

Juha Määttänen

SYÖPÄALTTIUS TYYPIN 1 NEUROFIBROMATOOSIA SAIRASTAVIEN ÄIDEILLÄ

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Kevätlukukausi 2019

Juha Määttänen

SYÖPÄALTTIUS TYYPIN 1 NEUROFIBROMATOOSIA SAIRASTAVIEN ÄIDEILLÄ

Kliininen laitos

Kevätlukukausi 2019

Vastuhenkilö: Sirkku Peltonen

Ohjaajat: Roope Kallionpää, Sirkku Peltonen, Juha Peltonen.

Turun yliopiston laatu järjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

## TURUN YLIOPISTO

Kliininen laitos

MÄÄTTÄNEN, JUHA: Syöpäalttius tyypin 1 neurofibromatoosia sairastavien äideillä

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 29 s.

Iho- ja sukupuolitautioppi

Maaliskuu 2019

---

Tyypin 1 neurofibromatoosi (NF1) on autosomaalisesti vallitsevasti periytyvä oireyhtymä, jonka aiheuttaa mutaatio neurofibromiini-proteiinia koodaavassa *NF1*-geenissä. Suomessa oireyhtymän ilmaantuvuus on noin 1:2000. NF1 on yksi yleisimmistä harvinaissairauksista. Puolet tautitapauksista on uusien mutaatioiden aiheuttamia, jolloin vanhemmat ovat terveitä. *NF1* on kasvunrajoitegeeni, ja sen mutaatioita todetaan monissa syöpäkasvaimissa. NF1:een liittyy lisääntynyt syöpäriski jo lapsuudesta alkaen, ja elinikäinen syöpäsairauden riski on noin kaksinkertainen.

Raskauden aikana istukan läpi kulkee äidin ja sikiön soluja. Ilmiötä, jossa sikiön solut muodostavat pysyvän populaation äidin elimistöön, kutsutaan fetaaliseksi mikrokimerismiksi. Ilmiö on yleisempi kuin aiemmin on luultu, ja sen osuus sairauksien synnyssä on ollut viime vuosina kiihkeän tutkimuksen kohteena. Naisten yleisimmän syövän, rintasyövän, ilmaantuvuudessa sen osuus vaikuttaisi olevan suojeleva. Lisäksi raskaus itsessään laskee naisten syöpäriskiä pitkällä aikavälillä.

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, voiko NF1:tä sairastavan lapsen synnyttäminen nostaa syöpäriskiä naisella, jolla tautia ei ole. Mahdollinen mekanismi voisi olla toimimatonta *NF1*-kasvunrajoitegeeniä kantavien sikiöperäisten solujen myötävaikutus. Aineisto koostuu suomalaisista NF1:tä sairastavien henkilöiden äideistä, joiden syöpäsairastuvuus on selvitetty rekisteritietojen avulla. Syöpäsairaiden henkilöiden sairauskertomukset pyydettiin hoitopaikoista, ja NF1:n diagnostiset kriteerit täyttävät henkilöt suljettiin pois analyyseistä. Seuranta-aikana ilmaantuneiden syöpätapausten määrää verrattiin syöpärekisterin väestöä koskeviin lukemiin.

Syöpäkasvaimia todettiin 841 äidillä 115 kappaletta 27 872 henkilövuoden seuranta-aikana. Iän ja sukupuolen suhteen vakioitu syövän standardoitu ilmaantuvuussuhde SIR oli tutkittavilla 0,72 (95 %:n luottamusväli 0,59–0,86). NF1:lle ominaisia syöpiä ei ollut odotettua enempää. Syöpäriski oli linjassa aikaisemmin todetun raskauden suojaavan vaikutuksen kanssa. Tutkimuksen hypoteesi ei saanut vahvistusta, eikä NF1-potilaiden terveillä äideillä vaikuta olevan kohonnutta syöpäriskiä. Jatkossa mm. NF1-potilaiden äitien syöpäkasvain-ten geneettinen analyysi voi tuoda lisätietoa asiaan.

Asiasanat: neurofibromatoosi 1, mikrokimerismi, syöpä, epidemiologia

# SISÄLLYS

1	JOHDANTO	1
1.1	Neurofibromatoosi 1 (NF1)	1
1.2	NF1:n diagnostiset kriteerit ja tyyppilöydökset	2
1.3	NF1 ja syöpäalttius	5
1.4	Raskauden terveysvaikutukset	7
1.5	Mikrokimerismi	9
1.6	Tutkimuksen tarkoitus	11
2	AINEISTO JA MENETELMÄT	12
3	TULOKSET	14
4	POHDINTA	21
	LÄHTEET	24

# 1 JOHDANTO

## 1.1 Neurofibromatoosi 1 (NF1)

Tyyppin 1 neurofibromatoosi (myös neurofibromatoosi 1, neurofibromatoosi tyyppi 1, NF1) on perinnöllinen oireyhtymä, jonka aiheuttaa mutaatio neurofibromiini-proteiinia koodaavassa *NF1*-geenissä (Xu ym. 1990; Wallace ym. 1990; Jouhilahti ym. 2011). Tauti on yhtä yleinen miehillä ja naisilla, ja sitä esiintyy kaikissa väestöissä (Friedman 1999). Nimensä NF1 on saanut hyvänlaatuisista neurofibroomakasvaimista, joita esiintyy tautia sairastavien iholla. Patologi Friedrich von Recklinghausen kuvasi taudin ensimmäisenä vuonna 1882, ja NF1 tunnettiin aiemmin von Recklinghausenin tautina. NF1 on autosomaalisesti vallitsevasti periytyvä, eli virhe kummassa tahansa vanhemmilta perityssä *NF1*-alleelissa riittää taudin kehittymiseen. Taudin penetranssi on 100 %, eli neurofibromatoosi 1 kehittyy kaikille, jotka kantavat geenin inaktivoivaa mutaatiota (Huson ym. 1989). Taudin aiheuttama ilmiasu sen sijaan vaihtelee sitä sairastavien henkilöiden välillä: tällä hetkellä tunnetaan vain muutamia yhteyksiä mutaation ja taudinkuvan välillä, ja samaa mutaatiota kantavien ihmisten taudinkuva voi olla hyvin erilainen (Koczkowska ym. 2018; Summerer ym. 2019).

NF1:n raportoitu esiintyvyys on vaihdellut eri aineistoissa välillä 1:960–1:7813 (Uusitalo ym. 2015). Konsensusena on pidetty arvoa noin 1:3000. Kuitenkin tuoreen, suomalaisaineistoon perustuvan tutkimuksen mukaan NF1:n arvioitu esiintyvyys Suomessa on suurempi kuin aikaisemmin on ajateltu, noin 1:2052 (Kallionpää ym. 2018). Myös ilmaantuvuudesta on esitetty erilaisia arvioita, mutta suomalaisaineistossa ilmaantuvuus vaikuttaisi olevan nousutrendissä ollen viime vuosien osalta jopa yli 1:2000 (Uusitalo ym. 2015). Esiintyvyyden ja ilmaantuvuuden näennäinen kasvu liittyyneen tarkentuneeseen ja varhaistuneeseen diagnostiikkaan. Kuitenkin epäillään, että suuri osa suomalaisista NF1:tä sairastavista henkilöistä ei vielääkään joko saa diagnoosia tai ohjautu jatkohoitoon oikein. (Kallionpää ym. 2018; Leppävirta 2018.) Suomessakin käytettävän eurooppalaisen määritelmän mukaan sairaus voidaan luokitella harvinaissairaudeksi, jos sen esiintyvyys on korkeintaan 1:2000 (Richter ym. 2015). Näin ollen voidaan sanoa, että NF1 on yksi yleisimmistä harvinaissairauksista sekä perinnöllisistä oireyhtymistä.

*NF1*-geeni sijaitsee kromosomissa 17 lokuksessa q11.2. Geeni on suurikokoinen, noin 280 000 emäsparia pitkä, ja sen mutaatiofrekvenssi on yksi suurimpia genomissa (Jouhilahti ym. 2011). Noin puolet tautitapauksista johtuu peritystä mutaatiosta, ja puolet ovat uusien, joko vanhempien ituradan tai kehittyvän alkion solujen mutaatioiden aiheuttamia (Huson ym. 1989). Hiirikoideiden perusteella kahta toimimatonta *Nf1*-alleelia kantava alkio ei ole elinkelpoinen (Brannan ym. 1994), eikä perinnöllistä ituradan molempien alleelien *NF1*-mutaatiota ole havaittu ihmisellä, joten todennäköisesti myös ihmisillä virhe on synnyntäisesti ainoastaan toisessa alleelissa.

*NF1*-geenin tuote neurofibromiini on suurikokoinen soluliman proteiini, joka yksilönkehityksen aikana ekspressoituu kaikissa kehon soluissa. Neurofibromiinia on runsaasti keskus- ja ääreishermoston soluissa, kuten Schwannin soluissa, oligodendrosyyteissa, neuroneissa ja astrosyyteissä. Nämä solut kehittyvät varhaisen alkion neuroektodermistä. Lisäksi neurofibromiinia on keskimääräistä enemmän mm. munuaisissa, lisämunuaisytimessä, pernassa, kiveksissä ja leukosyyteissä. (Daston ym. 1992; Guttmann ja Collins 1993.) Neurofibromiinin kaikkia tehtäviä ei vielä tunneta, mutta se vaikuttaa ainakin Ras-perheen proteiinien toimintaa hillitsevästi ja toimii kasvunrajoiteproteiinina (Jouhilahti ym. 2011). Ras-proteiiniin liittyvä signaalintireitti on keskeinen solujen selviytymisessä, kasvussa ja jakautumisessa, ja sen häiriintyminen on liitetty muun muassa syöpäkasvaimien syntyyn. Perinnöllisiä oireyhtymiä, joissa Ras-signaalintireitti toimii poikkeavasti, kutsutaan rasopatioiksi. *NF1*:n lisäksi näitä ovat mm. Costellon, Legiuksen ja Noonanin oireyhtymät. (Tajan ym. 2018.)

## 1.2 *NF1*:n diagnostiset kriteerit ja tyyppilöydökset

Neurofibromatoosi 1 diagnosoidaan vuonna 1987 määritellyin, kansainvälisin kriteerein (Stumpf ym. 1988, TAULUKKO 1). Diagnoosin asettaminen vaatii vähintään kahta kriteeristön löydöksistä. Tyyppilöydöksiin kuuluvat ihon maitokahviläiskät ja neurofibroomat, taivealueiden kesakkoisuus, näköhermon hyvänlaatuiset kasvaimet, silmän värikalvon Lischin nodulukset sekä neurofibromatoosiin yhdistetyt luustomuutokset. Kriteerit ovat tutkitusti hyvin herkät ja tarkat (Guttmann ym. 1997). Suurella osalla (70 %) diagnoosi voidaan tehdä ennen yhden vuoden ikää, mutta uuden mutaation aiheuttamista tautitapauksista kuitenkin jopa 46 % ei vielä tällöin täytä kriteeristöä. Lähes kaikilla *NF1*:tä sairastavista henkilöistä (95 %) sairauden merkit kuitenkin täyttävät kriteerit

kahdeksanteen ikävuoteen mennessä, ja lopuillakin kriteerit täyttyvät viimeistään 20 vuoden ikäisenä. (DeBella ym. 2000.)

