ydinkerroksesta (medulla). Kuoressa sijaitsevat munuaiskeräset (glomerulukset), joiden hiussuonikeräsissä virtsa suodattuu. (Wikström, Räisänen 1995.)

Ydinkerros jakautuu noin 10-15 munuaispyramidiksi, joiden kärjet, (munuaisnystyt eli papillat) aukeavat munuaisten koveralle puolelle. Munuaisnystyjä ympäröivät tiiviisti munuaispikarit eli kaliksit, jotka edelleen yhtyvät suurempaan munuaisaltaaseen (pelvis renalis). Munuaisaltaan alaosasta lähtee virtsanjohdin (ureter), joka yhdistää munuaisaltaan virtsarakkoon. (Wikström, Räisänen 1995.)

Nuorella aikuisella on munuaisessa noin miljoona nefronia, jotka ovat munuaisen toiminnan perusyksiköitä. Nefroneita on kahta eri tyyppiä. 85 % nefroneista on ns. kortikaalisia nefroneja, joiden glomerulukset ovat kuorikerroksen uloimmassa osassa, ja loput ovat jukstamedullaarisia nefroneja, joiden glomerulukset sijaitsevat lähempänä ydinkerrosta kuorikerroksen sisemmissä osissa. (Pasternack 2012.)

Nefroni alkaa Bowmanin kapselin ympäröimästä glomeruluksesta, ja jatkuu yksinkertaisen epiteelikerroksen verhoamana munuaistiehyenä (tubuluksena). Glomeruluksessa verestä suodattuu primaarivirtsa, joka väkevöityy tubuluksessa kulkeutuessaan. Tubulus jakautuu useaan eri osaan, josta ensimmäinen on proksimaalinen kiemuratiehyt. Se kulkee kiemurrellen glomeruluksen ympärillä ja jatkuu

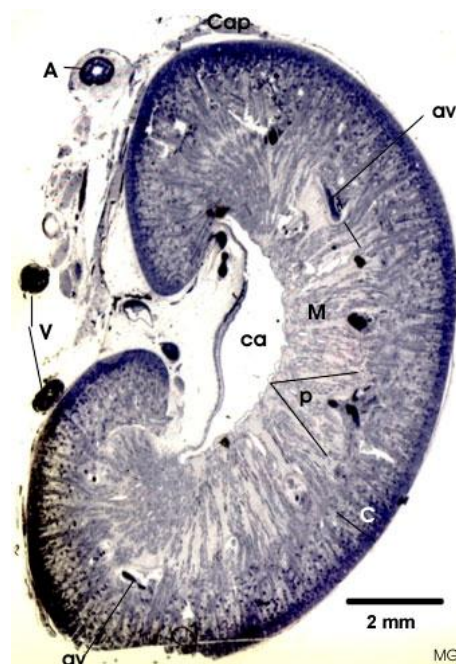
munuaisen ytimeen suorana putkena muodostaen jyrkän mutkan palatessaan takaisin glomeruluksen arterioliin läheisyyteen. Tätä osaa nimitetään Henlen lingoksi. Henlen lingon jälkeen tubulus jatkaa distaalisisena kiemuratiehyenä ja edelleen kaarimaisena liitosputkena. Noin yhdentoista nefronin liitosputket muodostavat yhdessä suoran kokoojaputken, joka kulkee ytimen ydinjuosteissa, ja nämä kokoojaputket yhtyvät papillaarikäytäviksi avautuen papillan kärkeen. (Pasternack 2012.)

Munuaistet huolehtivat kuonanerityksestä sekä elimistön neste- ja suolatasapainon ylläpitämisestä. Ylimääräinen neste, suola ja kuona-aineet suodatetaan munuaisissa, ja suodos eritetään virtsana, jonka reitti kulkee munuaisaltaiden, virtsanjohdinten ja virtsarakon kautta pois elimistöstä. Keinomunuaishoito tai munuaisensiirto tulevat kysymykseen, jos munuaisten toiminta jostain syystä lakkaa tai ne menetetään sairauden tai onnettomuuden vuoksi. (Wikström, Räisänen 1995.)

Kuva 1. Munuaisen rakenne, hopeavärijäys.

C = Kuori
M = Ydin
p = Munuaispyramidi
av = Munuaisen kaarivaltimo ja -laskimo (arteria & vena arcuata)
ca = Munuaisallas
V = Kaksi munuaislaskimoa
A = Valtimo
Cap = Sidekudoskapseli

(solunetti.fi)



2 LAPSUUSIÄN MUNUAISKASVAINTEN LUOKITTELU

Lasten munuaiskasvainten histologinen diagnoosi ja luokittelu vaativat erityistä huomiota, koska tuumorien hoito ja ennuste vaihtelevat huomattavasti tuumorin tyypin mukaan (Vujanić, Sandstedt 2010, Royer-Pokora 2013, Ehrlich, Shamberger 2012). Wilmsin tuumorit jaetaan histologisesti kahteen eri ryhmään, suotuisan (favourable) ja ei-suotuisan (unfavourable) histologian luokkaan. Suotuisan histologian kasvaimet muodostavat noin 90 % tuumoreista ja niiden ennuste on erinomainen.

Kun tarkastellaan sekä kasvainten histologisia ominaisuuksia ja selviytymisennustetta samanaikaisesti, tyypilliset lapsuusiän munuaissyövät voidaan jaotella kolmeen ennusteryhmään SIOP 2001:n hoitoprotokollan mukaan. Niihin kuuluvat matalan riskin (low risk), keskimääräisen riskin (intermediate risk) ja korkean riskin (high risk) tuumorit. Lisäksi protokollassa korostetaan erityisesti sitä, että hoitoa valittaessa vain kolme nefroblastooman päätyyppiä pitää tunnistaa, anaplasian lisäksi. Tunnistettavat tyypit ovat täydellisesti nekroosiin mennyt kasvain (low risk), blastemaalinen (high risk) ja muut (intermediate risk). (NWTSG 2001.)

SIOP:n protokollan mukaisesti erityyppiset tuumorit on jaettu kahteen pääluokkaan, jo alkuhoitoa saaneisiin tapauksiin ja nefrektomiaa (munuaisen poistoleikkausta) vaativiin tapauksiin seuraavan luokittelun mukaisesti (kursiivilla merkitty ei-nefroblastoomat):

Alkuhoidetut tapaukset

Matalan riskin tuumoreita

- *mesoblastinen nefrooma*
- cystic partially differentiated nefroblastooma (CPDN)
- completely necrotic nefroblastoma

Keskimääräisen riskin tuumoreita

- nefroblastooma – epiteliaalinen tyyppi
- nefroblastooma – stromaallinen tyyppi

- nefroblastooma – sekatyypin
- nefroblastooma – regressiivinen tyyppi
- nefroblastooma – focal anaplasia

Korkean riskin tuumoreita

- nefroblastooma – blastemaalinen tyyppi
- nefroblastooma – diffuse anaplasia (levinnyt anaplasia)
- *clear cell sarcoma of the kidney (munuaisen kirkassolusarkooma)*
- *rhabdoid tumor of the kidney (munuaisen pahanlaatuinen kasvain)*

Pääsääntöisesti nefrektomiaa vaativat tuumorit

Matalan riskin tuumoreita

- *mesoblastinen nefrooma*
- cystic partially differentiated nefroblastoma (CPDN)

Keskimääräisen riskin tuumoreita

- non-anaplastic nefroblastoma ja sen variantit
- nefroblastooma – paikallinen anaplasia

Korkean riskin tuumoreita

- nefroblastooma – levinnyt anaplasia
- *clear cell sarcoma of the kidney (munuaisen kirkassolusarkooma)*
- *rhabdoid tumor of the kidney (munuaisen pahanlaatuinen kasvain)*

Matalan riskin tuumoreita (luokka I) ei hoideta postoperatiivisesti kemoterapialla eli solunsalpaajahoidolla, kun taas korkean riskin tuumoreita hoidetaan leikkauksen jälkeen intensiivisellä kemoterapialla. Siksi tuumorien nopea ja täsmällinen luokittelu postoperatiivisesti on erityisen tärkeää. (NWTSG 2001.)

2.1 LOW RISK – MATALAN RISKIN TUUMORIT

2.1.1 Mesoblastinen nefrooma

Mesoblastinen nefrooma havaitaan yleensä ensimmäisen elinvuoden aikana (Royer-Pokora 2013). Tuumoria on kaksi päätyyppiä, klassinen ja solumainen, sekä kolmas, jossa on sekoitus molempia. mutta kaikissa hoitona on täydellinen, laaja poistoleikkaus. Tuumorille on ominaista läpätunkeva kasvu, joka voi tunkeutua munuaisen viereiseen rasvaan ja levitä munuaispoukamaan. Mahdollinen relapsi voi ilmaantua yleensä 12 kuukauden kuluessa nefrektomiasta, ja 70 % uusiutuvista tuumoreista on solumaista tyyppiä. SIOP (Pizzo, Poplack 2006.)

2.1.2 Kystinen osittainen erilaistunut nefroblastooma (CPDN)

Kystinen osittain erilaistunut nefroblastooma (Cystic Partially Differentiated Nefroblastoma, CPDN) on nefroblastooman selkeä variantti, joka ilmenee yleensä alle kahden vuoden iässä. Se diagnosoidaan seuraavasti:

- tuumori on muodostunut kokonaan kystista ja niiden ohuesta septasta
- ohut septa on kasvaimen ainoa ”kiinteä” osa
- tuumori muodostaa erillisen massan, joka erottuu hyvin ei-kystisestä munuaisen parenkyymistä
- kystia reunustaa litteä, kuutiomainen tai ”hobnail”-epiteeli
- septa sisältää blastemaalisia (alkeis-)soluja, joko embryonaalisen, stromaalisen tai epiteliaalisen solutyypin kanssa, tai ilman

Hoidollisessa ja ennustemielessä ei ole tarpeen erottaa CPDN:aa ja sitä muistuttavaa kystistä nefroomaa, koska molemmat hoidetaan leikkauksella ja molempien ennuste on erinomainen. On kuitenkin syytä huomata, että muilla munuaiskasvaimilla, kuten kirkassolusarkoomalla ja rabdoidilla tuumorilla, saattaa olla pääosin kystinen olemus. (NWTSG 2001.)

