

Katja Eloranta, Marjut Pihlajoki, Tea Soini, Jouko Lohi, Jouni Pesola, Jukka Kanerva, Mikko P. Pakarinen ja Markku Heikinheimo

Hepatoblastooma: kohti entistä parempaa ennustetta

Lasten harvinaisista pahanlaatuisista maksakasvaimista yleisin on hepatoblastooma. Se todetaan tyypillisesti imeväis- tai leikkikouluikässä. Nykyisin lähes kaikki pienen riskin potilaat selviytyvät, ja suuren riskin potilaiden viiden vuoden elossaolo-osuus on 60 %. Hepatoblastoomissa havaitaan niukasti toiminnallisia, yleensä sporadisia mutaatioita, joskin tietyt oireyhtymät altistavat tälle kasvaimelle. Hepatoblastooman ensilinjan hoito perustuu esiliitännäishoitoon platinajohdoksilla ja doksorubisiinilla. Hoidolla syöpäkasvainta pienennetään maksaa säästävän leikkauksen mahdollistamiseksi. Maksansiirto on vaihtoehto, jos säästävä leikkaus ei ole mahdollinen. Nykyisillä lääkkeillä on huomattavia haittavaikutuksia, ja uusia turvallisempia lääkkeitä kaivataan erityisesti suuren riskin potilaiden hoitoon. Kohdennettuja ja yksilöllisiä hoitoja tutkitaan intensiivisesti, ja ne voivat parantaa taudin ennustetta.

Kansainvälisessä aineistossa maksakasvain-
ten osuus kaikista lasten pahanlaatuisista
sairauksista on 0,5–1,5 %. Näistä hepa-
toblastooma kattaa 67–80 %, heptosellulaari-
nen karsinooma (HCC) 20–33 % ja sarkooma
6–13 %. Hepatoblastooman ilmaantuvuus on
1,3–1,5 tapausta miljoonaa lasta kohti (1,2).

Suomalaisessa katsauksessa lasten pahanlaatuisten maksakasvainien ilmaantuvuus vuosina 1987–2017 oli 1,1 tapausta miljoonaa lasta kohti. Tässä 42 potilaan aineistossa oli mukana 24 hepatoblastoomaa, 11 heptosellulaarista karsinoomaa ja seitsemän erilaistumatonta alkio-
kieläutista sarkoomaa (3).

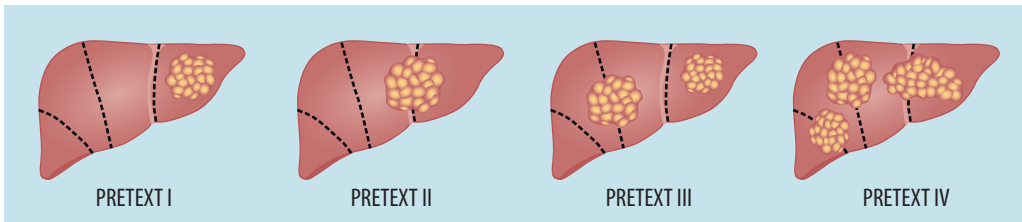
Riskitekijät ja diagnostiikka

Hepatoblastooma todetaan tyypillisesti alle viiden vuoden iässä, vaikkakin sitä havaitaan myös teini-ikäisillä ja nuorilla aikuisilla (4). Hepatoblastoomalle altistavia tekijöitä ovat pieni syntymäpaino (alle 1 500 g) ja ennenaikainen syntymä (raskausviikoilla 22–32), äidin pre-eklampsia, vanhemman tupakointi sekä tietyt oireyhtymät, kuten hemihypertrofia (Beckwith–Wiedemannin oireyhtymä), suvuittainen

adenomatoottinen polypoosi (FAP), Li–Fraumenin oireyhtymä, 18-trisomia ja Simpson–Golabi–Behmelin oireyhtymä (5,6).

Hepatosellulaarista karsinoomaa esiintyy lähinnä yli kymmenvuotiailla lapsilla. Riskitekijöitä ovat jotkin geneettiset sairaudet, kuten tyrosinemia ja hepatiitit (7). Maksan sarkoomaa sairastavien potilaiden ikähaarukka on laaja, muutaman kuukauden iästä aikuisuuteen (8).

Hepatoblastooman diagnostisia kulmaviä ovat kliiniset löydökset (palpoituva massa kylkikaaren alla), kuvantaminen ja seerumin alfa₁-fetoproteiinin (AFP) määrittäminen. Hepatoblastooman yhteydessä seerumin AFP-pitoisuus on yleensä voimakkaasti suurentunut (miljoonia kU/l) kun taas HCC:n yhteydessä suureneminen on vain lievää, yleensä satoja kU/l. Hepatoblastoomapotilaan poikkeuksellisen pieni AFP-pitoisuus (alle 86 kU/l) liittyy huonoon ennusteeseen (9). AFP:tä käytetään myös varsin luotettavana mittarina seurannassa. Diagnoosin varmistaa alkuvaiheen histologinen näyte, jonka mukaan hepatoblastoomat luokitellaan alkio-
kieläutisiin, sikiökieläutisiin ja sekamuotoisiin alatyyppeihin.