Taulukko 1. Neurofibromatoosi 1:n (NF1) diagnostiset kriteerit

≥5 café-au-lait (maitokahvi) -läiskää, jotka ovat halkaisijaltaan ennen murrosikää yli 5 mm ja murrosiän jälkeen yli 15 mm
≥2 neurofibroomaa tai yksikin pleksiforminen neurofibrooma
Kesakkoisuus kainalo- tai nivusalueella
Näköhermon glioomakasvain (optikusgliooma)
≥2 Lischin nodulusta (hyvänlaatuista hamartoomakasvainta) silmän värikalvolla
Taudille tyypillinen luuston kehityshäiriö, ml. skolioosi, pseudoartroosi eli valenivel, silmäkuopan sfenoidaaliluun puutos
1. asteen sukulaisella todettu em. kriteerit täyttävä NF1

Tutkittavan henkilön *NF1*-geenisekvenssi on mahdollista analysoida. Suurikokoisen *NF1*-geenin mutaatioita tunnetaan lukuisia, eikä rutiinomainen potilaskohtainen analyysi ole aikaisemmin ollut käytännöllistä. Mutaatioanalyysiä on käytetty kliinisessä työssä harvoin, lähinnä diagnostisten kriteerien täytyessä ainoastaan osittain. Nykyään, geeniteknologisten menetelmien yleistyttyä, geenianalyysi on melko arkipäiväistä diagnostiikassa. Diagnostisia kriteerejä ollaan aikeissa muuttaa niin, että *NF1*-geenianalysissä todettu mutaatio otetaan mukaan yhdeksi kriteeriksi (Evans ym. 6.11.2018). Tietyn mutaation ja taudin vaikeusasteen välillä ei aina ole korrelaatiota, joten joitain poikkeuksia lukuun ottamatta taudin yksilöllistä vaikeusastetta on vaikeaa ennustaa (Kluwe ym. 2004; Koczkowska ym. 2018).

Café-au-lait -läiskät eli maitokahviläiskät ovat muuta ihoa tummempia, tarkkarajaisia, ihon pinnan tasoisia ja sileitä pigmentoituneita ihoalueita, joita saattaa yksittäisinä esiintyä myös terveillä henkilöillä ns. syntymämerkkeinä. *NF1*:een tavallisesti liittyy lukuisten maitokahviläiskien kehittyminen, ja ne ovat yleensä erotettavissa jo ennen yhden vuoden ikää. Viisi tai useampia maitokahviläiskäisiä iholla on diagnoosikriteereihin kuuluva löydös. (Peltonen ym. 2014.)

Tavallinen NF1:een liittyvä löydös on taivealueiden kesakkoisuus, jota alkaa ilmestyä 3-5 ikävuodesta alkaen. Nivustaipeet ja kainalot ovat tyypillisiä paikkoja. Terveillä henkilöillä ei ole kesakoita ihoalueilla, jotka eivät altistu auringonvalolle, joten löydös on hyvin spesifinen neurofibromatoosi 1:lle. (Peltonen ja Pöyhönen 2012.)

Ihon hyvänlaatuisia neurofibroomakasvaimia saattaa olla myös terveillä henkilöillä, mutta esiintyessään lukuisina ne ovat yksi NF1:n diagnostisista kriteereistä. Neurofibroomia alkaa kasvaa iholle puberteetissa. (Peltonen ym. 2014.) Neurofibroomat koostuvat hermon sidekudokselle tyypillisistä soluista ja sidekudoksesta (Peltonen ym. 1988). Tavallisiin ihon neurofibroomiin ei liity pahanlaatuistumisriskiä (Jouhilahti ym. 2011).

Pleksiformiset neurofibroomat ovat synnynnäisiä kasvaimia, jotka ovat lähtöisin ääreishermostosta. Kuten ihonkin neurofibroomat, ne koostuvat ääreishermoston solutyypeistä. Ne saattavat kasvaa varsin suuriksi ja voivat vahingoittaa hermoa, josta kasvavat (Jouhilahti ym. 2011). Ne sijaitsevat yleisimmin alaraajoissa ja vartalon alueella mutta voivat esiintyä missä tahansa kehon osassa (Nguyen ym. 2011). Noin kolmasosalla NF1:tä sairastavista henkilöistä on näkyvä pleksiforminen neurofibrooma, mutta kliininen tutkimus ei välttämättä paljasta kasvainta – eräässä tutkimuksessa puolella aineiston lapsipotilaista löytyi pleksiforminen kasvain magneettiresonanssikuvantamisella (MRI) (Nguyen ym. 2011). Pleksiformisiin neurofibroomiin liittyy pahanlaatuistumisriski jo lapsuudessa (Evans ym. 2002; Peltonen ym. 2019).

Neurofibromatoosi 1 aiheuttaa myös keskushermoston kasvaimia. Viidellätoista prosentilla NF1:tä sairastavista lapsista voidaan todeta näköhermon gliooma (Listernick ym. 1994). Tyypillisesti diagnoosi tehdään alle 7-vuotiaille, joskin riski on olemassa myös nuoruudessa tai aikuisiällä. Nämä kasvaimet ovat useimmiten histologisesti hyvänlaatuisia matalan asteen astrozytoomia (Peltonen ym. 2019).

Lischin nodulukset ovat silmän värikalvon oireettomia pigmentoituneita näppylöitä, jotka kehittyvät tavallisesti 5-6 vuoden ikään menneessä, ja niitä löytyy noin 90 %:lta aikuisista NF1:tä sairastavista henkilöistä (Friedman ja Birch 1997). Niiden toteamista varten tarvitaan silmälääkärin tutkimus, joka voi olla aiheellinen esimerkiksi silloin, kun haetaan NF1:n diagnostisia löydöksiä.



Muutamalla prosentilla NF1:tä sairastavista lapsista todetaan pitkien luiden dysplasiaa (Friedman ja Birch 1997). Tavallisimmin kyseessä on sääriluun valenivel, joka alkaa yleensä oireilla, kun lapsi opettelee kävelemään, jolloin luu saattaa deformatua ja murtua. Lisäksi tautiin voi liittyä kitaluun siiven poikkeama tai dystrofinen skolioosi (Elefteriou ym. 2009).

Neurofibromatoosi 1:een liittyy myös muita usein tavattavia löydöksiä ja sairauksia. Sormiin tai varpasiin voi kehittyä hyvänlaatuisia glomuskasvaimia, jotka ovat peräisin lämmönsäätelyyn osallistuvasta hiussuonten glomussolukosta. Kasvaimet voivat olla hyvin kipeitä. (Brems ym. 2012.) Noin puolella kouluikäisistä NF1:tä sairastavista lapsista esiintyy oppimisvaikeuksia ja hahmottamisen vaikeuksia. Lisäksi heillä on tavallista enemmän aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriöitä. Myös älyllinen kehitysvammaisuus on jonkin verran korostunutta. Aikuisikäisillä NF1:een liittyy tavallista enemmän osteoporoosia, ja heidän luunmurtumariskinsä on huomattavasti koholla verrokkeihin nähden. (Peltonen ym. 2014.) NF1:tä sairastavilla äideillä raskauskomplikaatioiden riski on suurentunut (Leppävirta 2018).

### 1.3 NF1 ja syöpäalttius

NF1-geenin koodaama neurofibromiini toimii kasvunrajoiteproteiinina säädelllessään solujen jakautumiseen vaikuttavaa Ras-reittiä (Xu ym. 1990). Näin ollen NF1 on tuumorisuppressorigeeni. Geenissä todetaan usein somaattisia mutaatioita väestön syöpäsairauksissa, erityisesti melanoomissa, glioblastoomissa, keuhkosyövissä ja rintasyövissä (Gao ym. 2013).

Neurofibromatoosi 1:een liittyy huomattavasti väestöä korkeampi riski sairastua syöpään, erityisesti nuorella iällä. Uusitalon ja kumppaneiden tutkimuksessa (2016) todettiin, että NF1:tä sairastavilla kumulatiivinen syöpäriski oli 30. ikävuoteen mennessä 25,1 % ja 50. ikävuoteen mennessä 38,8 %, kun väestössä vastaavat luvut ovat 0,8 % ja 3,9 %. Elinikäinen syöpäsairauden riski oli 59,6 % koko väestön riskin ollessa 30,8 %. Kuolleisuus syöpätyypistä riippumatta oli tutkimuksessa suurempi kuin verrokeilla, joten NF1-potilaiden syövät ovat kenties tavallista aggressiivisempia. (Uusitalo ym. 2016.) Yleisimpiä kirjallisuudessa tunnistettuja NF1:een yhdistettyjä pahanlaatuisia kasvaimia ovat kallonsisäiset glioomat ja pahanlaatuiset hermotuppikasvaimet (malignant peripheral nerve sheath tumor, MPNST). Nuoruudessa todettua MPNST:tä voi pitää NF1:lle spesifinä (Nguyen ym. 2011).

Jopa 20 %:lla NF1:tä sairastavista todetaan keskushermoston kasvain. Näistä suurin osa on matala-asteisia eli hitaasti kasvavia glioomia, histologisesti lähinnä pilosyyttiastrozytoma, mutta myös aggressiivisia korkean asteen kasvaimia esiintyy (Rosenfeld ym. 2010). Keskushermoston kasvaimet todetaan yleensä lapsuudessa. Peltosen ja kumppaneiden mukaan (2019) alle 20-vuotiailla NF1-henkilöillä on yli satakertainen keskushermoston kasvaimen riski (Peltonen ym. 2019).

Neurofibromatoosi 1 aiheuttaa lähes kaikille tautia sairastaville henkilöille hyvänlaatuisia neurofibroomakasvaimia. Noin puolella tautia sairastavilla voidaan todeta lisäksi vähintään yksi pleksiforminen neurofibroma, johon liittyy huomattava pahanlaatuistumisriski MPNST-kasvaimiksi. NF1:een liittyvä kumulatiivinen elinikäinen riski saada MPNST-kasvain on 8–16 %, ja MPNST:n ilmaantuvuus NF1:ssä on yli 2000-kertainen verrokkeihin nähden. (Evans ym. 2002; Uusitalo ym. 2016.) Sporadisia, eli ilman altistavaa oireyhtymää esiintyviä MPNST-kasvaimia tavataan melko harvoin. MPNST-kasvainten ennuste on erityisen huono, kun ne liittyvät NF1:een: Evansin ym. (2002) tutkimuksessa viiden vuoden kuluttua kasvaimen toteamisesta elossa oli ainoastaan 21 % NF1-potilaista, kun sporadisista tapauksista elossa oli 42 %. Ainoa parantava hoito on onnistunut leikkaus, jos kasvain ei ole jo ehtinyt muodostaa etäpesäkkeitä. (Evans ym. 2002.)