2.1.3 Täydellisesti nekroottinen nefroblastooma

Täydellisesti nekroottisilla nefroblastoomilla on ollut korkea lähes 100 % paranemisennuste. Histologinen kriteeristö tälle nefroblastoomalle on seuraava:

- näkyvää tuumorikudosta ei löydy silmämääräisessä eikä mikroskooppisessa tarkastelussa, kun mukana on useita alueita tuumorin eri puolilta; hajanaisten kypsien tubuluksien läsnäolo sallitaan, jos ne edustavat nefrogeenisia, surkastumien jäänteitä
- taantuvien ja/tai nekroottisten muutosten esiintyminen johtuu kemoterapiasta.

Vaikka täydellinen nekroosi saattaa tehdä nefroblastooman tarkan tyypittelyn mahdottomaksi, valetuumorirakenteita (esimerkiksi blastemaalaisia, mutta joskus myös epiteliaalisia) on kuitenkin mahdollista tunnistaa, ja niiden avulla voidaan erottaa nefroblastooma muista munuaiskasvaimista. Tyypillisessä hoidetussa nefroblastoomassa havaitaan sekoitus nekroosia, lima-sidekudosta (fibromyxomatous stroma), joka sisältää verenvuotoa ja lipidi- ja/tai hemosideriinilla täytettyjä makrofageja. Myös imusolmukkeissa havaitut muutokset on syytä huomioida sekoittamatta niitä kuitenkaan Tamm Horsfallin proteiiniin, joka toisinaan löytyy imusolmukkeesta erillisen epiteelin kanssa. (NWTSG 2001.)

2.2 INTERMEDIATE RISK – KESKIMÄÄRÄISEN RISKIN TUUMORIT

2.2.1 Nefroblastooma, epiteliaalinen tyyppi

Nefroblastooman epiteliaalisessa tyypissä vähintään kaksi kolmasosaa kasvaimesta koostuu epiteelirakenteista, stromaalinen komponentti voi muodostaa loput elinkelpoisesta tuumorista, ja tuumorissa saa esiintyä alle 10 % hajanaisia, pieniä pesäkkeitä erilaistumatonta kudosta. Vain kasvaimen elinkelpoinen osa arvioidaan ja sen täytyy muodostaa vähintään kolmasosa kasvaimen massasta. Epiteelisiin elementteihin

luetaan tubulukset, ruusukkeet (rosettes), papillaariset ja glomerulaariset rakenteet. Stromaalisia rakenteita ovat erilaistumattomat stromaaliset solut, lima-, sidekudos-, fibroblasti-, sileä lihas-, luurankolihas-, rasvasolu-, rusto- ja osteoidimuodostumat. On huomattava, että anaplasian esiintyminen luokittelee tuumorin anaplastiseksi nefroblastoomaksi, vaikka se olisi muuten täydellisen epiteliaalinen. (NWTSG 2001.)

2.2.2 Nefroblastooma, stromaalinen tyyppi

Stromaalisen tyyppin nefroblastoomassa sidekudoselementit ovat kasvaimen vallitseva komponentti. Stromaalisessa tyypissä vähintään kaksi kolmasosaa kasvaimesta koostuu stromaalisista rakenteista, epiteliaalinen komponentti voi muodostaa loput elinkelpoisesta tuumorista, ja tuumorista voi löytyä alle 10 % hajanaisia, pieniä pesäkkeitä erilaistumatonta kudosta. Vain kasvaimen elinkelpoinen osa arvioidaan ja sen pitää olla vähintään kolmasosa kasvaimen massasta. Stromaalisiin komponentteihin kuuluvat erilaistumattomat solut, lima-, sidekudos-, fibroblasti-, sileä lihas-, luurankolihas-, rasvasolu-, rusto-, luu- ja osteoidimuodostumat. Preoperatiivinen kemoterapia saattaa indusoida stromaalista erilaistumista, ja on todennäköistä, että varsinkin blastemaaliset komponentit tuhoutuvat preoperatiivisen hoidon aikana. (NWTSG 2001.)

2.2.3 Nefroblastooma, sekamuotoinen tyyppi

Nefroblastooman sekamuotoisessa (mixed) tyypissä mikään komponentti ei ole hallitseva. Kun vain kasvaimen elinkelpoinen osa arvioidaan, sen pitää muodostaa yli kolmasosa tuumorin massasta. Tuumori muodostuu blastemaalisista ja/tai epiteliaalisista ja/tai stromaalisista elementeistä, mutta minkään yksittäisen elementin osuus ei ole yli kahta kolmasosaa tuumorista. (NWTSG 2001.)

2.2.4 Nefroblastooma, regressiivinen tyyppi

Nefroblastooman regressiivistä tyyppiä pidetään kasvaimena, johon kemoterapiasta aiheutuneet muutokset muodostavat kaksi kolmasosaa kasvaimen massasta. Tämän tyyppin kohdalla on huomioitava, että arviointiprosentti pitää tehdä sekä näkyvän että mikroskooppisen tutkimuksen perusteella niin, että näytteitä otetaan sekä tuumorin elinkelpoisista osista että niistä osista, joissa on nekroottisia tai regressiivisiä muutoksia. Siten diagnoosin tekemiseksi kasvainkudoksesta pitää löytyä yli kaksi kolmasosaa regressiivistä (non-viable) tai nekroottista kudosta (jonka muutokset ovat kemoterapiasta johtuvia). Lisäksi tuumorin elinkelpoiset osat sisältävät blastemaalisia, epiteliaalisia ja stromaalisia elementtejä. (NWTSG 2001.)

2.2.5 Nefroblastooma, rajattu anaplasia

Nefroblastoomalla, josta löytyy rajattu anaplasia (focal anaplasia), on sama ennuste kuin ei-anaplastisilla nefroblastoomilla (muilla kuin blastemaalisisilla tyypeillä). Rajatun anaplasian diagnosointiin käytetään samoja kriteereitä kuin hajanaisella (diffuse) anaplasialla (kts. 2.3.2). (NWTSG 2001.)

2.3 HIGH RISK – KORKEAN RISKIN TUUMORIT

2.3.1 Nefroblastooma, blastemaalinen tyyppi

Blastemaalisisilla elementeillä tarkoitetaan erilaistumattomia pyöreitä tai venyneitä soluja, jotka ovat sijoittuneet tiiviisti, ja niissä ei näy merkkejä epiteliaalisesta ja/tai stromaalisesta erilaistumisesta. Blastemaaliset solut saattavat esiintyä hajanaisessa (diffuse), serpentiinimäisessä, kyhmyisessä (nodular) tai tyvisolumaisessa (basaloid) -muodossa, mutta muodolla ei ole hoidollista tai ennusteeseen vaikuttavaa merkitystä. (NWTSG 2001.)

Nefroblastooman blastemaalinen tyyppi sijoittuu korkean riskin tuumoreihin vain, jos se on diagnosoitu preoperatiivisen kemoterapian jälkeen. Tämä johtuu siitä, että tutkimustuloksiin perustuen tuumoreilla, joissa havaittiin kemoterapialle resistenttejä blastemaalisia elementtejä, oli huonompi ennuste ja ne vaativat intensiivisempiä hoitoja. Diagnoosi edellyttää, että tuumorin elinkelpoisen osan arvioinnissa se muodostaa yli kolmasosan kasvaimen massasta, kaksi kolmasosaa siitä osasta muodostuu blastemaalaisesta elementistä ja muita nefroblastooman komponentteja voi olla läsnä vaihtelevissa määrin. (NWTSG 2001.)

2.3.2 Nefroblastooma, anaplastinen tyyppi

Nefroblastooma diagnosoidaan anaplastiseksi, jos kasvainnäytteestä löytyy huomattavan suuria polyploidisia tumia. Anaplastisessa nefroblastoomassa kaikkien seuraavien kriteereiden pitää täytyä. Tuumorista täytyy löytyä poikkeavia multipolaarisia tai polyploidisia mitoottisia kuvioita, hyperkromaattisen kasvainsolun tuma, sekä selviä laajentuneita tumia, joiden halkaisija on vähintään kolme kertaa suurempi kuin viereisten solujen tumien. (Pizzo, Poplack 2006.)

Anaplasiaa voi esiintyä blastemaalaisessa, epiteliaalisessa tai stromaalisessa komponentissa, ja se voi olla joko tarkasti rajautunut (focal) tai hajanainen (diffuse). (NWTSG 2001.)

Rajautuneessa anaplasiaassa on selvästi fokusoitunut pesäke munuaisen sisällä, eikä munuaisen ulkopuolella ole viitteitä anaplasiaasta tai epämuodostuneista tumista. Hajanainen anaplasia määritellään seuraavien kriteerien avulla (NWTSG 2001):

- ei-lokalisoitunut anaplasia, ja/tai anaplasia sijaitsee alkuperäisen kasvainkapselin ulkopuolella
- anaplastisia soluja löytyy intra- tai extrarenaalisista suonista, munuaispoukamasta, kapselin ulkopuolisista invasoituneista paikoista, tai etäpesäkkeistä

- anaplasia on rajoittunut, mutta tumassa tapahtuneet muutokset muualla tuumorissa lähestyvät anaplasian kriteereitä (ns. levoton tuman muutos)
- anaplasia, joka ei ole selvästi erottunut ei-anaplastisesta tuumorista
- anaplasia löytyy biopsiasta tai muusta kasvainnäytteestä.

Anaplasiaa ei tavata alle puolen vuoden ikäisillä, ja se on hyvin harvinainen 6-12 kk ikäisillä lapsilla (Pizzo, Poplack 2006). Diagnoosin teko vaatii huolellisuutta, sillä eräät histologiset muutokset saattavat jäljitellä anaplasiaa, kuten kalsifikaatio, sulautuneet tai sotkeutuneet kromatiinimassat, värjäytyneet saostumat, kiertelevät megakaryosyytit, päällekkäiset solut tiheissä osissa, tai kemoterapiasta johtuvat oudot tumat. (NWTSG 2001.)