KUVA 1. Hepatoblastoomat ryhmitellään ennen solunsalpaajahoidojen aloittamista suorittettujen leikekuvausten perusteella PRETEXT-luokituksen (Pretreatment extent of disease) mukaisesti ryhmiin I–IV. Luokituksessa maksa jaetaan neljään kirurgisanatomiseen segmenttiin ja ryhmä määritellään kasvaimettomien vierekkäisten segmenttien lukumäärän perusteella siten, että esimerkiksi PRETEXT I -ryhmässä vierekkäisiä vapaita segmenttejä on kolme, kun taas PRETEXT IV -ryhmässä niitä ei ole yhtään.

Riskiluokitus ja ennuste

Hepatoblastooman hoito perustuu luokitukseen taudin uusiutumiseriskistä. Laajassa kansainvälisessä käytössä on Children’s Hepatic tumors International Collaboration (CHIC) -luokitus (9). Metastaattinen tauti hoidetaan kaikkein intensiivisimmällä hoidolla. Muita uusimiseriskisiä lisääviä tekijöitä ovat ikä (yli kahdeksan vuotta PRETEXT (Pretreatment extent of disease) I–III -luokissa ja yli kolme vuotta PRETEXT IV -luokassa, **KUVA 1**), pieni seerumin AFP-pitoisuus (alle 100 kU/l), kasvaimen leviäminen maksan sisällä, verisuoni-invaasio, kasvu maksan kapselin läpi ja kasvaimen repeäminen. Sikiökautinen histologinen alatyypipi parantaa ennustetta.

Hepatoblastoomapotilaiden ennuste on parantunut huomattavasti 1990-luvulta lähtien sisplatiinipohjaisen solunsalpaajahoidon ja kehittyneen kirurgisen hoidon ansiosta. Kansainvälisesti hepatoblastooman viiden vuoden elossaolo-osuus on 50–100 % taudin levinneisyyden mukaan. Korealaistutkimuksessa verrattiin vuosina 1991–2005 ja 2006–2019 diagnosoitujen potilaiden hoitotuloksia toisiinsa (2). Viiden vuoden kuluttua taudin toteamisesta ensimmäisessä ryhmässä elossa oli 59 % mutta uudemmassa jopa 91 %.

Lähes kaikki potilaat, joiden kasvain voidaan poistaa kirurgisesti diagnoosivaiheessa, paranevat pysyvästi. Levinnyttä tautia sairastavistakin noin puolet voidaan parantaa (10). Näistä suurimmalle osalle etäpesäkkeiden hoitoon riittää solunsalpaajahoido. Mikäli etäpesäkkeet eivät häviä lääkehoidolla, niiden täydellinen poista-

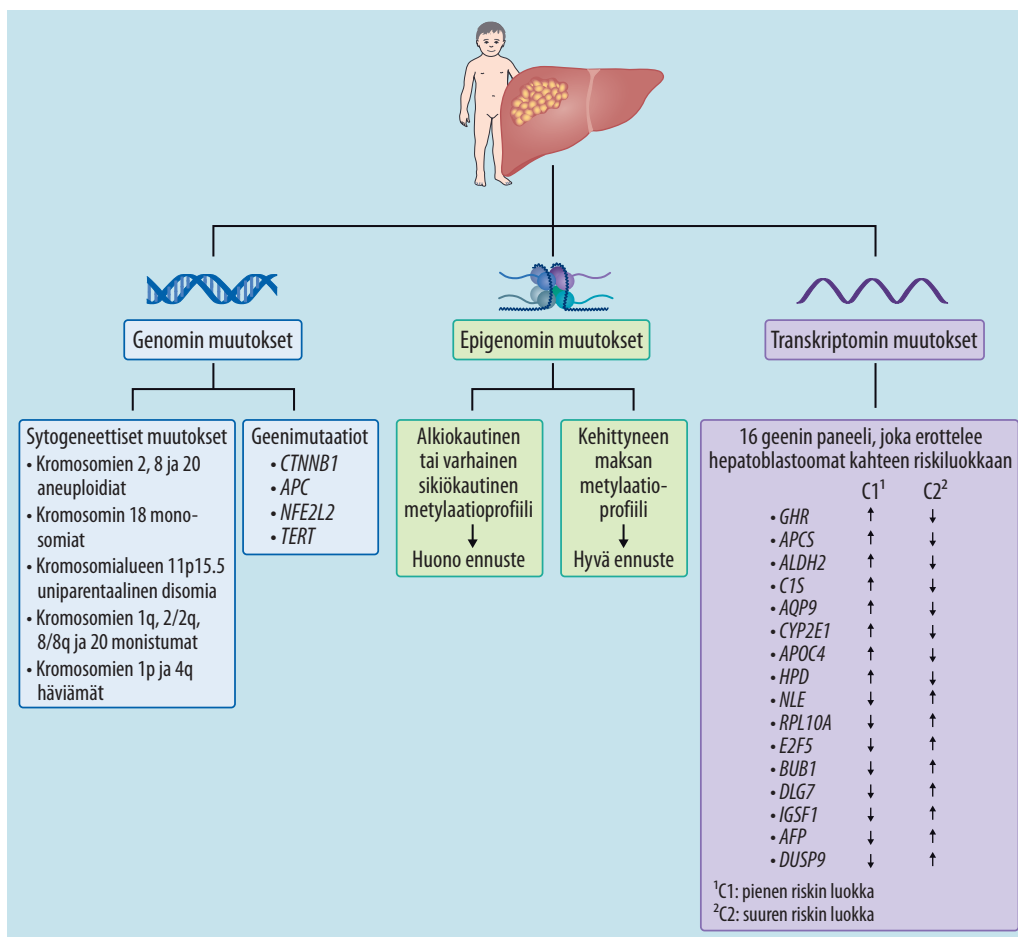
minen kirurgisesti parantaa potilaan ennustetta. Sädehoito kuuluu hepatoblastooman hoitoarsenaaliin vain poikkeustapauksissa.