NF1 lisää myös eräiden muiden syöpien todennäköisyyttä. NF1:tä sairastavien henkilöiden kumulatiivinen elinikäinen rintasyöpäriski on noin kaksinkertainen verrokkeihin nähden. Rintasyövät ovat verrokkeja useammin hormonireseptorinegatiivisia sekä HER2-reseptorin suhteen positiivisia, ja ne ovat todettaessa kookkaampia ja pidemmälle edenneitä. (Uusitalo ym. 2017.) Rintasyövän lisäksi myös kilpirauhassyövät ja gastrointestinaaliset stroomakasvaimet (GIST) ovat yleisempiä kuin väestössä (Uusitalo ym. 2016).

## 1.4 Raskauden terveystaikutukset

Raskaudenaikaisten fysiologisten muutosten tavoitteena on tarjota mahdollisimman hyvät edellytykset sikiön kasvulle, mutta raskausaika on varsin kuormittavaa naisen elimistölle. Sydämen minuuttitilavuuden pitää kasvaa jopa 50 % ja keuhkojen toiminnan lisääntyä. Raskautta voikin pitää eräänlaisena stressitestinä äidin sydän- ja verenkiertoelimistölle (Facca ym. 2018). Lisäksi munuaiset kuormittuvat ja insuliiniherkkyys heikkenee. (Barha ja Galea 2017.) Raskaus aiheuttaa monia hormonaalisia muutoksia. Keltarauhashormonipitoisuus nousee kaksikymmenkertaiseksi,

glukokortikoidien pitoisuudet kaksinkertaistuvat ja estrogeenitasot jopa 300-kertaistuvat. Istukan erittämiä laktogeenia ja istukkahormonia (hCG) ei normaalitilanteessa ole verenkierrossa juuri ollenkaan. (Brett ja Baxendale 2001; Lowry ja Woods 2018.) Koska raskaus kestää tavallisesti 38–40 viikkoa, on tämä poikkeava hormoniantistus merkittävän pituinen.

Raskauden aikana äidin elimistön tulee sietää istukan ja sikiön vierasta kudosta ja raskaus onkin immunomodulatorinen tila (Bonney 2016). Autoimmuunisairaudet ovat naisilla yleisempiä kuin miehillä, ja niiden esiintyvyys painottuu lisääntymisen jälkeiseen ikään. Autoimmuunisairaudet syntyvät T- tai B-solujen toiminnan häiriintyessä, minkä seurauksena immuunijärjestelmä reagoi haitallisesti omia kudoksia kohtaan. (Borchers ym. 2009; Khashan ym. 2011.) Raskauden lyhyt- ja pitkäaikaisia vaikutuksia autoimmuunisairauksiin on tutkittu paljon. Nivelreuman oireet ja MS-taudin pahenemisvaiheet usein vähenevät raskauden aikana. Raskauden päätyttyä oireet tyypillisesti taas voimistuvat. (Confavreux ym. 1998; Hazes ym. 2011.) MS-taudin puhkeamisen riskin on useassa tutkimuksessa havaittu olevan koholla pian raskauden jälkeen, mutta nivelreuman suhteen tulokset ovat olleet epäselviä (Khashan ym. 2011). Tanskalaisessa rekisteritutkimuksessa (Khashan ym. 2011) havaittiin autoimmuunisairauksien puhkeamisen riskin olevan koholla noin vuoden verran raskauden jälkeen, kun kaikkia sairauksia tarkasteltiin yhdessä. Yksittäisistä sairauksista tilastollisesti merkitsevä tulos saatiin ainoastaan kilpirauhassairauksien kohdalla. Sektiioon päätyneissä raskauksissa myös riski autoimmuunisairauden puhkeamiseen raskauden aikana oli koholla, kun taas alatiesynnytyksiin päätyneissä raskauksissa ja aborteissa riski oli keskimääräistä matalampi.

Raskaus vaikuttaa äidin terveyteen siis synnytyksen jälkeenkin. Jopa 15 % naisista sairastuu raskauden jälkeiseen masennukseen (Putnam ym. 2015). Raskauden jälkeen koholla on muun muassa sydänsairauksien, hypertension ja diabeteksen riski – erityisesti silloin, jos äiti on valmiiksi ylipainoinen. Raskaus itsessään on myös ylipainon riskitekijä. Toisaalta useiden lasten saaminen vaikuttaisi pitkällä aikavälillä vähentävän kokonaiskuolleisuutta. (Simons ym. 2012; We ym. 2016.)

Raskauden vaikutus syöpäsairauksien ilmaantuvuuteen on tutkimuksissa ollut vaihteleva. Jo vuonna 1842 italialainen Davide Rigoni-Stern havaitsi, että rintasyöpätapauksia oli enemmän naimattomilla naisilla, kun taas naimisissa olevilla oli useammin kohdunkaulan syöpä (Rigoni-Stern 1842). Tuohon aikaan siviilisäädyn yhteys raskauksien määrään oli mahdollisesti suoraviivaisempi

kuin nykyään, kun sukupuolielämä pääpiirteissään alkoi vasta avioliiton myötä. Raskauden syöpäriskiin kohdistuvien vaikutusten ajatellaan selittyvän pitkälti hormonaalisilla syillä (La Vecchia ym. 1993). Huonommin tunnettuja mutta teoriassa mahdollisia mekanismeja, joilla raskaus voi vaikuttaa syöpäriskiin, ovat myös esimerkiksi fetomaternaalinen mikrokimerismi (ks. luku 1.5) ja epigeneettiset muutokset (Katz 2016). Italialaisessa tutkimuksessa (La Vecchia ym. 1993) pariteetti eli käytännössä lapsiluku nosti maksa- ja kohdunkaulan syövän riskiä, ja pariteetin lisääntyessä rinta-, endometrium- ja munasarjasyövän riski pieneni.

Rintasyöpä on hedelmällisessä iässä olevien ja keski-ikäisten naisten yleisin syöpä (Torre ym. 2017). Suomen Syöpärekisterin tietojen mukaan vuosina 2012–2016 rintasyöpä oli ilmaantuvuudeltaan suomalaisten naisten lukuisin syöpä 30–75-vuotiailla. Tätä vanhemmilla yleisimpiä olivat ruoansulatuselimistön syövät. (Suomen Syöpärekisterin tautitilastot, <https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautitilastot>). Yleisesti ajatellaan, että raskaus vähentää rintasyöpäriskiä pitkällä aikavälillä. Ensimmäisen lapsensa varhain saaneilla elinikäinen rintasyövän riski on ollut jopa puolet pienempi kuin synnyttämättömillä. (Katz 2016.) Vaikka pariteetin on katsottu olevan suojeleva tekijä, viitteitä on ollut myös siitä, että raskaus voi väliaikaisesti kasvattaa rintasyövän riskiä (Lambe ym. 1994; Albrektsen ym. 1995). Pieni osa rintasyövistä, noin 3 %, liittyy raskauteen, eli ne todetaan raskauden aikana tai vuoden sisällä synnytyksestä. Alle 30-vuotiaiden naisten rintasyövistä raskaudenaikaisia on 18 %. (Kitchen ja McLennan 1987; Saunders ja Baum 1993.)

Nicholsin ja kumppaneiden (2019) suureen rekisteriaineistoon perustuneessa tutkimuksessa todettiin, että raskaus nostaa rintasyöpäriskiä väliaikaisesti. Synnyttäneiden naisten rintasyöpäriski oli korkeimmillaan noin kaksinkertainen verrokkeihin nähden noin viisi vuotta lapsen syntymän jälkeen ja laski sitten hiljalleen, ollen pienimmillään noin 34 vuoden kuluttua synnytyksestä. Sekä hormonireseptorinegatiivisen että -positiivisen rintasyövän riski oli koholla. Hormonireseptorinegatiivisen rintasyövän riski ei enää laskenut verrokkien tasolle. Vähintään kolme lasta saaneilla imettämiseen liittyi hormonireseptoriposiitiviselta syövältä suojaava vaikutus, mutta muissa ryhmissä imettämällä ei ollut vaikutusta syöpäriskiin. (Nichols ym. 2019.)

## 1.5 Mikrokimerismi

Perinteisesti on ajateltu, että istukka pitää raskauden aikana äidin ja lapsen elimistöt visusti erillään. Viime vuosikymmeninä kuva on muuttunut, ja tiedetään, että soluja liikkuu istukan läpi kumpaankin suuntaan. Äidin elimistössä voidaan todeta sikiön soluja sekä perimäainesta, ja päinvas-toin. (Hall ym. 1995; Lo ym. 1996.) Ilmiötä kutsutaan mikrokimerismiksi. Fetaalisella mikrokime-rismillä tarkoitetaan sikiön soluja äidin elimistössä, ja maternaalinen mikrokimerismi tarkoittaa äidistä lapseen siirtyviä soluja. Arvellaan, että jo alkuraskauden keskenmenot ja raskauden kes-keytykset voisivat aiheuttaa fetaalista mikrokimerismiä, joskaan tätä ei ole todistettu. Muita do-kumentoituja mikrokimerismin aiheuttajia ovat verensiirrot, kiinteiden elinten siirrot, kantasolu-siirrot sekä kaksosten välinen mikrokimerismi kohdussa. (Adams ja Nelson 2004.) Vieraat solut voivat selvitä henkilön elimistössä vuosikymmeniä (Bianchi ym. 1996; Maloney ym. 1999).

Sikiöperäiset mikrokimeeriset solut koostuvat ainakin hematopoieettisista kantasoluista (Bianchi ym. 1996) ja mesenkymaalisisista kantasoluista (O'Donoghue ym. 2004). Äitien elimistöissä on voitu todeta lisäksi fetaalista alkuperää olevia T-, B-, NK- ja APC-valkosoluja (Evans ym. 1999; Lou-biere ym. 2006). Tutkimuksissa on syntynyt vaikutelma siitä, että sikiöperäisiä kantasoluja hakeu-tuu vahingoittuneisiin kudoksiin, joissa ne erikoistuvat kohdesolukon kaltaisiksi ja osallistuvat ku-dosvaurion korjaamiseen (Johnson ja Bianchi 2004; Dubernard ym. 2008; Cirello ym. 2015).

Mikrokimerismin vaikutuksesta eri sairauksien syntyyn ei ole muodostunut konsensusta. Autoim-muunisairauksista mikrokimerismin osuutta on tutkittu laajasti systeemisessä skleroosissa eli sklerodermassa. Skleroderma muistuttaa kliinisesti luuydinsiirteen jälkeistä kään-teishyljintäreak-tiota, jossa on kyse nimenomaan (mikro)kimeerisestä tilanteesta. Lisäksi sklerodermaa esiintyy erityisesti keski-ikäisillä naisilla, joilla tavallisesti on takanaan raskauksia. (Maloney ym. 1999.) Tu-lokset ovat olleet ristiriitaisia. Osassa tutkimuksista voitiin todeta merkitsevä ero fetaalisen solu-kon ja/tai perimäaineksen määrässä sairaiden ja kontrollien välillä (Adams ja Nelson 2004), osassa eroa ei ollut (Johnson ja Bianchi 2004). Myöskään maternaalisen mikrokimerismin määrässä ei ole havaittu eroa (Maloney ym. 1999). Tilannetta on selvitelty myös useiden muiden autoimmuu-nisairauksien osalta, eikä selvää konsensusta fetaalisen mikrokimerismin vaikutuksista ole muo-dostunut (Adams ja Nelson 2004).