2.3.3 Munuaisen kirkassolusarkooma (CCSK)

Munuaisen kirkassolusarkooma (Clear Cell Sarcoma of the Kidney, CCSK) on noin viiden prosentin osuudella toiseksi yleisin lapsuusiän munuaiskasvain (Pizzo, Poplack 2006). Toisin kuin Wilmsin tuumori, CCSK on aina unilateraalinen ja unisentraalinen. Histologisesti tuumorilla on harhauttavan vaatimaton ulkoasu ja monia alatyyppejä. Klassisessa CCSK-tuumorissa on suhteellisen pienten solujen hajanaista kasvua, huomaamaton nukleoli (tumajyvänen), kalpeasti värjäytyvä sytoplasma, ja huonosti erottuva solumembraani. Vain 20 %:ssa tapauksista kasvainsoluilla on kirkas sytoplasma. Tyypillisin piirre on parhaiten retikuliinivärjäyksellä näkyvä verisuonimalli, joka muodostaa alveolaarisen tai trabekulaarisen kuvion. Joissakin kirkassolusarkoomissa voi olla ekstensiivistä hyalinisaatiota, jolloin niiden diagnosoinnissa tulee olla erityisen huolellinen. (NWTSG 2001.) Kirkassolusarkoomalla on myös nefroblastoomaa huomattavasti suurempi taipumus lähettää etäpesäkkeitä keuhkojen lisäksi aivoihin, luuhun ja pehmytkudokseen (Pizzo, Poplack 2006).

2.3.4 Munuaisen rabdoidi tuumori

Rabdoidi tuumori (Rhabdoid tumor) löydetään tavallisesti alle kahden vuoden ikäisenä (85 % tapauksista) (Pizzo, Poplack 2006). Tuumori on yleensä vahvasti metastaattinen. Hyperkalsemia ja primaarinen, samanaikaisen aivokasvaimen kehittyminen liittyvät tyypillisesti rabdoidiin tuumoriin. Tyypilliset histologiset piirteet liittyvät solujen epäyhtenäisiin kerroksiin ja voimakkaasti eosinofiiliseen sytoplasmaan, sekä suureen eksentriseen tumaan, jossa on huomattava eosinofiilinen keskustumajyvänen. Nämä löytyvät aina jostain osasta kasvainta. Lisäksi usein havaitaan laaja ovaalinmuotoinen soluliman hyaliini-inkluusio, joka on muodostunut välikokoisten filamenttien pyörteisistä osista. Klassisen tyypin rabdoidin tuumorin lisäksi löytyy skleroosinen, kirkassolusarkoomatyypinen, epiteliaalinen, kehrämäinen, lymfoomaa muistuttava, vaskulaarinen, pseudopapillaarinen ja kystinen muoto. (Pizzo, Poplack 2006.)

2.3.5 Munuaisperäiset jäänteet

Munuaisperäisiä jäänteitä (nephrogenic rests) ei ole havaittu muissa lapsuusiän munuaiskasvaimissa, joten hankalissa diagnosointitapauksissa niiden löytyminen viittaa vahvasti nefroblastoomaan. Päätyypit ovat intralobaariset ja perilobaariset jäänteet, ja ne voidaan edelleen luokitella toimimattomiin, skleroosiin (kovettuneisiin) tai hyperplasiin, ja kaikkia näitä muotoja voi löytyä samasta kasvaimesta. Jäänteet voivat regressoitua sidekudokseksi tai muuntua nefroblastoomaksi. Kts. myös 3.2.1. (NWTSG 2001.)

3 WILMSIN TUUMORI ELI NEFROBLASTOOMA

Saksalainen lääkäri Max Wilms havaitsi 1800-luvun lopulla, että nefroblastooman solut ovat peräisin alkion kehityksen ajalta. Hän julkaisi kasvaimen tarkan kuvauksen jo vuonna 1899, jolloin sitä kutsuttiin nimellä *fungus hematodes*.

Wilmsin tuumori on heterogeeninen kasvain (neoplasia), josta voidaan löytää useita geneettisiä ja epigeneettisiä muutoksia. Nämä kohdistuvat esimerkiksi kasvunrajoitegeeneihin (tuumorin suppressorigeeni, TSG), syöpägeeneihin (onkogeeni) ja geeneihin, jotka vaikuttavat munuaisen kehityksen kannalta tärkeisiin Wnt-signalointireitteihin (Cardoso, De Souza KR FAU - De,O.Reis et al. 0109).

3.1 WILMSIN TUUMORIN OIREET JA ESIINTYVYYS

Wilmsin tuumori on lasten yleisin pahanlaatuinen munuaiskasvain, ja munuaiskasvaimet muodostavat 7–8 % kaikista alle 15-vuotiaiden tuumoreista (Vujanić, Sandstedt 2010). Yleisesti Wilmsin tuumori muodostaa noin 95 % kaikista lasten munuaiskasvaimista, esiintymisiään huipun asettuessa kahden ja kolmen vuoden väliin (Royer-Pokora 2013). NOPHO:n (Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology) solidituumorirekisterin mukaan v. 1985 – 2010 Suomessa diagnosoitiin alle 15-vuotiailla lapsilla yhteensä 228 munuaistuumoria, joista WT muodosti 98 % (Heyman, Gustafsson et al. 2013).

Wilmsin tuumorin esiintyvyys on noin 1/10 000 lasta ja kaikista tapauksista 95 % löydetään ennen kymmentä ikävuotta. 5–10 %:lla potilaista havaitaan bilateraallinen tai monipesäkkeinen tuumori. (Dome JS 1993-2013, Dome, FAU et al. 0610, Huff 2011.)

Wilmsin tuumori saattaa olla pitkään oireeton, ja toteaminen voi tapahtua sattumalta kasvaimen ollessa jo niin suuri, että se voidaan havaita ulkopuoleltakin. Joskus kasvain todetaan mahaan kohdistuneen iskun seurauksena, jolloin kasvaimen sisäinen

verenvuoto voi aiheuttaa kipua tai verivirtsaisuutta. Pitkälle edenneissä tapauksissa lapsella voi esiintyä erilaisia yleisoireita, kuten väsymystä, pahoinvointia, ruokahaluttomuutta, laihtumista ja kuumetta. Joskus todetaan myös kohonnutta verenpainetta. (Wikström, Räisänen 1995, Royer-Pokora 2013.)

Wilmsin tuumori voi olla paikallinen tai lähettää etäpesäkkeitä. Paikallinen tauti leviää tyypillisesti munuaisen hilumin rakenteisiin ja saattaa lävistää munuaisen kapselin. Kasvaimella on myös alttius tunkeutua munuaislaskimoon, jolloin se voi muodostaa trombin alaonttolaskimoon edeten jopa sydämeen saakka. (Dome JS 1993-2013.)

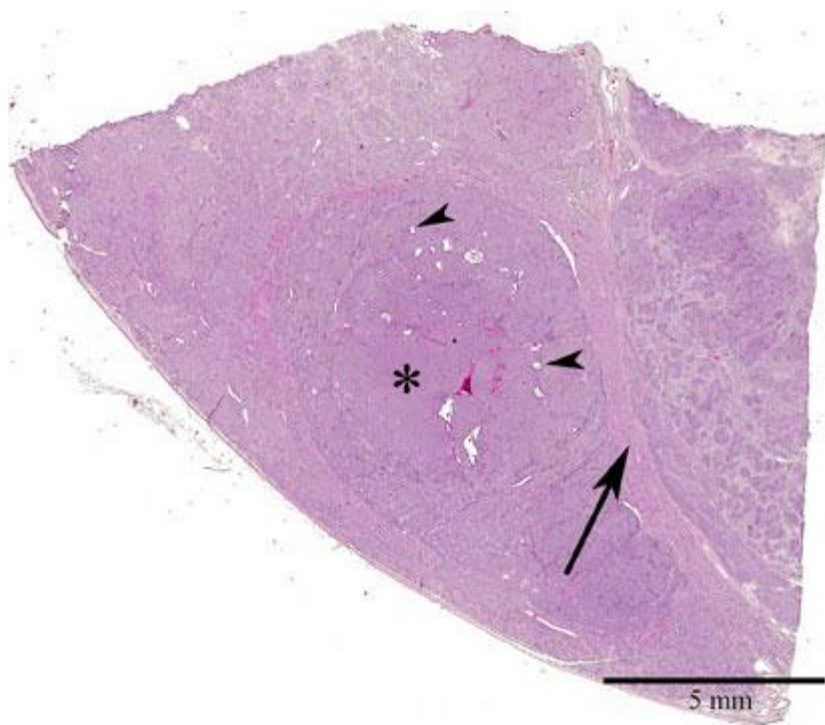
Vain parissa prosentissa tapauksista kyseessä on familiaalinen eli periytyvä Wilmsin tuumori, jolloin bilateraalin kasvaimen todennäköisyys on suurempi ja tuumori saatetaan havaita nuorempaan. Samankaltaisten seurauksien riski on myös WAGR-oireyhtymäpotilailla. (Huff 2011). Tutkimuksissa on löydetty autosomaalinen dominoiva WT:lle altistava geeni FWT1 lokuksessa 17q21 ja FWT2 kromosomissa 19q. Kuitenkaan kaikissa Wilmsin tuumorin familiaalisissa tapauksissa ei ole löydetty yhteyttä geneihin WT1, FWT1 tai FWT2, joten on todennäköistä, että kyseinen geeni/geenit ovat vielä tunnistamatta. (Dome JS 1993-2013.)

3.2 WILMSIN TUUMORIN RAKENNE

Wilmsin tuumori on peräisin metanefrisestä mesenkyymistä ja tyypillisesti kasvaimesta löytyy vaihtelevassa määrin kolmea eri kudostyyppiä, kuten blastemaalinen, epiteliaalinen ja stromaalinen. Blastoomasolut ovat pieniä ja niissä on vain vähän sytoplasmaa. Blastoomasolujen jakautuminen tapahtuu aktiivisesti ja solut ryhmittyvät eri tavoin joko juosteiksi tai saarekkeiksi. Epiteliaalinen kudos puolestaan muodostaa tavallisesti tiehyitä ja stromaalinen osa on suurelta osin fibrosyyttistä (Herva 02.12.2012).

Näitä kaikkia kudostyyppejä löytyy myös normaalisti kehittyvästä munuaisesta, mutta Wilmsin tuumorin yhteydessä näiden kudoksia muodostavien mesenkymaalisten

kantasolujen erilaistuminen on epänormaalia, eivätkä ne reagoi normaaleihin kasvunrajoitesignaaleihin. Tuumoreissa ei kuitenkaan välttämättä löydy kaikkia kudostyyppiä samanaikaisesti. (Ehrlich, Shamberger 2012.)