Kasvaimet ryhmitellään ennen solunsalpaajahoidojen aloittamista suorittettujen leikekuvausten perusteella PRETEXT-luokituksen mukaisesti (**KUVA 1**). Luokituksen kuuluu kahdeksan tarkentavaa muun muassa kasvaimen paikallista levinneisyyttä, etäpesäkkeitä ja kasvaimen mahdollista repeytymistä ilmaisevaa lisäryhmää, jotka ovat pääryhmän lisäksi keskeisiä kirurgisen hoidon suunnittelussa (11–13). Suomessa analysoitiin kirurgisesti vuosina 1987–2016 hoidetut hepatoblastoomapotilaat. Viiden vuoden elossaolo-osuus oli 86 %. PRETEXT II–III -potilaista kaikki 16 paranivat, PRETEXT IV -potilaista 60 % (5/8) (3).

Hepatoblastooman molekyyliogeneettinen tausta

Modernit molekyyliprofilointimenetelmät ovat lisänneet ymmärrystä hepatoblastoomien syntyn ja etenemiseen liittyvistä geneettisistä ja epigeneettisistä muutoksista. Koko eksomin sekvensointitutkimukset (WES) ovat osoittaneet, että hepatoblastoomien mutaatiotaajuus on varsin pieni. Hepatoblastoomista löydetään keskimäärin vain muutamia toiminnallisia geneettisiä muutoksia kasvainta kohden, mikä on lasten erityyppisten kasvaimien mutaatiotaajuutta vertaillen tutkimuksen mukaan pienin 24 syöpätyypin joukossa (14).

Yksittäisistä mutaatioista beetakateniinia koodaavan *CTNNB1*-geenin muutos on havaittavissa suurimmassa osassa (yli 80 %) he-



KUVA 2. Hepatoblastooman syto- ja molekyylogeneettiset muutokset voidaan jakaa genomin, epigenomin ja transkriptomin muutoksiin. Nuolet kuvaavat kyseisen geenituotteen määrää riskiluokissa suhteessa toisiinsa eli esimerkiksi *GHR* ilmentyy voimakkaasti luokassa C1 ja vähemmän luokassa C2. Transkriptomin muutosten kohdalla esitellyt kaksi riskiluokkaa erotteleva 16 geenin paneeli esitellään tarkemmin Kahlan ym. julkaisussa (10).

patoblastoomista (15). Nämä mutaatiot lisäävät beetakateniinin aktiivisuutta, mikä johtaa wntless-type MMTV integration site (WNT)-signaalireitin viestinvälityksen vilkastumiseen. WNT-signaalireitillä on osoitettu olevan merkittävä osa yksilönkehityksen säätelyssä, kantasolujen ylläpidossa ja useantyyppisten syöpäkasvaimien synnyssä. Myös muita WNT-signaalireitin aktiivisuutta lisääviä mutaatioita tavataan hepatoblastoomissa. Tällaisia ovat esimerkiksi *APC*-geenin muutokset, jotka tunnetaan parhaiten tunnusmerkillisinä FAP:lle (16). FAP:n tyyppillinen ilmentymä ovat paksusuolella esiintyvät adenoomapolyypit, mutta sen lisäksi kyseinen tauti on yhdistetty muun

muassa lisääntyneeseen alttiuteen hepatoblastoomakasvaimien muodostumiselle.