Syöpätautien osalta tulokset ovat olleet vaihtelevia. Verenkierrassa todettujen fetaalisten solujen määrä on muutamassa tutkimuksessa ollut pienempi rintasyöpää sairastavilla henkilöillä. On ajateltu, että fetomaternaalisten solujen rooli olisi siten suojaava. (Gadi ja Nelson 2007; Cirello ym. 2015.) Kamper-Jørgensen työtovereineen (2012) löysi etenevässä tutkimusasetelmassa syöpäkohtaisia eroja. Tanskalaiseen aineistoon perustuvassa tutkimuksessa oli mukana keski-ikäisiä naisia, joilta oli aluksi poissuljettu syöpäsairaus. Tutkittavat olivat iältään 50–64-vuotiaita seurannan alkaessa, ja heiltä otettiin verinäytteet myöhempiä analyysejä varten. Seuranta-ajan päätyttyä analysoitiin rinta- tai paksusuolen syöpään sairastuneiden sekä vakioitujen kontrollien mikrokimerismistatus. Tutkimuksen alussa otetuissa näytteissä todettiin fetaalisia soluja 70 %:lla kontroleista, 40 %:lla rintasyöpään sairastuneista ja 90 %:lla paksusuolen syöpään sairastuneista. Riskitekijöiden kontrolloinnin jälkeen niillä, joilla fetomaternaalista mikrokimerismiä ilmeni, oli 0,3-kertainen riski sairastua rintasyöpään mutta 3,9-kertainen paksusuolen syövän riski. (Kamper-Jørgensen ym. 2012.)

Dubernard ja kumppanit (2008) totesivat kuitenkin tutkimuksessaan, että raskauden aikaisissa rintasyövissä on runsaasti sikiöperäisiä mesenkymaalisia soluja, kun taas raskaudenaikaisissa hyvänlaatuisissa kyhmyissä fetaalisia soluja ei ole (Dubernard ym. 2008). Tuloksesta ei voida tehdä johtopäätöksiä fetaalisten solujen roolista rintasyövän synnyssä, vaan kyse voi olla syöpäkasvaimen liittyvän kudostuhon fetaalisia soluja rekrytoivasta vaikutuksesta. Myös aivokasvaimissa voidaan todeta fetaalista alkuperää olevia soluja. Broestlin ja kumppaneiden tutkimuksessa (2018) havaittiin fetomaternaalisia soluja 80 %:ssa synnyttäneiden naisten glioblastoomista sekä 50 %:ssa meningeoomista. Mikrokimerismilöydös ei korreloinut kasvaimen kliinisten tai molekulaaristen tekijöiden eikä ennusteen kanssa. (Broestl ym. 2018.)

Kamper-Jørgensen ja kumppanit (2014) selvittivät aineistostaan myös mikrokimerismin vaikutusta kokonaiskuolleisuuteen. Tutkimuksessa saatiin viitteitä siitä, että fetaalinen mikrokimerismi olisi suojaava tekijä syöpäkuolleisuuden ja siten kokonaiskuolleisuuden suhteen. Naisilla, joilla todettiin sikiöperäistä DNA:ta, oli 60 % pienempi kuolleisuus kuin mikrokimerismin suhteen negatiivisilla tutkittavilla. On kuitenkin epävarmaa, missä määrin tulokset ovat yleistettävissä väestötasolle, koska tutkittavien syöpätaudit oli poissuljettu seurannan alkaessa, ja tanskalaisten naisten kuolleisuus tutkimuksen aikana oli 2,3-kertainen tutkittaviin verrattuna. (Kamper-Jørgensen ym. 2014.)

## 1.6 Tutkimuksen tarkoitus

Tämän syventävien opintojen tutkimuksen tarkoituksena on selvittää, lisääkö neurofibromatoosi 1:tä sairastavan lapsen saaminen tautia sairastamattomien äitien myöhempää syöpäriskiä. NF1:tä sairastavien henkilöiden elinikäinen syöpäriski on suurempi kuin väestössä yleisesti. Taudissa viallinen *NF1*-geeni on tuumorisuppressorigeeni, jonka mutaatioita todetaan syöpäkasvaimissa myös henkilöillä, joilla ei ole NF1:tä. Raskauden aikana sikiöstä siirtyy äitiin soluja, jotka voivat muodostaa pysyviä mikrokimeerisiä populaatioita äidin elimistössä. Mikäli viallista *NF1*-geeniä kantavat fetaaliset kantasolut myöhemmin osallistuisivat syöpäkasvaimen syntyyn, ei äidin immuunijärjestelmä välttämättä osaisi reagoida niihin oikein alettuaan sietää niitä raskauden aikana. On myös mahdollista, että äidin elimistö saattaisi NF1-lapsen raskauden jälkeen sietää liian hyvin myös äidin omista soluissa syntyneitä sporadisen *NF1*-mutaation saaneita, potentiaalisesti neoplastisia soluja.

Aikaisempiin tutkimuksiin liittyvien, samasta rekisteriaineistosta tehtyjen alustavien analyysien perusteella on viitteitä siitä, että NF1:tä sairastavien äideillä on väestöön nähden korkeampi syöpäriski (Kallionpää ym. julkaisematon havainto). Asiaa ei kuitenkaan ole tutkittu asetelmassa, jossa äitien NF1-status olisi tiedossa. Äitien joukossa saattaa olla myös diagnosoimattomia NF1-tapauksia. Koska monien syöpien riski on suurentunut NF1:ssä, syöpään sairastunut NF1-henkilön äiti voi hyvinkin sairastaa NF1:tä. On lisäksi epäselvää, onko äideillä odotettua enemmän NF1:lle ominaisia syöpiä.

## 2 AINEISTO JA MENETELMÄT

Turun yliopistossa neurofibromatoosia tutkivalla ryhmällä on voimassa olevat tutkimusluvut Terveystieteiden ja hyvinvoinnin laitoksesta, Sosiaali- ja terveysministeriöstä, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiriin eettisestä toimikunnasta ja Väestörekisterikeskuksesta. Lisäksi tutkimukseen on lupa jokaiselta tietoja toimittaneelta sairaalalta. NF1-kohortti on muodostettu pyytämällä Manner-Suomen keskus- ja yliopistosairaaloista tiedot niistä henkilöistä, jotka ovat olleet hoidossa vuosina 1987–2011 ja saaneet neurofibromatoosi 1:tä vastaavan diagnoosikoodin Q85 (ICD-10) tai 237.7 (ICD-9). Kohorttiin on otettu henkilöt, joiden sairaskertomustietojen perusteella NF1:n diagnosikriteerit täyttyvät (Uusitalo ym. 2015). Kohortti on kooltaan 1476 henkilöä, ja heistä oli hengissä 1279 henkilöä 31.12.2005 (Kallionpää ym. 2018).

Väestörekisterikeskuksen tietojen perusteella on haettu myös NF1:tä sairastavien henkilöiden ensimmäisen asteen sukulaiset. Suomen Syöpärekisteriin lähetetään tietoja jokaisesta Suomessa todetusta syöpäkasvaimesta. Tästä tietokannasta on pyydetty tiedot NF1-kohortin sekä sukulaisten syöpäsairauksista. Tiedot heidän hoitopaikoistaan on pyydetty Syöpärekisteristä sekä THL:n hoitoilmoitusrekisteristä. Tätä tutkimusta varten poimittiin syöpädiagnoosin saaneet NF1-henkilöiden äidit, joilla ei ollut tiedossa olevaa NF1-diagnoosia. Heidän sairaskertomuksensa pyydettiin heitä hoitaneista yliopisto- ja keskussairaaloista. Poikkeuksen muodosti HUS-piiri, jonka alueella hoidetuista henkilöistä pyydettiin paperit vain niistä, joiden syöpädiagnoosi oli asetettu vuonna 2000 tai sen jälkeen, koska HUS-piirillä ei ole keskitettyä potilastietoarkistoa ja koska sähköinen potilastietojärjestelmä on piirissä otettu käyttöön vasta 2000-luvun ensimmäisen vuosikymmenen puolivälissä. Tietoa tarkasta hoitopaikasta piirin alueella ei useinkaan ollut.

Tutkittavien sairaskertomuksista kerättiin tietoja systemaattisesti Microsoft Excel -ohjelmassa ylläpidettyyn taulukkoon. Kerättyihin tietoihin kuuluivat muun muassa NF1:n diagnosikriteerien täyttyminen sekä muut NF1:een usein liitetyt löydökset (TAULUKKO 2). Henkilöt, joilla oli sairaskertomusten perusteella NF1 tai NF1:een viittaavia oireita, suljettiin tutkimuksesta pois. Tutkittavat, joiden sairaskertomuksia ei ollut saatavilla, otettiin analyysiin mukaan, koska heidän pois-sulkemisensa olisi johtanut NF1-henkilöiden äitien syöpätapausten määrän aliarviointiin. Kaikkien NF1-lasten äitien sairaskertomuksiin perehtyminen ei ollut mahdollista, joten sairaskertomus-



ten hankkiminen rajattiin syöpään sairastuneisiin NF1-henkilöiden äiteihin. NF1:een liittyvän suurentuneen syöpäriskin takia näillä äideillä diagnosoimaton NF1 on kaikkein todennäköisin. Sulkeamalla pois NF1-diagnoosit vain syöpään sairastuneiden joukosta analyysistä tulee konservatiivinen lisääntyneen syöpäriskin toteamisen kannalta, eli saatavat arviot syöpäilmaantuvuudesta ovat oletettavasti liian pieniä.

NF1-lapsen synnyttäneille äideille laskettiin seuranta-aika henkilövuosina. Seuranta alkoi ensimmäisen NF1-diagnoosin saaneen lapsen syntymästä ja päättyi joko tutkittavan kuollessa, muuttaessa pois Suomesta tai 31.12.2014, mikä näistä tapahtuikaan ensimmäisenä. Sairauskertomuksesta löytynyttä ICD-9- tai ICD-10-järjestelmän mukaista syöpädiagnoosia verrattiin Syöpärekisteristä saatuun tietoon, eikä ristiriitoja todettu. Ihon tyvisolusyöpiä, naisen sukuelinten syövän esiasteita tai rintasyövän esiasteita ei otettu mukaan analyysiin, koska ne eivät ole mukana Syöpärekisterin tilastoissa. Käyttämällä Syöpärekisteristä saatuja suomalaisten naisten viisivuotiskäryhmittäin eriteltyjä syövän ilmaantuvuuslukuja vuosille 2012–2016 (Suomen Syöpärekisterin tautitilastot, <https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautitilastot>) laskettiin aineistossa odotettavissa olevien syöpäsairauksien lukumäärä kertomalla henkilövuodet tietyssä ikäryhmässä vastaavalla väestön ilmaantuvuusluvulla. Kun ikäryhmäkohtainen todettujen syöpätapausten määrä jaettiin odotettujen tapausten määrällä, saatiin iän ja sukupuolen suhteen vakioitu taudin riskiä kuvaava standardoitu ilmaantuvuusluku (standardized incidence ratio, SIR). SIR-lukujen 95 %:n luottamusvälit laskettiin R-ohjelmalla sillä oletuksella, että todettujen tapausten lukumäärä noudatti Poissonin jakaumaa. Tutkielman kuvat piirrettiin Microsoft PowerPoint - ja Microsoft Excel -ohjelmilla.