Kuva 2. Kolme erilaista kudostyyppiä munaisen histologisessa näytteessä: blastemaalinen (tähti), stromaalinen (nuoli) ja epiteelialinen (nuolenkärjet). Näyte, HE-värjäys. (solunetti.fi)

3.2.1 Munuaisperäiset jäänteet

Wilmsin tuumoriin liittyvissä tutkimuksissa on ilmennyt, että geneettinen mutaatio altistaa nefrogeenisille eli munuaisperäisille jäänteille (nephrogenic rests). Ne ovat hyvänlaatuisia, embryonaalisia eli alkeiskautisia munuaissoluja, jotka poikkeuksellisesti säilyvät vielä syntymän jälkeen. Tavallisesti ne katoavat raskausviikkoon 36 mennessä (Ehrlich, Shamberger 2012) tai erilaistuvat lapsuuden alussa joidenkin säilyessä. Niitä pidetään Wilmsin tuumorin esiasteina eli prekursoreina, jotka voivat muuttua munuaiskasvaimeksi mutaatioiden kautta. (Royer-Pokora 2013, Dome JS 1993-2013).

Näitä prekursoreita löytyy vastasyntyneiden munuaisista noin 1 %:lla, 35 %:ssa unilateraaleissa ja lähes kaikissa bilateraalisissa tuumoreissa (Pizzo, Poplack 2006).

Munuaisperäiset jäänteet luokitellaan lohkonsisäisiin (intralobaariset) tai lohkoa ympäröiviin (perilobaariset). Niitä voi myös löytyä molemmilta alueilta (Hennigar, O'Shea et al. 2001). Lohkonsisäisiä jäänteitä on löytynyt kahdesta WT1-mutaatioihin liittyvästä syndroomasta (WAGR ja DDS). Lohkoa ympäröivät jäänteet sijaitsevat usein monilukuisena munuaisen reunoilla, ja niiden ilmeneminen on yhdistetty Beckwith-Wiedemann syndroomaan ja hemihyperplasiaan. (Dome JS 1993-2013.)

Lapsilla, joilla on Wilmsin tuumori, on myös lisääntynyt riski saada toinen tuumori kontralateraaliseen eli vastakkaisen puolen munuaiseen. Nefrogeenisten jäänteiden olemassaolo on tunnettu riskitekijä metakrooniselle eli samanaikaiselle tuumorille. On todettu, että yli 90 % metakroonisen bilateraalisesta nefroblastooman saaneilla on prekursoreita alkuperäisessä nefrektomianäytteessä. Tämän havainnon pohjalta säännöllistä seuranta tulisi jatkaa useiden vuosien ajan erityisesti diagnoosin saaneilla alle vuoden ikäisillä lapsilla, joilla tuumorin yhteydessä on havaittu nefrogeenisia jäänteitä. Jos löydös on ollut perilobaarista tyyppiä, seuranta on huomattavan tärkeää, koska heillä on vielä suurempi riski kehittää kontralateraalinen kasvain. (Pizzo, Poplack 2006, Stringer, Oldham et al. 2006.)

Nephroblastomatosi kuvaava tilanne, jossa munuaisessa on monilukuisia munuaisperäisiä jäänteitä; ne voivat olla selkeästi havaittava kokonaisuus tai lukuisa määrä erillisiä jäänteitä hajanaisesti sijoittuneena. Biopsiasta huolimatta voi joskus olla haastavaa erottaa munuaisperäiset prekursorit Wilmsin tuumorista. Vaikka näitä jäänteitä pidetään hyvänlaatuisina, niiden kasvaessa tai lapsen oireillessa suositellaan kemoterapiaa. Tutkimuksissa on ilmennyt, että kemoterapia saattaa alentaa riskiä myöhempään Wilmsin tuumorin kehittymiseen lapsilla, joilla on ollut munuaisperäisiä jäänteitä. (Dome JS 1993-2013.)

3.3 WILMSIN TUUMORIN DIAGNOSOINTI

Jos lapsella epäillään Wilmsin tuumoria, diagnoosin tekeminen aloitetaan sopivilla kuvantamistekniikoilla, joilla määritetään taudin levinneisyys ja rakenne hoitotoimenpiteitä varten. Lisäksi selvitetään taudin mahdollinen periytyvyys perhehistoriassa sekä tutkitaan veri- ja virtsanäytteet.

Lapsille suositellaan ensimmäiseksi kuvantamistekniikaksi ultraäänitutkimusta, jolla saadaan yleiskuva vatsan alueesta. Ultraäänen jälkeen on yleisimmin käytössä magneettiresonanssi- eli MRI- kuvaus (Magnetic Resonance Imaging). Tietokonetomografia eli kerroskuvaus (Computed Tomography, CT) tuottaa korkearesoluutiokuvaa lantion ja vatsanalueen rakenteista sekä imusolmukkeista, kuten ultraäänitutkimus., mutta MRI-kuvausta käytetään yhä useammin CT:n sijaan, jotta voidaan välttää lapsen ylimääräistä säteilyaltistusta. MRI voi olla hyödyllinen, kun halutaan erottaa Wilmsin tuumori ja munuaisperäiset jäänteet (kts. 2.5.1). Positroniemissiotomografiaa (Positron Emission Tomography, PET) ei myöskään yleensä käytetä tutkimuksissa, vaikka monet Wilmsin tuumorit vastaanottavat radioaktiivista lääkeainetta, fluorodeoxiglukoosia. PET voi kuitenkin auttaa havaitsemaan uusiutuvan metastoittavan kasvaimen sijainnin. (Dome JS 1993-2013.)

Mikäli kuvantamistutkimusten perusteella ei saada varmistettua diagnoosia, otetaan tuumorista karkeaneulabiopsianäyte. Koepala otetaan posteriorisesti, jotta kasvainsoluja ei pääse leviämään vatsaonteloon (Grönroos 2014). Lopullinen diagnoosi varmistetaan kuvantamisen jälkeen kasvaimen histologisella arvioinnilla (Dome JS 1993-2013).

3.4 WILMSIN TUUMORIN EROTUSDIAGNOSTIIKKA

Wilmsin tuumorin erotusdiagnostiikkaan kuuluu NSE:n (neuronispesifinen enolaasi, entsyymi, jota löytyy verestä esim. kasvaimien yhteydessä) mittaus ja virtsan katekoliamiinien keräys neuroblastooman poissulkemiseksi (Grönroos 2014).

Ikä on melko luotettava kriteeri – anaplastista nefroblastoomaa ei ole koskaan tavattu alle puolivuotiaalla, ja se on erittäin harvinainen ensimmäisen elinvuoden aikana, mutta viiden vuoden jälkeen sen osuus munuaissyövästä on jo 10 %. Nefroblastoomalla on muutamia uniikkeja ominaisuuksia, jotka voivat auttaa erotusdiagnoosin teossa. (NWTSG 2001.)

1. Nefroblastooma on ainoa tyypillinen lapsuusiän munuaissyöpä, joka saattaa olla bilateraallinen tai monipesäkkeinen.
2. Munuaisperäisiä jäänteitä löytyy yleisesti nefroblastoomasta, mutta ei muista tuumoreista.
3. Luurankolihasta, rasvakudosta ja kasvaimeen liittyviä tiehyitä on nähty vain nefroblastoomassa.
4. Nefroblastooma on diagnosoitu lapsella, jolla on nefroblastoomalle altistava syndrooma (kuten WAGR, Beckwith-Wiedemann, Denys-Drash syndrooma), kun taas mesoblastinen nefrooma on ainoa munuaistuumori, joka on satunnaisesti tavattu Beckwith-Wiedemannin syndrooman yhteydessä.

Wilmsin tuumorin erotusdiagnostiikassa tulee huomioida myös muut mahdolliset lapsuusiän munuaiskasvaimet, kuten kirkassolusarkooma (CCSK) ja rabdoidi tuumori. Aiemmin niitä pidettiin Wilmsin tuumorin variantteina, mutta nykyään ne luokitellaan omiksi taudeikseen. Muita lasten munuaiskasvaimia ovat perinnöllinen mesoblastinen munuaiskasvain (congenital mesoblastic nephroma), munuaissarkooma (renal sarcoma) ja munuaissolukarsinoma (renal cell carcinoma). (Dome JS 1993-2013.)

Hyvänlaatuisia munuaiskasvaimia, jotka saatetaan tulkita Wilmsin tuumoriksi, ovat tuumorin esiasteiksi luokiteltavat munuaisperäiset jäänteet (nephrogenic rests), autosomaalinen ARPKD (autosomal recessive polycystic kidney disease, ja toisinaan myös autosomaalinen ADPKD (autosomal dominant polycystic kidney disease), vesimunuainen (hydronephrosis), munuaisen tulehduspesäkkeet (renal carbuncles) ja verenvuoto (hemorrhage). Myös neuroblastooma (lisämunuaisen varhaishermosolukasvain) saatetaan sekoittaa Wilmsin tuumoriin, koska kasvaimet esiintyvät samassa ikäryhmässä ja samalla vatsan alueella. (Dome JS 1993-2013.)

3.5 WILMSIN TUUMORIIN LIITTYVÄT SYNDROOMAT

Muutamiin syndroomiin on yhdistetty ituradassa tapahtuneita WT1-geenin mutaatioita, mistä johtuu lisääntynyt Wilmsin tuumorin riski. Näiden mutaatioiden on arvioitu aiheuttavan 10-15 % Wilmsin tuumoreista. Geenimutaatioihin yleensä liitettyjä syndroomia ovat WAGR, Beckwith-Wiedemannin syndrooma (BWS), Denys-Drash syndrooma (DDS) ja Frasierin syndrooma (FS).

WAGR (Wilms' Tumor, Aniridia, Genitourinary malformation, mental Retardation) johtuu deleetioista kromosomissa 11p13, jossa sijaitsevat myös geenit PAX6 ja WT1. Aniridiassa silmän iiris puuttuu, lisäksi henkilöllä voi olla vaikea likinäköisyys ja silmävärve (nystagmus). Aniridia johtuu PAX6:n deleetiosta, ja Wilmsin tuumorin riski on 40-50 %, jos henkilöllä on 11p13 deleetio, joka sisältää myös WT1:n, pelkkä PAX6:n häiriö ei siis merkitse lisääntynyttä riskiä (Pizzo, Poplack 2006). Lisäksi WAGR:ssa todetaan urogenitaalisia epämuodostumia ja älyllistä kehitysvammaisuutta. Jos henkilöllä on WAGR-syndrooma, WT diagnosoidaan nuorempana ja bilateraalisien kasvaimien riski on suurempi.