Harvemmin tavattuja mutaatioita hepatoblastoomissa ovat NRF2-transkriptiotekijää koodaavan *NFE2L2*-geenin muutokset, jotka on liitetty huonompaan eloonjäämisennusteeseen, ja *TERT*-geenin promoottorin mutaatiot, joita tavataan lähinnä epätyypillisen myöhään (yli kymmenvuotiaille potilaille) ilmenneissä hepatoblastoomissa (KUVA 2) (17).

Sytogeneettisistä löydöksistä tavallisimpia ovat kromosomien 2, 8 ja 20 aneuploidiat sekä kromosomin 18 monosomiat (18). Noin kolmasosassa hepatoblastoomista havaitaan kromosomialueella 11p15.5 uniparentaalinen

Ydinasiat

- ▶ Hepatoblastooma on lasten harvinainen pahanlaatuinen maksakasvain.
- ▶ Pienen riskin potilaiden viiden vuoden elossaolo-osuus on 86 %, suuren riskin potilaiden 60 %.
- ▶ Hepatoblastooma on geneettisesti stabiili ja yleensä sporadinen.
- ▶ Hoito perustuu esiliitännäishoitoon solunsalpaajilla ja kasvaimen kirurgiseen poistoon.
- ▶ Kohdennettuja ja yksilöllisiä lääkehoitoja tutkitaan aktiivisesti.

disomia, joka johtuu äidiltä perityn alleelin katoamisesta (19). Kopiolukumuutoksista tyypillisimpiä hepatoblastoomassa ovat kromosomien 1q, 2/2q, 8/8q ja 20 monistumat sekä kromosomien 1p ja 4q häviämät (KUVA 2). Tuoreessa tutkimuksessa havaittiin, että hepatoblastoomat, joista ei löydy kopiolukumuutoksia, olivat histologialtaan epiteliaalis-sikiökautisia ja luokiteltu pienen tai keskisuuren riskin kasvaimiksi. Runsaasti kopiolukumuutoksia sisältävät kasvaimet olivat puolestaan histologialtaan epiteliaalis-alkiökautisia ja suuren riskin kasvaimia (9).

Aktiivisen WNT-beetakateniiniireitin lisäksi maksan kehitykseen liittyvien viestinvälitysreittien, kuten hedgehog-, hippo- ja IGF-signalointien, aktiivisuus on tyypillinen löydös näiden kasvaimien yhteydessä (20). Sekä geneettisillä että epigeneettisillä muutoksilla on osansa näiden reittien aktivoitumisessa.

Hepatoblastoomien epigeneettinen profiili poikkeaa normaalista maksakudoksesta. Metylaatioanalyysit osoittavat, että hepatoblastoomat muistuttavat profiililtaan alkio- tai sikiökautista maksakudosta, mikä osaltaan selittää näiden kehityksenaikaisten viestinvälitysreittien aktiivisuuden (19). Tätä lähestymistapaa voidaan hyödyntää myös tavanomaisen kliinisen riskinarvion täydentämisessä. Potilaiden, joiden kasvaimet muistuttivat metylaatioprofiililtaan alkioökautista tai varhaista sikiökau-

tista maksaa, ennuste on ollut tutkimuksissa huonompi kuin niiden, joiden hepatoblastooman profiili edustaa kehittyneempää maksaa (KUVA 2) (8). Toistaiseksi metylaatioanalyysia ei hyödynnetä hepatoblastoomadiagnostiikassa rutiinimaisesti.

Myös transkriptomitasolla esiintyviä muutoksia voidaan hyödyntää hepatoblastooman molekyylylityypityksessä. Hepatoblastoomat voidaan näin jakaa kahteen riskiluokkaan (C1 ja C2) tutkimalla 16 geenin ilmentymistä (10). Huonoon ennusteeseen liittyvässä suuren riskin luokassa C2 on havaittavissa muun muassa kantasolun kaltaisten ominaisuuksien ylläpitoon ja solusyklin säätelyyn liittyvien geenien lisääntynyttä ilmentymistä (esimerkiksi *BUB1* ja *AFP*) verrattuna pienen riskin C1-luokkaan (KUVA 2) (21). Riskiluokan C2 kasvaimille on myös tyypillistä MYC-viestinvälitysreitin aktiivisuus.

Lääkehoito ja sen haitat

Suomessa hepatoblastoomat hoidetaan kansainvälisen PHITT (Paediatric Hepatic International Tumour Trial, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03017326; EudraCT number: 2016-002828-85) -hoito-ohjelman mukaisesti. Hoito pohjautuu SIOPEL-tutkimusryhmän (<https://siope.eu>) aikaisempiin kliinisiin lääketutkimuksiin, joita on toteutettu vuodesta 1990 alkaen.