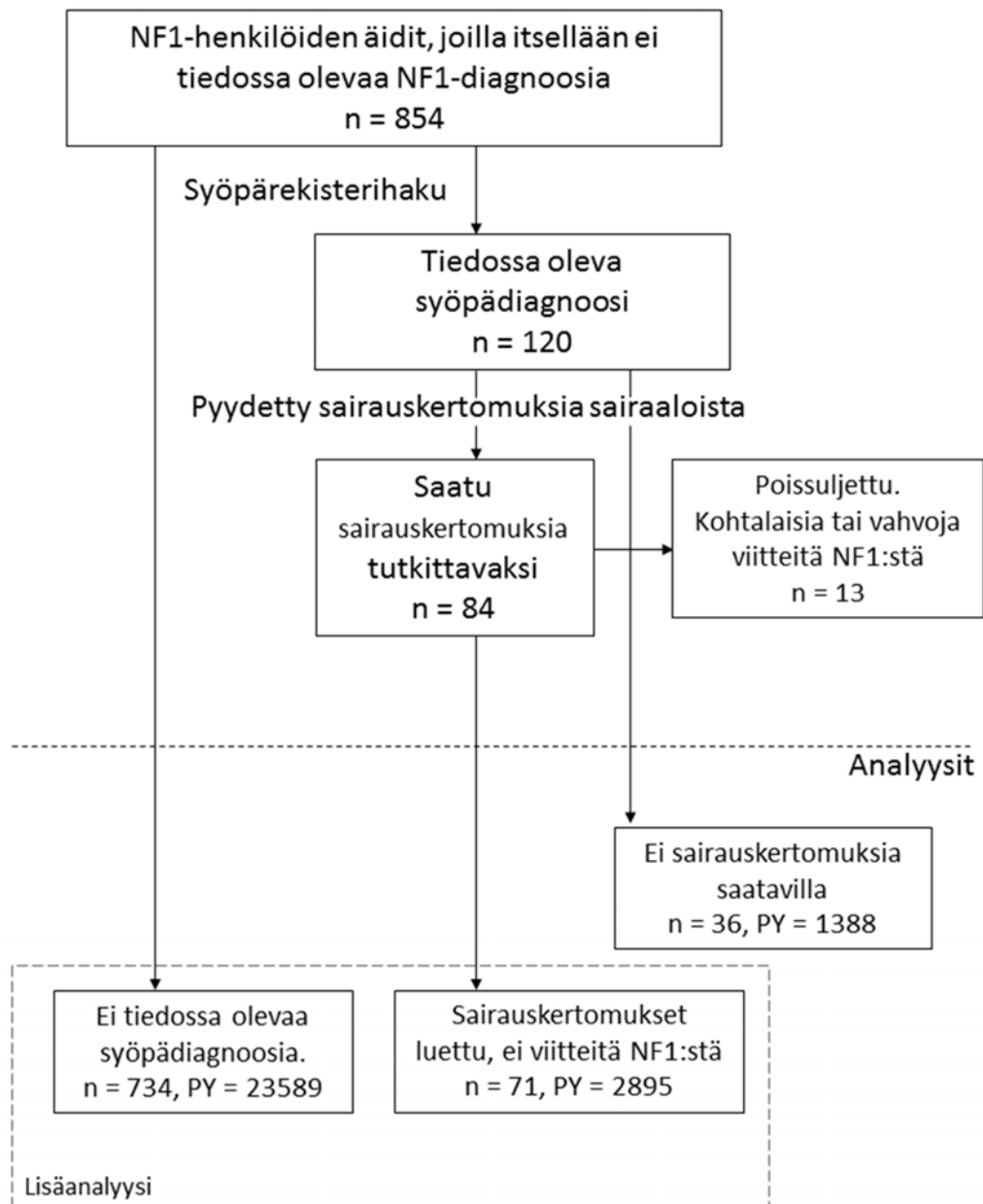
*Tauluko 2. Henkilöiden kertomuksista etsityt asiat.*

Ihon maitokahviläiskät	Ihon kyhmyt
Ihon neurofibroomat	Muut hyvänlaatuiset ihokasvaimet
Pleksiforminen neurofibrooma	Muut aivokasvaimet
Taivealueiden kesakot	Aivojen valkean alueen MRI-signaalimuutos
Näköhermon gliooma	Mainittu oma tai sukulaisen NF1-diagnoosi
Lischin nodulukset	Osteoporoosi
Sfenoidaaliluun kehityshäiriö	Syöpäkasvaimet
Pseudoartroosi	Lyhytkasvuisuus
Skolioosi	Neuropsykiatriset häiriöt
Muut luumuutokset tai epämuodostumat	Oppimisvaikeudet

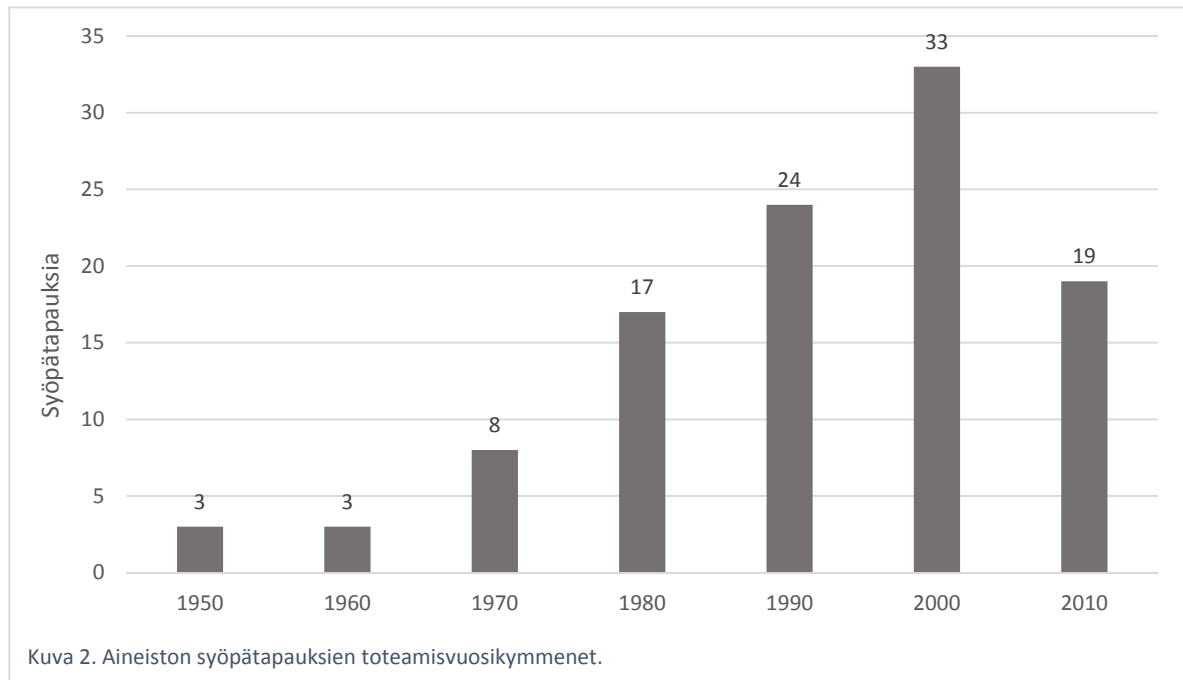
### 3 TULOKSET

NF1:tä sairastavien henkilöiden äitejä, joiden itsensä ei tiedetty sairastavan NF1:tä, tunnistettiin 854 henkilöä. Ainakin yhden syöpädiagnoosin oli seuranta-aikana 31.12.2014 mennessä saanut 120 henkilöä, joista sairauskertomuksia saatiin käyttöön 84 henkilön kohdalla (KUVA 1). Kertomukset käytiin läpi etsien NF1:een viittaavia tekijöitä, kuten mainintoja diagnoosikriteerien mukaisista ihomuutoksista (TAULUKKO 2). Vahvoja viitteitä tai maininta NF1-diagnoosista löytyi 11 henkilön tiedoista, ja kahden henkilön kohdalla heräsi ainakin kohtalainen epäily NF1:stä. Nämä 13 henkilöä suljettiin pois jatkoanalyyseistä. Jäljelle jääneistä 71 sairauskertomuksesta voitiin NF1 riittävässä määrin poissulkea. Kertomustekstejä ei saatu käyttöön 36 henkilöstä. Näistä varsin monen kohdalla asiakirjat oli hävitetty määräajan kuluttua henkilön kuolemasta. Vastausta asiakirjapyyntöön ei tutkimuksen aikana saatu Keski-Suomen, Kymenlaakson, Päijät-Hämeen ja Satakunnan keskussairaaloista. Analyyseihin jäi siis yhteensä 107 syöpään sairastunutta NF1-henkilön äitiä, joista kaikkien sairauskertomusta ei saatu käyttöön, sekä 734 henkilöä, joilla ei 31.12.2014 mennessä ollut todettu syöpää.

Kaikkien äitien iän keskiarvo NF1:tä sairastavan lapsen syntyessä oli 29,9 vuotta (keskihajonta [kh] 5,8), eikä syöpäsairaiden tai sairauskertomusten saatavuuden suhteen erilaisten ryhmien välillä ollut merkitsevää eroa (TAULUKKO 3). Ikä ensimmäisen syöpädiagnoosin hetkellä oli keskimäärin 62,3 vuotta (kh 15,5). Henkilöt, joiden sairauskertomusta ei saatu käyttöön, olivat hieman nuorempia syöpädiagnoosin saadessaan kuin ne, joiden sairauskertomus saatiin (60,0 ja 63,5 vuotta vastaavasti). Ensimmäisen syöpäsairauden toteamisvuoden mediaani oli kaikkia tarkasteltaessa 1999 (KUVA 2). Mediaani oli 2005 niillä, joiden sairauskertomus saatiin käyttöön, ja 1987 niillä, joiden sairauskertomusta ei saatu. Jälkimmäisen ryhmän syöpätapaukset painottuivat vahvasti 1980- ja 1990-luvuille. Tämä sopii yhteen sen kanssa, että ennen 2000-lukua syöpään sairastuneet olivat todennäköisemmin jo kuolleet ja heidän sairauskertomuksensa tuhottu. Seuranta-ajan pituus synnytyksestä ensimmäiseen syöpädiagnoosiin oli kaikilla keskimäärin 32,4 vuotta (kh 15,5). Tässäkin varhaisempi syöpään sairastuminen näkyi lyhyempänä aikana synnytyksestä syöpädiagnoosiin niillä, joiden kertomuksia ei saatu käyttöön (30,0 vs. 33,6 vuotta). Yhteensä tutkimuksen henkilöitä seurattiin 27 872 henkilövuoden ajan, joista syöpään sairastumattomien osuus oli 23 589 henkilövuotta.