Beckwith-Wiedemannin syndrooma on peittyvästi periytyvä suurikasvuisuusoireyhtymä, jonka aiheuttaa ituradan muutos kromosomissa 11p15.5, jota kutsutaan myös WT2-

geeniksi. Geenit, joille tapahtuu geneettinen leimautuminen (genomic imprinting), saattavat muuttua metylaation seurauksena. Tästä johtuu ICR (imprinting control region)-alueen hypermetylaatio ja IGF2:n bialleelinen expressio, ja samalla H19-geeni inaktivoituu aiheuttaen häiriöitä kehityksessä. BWS:n tyypillisiä piirteitä ovat mm. isokasvuisuus (gigantismi), suurikielisyys (makroglossia), hyperinsulineeminen hypoglykemia, ja alttius useille embryonaalisille neoplasmille. Syndroomaa sairastavilla on 5 %:n riski saada Wilmsin tuumori. BWS:n esiintyvyys on noin 1:14 000 lasta (Ehrlich, Shamberger 2012).

DDS määritellään pseudohermafroditismina, jossa hajanainen mesangiaalinen (munuaisen soluja, jotka vastaavat muiden hiussuonten perisytyttejä) kovettuma (diffuse mesangial sclerosis) johtaa aikaiseen munuaisvaurioon ja Wilmsin tuumoriin. DDS johtuu WT1:n mutaatioista, ja Wilmsin tuumorin riski on silloin huomattavan suuri, yli 90 %. DDS:aa sairastavilla on yleensä ituradan missense-mutaatio WT1-geenin eksonissa 8 tai 9 (Avner, Harmon et al. 2009). Frasierin syndroomassa on samantyyppisiä oireita ja myös se johtuu WT1-geenin mutaatiosta, joten nämä kaksi oireyhtymää luokitellaan usein saman taudin eri tyypeiksi.

3.6 WILMSIN TUUMORIN LEVINNEISYYS JA LUOKITTELU HOITOA VARTEN

Wilmsin tuumorin luokitus perustuu kasvaimen mikroskooppiseen (histologiseen) rakenteeseen ja levinneisyyteen (staging). Levinneisyysasteissa I-II kasvain rajoittuu munuaiskudokseen. Levinneisyysasteen III kasvain on levinnyt munuaisen ulkopuolelle ympäröiviin kudoksiin tai paikallisiin imusolmukkeisiin, ja levinneisyysaste IV tarkoittaa tapautta, jossa löydetään etäpesäkkeitä. Wilmsin tuumori voi lähettää metastaaseja eli etäpesäkkeitä keuhkoihin, luuhun, maksaan tai aivoihin.

Munuaiskasvaimen levinneisyysaste on yksi tärkeimmistä hoidollisista ja ennustavista kriteereistä, mutta se sisältää myös haasteita. Koska munuaisen poistoleikkaustapauksissa kasvaimen koko on yleensä suurehko, on usein hankalaa arvioida niiden suhdetta normaaleihin munuaisen anatomisiin rakenteisiin, kuten

munuaiskapseliin tai munuaispoukamaan. Siksi on tärkeää ottaa riittävän kokoisia näytteitä munuaisen ja kasvaimen eri puolilta, jotta levinneisyys saadaan määritettyä tarkoin. SIOP 2001- protokollassa (The International Society of Pediatric Oncology) on määritelty eri levinneisyysasteiden kriteerit:

Luokka I

- Tuumori on rajoittunut munuaiseen tai on sidekudoskapselin ympäröimä, jos sijaitsee munuaisen normaalin alueen ulkopuolella. Kasvain on saattanut lävistää munuaiskapselin tai pseudokapselin, mutta ei ulotu ulkopintaan, ja se on leikkauksella täysin poistettavissa
- Tuumori saattaa työntyä lantion alueelle ja osua virtsanjohtimeen, mutta ei lävistä sen seinämää
- Munuaispoukaman suonet eivät ole osallisina, mutta munuaisensisäisiä suonia saattaa olla

Luokka II

- Tuumori ulottuu munuaisen taakse tai tunkeutuu munuaiskapselin ja/tai sidekudoskapselin munuaista ympäröivään rasvaan, mutta on täydellisesti poisleikattavissa
- Tuumori läpäisee munuaispoukaman ja/tai tunkeutuu munuaisen parenkyymiin (peruskudoksen) ulkopuolella oleviin veri- ja imusuoniin
- Tuumori tunkeutuu viereisiin elimiin tai onttolaskimoon, mutta on täydellisesti poistettavissa

Luokka III

- Tuumorin epätäydellinen poisto, kasvain ulottunut leikkausalueen ulkopuolelle, näkyvää tai mikroskooppista kasvainta jäljellä vielä leikkauksen jälkeen
- Vatsan alueen imusolmukkeita on mukana
- Kasvaimen repeäminen ennen leikkausta tai sen aikana (huolimatta muista levinneisyyskriteereistä)
- Tuumori on tunkeutunut peritoneaalialueelle
- Tuumorikudosta löytyy peritoneaalialueelta

- Tuumorin aiheuttama trombi löytyy suonien leikkausalueiden reunoilta tai virtsanjohtimesta
- Tuumorista on otettu kiilabiopsia (wedge biopsy) ennen preoperatiivista kemoterapiaa tai leikkausta

Luokka IV

- Hematogeenisiä metastaaseja (keuhkoissa, maksassa, luussa, aivoissa jne.), tai imusolmukemetastaaseja vatsa-lantio -alueen ulkopuolella.

Luokka V

- Bilateraalin munuaistuumori diagnosoitu. Kumpikin puoli arvioidaan oheisten kriteerien mukaan. (NWTSG 2001.)

4 WILMSIN TUUMORIN GENETIIKKAA

Wilmsin tuumoriin on liitetty useita mutatoituneita geenejä. Mutaatioita on löydetty geeneistä WT1 (kasvunrajoitegeeni, Wilmsin tuumorin geeni 1), WTX (Wilmsin tuumorin geeni kromosomissa X), syöpägeeni (onkogeeni) CTNNB1 ja kasvunrajoitegeeni (tumor suppressor gene, TSG) TP53. (Dome, FAU et al. 0610, Huff 2011) Tutkimuksissa on havaittu, että lapsuusiän embryonaalisiin tuumoreihin liittyy useampien geenien tai signalointireittien aktivaatiota (Gadd, Huff et al. 0226).

4.1 WT1-geeni

WT1-geeni on toistaiseksi tunnetuin geeni, jonka on todettu vaikuttavan suoraan Wilmsin tuumorin muodostumiseen aktivoimalla ja ohjaamalla normaaleja munuaisten ja sukuelinten kehitykseen tarvittavia geenejä. WT1-geeni sijaitsee lokuksessa 11p13. WT1-geenillä on ratkaiseva rooli sekä munuaisten ja sukuelimien kehityksessä. WT1 ilmenee mesodermaalia alkuperää olevissa kudoksissa, kuten munuaisissa, sukupuolirauhasissa, suolen mesotelialisella limakalvolla, sydämessä ja keuhkoissa. Sitä ilmennetään myös pernassa ja joissain luuytimen epäkypsissä soluissa. Aikuisen munuaisessa WT1 ilmenee laajasti podosyyteissä ja sen uskotaan säätelevän myös SD-proteiinien, kuten nephriinin, ilmentymistä. (Avner, Harmon et al. 2009, Heikkilä 2014.)

WT1-geeniä koodaa 10 eksonia, joista ensimmäiset kuusi koodaavat proliini-glutamiinirikasta transkription säätelyaluetta. Eksonit 7–10 koodaavat neljää DNA:han sitoutuvaa sinkkisormea. RNA:n silmikointi (splicing), muokkaus- ja translaatiotapahtumissa voi syntyä kaikkiaan 24 erilaista WT1:n muotoa, eikä kaikkien isoformien biologista roolia ole vielä tunnistettu. WT1:n koodaama sinkkisormitranskriptiotekijä säätelee MET-transitiota (mesenchymal to epithelial-transition) munuaisten kehityksessä morfogeneesin aikana, jolloin solut erilaistuvat kypsän nefronin erilaisiksi soluiksi. (Avner, Harmon et al. 2009) Sillä on havaittu olevan osuutta myös normaalissa sydämen kehityksessä (Gadd, Huff et al. 0226).

WT1 -proteiini voi toimia transkriptiotekijänä sekä olla mukana RNA:n prosessoinnissa ja silmikoinnissa. (Huff 2011) Denys-Drash-syndroomassa (DDS) on ituradassa missense-mutaatioita, jotka vaikuttavat urogenitaaliseen kehitykseen, kun taas WAGR-syndroomassa tapahtuu yhden alleelin täydellinen deleetio. (Avner, Harmon et al. 2009) Somaattinen bialleelinen WT1:n inaktivaatio on havaittu 15 %:ssa Wilmsin tuumoreita (Cardoso, De Souza KR FAU - De,O.Reis et al. 0109). WT1:n liiallista ilmentymistä tavataan monissa muissa syövissä, kuten useissa leukemiatyypeissä, mutta proteiinin tarkkojen vaikutusten selvittäminen on yhä työn alla.

Useiden tutkimusten perusteella WT1-geenille on tarjolla vastakkaisia rooleja, se näyttäisi toimivan kasvunrajoitegeeninä Wilmsin tuumorissa ja onkogeeninä esimerkiksi hematopoiesissa ja joissakin leukemioissa (Huff 2011, Yang, Han et al. 2007). Wilmsin tuumorissa WT1 sopii kasvunrajoitegeenin määritelmään geenin inaktivoiduttua, jolloin se liittyy solun lisääntyneeseen kasvuun ja elinkelpoisuuteen. Toisaalta WT1-geenin poistuma munuaisen kehityksen aikaisessa vaiheessa johtaa apoptoosiin ja munuaisen synnynnäiseen puuttumiseen (Huff 2011). Useiden vastakkaisten tuloksien perusteella voidaan päätellä, että WT1-geeniä ei voida suoraan karsinoida tiettyyn rooliin, vaan sen toiminta on riippuvainen monista muista solun erilaistumiseen vaikuttavista tekijöistä (Gadd, Huff et al. 0226).