Suurimmalle osalle potilaista annetaan solunsalpaajia ennen leikkaushoitoa ja sen jälkeen. Hepatoblastooman lääkehoito aiheuttaa usein pitkäaikaishaittoja. Lääkehoidon intensiivisyys porrastetaankin taudin vaikeuden mukaisesti. Pienen riskin potilaat hoidetaan sisplatiini-yksilääkehoidolla. Suuren riskin kasvaimien hoidossa käytetään pääasiassa doksorubisiinin, sisplatiinin ja karboplatiinin yhdistelmää. Huonosti induktiohoitoon vastanneiden tai uusiutuneiden kasvaimien hoitoa tehostetaan irinotekaanilla, vinkristiinillä ja etoposidilla. Primaarisesti kirurgisesti poistetut sikiökautisen histologian kasvaimet eivät tarvitse lääkehoitoa.

Sisplatiinihoitoon liittyvä merkittävä kuulovaurion ja munuaisten vajaatoiminnan riski. SIOPEL-6-tutkimuksessa, jossa vuosina

2007–2014 seurattiin 101 standardiriskin hepatoblastoomaan sairastuneen alle 18-vuotiaan lapsen ja nuoren kuuloa, natriumtiosulfaattia saaneiden kuulovaurion riski oli selvästi pienempi kuin niiden, jotka eivät sitä saaneet. Vähintään lievä kuulovaurio todettiin 63 %:lla sisplatiinihoitoa saaneista lapsista, mutta vain 33 %:lla niistä, jotka saivat sisplatiini-infuusion jälkeen natriumtiosulfaattia (1). Yhdysvaltain lääkeviranomaiset hyväksyivät natriumtiosulfaatin sisplatiinihoitoon liittyvän kuulovaurion estoon syyskuussa 2022.

Munuaishaittojen kehittymistä ehkäistään nesteyttämällä potilasta ennen sisplatiinin antamista. Hyperurikemia ja hypoalbuminemia saattavat altistaa sisplatiinin aiheuttamalle munuaistoksisuudelle.

Osa hepatoblastoomaa sairastavista saa myös antrasykliineihin kuuluvaa doksorubisiini-solunsalpaajahoitoa verrattain suurena kumulatiivisena annoksena. Heille suositellaan elinikäistä sydänseuranta. Maksansiirron jälkeen potilaat tarvitsevat elinikäisen immunosuppressiivisen hyljinnänestolääkityksen ja asianmukaisen seurannan.

Hepatoblastooman kirurginen hoito

Hepatoblastooman kirurginen hoito perustuu maksan kudonäytteestä varmistettuun histopatologiseen diagnoosiin ja kuvantamistutkimuksiin. Vatsan kaikukuvauksen lisäksi tehdään maksan ja vatsan alueen sekä keuhkojen varjoainetehosteinen tietokonetomografia ja maksan magneettikuvaus.

Kirurgisella hoidolla pyritään ensisijaisesti kasvaimen täydelliseen poistoon, joka mahdollistaa pitkäaikaisen selviytymisen ilman taudin uusiutumista (12,13). PRETEXT I ja II -luokkien kasvaimien leikkausta edeltävää solunsalpaajahoitoa ei välttämättä tarvita, mikäli ne voidaan varmuudella poistaa yli 1 cm:n tervekudsmarginaalilla ja kasvain rajoittuu vain toiseen maksalohkoon (11). Valtaosassa tapauksista tämä ei ole mahdollista, jolloin parantavan maksan osapoiston mahdollisuudet arvioidaan kahden solunsalpaajakuurin jälkeen uusitulla leikekuvauksella.

Tarvittaessa solunsalpaajahoitoa jatketaan vielä kahdella hoitojaksolla, vaikka valtaosa leikkausta helpottavasta kasvaimen pienemisestä tapahtuu kahden ensimmäisen hoitojakson aikana (11–13). Mikäli maksan osapoisto ei ole täysimääräisen solunsalpaajahoidon jälkeenkään mahdollinen tai kyseessä on PRETEXT IV -ryhmän kasvain tai laajasti krittisiin verisuoniin levinnyt kasvain, potilas asetetaan maksansiirtolistalle (12,13). Hepatoblastooman paikallinen leviäminen tai etäpesäkkeet eivät estä maksansiirtoa, jos ne pystytään hoitamaan ennen siirtoa (22,23). Mikäli keuhkojen etäpesäkkeet eivät häviä täydellisesti solunsalpaajahoidolla, ne poistetaan tarvittaessa kirurgisesti ennen maksansiirtoa (11–13).