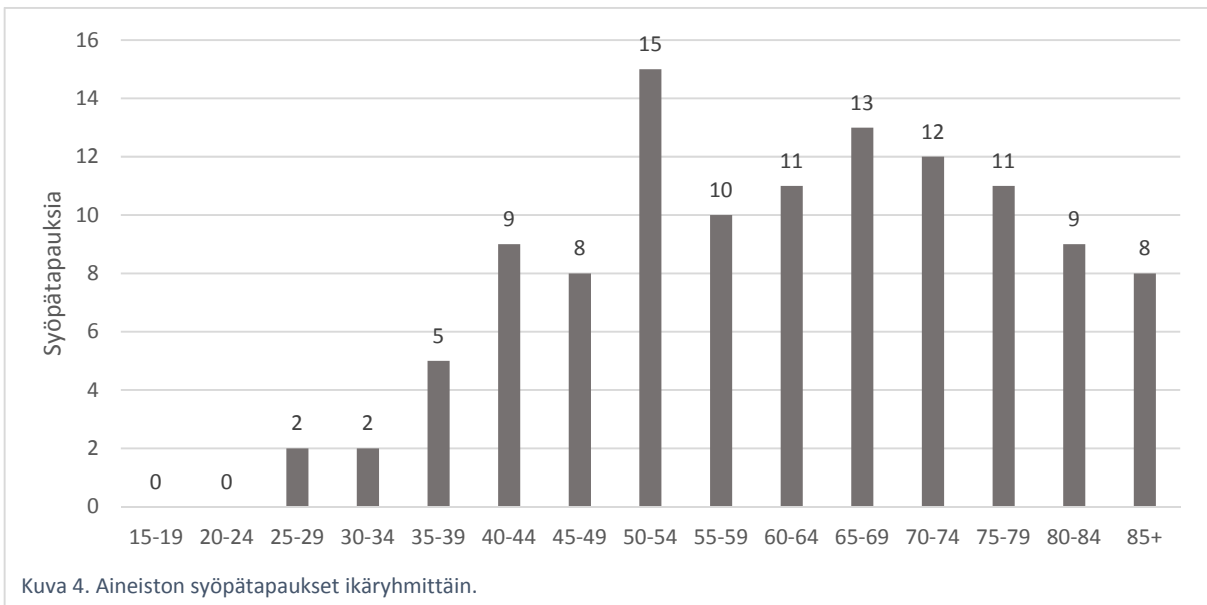
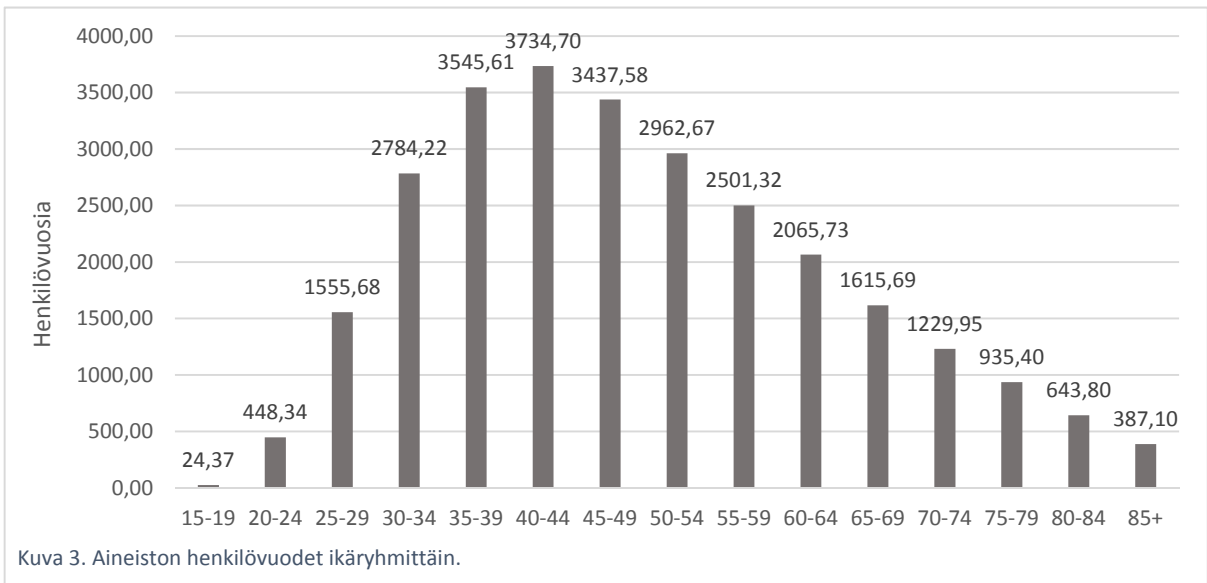


Kuva 1. Aineiston hankkiminen ja poissulku. PY = henkilövuosia.



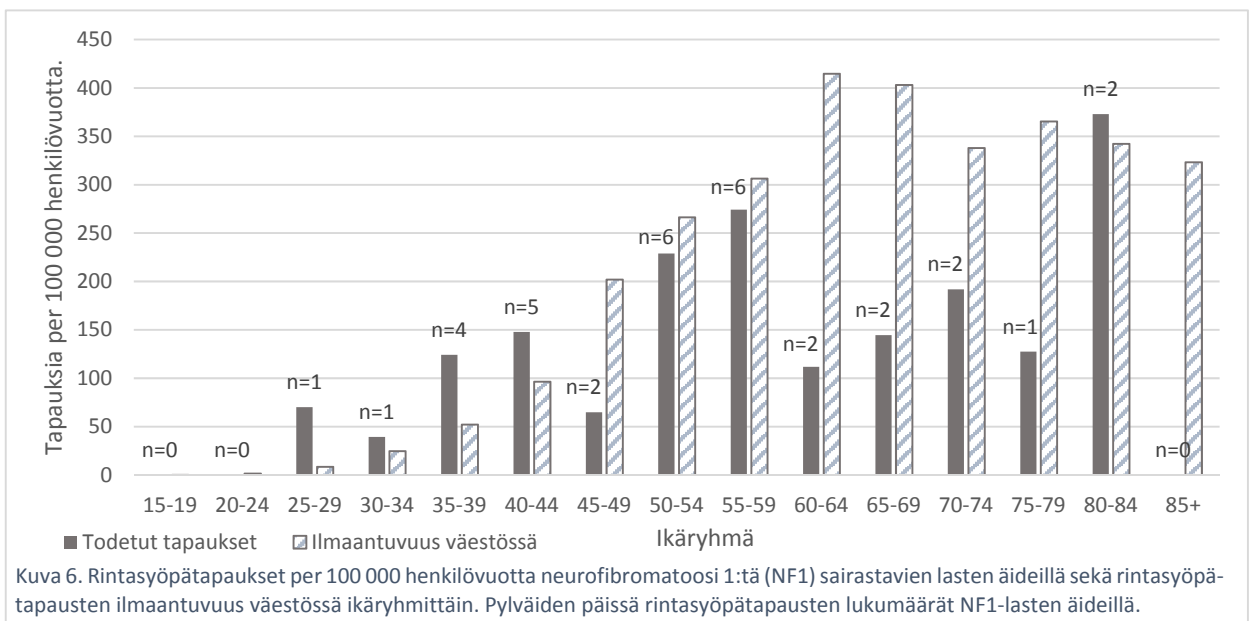
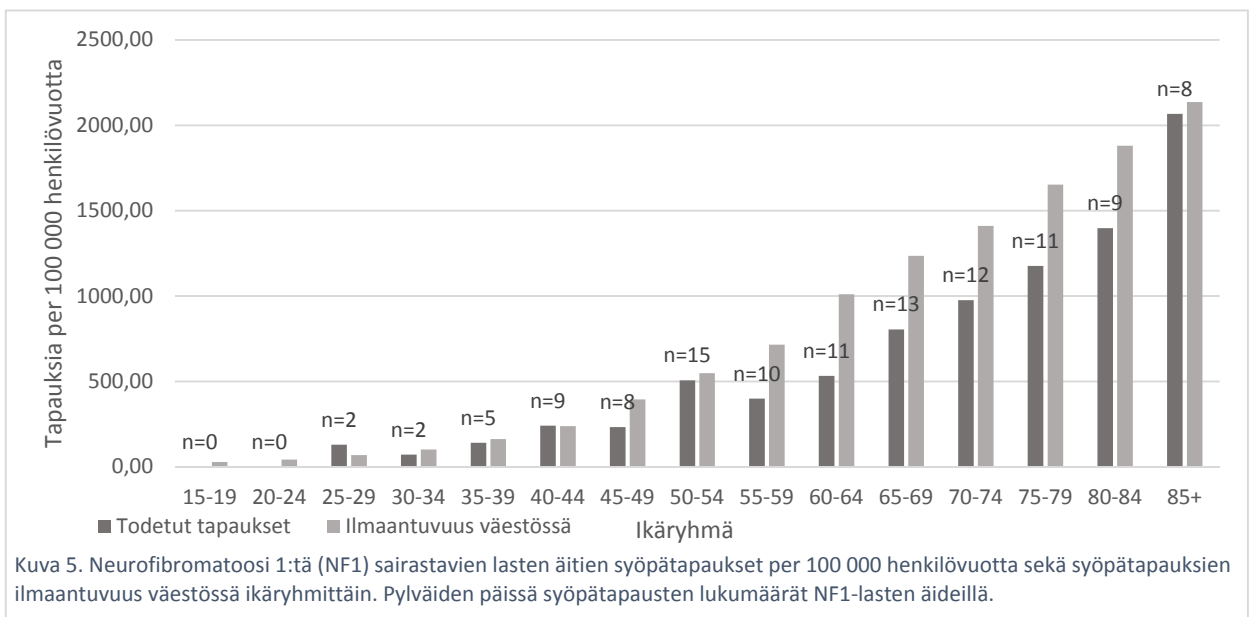
Taulukko 3. Perustiedot neurofibromatoosi 1:tä sairastavan lapsen synnyttäneiden naisten seurannasta. Esitetyt arvot ovat keskiarvo (keskihajonta).