4.2 WTX-geeni

Tutkimuksessa on tunnistettu WTX-geeni, joka muodostaa kompleksin mm. β -kateniinin kanssa, ja säätelee negatiivisesti Wnt-signaalintireittiä aiheuttaen β -kateniinin pilkkoutumisen. He myös osoittivat, että WTX sukkuloi tuman ja sytoplasman välillä vaikuttaen WT1:n sitoutumiseen ja siten sen aktivaatioon. (Cardoso, De Souza KR FAU - De,O.Reis et al. 0109), WTX-geeni (tunnetaan myös nimellä AMER1 tai FAM123B) koodaa proteiinia, joka säätelee munuaisten kehitystä. WTX:n muutoksia havaittiin yhtä usein

tuumoreissa, joissa oli mutaatioita WT1:ssä ja/tai CTNNB1:ssä, kuin tuumoreissa ilman näitä mutaatioita. (Royer-Pokora 2013.)

WTX-geeni on inaktivoitunut noin 20 %:ssa Wilmsin tuumoreita (Ludgate, Le Mée et al. 2013), kun taas Huffin mukaan WTX-geeni on muuntunut 7–29 %:ssa Wilmsin tuumoreista, ja näistä kahdessa kolmasosassa on tapahtunut kokonaisen geenin deleetio. Lopuissa tuumoreissa on geenin runkoon liittyviä mutaatioita, kuten nonsense-mutaatioita, sekä insertioita ja deleetioita, jotka aiheuttavat lukuraamin muutoksia. On myös herännyt ajatus, että toisen geneettisen muutoksen puuttuessa, WTX-mutaatio yksin ei olisikaan tuumoria aiheuttava. Samankaltainen havainto on tehty myös WT1:n suhteen. (Huff 2011) Lisää tutkimuksia tarvitaan myös selvittämään tuloksia, joiden mukaan ainoastaan WTX-geenin somaattiset mutaatiot aiheuttaisivat Wilmsin tuumorin (Cardoso, De Souza KR FAU - De, O. Reis et al. 0109). Eräissä tutkimuksissa on havaittu WTX:n toimivan myös kasvunrajoitegeeninä, mutta näissä tulkinnoissa on vielä epävarmuutta (Dome, FAU et al. 0610, Huff 2011). Lisäksi on raportoitu vahvasta yhteydestä WTX-mutaatioiden ja lokuksen 11p15 häiriöiden välillä; 93 % WTX-mutaatioista ilmeni tuumoreissa, joissa oli muutos lokuksessa 11p15 (Scott, Murray et al. 0905).

4.3 CTNNB1-geeni

CTNNB1-geeni (cadherin-associated protein) sijaitsee kromosomissa 3p21, ja se koodaa β -kateniiniproteiinia. β -kateniinilla on tärkeitä rooleja solujen välisten liitosten rakenteellisena proteiinina ja solujen välisessä kommunikaatiossa. β -kateniini vaikuttaa myös Wnt-signaalintireittiin, joka edistää solujen kasvua ja proliferaatiota (lisääntymistä). Wnt-signaalinnin tiedetään vaikuttavan moniin kehitystapahtumiin ennen syntymää ja aikuisella sen vaikutukset kohdistuvat kantasolujen toimintaan.

CTNNB1-geenissä tapahtuneet mutaatiot voivat estää β -kateniinin fosforylaation ja siten aiheuttaa sen kertymisen tumaan. (Auranen, Kallajoki et al. 2012) Proteiinin vakauttaminen tumassa aktivoi Wnt-signaalintireittiä ja johtaa sen signaloinnin

vapauttamiseen, mikä puolestaan voi johtaa erilaisten pahanlaatuisten kasvainten kehittymiseen, mukaan lukien Wilmsin tuumori. (Cardoso, De Souza KR FAU - De,O.Reis et al. 0109). Tutkimusten perusteella on päätelty, että normaalissa nefrogeneesissä β -kateniinin aktivaation täytyy olla ajallisesti ja spatiaalisesti tarkoin säädelty ja muutokset siinä johtavat kehityshäiriöihin (Huff 2011).

Munuaisen kehityksessä CTNNB1-geenin ilmeneminen ja signalointi havaitaan virtsanjohtimen silmussa, ja metanefrisessä sekä tiivistyneessä mesenkyymissä. Aikuisen munuaisessa ilmenemistä ei havaita. Wilmsin tuumoriin yhdistettyjä CTNNB1-mutaatioita löytyy noin 15 %:ssa nefroblastoomia. (Cardoso, De Souza KR FAU - De,O.Reis et al. 0109, Huff 2011). Suurin osa näistä on kolmen nukleotidin deleetioita tai missense-mutaatioita, jotka deletoivat tai mutatoivat Ser45:a, joka on yksi β -kateniinin fosforylaation ja pilkkomisen tärkeimpiä tekijöitä (Huff 2011).

Useissa tutkimuksissa on havaittu merkittävä positiivinen korrelaatio CTNNB1- ja WT1-geenin mutaatioiden välillä; Cardoso mukaan CTNNB1-mutatoituneista tuumoreista 79 %:lla oli mutaatio myös WT1-geenin suhteen, ja SIOP No.9:n tuloksissa raportoitiin 100%:n korrelaatio geneeissä tapahtuneiden mutaatioiden väillä (Royer-Pokora 2013, Cardoso, De Souza KR FAU - De,O.Reis et al. 0109, Huff 2011). CTNNB1-mutaatiot ovat poikkeuksetta somaattisia ja heterotsygoottisia (Huff 2011).

4.4 TP53-geeni

TP53 on kasvunrajoitegeeni (tumor suppressor gene, TSG), joka sijaitsee kromosomissa 17 ja koodaa proteiinia p53. Muutokset geenissä ja sen koodaamassa proteiinissa ovat erittäin yleisiä syöpätaudeissa, ja niitä on havaittu lähes kaikentyypisissä kasvaimissa. (Pizzo, Poplack 2006).

5 %:ssa Wilmsin tuumoreita on havaittu mutaatioita TP53:ssa niiden ollessa tavallisesti somaattisia. Näillä mutaatioilla on tunnistettu merkittävä yhteys anaplastisiin,

huonoennusteisiin tuumoreihin; jopa 75 %:ssa anaplastisia tuumoreita on havaittu muutoksia kromosomissa TP53. (Royer-Pokora 2013, Ehrlich, Shamberger 2012, Pizzo, Poplack 2006, Dome, FAU et al. 0610, Bardeesy, Falkoff et al. 1994).

TP53 voi myös liittyä WT1-geeniin kahden ensimmäisen sinkkisormidomainin kanssa, ja säätelee sen aktiivisuutta in vitro ja in vivo (Yang, Han et al. 2007).

4.5 IGF2-geeni

IGF2-geeni on insuliinkaltainen kasvutekijä. Se koodaa proteiinia, jolla on oleellinen rooli ennen syntymää tapahtuvassa kasvussa ja kehityksessä. Geeni sijaitsee kromosomin 11 lyhyessä käsivarressa (p), jossa tapahtuu geneettinen leimautuminen. IGF2:n lähellä sijaitsee H19-geeni, jolla on samantyyppisiä ominaisuuksia, ja läheistä DNA-aluetta kutsutaan IGF2/H19 DMR:ksi (tai ICR1, imprinting control region 1), joka säätelee molempien geenien ”parent-specific genomic imprinting” (vanhemmista riippuvainen geneettinen leimautuminen).

Epigeneettinen säätely on todettu osatekijäksi syövän syntymisessä: promoottorin poikkeava hypermetylaatio vaikuttaa tuumorin kasvunrajoitegeenin hiljentymiseen todennäköisesti ainakin yhtä usein kuin geneettinen mutaatio. On tiedossa, että Wilmsin tuumorilla on vahva yhteys imprinting-häiriöihin lokuksessa IGF2/H19 DMR (differentially methylated region), ja tämä häiriö näyttäisi olevan sairauden epigeneettinen avainpoikkeama. Imprinting-geeniekspressiota tässä lokuksessa säätelee DMR, joka sijaitsee ylävirtaan H19-geenistä. (Ludgate, Le Mée et al. 2013.)

Häiriöitä alueella IGF2/H19 DMR ilmenee suurimmassa osassa Wilmsin tuumoreita ja molekylaarisesta virheestä riippuen tuumorit voidaan jakaa kolmeen alatyypin:

- LOI, jossa epänormaali maternaalisen H19-alleelin metylaatio aiheuttaa IGF2:n bialleelisen expression
- LOH, jossa IGF2-expressoima paternaalinen alleeli duplikoituu ja maternaalinen alleeli häviää

- ROI, (retention of imprinting, imprintingin säilyminen), jossa kumpaakaan näistä ei tapahdu.

Näistä tyypeistä ainoastaan LOI on epimutaation tulos eli DMR:n metylaation häiriö, joka ilmenee jo kehityksen aikaisessa vaiheessa. (Ludgate, Le Mée et al. 2013.)

Jopa 70 %:ssa Wilmsin tuumoreita havaitaan LOI (Loss of Imprinting, the parent of origin-specific gene expression is lost) tai LOH lokuksessa 11p15, mikä johtaa IGF2:n liialliseen ekspressioon. IGF2:n liiallinen ilmentyminen vaikuttaisi puolestaan olevan yksi tekijä Wilmsin tuumorin kehittämisessä (Dome, FAU et al. 0610, Huff 2011).

4.6 MUITA MOLEKYLAARISIA ENNUSMARKKEREITA

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että kromosomin 1q lisäys on ennustava tekijä suotuisan histologian Wilmsin tuumorille (FHWT) (Dome, FAU et al. 0610). Toisaalta erään tutkimuksen mukaan kromosomin 1q kasvu on yhdistetty myös kasvaimen uusiutumiseen (Gratias, - Jennings et al.).

Muita molekylaarisia markkereita, joilla näyttäisi olevan ennustettavuutta Wilmsin tuumorin suhteen, ovat esimerkiksi LOH (loss of heterozygosity) lokuksissa 1p ja 16q. (Pizzo, Poplack 2006, Dome, FAU et al. 0610, Green 0705). LOH lokuksessa 16 on löydetty Wilmsin tuumorin yhteydessä 20 %:lla potilaista ja lokuksessa 1 tapauksia on ollut 10 % (Pizzo, Poplack 2006). LOH sekä lokuksessa 1p että 16q oli yhteydessä huonompaan toipumisennusteeseen, riippumatta tuumorin histologiasta ja levinneisyydestä (Pizzo, Poplack 2006, Hastings, Torkildson et al. 2012).