Potilaat pyritään ensisijaisesti hoitamaan maksan osapoistolla, koska siihen liittyvät kirurgiset komplikaatiot ja sairastavuus ovat selvästi vähäisempiä kuin maksansiirron jälkeen, eivätkä potilaat altistu pysyväälle immunosuppressiiviselle lääkitykselle (3,12). Lisäksi solunsalpaajahoidon kokonaisuus jää pienemmäksi, koska maksan osapoistolla vältetään elinsiirtoon usein liittyvä muutaman kuukauden odotusaika (3). Toisaalta samaan aikaan on tärkeää tunnistaa potilaat, joiden kasvaimen epätäydellisen poiston ja siten taudin uusiutumisen riski on suurentunut. Kasvaimen uusiutumisen hoidoksi suoritettujen maksansiirtojen tulokset eivät yllä vastaaviksi kuin ensivaiheen maksansiirtojen (3,12).

Uudet hoitomahdollisuudet

Vaikka hepatoblastoomapotilaiden elinajan odote on nykyhoitojen avulla varsin hyvä, noin 20–30 %:ssa tapauksista syöpä ei vastaa hoitoihin. Suuren riskin potilaiden viiden vuoden elossaolo-osuus on vain 60 %. Lisäksi kaikissa tapauksissa, esimerkiksi kasvaimen ollessa laajalle levinnyt, maksaa säästävä leikkaus ei ole mahdollinen. Uusia turvallisempia, tehokkaampia ja kohdennettuja hoitomuotoja kaivataankin kipeästi erityisesti suuren riskin hepatoblastoomapotilaiden hoitoon.

Täsmälääkkeet. Viime vuosina konventionaalisten lääkkeiden rinnalle syövän hoidossa ovat nousseet täsmälääkkeet, joiden teho pe-

rustuu tietyn kasvaintyyppin erityisiin solun rakenteen ja toiminnan poikkeavuuksiin. Tällaisia hepatoblastoomassa esiintyviä molekyylijä, joille on jo olemassa kohdennettu lääke, ovat esimerkiksi sonic hedgehog (SHH), isositraatidehydrogenaasi (IDH1) ja useat tyrosiini-kinasit. Useita näihin kohdemolekyyliin perustuvia kliinisiä tutkimuksia on käynnissä, ja näiden tutkimusten tulosten toivotaan auttavan tulevaisuudessa myös hepatoblastooman lääkähoidossa (<https://clinicaltrials.gov>).

Yksilöllinen lääkehoito yleistyy syövän hoidossa. Tällä tarkoitetaan hoidon suunnittelua potilaan henkilökohtaisen geen- ja molekyyli-tiedon perusteella. Potilaan kasvainkudoksesta etsitään sekvensoimalla mutaatioita ja poikkeamia DNA- ja RNA-tasolla, ja tätä tietoa hyödyntäen etsitään sopivia lääkehoidon kohteita potilaalle. Käynnissä olevassa NCI-MATCH-tutkimuksessa potilaat rekrytoidaan tutkimuksen eri haaroihin heidän kasvaimistaan löytyneiden mutaatioiden ja näihin kohdennettujen lääkeaineiden mukaan (24). Hepatoblastooma on mukana kolmessatoista kliinisessä tutkimuksessa, joissa testataan täsmälääkkeitä.

Funktionaalaisella lääkeherkkyytestauksella pystytään myös räätälöimään potilaan hoitoa selvittämällä laboratorioissa syöpäsolujen vaste lääkeaineisiin ja altistamalla solut laajalle, hyväksytyjä sekä kokeellisia lääkkeitä sisältävälle paneelille. Nämä tulokset yhdistetään potilaan muuhun molekyyli-tietoon sekä potilaan kliinisiin tietoihin, ja näin voidaan tunnistaa potilaalle mahdollisesti toimivia lääkkeitä. Käynnissä on myös hepatoblastoomaa koskevia prekliinisiä tutkimuksia, joissa lääkeherkkyytestauksella on löydetty uusia potentiaalisia lääkkeitä (25).

INFORM (Individualized therapy for relapsed malignancies in childhood) on eurooppalainen tutkimushanke, joka hyödyntää yksilöllisen syöpähoidon työkaluja tavoitteenaan tarjota tulevaisuudessa refraktorista tai uusiutunutta syöpää sairastaville lapsille ja nuorille yksilöllinen lääkehoito (26). Tutkimushankkeeseen on

rekisteröity vuodesta 2015 lähtien noin 2 000 potilasta, ja tulosten pohjalta on aloitettu useita kliinisiä lääketutkimuksia. HUS:n alueella on käynnissä iCAN-tutkimushanke, jossa niin ikään pyritään yksilölliseen syövänhoitoon yhdistämällä potilaiden geneettisen tiedon sekä translationaalisen ja kliiniseen tutkimuksen. iCAN-PEDI-alaprojektiin rekrytoidaan kaikki lasten kiinteät kasvaimet, mukaan lukien hepatoblastoomat.