	Ei syöpää, n = 734	Syöpä, NF1 poissuljettu n = 71	Syöpä, ei sairau- skertomusta, n = 36	Kaikki syöpä- sairaat, n = 107	Kaikki NF1-las- ten äidit, n = 841
Ikä lapsen syntyessä	29,9 (5,8)	29,9 (6,0)	30,0 (5,7)	30,0 (5,9)	29,9 (5,8)
Ikä syövän toteamis- hetkellä	-	63,5 (15,9)	60,0 (14,5)	62,3 (15,5)	-
Syövän toteamisvuosi, mediaani	-	2005	1987	1999	-
Seuranta-aika synny- tyksestä syöpädiag- noosiin	-	33,6 (16,7)	30,0 (12,6)	32,4 (15,5)	-
Seuranta-aika, henki- lövuosia	23589	2895	1388	4283	27872



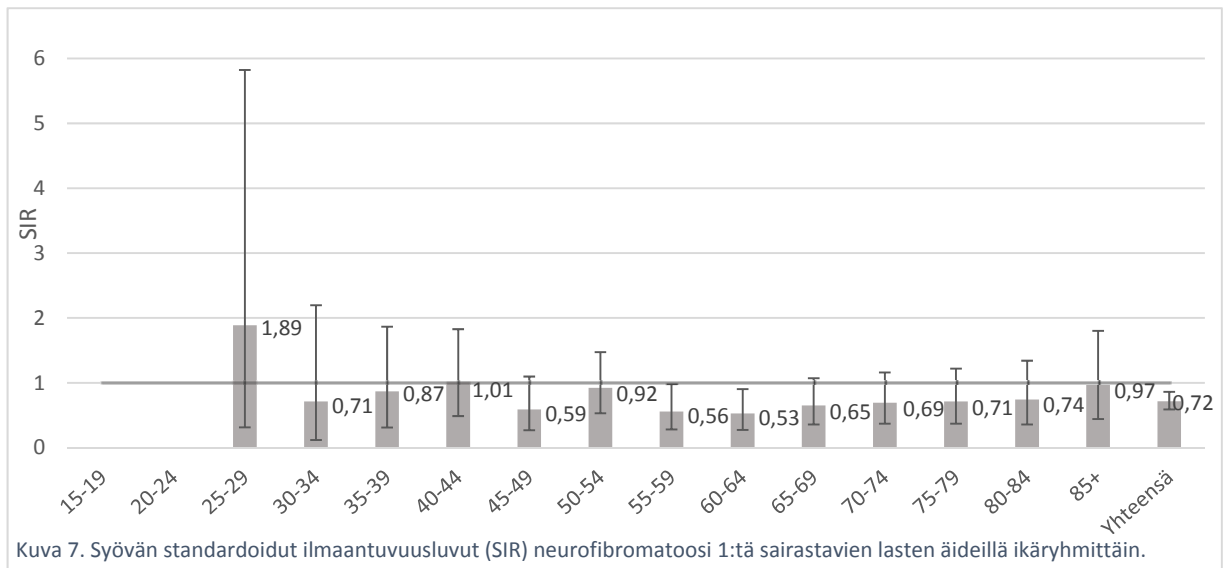
Seuranta-aika alkoi NF1:tä sairastavan lapsen syntymästä. Henkilövuosia oli kaikissa viiden vuoden välein erotelluissa ikäryhmissä 15–19-vuotiaiden ryhmästä alkaen, painottuen 30. ja 60. ikävuosien välille (KUVA 3). Syöpiä todettiin yhteensä 115 kappaletta 107 henkilöllä. Kahdeksalla äidillä todettiin kaksi erillistä syöpäkasvainta. Syöpätapaukset painottuivat 50. ikävuoden jälkeisiin ikäryhmiin ja eniten niitä oli ikäryhmässä 50–54 (KUVA 4).

Kussakin ikäryhmässä ilmenneitä syöpätapauksia verrattiin Suomen syöpärekisterin vastaaviin ikäryhmäkohtaisiin syövän ilmaantuvuuslukuihin vuosilta 2012–2016. Syöpäkasvainten ilmaantuvuus oli NF1-henkilöiden äideillä 413 tapausta 100 000 henkilövuotta kohden. Vastaavasti suomalaisnaisten syövän ilmaantuvuus vuonna 2016 oli 543 tapausta 100 000 henkilövuotta kohden, ikävakiotuna suhteessa Suomen vuoden 2014 väestöön (Suomen Syöpärekisterin tautitilastot, <https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautitilastot>). Tuloksissa on todettavissa selvästi pienempi syövän ilmaantuvuus noin 55. ikävuoden jälkeisissä ikäryhmissä, ja tämä vaikutus jatkuu 85. ikävuoden jälkeiseen ikäryhmään saakka (KUVA 5). Tarkasteltaessa pelkästään yleisintä syöpätyyppiä,

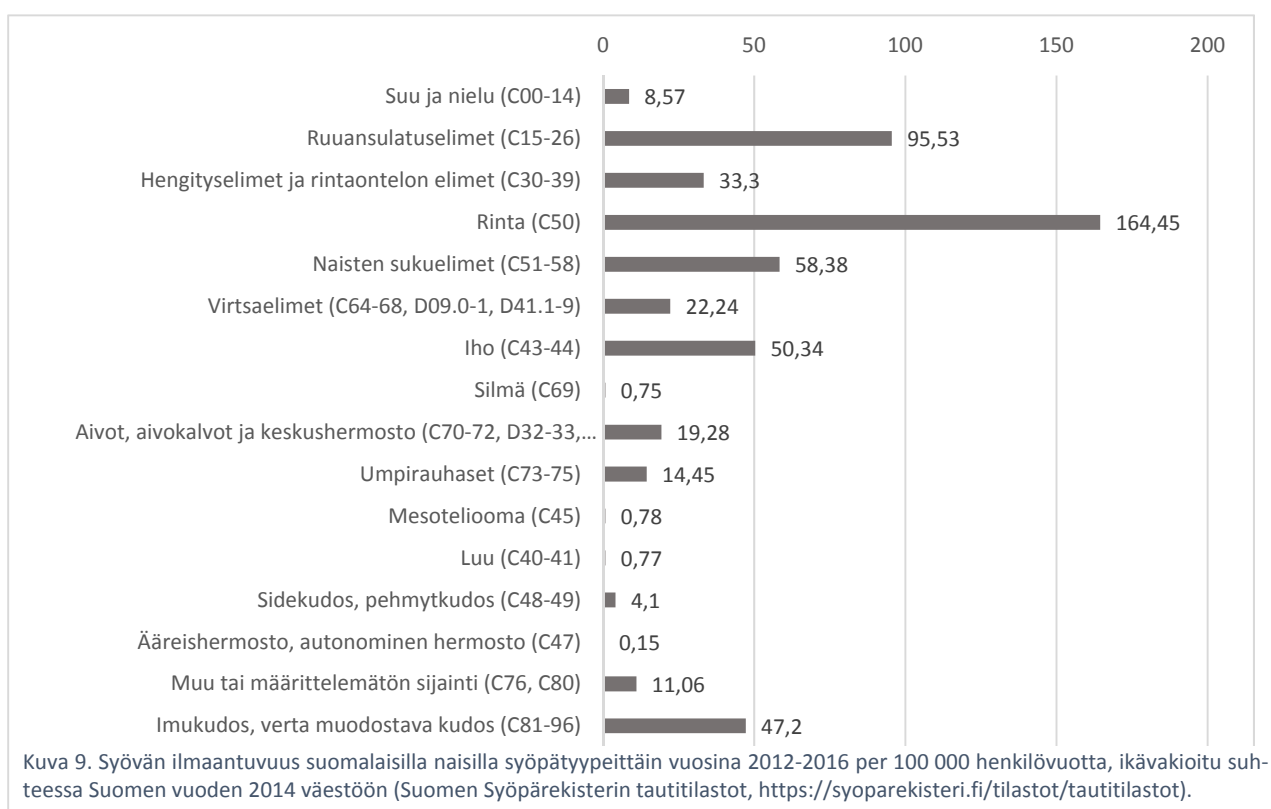
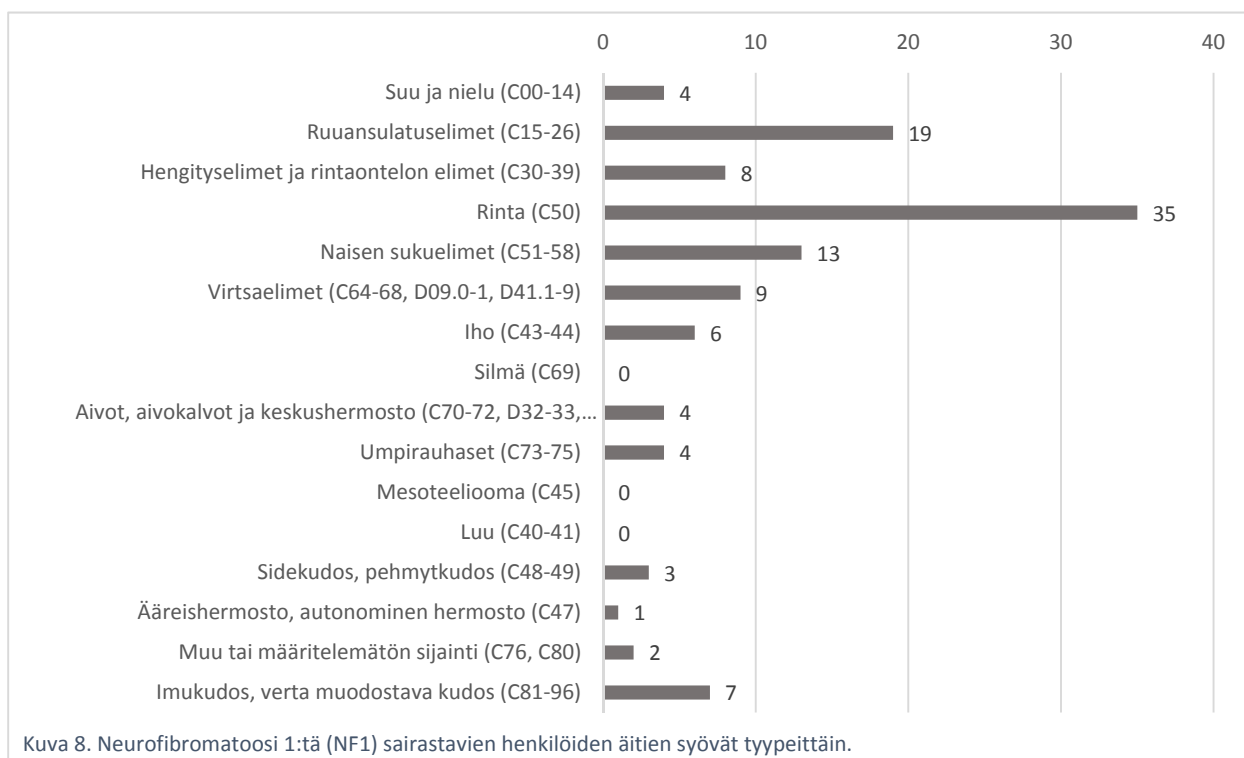


rintasyöpää, voidaan todeta vastaavan kaltainen pienentynyt syöpäilmaantuvuus ikäryhmästä 60–64 alkaen (KUVA 6).