5 WILMSIN TUUMORIN HOIDON PITKÄAIKAIKVAIKUTUKSET

Wilmsin tuumorin hoitotulosten ollessa jo erinomaisella tasolla, on fokusta siirretty vähentämään hoidon intensiteettiä. Näin voidaan minimoida hoitoon liittyviä sivuvaikutuksia, jotka saattavat vaikuttaa haitallisesti pitkäaikaiseen selviytymisennusteeseen ja elämänlaatuun. Terveisiin elimiin ja kudoksiin hoidon yhteydessä tulleet vauriot saattavat tulla näkyviin vasta vuosia hoidon päättymisen jälkeen. Pitkäaikaistutkimuksessa havaittiin, että Wilmsin tuumorin sairastaneista 65 %:lla oli jokin krooninen sairaus ja lähes joka neljännellä oli vakava sairaus (Termuhlen, Tersak et al. 2011).

Potilaille voi ilmetä verenpainetta ja munuaisen vajaatoimintaa, varsinkin jos jäljellä on vain yksi munuainen (Hastings, Torkildson et al. 2012). Kun tuumorin levinneisyys on luokkaa I (paikallinen kasvain), käytetään hoitona neljän viikon suhteellisen kevyttä solunsalpaajahoitoa ja nefrektomiaa. Vakavammissa tapauksissa (luokat IV-V, metastaaseja keuhkoissa, maksassa, aivoissa tai luussa, tai bilateraallinen kasvain) vaaditaan munuaisen poistoleikkauksen lisäksi puoli vuotta kestävä raskas solunsalpaajahoito ja sädehoito. (Grönroos 2014.)

Kirurgisia komplikaatioita oli NWTSG-4:n (National Wilms Tumor Study Group, tutkimus numero 4) mukaan noin 11 % primääriseen nefrektomian läpikäyneistä potilaista. Yleisimmät komplikaatiot olivat verenvuoto ja suoliston tukkeuma (small bowel obstruction). Viimeksi mainittu ilmeni useimmiten muutaman kuukauden kuluessa leikkauksesta, mutta joskus myös vuosia hoidon jälkeen. Kuitenkaan komplikaatioita saaneiden potilaiden selviytymisennuste ei poikennut verrattuna samaan ikäryhmään, histologisesti ja levinneisyyden perusteella jaoteltuna. Tutkijoiden mukaan potilaan saama kemoterapia vähensi komplikaatioiden määrää verrattuna potilaisiin, joille tehtiin vain primaarinen nefrektomia. (Stringer, Oldham et al. 2006.)

Erinomaisten hoitotulosten perusteella on kuitenkin päätelty, että tiettyjä hoitoja voitaisiin vähentää alhaisen riskin luokissa. Esimerkiksi alle 2-vuotiailta potilailta jätetään kemoterapia pois, edellyttäen, että he myös kuuluvat kasvaimen levinneisyyden luokituksessa luokkaan I, tuumorin massa on alle 500 g, eikä heillä ole LOH (loss of heterozygosity) lokuksessa 1 p ja 16q. (Hastings, Torkildson et al. 2012.)

5.1 SEKUNDAARIMALIGNITEETIT

Lapsuudessa pahanlaatuisen syövän sairastaneilla on 10-20-kertainen riski saada myöhemmin sekundaarimaligniteetti eli toinen pahanlaatuinen kasvain (Second malignant neoplasm, SMN). Leukemian tai lymfooman riski on suurin ensimmäiset kahdeksan vuotta hoidon jälkeen. Suurimpia altistavia tekijöitä ovat mukaan munuaisaltaaseen ja varsinkin koko vatsan alueeseen kohdistuneet suuret säteilymäärät. (Stringer, Oldham et al. 2006) Sekundaarimaligniteetin riski oli pitkäaikaistutkimuksen mukaan 3 % (Termuhlen, Tersak et al. 2011).

Toissijaisista pahanlaatuisista kasvaimista yli 70 % ilmaantui säteilytetylle alueelle, ja kaikki lapset, joille kehittyi heptosellulaarinen karsinoma, olivat saaneet sädehoitoa vartalon sivulle, etenkin rintakehän alueelle. Kuitenkin on syytä huomata, että todennäköisyys munuaisen toimintahäiriölle unilateraalisen nefrektomian jälkeen oli yli 5 300 potilaan otoksessa (NWTSG) alle 0,26 %, ja näistä kahdella kolmasosalla oli Denys-Drash-syndroomaan liittyvä nefropatia (munuaissairaus). (Stringer, Oldham et al. 2006.)

5.2 LISÄÄNTYMISELIMET

Lisääntymiselinten vauriot Wilmsin tuumorin hoidon yhteydessä voivat johtaa hormonaalisiin toimintahäiriöihin ja pahimmassa tapauksessa hedelmättömyyteen. Poikien sukuelinten säteilyttäminen voi johtaa tilapäiseen atsoospermiaan (siittiökato, siittiöiden täydellinen puuttuminen) ja hypogonadismiin (sukupuolihormonien vajaerityksestä aiheutuva tila, jossa on sukusolujen muodostumishäiriöitä ja toissijaisten

sukupuolitunnusmerkkien kehittymättömyyttä). Vaikutus on suoraan säteilyannoksesta riippuvainen ja myös esipuberteetin sukusolut ovat herkkiä säteilylle. Vaikka oligospermiaa tavattiin jo pienten annosten yhteydessä, spermatogeneesin palautuminen normaaliksi tapahtui 30 kuukauden kuluessa myös suuria annoksia saaneiden kohdalla. (Stringer, Oldham et al. 2006.) Kuitenkin Jahnukaisen ja Hovatan katsauksen mukaan Wilmsin tuumorin solunsalpaajahoidot kuuluvat vähäisen riskin luokkaan (Hovatta, Jahnukainen 2006).

Naispuolisilla WT-potilailla, jotka ovat saaneet säteilyä vatsan alueelle, on lisääntynyt sairastuvuus munasarjaan liittyviin sairauksiin. Useiden tutkimusten mukaan noin 70 %:lla potilaista, joilla munasarjat kuuluivat hoidetulle alueelle, raportoitiin häiriö munasarjoissa, kun taas munasarjojen jäädessä säteilytysalueen ulkopuolelle, häiriöitä ei ilmennyt. Kemoterapiasta johtuvat vauriot munasarjoihin liittyvät usein alkyloiviin aineisiin (solunsalpaajina käytettyjä aineita, jotka voivat liittää alkyyliryhmän esim. nukleiinihappoihin ja täten estää solun lisääntymisen). Tyttöillä, joita on hoidettu kemoterapialla esipuberteetin aikana, havaittiin follikkelien lukumäärän vähenemistä. (Stringer, Oldham et al. 2006.)

NWTSG:n raportin mukaan raskauden aikana eniten komplikaatioita esiintyi naisilla, jotka olivat saaneet suuria säteilyannoksia. Sikiön virheasento kohdussa ja aikainen/uhkaava synnytys olivat tavallisimpia komplikaatioita, lisäksi lasten syntymäpaino oli alle 2500 g, ja raskauden kesto jäi alle 36 viikon. (Stringer, Oldham et al. 2006.)

5.3 MUNUAINEN

Suurin osa Wilmsin tuumoriin sairastuneista lapsista hoidetaan nefrektomialla, jolloin jäljellejääneen munuaisen toimintahäiriön riski kasvaa. Itse munuainen on herkkä säteilyn vaikutuksille, ja munuaiseen kohdistetut säteilyannokset tulisi rajoittaa 12–15 Gy-tasolle. Säteilystä johtuvan munuaistulehduksen oireet voivat ilmetä akuutisti tai alkaa jopa vuosia hoidon jälkeen. Osittaisen nefrektomian jälkeen on havaittu jäljelle jääneiden

nefronien altistuvan krooniselle hyperfiltraatiolle, mikä saattaa aiheuttaa munuaisen toimintahäiriön. (Stringer, Oldham et al. 2006.)

NWTSG:n tutkimuksen mukaan lapsilla, joilla oli joko aniridia tai urogenitaalisia epämuodostumia, oli munuaisen toimintahäiriön lisääntynyt riski, esimerkiksi aniridia-potilailla oli 20-vuotiaana 38 %:n kumulatiivinen riski munuaisen toimintahäiriölle. (Stringer, Oldham et al. 2006.)

5.4 SYDÄN

Sädehoito ja antrasykliini (kemoterapeuttinen aine) voivat aiheuttaa sydämeen joko akuutteja tai kroonisia seurauksia. Säteilyn aiheuttamat sydämen vauriot johtuvat suonissa tapahtuneesta sidekudostumisesta ja endoteliallisesta vaurioitumisesta. Useiden tutkimusten mukaan pitkäaikaisten komplikaatioiden riskit ovat suhteessa saatuun annosaltistukseen, joten potilaiden seuranta tulisi jatkaa myös lääkityksen lopettamisen jälkeen huolimatta siitä, ilmenikö hoidon aikana sydämeen liittyviä poikkeamia tai ei. (Stringer, Oldham et al. 2006.)

Sydämeen liittyviä komplikaatioita voi ilmetä erityisesti potilailla, jotka ovat saaneet antrasykliinejä ja sädehoitoa keuhkoihin (Hastings, Torkildson et al. 2012). 25 vuoden seuranta tutkimuksessa sydämen vajaatoiminnan riski oli sisaruksiin verrattuna jopa 18-kertainen (Termuhlen, Tersak et al. 2011).

5.5 KEUHKOT

Säteilystä johtuvien keuhkovaurioiden esiintyvyys ja vakavuus riippuvat useista eri tekijöistä, kuten säteilytetyn keuhkon koosta, kokonaisannoksesta, säteilynopeudesta sekä käytetystä säteilyhoidon tekniikasta. Tutkimukset ovat osoittaneet, että säteilyannoksen jaksottaminen vähentää kuolleisuutta huomattavasti. Huolellinen jälkiseuranta on tärkeää kaikkien niiden potilaiden kohdalla, jotka ovat saaneet

säteilytystä keuhkojen alueelle. Keuhkojen toiminnallisia testejä pitäisi suorittaa sekä oireileville potilaille että heille, jotka jossain vaiheessa tarvitsevat yleistä anestesiaa. (Stringer, Oldham et al. 2006.)