Immunologisista hoidoista sopii esimerkiksi CAR-T-soluhoido, jossa potilaan T-soluja eristetään ja muokataan geneettisesti niin, että ne tunnistavat paremmin syöpäsolut ja tuhoavat ne. CAR-T-soluhoido on toistaiseksi käytetty lähinnä leukemioiden ja lymfoomien hoidossa. Menetelmää on kehitetty sellaiseksi, että sillä voidaan hoitaa myös kiinteitä kasvaimia (27). Käynnissä on kolme ensimmäisen vaiheen kliinistä tutkimusta, joissa tätä hoitomenetelmää testataan refraktorista tai uusiutunutta syöpää sairastavien lasten ja nuorten aikuisten hoidossa.

Täsmähoitojen aktiivisesta kehityksestä huolimatta kohdennetut hoidot eivät ole vielä osana hepatoblastooman hoitoprotokollatutkimuksia. Kohdennettujen lääkehoidojen käyttö yksiläläkehoitona on kasvaimen suuren sisäisen heterogeenisuuden vuoksi jatkossa rajallista, ja todennäköisesti näitä hoitoja käytetään yhdistettynä muihin lääkehoitoihin.

Lopuksi

Hepatoblastooma on lasten harvinainen pahanlaatuinen kasvain. Sen ennuste on suotuista, kun lääke- ja kirurginen hoito yhdistetään. Viidesosa potilaista kuitenkin menehtyy, ja hoidon haittavaikutukset voivat olla usean elinjärjestelmän kannalta hankalia. Hoidon kehitys perustuu laajaan kansainväliseen yhteistyöhön, ja sen kulmakiviä ovat kliiniset tutkimustulokset ja lisääntyvä tieto kasvaimen molekyylibiologiasta. Yksilölliset ja kohdennetut hoidot parantavat toivottavasti taudin ennustetta tulevaisuudessa. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Brock PR, Maibach R, Childs M, ym. Sodium thiosulfate for protection from cisplatin-induced hearing loss. *N Engl J Med* 2018;378:2376–85.
2. Koh KN, Namgoong JM, Yoon HM, ym. Recent improvement in survival outcomes and reappraisal of prognostic factors in hepatoblastoma. *Cancer Med* 2021;10:3261–73.
3. Tiusanen T, Hukkinen M, Leskinen O, ym. Incidence and long-term outcomes of surgically treated childhood hepatic malignancies in Finland. *Acta Paediatr* 2020;109:404–14.
4. Finegold MJ, Egler RA, Goss JA, ym. Liver tumors: pediatric population. *Liver Transpl* 2008;14:1545–56.
5. Spector LG, Birch J. The epidemiology of hepatoblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59:776–9.
6. de Fine Licht S, Schmidt LS, Rod NH, ym. Hepatoblastoma in the Nordic countries. *Int J Cancer*, julkaistu verkossa 3.1.2012. DOI:10.1002/ijc.27351.
7. Ranganathan S, Lopez-Terrada D, Alaggio R. Hepatoblastoma and pediatric hepatocellular carcinoma: an update. *Pediatr Dev Pathol* 2020;23:79–95.
8. Murawski M, Scheer M, Leuschner I, ym. Undifferentiated sarcoma of the liver: Multicenter international experience of the Cooperative Soft-Tissue Sarcoma Group and Polish Paediatric Solid Tumor Group. *Pediatr Blood Cancer*, julkaistu verkossa 24.7.2020. DOI:10.1002/pbc.28598.
9. De Ioris M, Brugieres L, Zimmermann A, ym. Hepatoblastoma with a low serum alpha-fetoprotein level at diagnosis: the SIOPEL group experience. *Eur J Cancer* 2008;44:545–50.
10. Kahla JA, Siegel DA, Dai S, ym. Incidence and 5-year survival of children and adolescents with hepatoblastoma in the United States. *Pediatr Blood Cancer*, julkaistu verkossa 19.5.2022. DOI:10.1002/pbc.29763.
11. Meyers R, Hiyama E, Czaderna P, ym. Liver tumors in pediatric patients. *Surg Oncol Clin N Am* 2021;30:253–74.
12. Lake CM, Tiao GM, Bondoc AJ. Surgical management of locally-advanced and metastatic hepatoblastoma. *Semin Pediatr Surg* 2019;28:150856.
13. Aronson DC, Meyers RL. Malignant tumors of the liver in children. *Semin Pediatr Surg* 2016;25:265–75.
14. Grobner SN, Worst BC, Weischenfeldt J, ym. The landscape of genomic alterations across childhood cancers. *Nature* 2018;555:321–7.
15. Sumazin P, Chen Y, Trevino LR, ym. Genomic analysis of hepatoblastoma identifies distinct molecular and prognostic subgroups. *Hepatology* 2017;65:104–21.
16. Yang A, Sisson R, Gupta A, ym. Germline APC mutations in hepatoblastoma. *Pediatr Blood Cancer*, julkaistu verkossa 18.12.2017. DOI:10.1002/pbc.26892.
17. Eichenmuller M, Trippel F, Kreuder M, ym. The genomic landscape of hepatoblastoma and their progenies with HCC-like features. *J Hepatol* 2014;61:1312–20.
18. Aguiar TFM, Carneiro TN, da Costa CML, ym. The genetic and epigenetic landscapes of hepatoblastomas. *Applied Cancer Res* 2017;37:20.
19. Carrillo-Reixach J, Torrens L, Simon-Coma M, ym. Epigenetic footprint enables molecular risk stratification of hepatoblastoma with clinical implications. *J Hepatol* 2020;73:328–41.
20. Zhang Y, Solinas A, Cairo S, ym. Molecular mechanisms of hepatoblastoma. *Semin Liver Dis* 2021;41:28–41.
21. Cairo S, Armengol C, Maibach R, ym. A combined clinical and biological risk classification improves prediction of outcome in hepatoblastoma patients. *Eur J Cancer* 2020;141:30–9.
22. Laine J, Jalanko H, Saarinen-Pihkala UM, ym. Successful liver transplantation after induction chemotherapy in children with inoperable, multifocal primary hepatic malignancy. *Transplantation* 1999;67:1369–72.
23. Kosola S, Lauronen J, Sairanen H, ym. High survival rates after liver transplantation for hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma. *Pediatr Transplant* 2010;14:646–50.
24. Flaherty KT, Gray R, Chen A, ym. The Molecular Analysis for Therapy Choice (NCI-MATCH) Trial: lessons for genomic trial design. *J Natl Cancer Inst* 2020;112:1021–9.
25. Nousiainen R, Eloranta K, Hassinen A, ym. 54P targeted treatment options for childhood hepatoblastoma using high-throughput drug screening. *Ann Oncol* 2022;33:24.
26. van Tilburg CM, Pfaff E, Pajtler KW, ym. The Pediatric Precision Oncology INFORM Registry: clinical outcome and benefit for patients with very high-evidence targets. *Cancer Discov* 2021;11:2764–79.
27. Zhang ZZ, Wang T, Wang XF, ym. Improving the ability of CAR-T cells to hit solid tumors: challenges and strategies. *Pharmacol Res* 2022;175:106036.