5.6 MAKSA

Maksan vauriot Wilmsin tuumorin yhteydessä voivat johtua joko kemoterapiasta tai säteilyhoidosta, tai molemmista. Aiemmin ajateltiin maksan saaman säteilyn olevan tärkein tekijä maksavaurioissa, mutta kokeellinen ja kliininen data on osoittanut syytä löytyvän myös dactinomysiinistä ja vinkristiinistä, kahdesta yleisesti Wilmsin tuumorin hoitoon käytetystä aineesta. Maksan toiminnan tutkiminen pitäisi tehdä vuosittain riskiryhmiin kuuluville potilaille, etenkin jos he ovat saaneet sädehoitoa maksan alueelle (Stringer, Oldham et al. 2006).

5.7 LUUSTO JA LIHAKSET

Säteily vaikuttaa luun kasvuun aiheuttamalla kondrosyyttien ja osteoblastien vaurioita, sekä epäsuorasti vahingoittamalla epifyysin kasvulevyjen mikrovaskulaarista rakennetta. Potilailla, jotka ovat saaneet säteilyä mihin tahansa selkärangan alueelle, on riskinä selkärangan kasvun rajoittuminen tai kaareutumien kehittyminen. Selkärangan huolellinen tutkiminen on tärkeää siihen saakka, kunnes lineaarinen kasvu on pysähtynyt, jotta mahdolliset poikkeavuudet havaitaan mahdollisimman aikaisessa vaiheessa. (Stringer, Oldham et al. 2006.)

6 YHTEENVETO

Wilmsin tuumori on harvinainen lasten syöpä, jota on tutkittu pitkään ja tutkitaan edelleen paljon. Tuumorin genetiikan selvittäminen on haastava projekti, koska monien varmoina pidettyjen tulosten rinnalle on esitetty niitä kyseenalaistavia tutkimuksia. Myös muun geeni- ja syöpätutkimuksen sivutuotteena voidaan saada lisää tietoa geenien käyttäytymisestä lasten munuaissyövissä ja Wilmsin tuumorissa.

Etenkin WT1-geenin toiminnasta saataneen tulevaisuudessa lisää tietoa muiden tutkimusten ohessa, koska geeni vaikuttaa myös muiden sairauksien, esimerkiksi leukemian ilmenemiseen. Lisäksi on erittäin todennäköistä, että kaikkia Wilmsin tuumorin syntyyn vaikuttavia tekijöitä ei ole vielä tunnistettu.

Wilmsin tuumorin diagnosointi ja hoito on kehittynyt huomasti leikkaustekniikan, lääkaineiden ja sädehoidon ansiosta viimeisten vuosikymmenien aikana, ja saavutetut hoitotulokset ovat erinomaisella tasolla yleisimpien tuumorityyppien osalta. Tuumorin tarkka diagnosointi ja operatiivisten toimenpiteiden tarpeellisuuden huolellinen määrittäminen auttavat välttämään turhia toimenpiteitä. Näin voidaan vähentää esimerkiksi turhaa altistusta sädehoidolle, jonka kaikkia pitkäaikaisia vaikutuksia kasvavalle lapselle ei vielä täysin tiedetä.

Geenitutkimuksen lisäksi on myös mahdollista siirtää painopistettä ennaltaehkäisyyn ja ohjata riskiryhmiin kuuluvia lapsia mahdollisuuksien mukaan geenitesteihin, joita on jo tarjolla muutamien tuumorin syntyyn vaikuttavien geenien osalta. Diagnosoimalla mahdolliset poikkeavuudet ja kasvaimet mahdollisimman varhaisessa vaiheessa potilaat välttyisivät myöhemmin raskaammilta hoitotoimenpiteiltä. Lisäksi on syytä kiinnittää huomiota potilaiden säännölliseen jatkoseurantaan, jotta hoidosta aiheutuneet sivuvaikutukset pysyisivät mahdollisimman harmittomina.

LÄHTEET

1. Auranen A, Kallajoki M, Lavonius M, Lindholm P. Fibroosia suoliliepeessä - voisiko olla desmoidi? *Duodecim*. 2012;128:2562--8.
2. Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, editors. *Pediatric nephrology*. vol. 1; sections 1-6, p. 601-619. 6th ed. completely revised, updated and enlarged edition. ed. Berlin: Springer; 2009.
3. Bardeesy N, Falkoff D, Petruzzi MJ, Nowak N, Zabel B, Adam M, et al. Anaplastic Wilms' tumour, a subtype displaying poor prognosis, harbours p53 gene mutations. *Nature Genetics*. 1994;7:91--97.
4. Cardoso LC, De Souza KR FAU - De,O.Reis, De O Reis AF, FAU AR, Britto AC Jr FAU - De Lima, Maria,A.F.D., De Lima MA FAU - Dos Santos, Anna,C.E., et al. WT1, WTX and CTNNB1 mutation analysis in 43 patients with sporadic Wilms' tumor. *Oncology reports JID - 9422756*. 0109(1021-335).
5. Dome JS HV. Wilms tumor overview. Pagon RA, Adam MP, Bird TD, et al., editors. *GeneReviews™* [internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2013. Saatavana: [Http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1294/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1294/). 1993-2013.
6. Dome JS, FAU FC, FAU ME, FAU KJ, FAU GJ, Huff V FAU - Gratias, Eric,J., et al. Children's oncology group's 2013 blueprint for research: Renal tumors. *Pediatric blood & cancer JID - 101186624*. 0610.
7. Ehrlich PF, Shamberger RC, editors. *Pediatric surgery, chapter 30 - Wilms' tumor*. Philadelphia: Mosby; 2012.
8. Gadd S, Huff VF, FAU HC, FAU RE, FAU DJ, FAU GP, et al. Clinically relevant subsets identified by gene expression patterns support a revised ontogenic model of Wilms' tumor: A children's oncology group study. *Neoplasia (New York, N.Y.) JID - 100886622*. 0226.
9. Gratias EJ, - Jennings LJ, - Anderson JR, - Dome JS, - Grundy P, - Perlman EJ. - Gain of 1q is associated with inferior event-free and overall survival in patients with favorable histology Wilms tumor: A report from the children's oncology group. - *Cancer*. (- 21):- 3887.

10. Green DM. The evolution of treatment for Wilms tumor. *Journal of pediatric surgery* JID - 0052631. 0705.
11. Grönroos M. *Wilmsin tuumori*. Julkaisu 2014.
12. Hastings C, Torkildson JC, Agrawal AK, Hastings C., *Handbook of pediatric hematology and oncology : Children's hospital & research center Oakland* p. 174-177. 2nd ed. Chichester [England]: Wiley-Blackwell; 2012.
13. Heikkilä E. - *Molecular basis of the kidney filtration barrier : Role of the nephrin protein complex [dissertation]*. Helsingin yliopisto; 2014.
14. Hennigar RA*, O'Shea PA*, Grattan-Smith JD. *Advances in anatomic pathology issue: Volume 8(5), september 2001, pp 276-289* copyright: © 2001 Lippincott Williams & Wilkins, inc. publication type: ISSN: 1072-4109 accession: 00125480-200109000-00005 keywords: Nephrogenic rests, nephroblastomatosis, nephroblastoma, wilms' tumor . *Advances in Anatomic Pathology*. 2001(8):276--289.
15. Heyman M, Gustafsson G, Hellebostad M, Frandsen T, Juhlin J. *Childhood cancer in the nordic countries. Report on epidemiologic and therapeutic results from registries and working groups. NOPHO annual meeting Copenhagen 2013*. NOPHO; 2013.
16. Hohenstein P. *The stem and roots of Wilms' tumours*. *EMBO Molecular Medicine*. 2013;5(1):4-6.
17. Hovatta V, Jahnukainen K. *Lapsuus- ja nuoruusiän syövän hoitojen jälkivaikutukset sukupuoliseen kehitykseen ja hedelmällisyyteen*. *Suomen Lääkärilehti*. 2006;61(20):2215--2221.
18. Huff V. *Wilms' tumours: About tumour suppressor genes, an oncogene and a chameleon gene*. *Nature Reviews Cancer*. 2011 02;11(2):111-21.
19. Ludgate JL, Le Mée G, Fukuzawa R, Rodger EJ, Weeks RJ, Reeve AE, et al. *Global demethylation in loss of imprinting subtype of Wilms tumor*. *Genes, Chromosomes and Cancer*. 2013;52(2):174-84.
20. NWTSG. *SIOP 2001 the nephroblastoma clinical trial and study*. 2001.
21. Pasternack A. *Nefrologia*. Helsinki: Duodecim; 2012.
22. Pizzo PA, Poplack DG. *Principles and practice of pediatric oncology*. 5th ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.

23. Royer-Pokora B. Genetics of pediatric renal tumors. *Pediatric Nephrology*. 2013 01;28(1):13-23.
24. Scott RH, Murray AF, Baskcomb LF, Turnbull CF, Loveday CF, Al-Saadi RF, et al. Stratification of Wilms tumor by genetic and epigenetic analysis. *Oncotarget JID* - 101532965. 0905.
25. Stringer MD, Oldham KT, Mouriquand PD, editors. *Pediatric surgery and urology, long term outcomes North American experience* p. 759-768. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2006.
26. Taal MW, Brenner BM, Rector FC. *Brenner & rector's the kidney*. 9th ed. ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; cop. 2012.
27. Termuhlen AM, Tersak JM, Liu Q, Yasui Y, Stovall M, Weathers R, et al. Twenty-five year follow-up of childhood wilms tumor: A report from the childhood cancer survivor study. *Pediatric Blood & Cancer*. 2011;57(7):1210-6.
28. Vujanić GM, Sandstedt B. The pathology of Wilms' tumour (nephroblastoma): The international society of paediatric oncology approach. *Journal of Clinical Pathology*. 2010 February 01;63(2):102-9.
29. Wikström S, Räisänen K. *Wilmsin tuumori : Hoito-opas*. Helsinki: Sylva; 1995.
30. Yang L, Han Y, Saurez Saiz F, Minden MD. A tumor suppressor and oncogene: The WT1 story. *Leukemia*. 2007 03/15;21(5):868-76.