KATJA ELORANTA, FT

Lastentautien tutkimuskeskus, Helsingin yliopisto ja HUS Suomen molekyyliilääketieteen instituutti (FIMM), HiLIFE, Helsingin yliopisto

MARJUT PIHLAJOKI, FT, dosentti

Lastentautien tutkimuskeskus, Helsingin yliopisto ja HUS

TEA SOINI, LT

Lastentautien tutkimuskeskus, Helsingin yliopisto ja HUS Karoliininen instituutti, Tukholma, Ruotsi

JOUKO LOHI, LT, dosentti, patologian erikoislääkäri, osastonyliääkäri

Patologia, HUS Diagnostiikkakeskus ja Helsingin yliopisto

JOUNI PESOLA, LL, lastentautien erikoislääkäri, lastenhematologi ja -onkologi

KYS, Lasten ja nuorten osaamiskeskus Itä-Suomen yliopisto, lääketieteen laitos

JUKKA KANERVA, LKT, dosentti, erikoislääkäri

Lastentautien tutkimuskeskus, Helsingin yliopisto ja HUS

MIKKO P. PAKARINEN, LKT, lastenkirurgian professori

Pediatric Liver and Gut Research Group, Lastentautien tutkimuskeskus, Helsingin yliopisto ja HUS Karoliininen Instituutti, Tukholma, Ruotsi

MARKKU HEIKINHEIMO, LKT, lastentautiopin emeritusprofessori

Lastentautien tutkimuskeskus, Helsingin yliopisto ja HUS Tampereen yliopisto, TamCAM tutkimuskeskus Professori, Washington University in St. Louis, Missouri, USA Twitter: @MarkkuHeikinhe1

VASTUUTOIMITTAJA

Riikka Nevala

SIDONNAISUUEDT

Katja Eloranta: Ei sidonnaisuuksia

Marjut Pihlajoki: Ei sidonnaisuuksia

Tea Soini: Ei sidonnaisuuksia

Jouko Lohi: Muut sidonnaisuudet (osakeomistus: Faron Pharmaceuticals, Herantis Pharma, Oriola)

Jouni Pesola: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Sobi)

Jukka Kanerva: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Bayer, Orion), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Octapharma)

Mikko Pakarinen: Apuraha (Takeda, Shire, Mirum Pharmaceuticals), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Takeda, Shire, Mirum Pharmaceuticals), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Takeda, Shire, Baxter, Astellas), hankkeet (ERNICA, EUPSA, ISPSR, Nordic pediatric surgery consortium)

Markku Heikinheimo: Ei sidonnaisuuksia