Ikäryhmäkohtaisia ilmaantuvuuslukuja käyttäen laskettiin tutkimusaineistolle odotettujen syöpätapausten lukumäärä, joka oli 160,46. Kun todettujen syöpätapausten määrä 115 jaettiin tällä luvulla, saatiin sukupuolen ja iän suhteen vakioitu SIR-luku, joka oli koko aineistolle 0,72 (95 %:n luottamusväli [lv] 0,59–0,86). Lisäksi laskettiin SIR-luvut sekä luottamusvälit ikäryhmittäin (KUVA 7). Pelkän rintasyövän osalta SIR oli 0,71 (95 %:n lv 0,50–0,98). SIR-luku laskettiin myös käyttäen ainoastaan henkilöitä, joiden sairauskertomukset oli saatu käyttöön, ja muut aineiston syöpäsairaat poissuljettiin. Tässä analyysissä SIR oli odotetusti vielä pienempi, 0,49 (95 %:n lv 0,39–0,61).



Aineistossa todettiin syöpiä lähes kaikista syöpärekisterin käyttämistä pääluokista (KUVA 8). Analyysissä ei otettu huomioon ihon tyvisolusyöpiä eli basaliomia, naisen sukuelinten syövän esiasteita tai rintasyövän esiasteita (karsinooma in situ). Myöskään syöpärekisteritilastoissa näitä ei tavallisesti huomioida. Eniten oli rintasyöpiä, ja niiden jälkeen yleisimpiä olivat ruuansulatuselinten ja naisen sukuelinten kasvaimet. Syöpätyyppien jakauma oli varsin yhteneväinen suomalais-ten naisten yleisimpien syöpien jakauman kanssa (KUVA 9). Keskushermoston kasvain todettiin neljällä henkilöllä, ja näistä kaikki olivat kallon sisäisiä kasvaimia. Kolme kasvaimista oli hyvänlaatuisia ja yksi oli pahanlaatuinen. Yhdellä henkilöllä todettiin pahanlaatuinen hermotuppikasvain (MPNST).



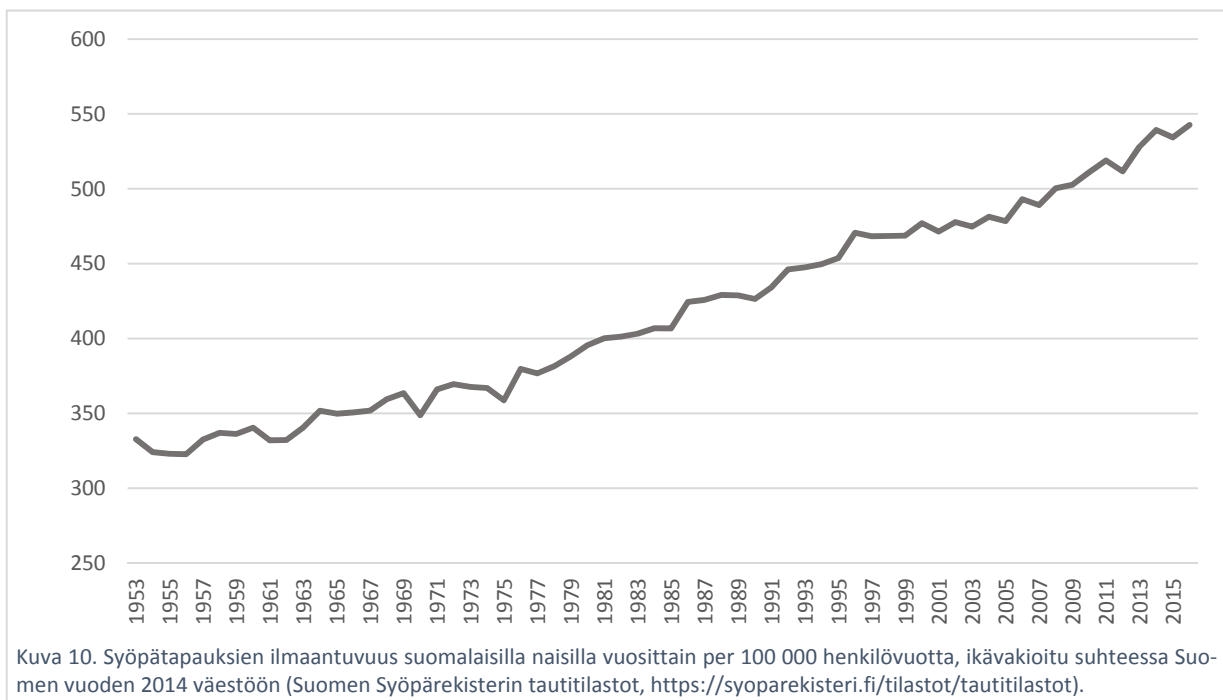


## 5 POHDINTA

Neurofibromatoosi 1:tä sairastavien henkilöiden elinikäinen syöpäriski on suurempi kuin väestössä yleisesti. Taudissa viallinen *NF1*-geeni on tuumorisuppressorigeeni, jonka mutaatioita todetaan syöpäkasvaimissa myös henkilöillä, joilla ei ole *NF1*:tä. Tässä tutkimuksessa haluttiin selvittää, voiko *NF1*:tä sairastavan lapsen synnyttäminen kasvattaa terveen äidin syöpäriskiä myöhemmällä iällä. Äidin ja sikiön elimistöt ovat raskauden aikana tiiviissä vuorovaikutuksessa keskenään, ja sikiöstä peräisin olevia kantasoluja voidaan todeta äidin elimistössä vielä vuosikymmenien kuluessa raskaudesta. On siis mahdollista, että viallista *NF1*-geeniä kantavat solut voisivat osallistua syöpäkasvaimen syntyyn äidin elimistössä. Hypoteesia ei ilmeisesti aikaisemmin ole tutkittu *NF1*:ssä.

Tutkimuksessa todettiin *NF1*:tä sairastavan lapsen synnyttäneiden äitien syöpäriskin olevan myöhemmin matalampi kuin väestön samanikäisillä naisilla. Syövän standardoitu ilmaantuvuusuhde SIR oli tutkittavilla 0,72 (95 %:n luottamusväli 0,59–0,86), joten suojeleva vaikutus oli merkitsevä ja kliinisesti merkittävä. Erityisesti syöpäriski oli pienempi noin 30–40 vuoden kuluttua synnytyksestä. Väestötasolla tiedetään, että lapsen synnyttäminen laskee rintasyöpäriskiä myöhemmällä iällä, muutaman vuoden kestävän synnytyksen jälkeisen kohonneen riskin vaiheen jälkeen (Lambe ym. 1994; Albrektsen ym. 1995). Nicholsin ja kumppaneiden tuoreessa tutkimuksessa rintasyöpäriski oli synnyttäneillä pienimmillään 0,77-kertainen 34 vuoden kuluttua lapsen syntymästä (Nichols ym. 2019). Tulokset ovat linjassa tämän tutkimuksen tuloksien kanssa. *NF1*-lapsen synnyttäneiden naisten alentuneessa syöpäilmaantuvuudessa voi siis olla kyse raskauden ja synnytyksen syövältä suojaavasta vaikutuksesta, jolloin ilmiö ei liittyne lapsen *NF1*-tautiin.

Tutkimuksen yksi ilmeinen virhelähde ovat vertailussa käytetyt väestön syöpien ilmaantuvuusluvut, jotka perustuvat vuosien 2012–2016 tilanteeseen. Varhaisempia viisivuotisikäryhmittäin eriteltyjä ilmaantuvuuslukuja ei ollut Syöpärekisterin tilastoissa käytettävissä. Syöpäsairauksien ikävakioitu ilmaantuvuus on ollut Suomessa tasaisessa kasvussa viime vuosikymmenien ajan, eikä tässä tutkimuksessa käytetty analyysimalli siis anna oikeaa kuvaa syöpätautien riskistä varsinkaan 1980- ja 1990-luvuilla (KUVA 10). Vertailussa käytetyt luvut kuvasivat syöpäilmaantuvuutta koko väestössä, eikä synnyttäneisyyttä väestössä ollut mahdollista ottaa huomioon.



Alun perin tarkoituksena oli tehdä analyyseistä kaksi versiota, joista toisessa olisi käytetty syöpäsairaiden ryhmästä ainoastaan niitä henkilöitä, joiden sairauskertomukset saatiin käyttöön ja joilta voitiin näin poissulkea NF1. Toiseen analyysiin oli tarkoitus lisäksi ottaa mukaan henkilöt, joiden sairauskertomuksia ei saatu käyttöön. Myös aineisto oli tarkoitus kuvailla samankaltaisesti ikään kuin kahteen kertaan. Kertomuksiin tutustumisen tarkoituksena oli vähentää väestöä korkeamman syöpäriskin omaavien diagnosoimattomien NF1:tä sairastavien henkilöiden aiheuttamaa virhettä aineistossa, eikä sinänsä uusien NF1-tapauksien löytäminen.

Lopulta toteutettiin ainoastaan analyysit, joissa mukana olivat kaikki syöpäsairaat. Sulkemalla pois kaikki, joiden sairauskertomuksia ei ollut käytettävissä, olisi suljettu pois virheellisen paljon syöpätapauksia ja syöpäsairauksien esiintymisluvut olisivat olleet keinotekoisesti matalia. Näiden analyysien raportointi ei olisi tuonut lisäarvoa tutkimukseen. Kaikkien syöpien osalta laskettu SIR-luku, jossa olivat mukana ainoastaan ne, joiden sairauskertomukset saatiin käyttöön, olikin 0,49 (95 %:n luottamusväli 0,39–0,61). Alkuperäisestä 120 syöpäsairaasta äidistä 84:n (70 %) sairauskertomus saatiin luettavaksi, ja heistä poissuljettiin 13 (15 %) henkilöä NF1:n vuoksi. On siis odotettavissa, että niistä 36:sta, joiden sairauskertomukseen ei voitu perehtyä, noin viiden kohdalla löytyisi riittävästi viitteitä NF1:stä poissulkemista varten. Tällä olisi aineiston ilmaantuvuuslukuja laskeva vaikutus.

Tulosten perusteella vaikuttaa siis siltä, että NF1:tä sairastavan lapsen synnyttäminen ei nosta äidin syöpäriskiä, mikäli hänellä itsellään ei ole NF1:tä. Hypoteesi ei siis saanut vahvistusta. Aineistossa todettiin yksi pahanlaatuinen hermotuppikasvain (MPNST), jonka ilmaantuvuus on merkittävästi suurempi NF1:tä sairastavilla henkilöillä kuin väestössä yleisesti. Mikäli esimerkiksi mikrokimeeriset *NF1*-geenin mutaatiota kantavat solut nostaisivat äidin syöpäriskiä, voisi MPNST:n kaltaisten NF1-spesifisten syöpien ilmaantuvuus olla tutkittavilla suurempi. Ainoa aineistoon sisällynyt MPNST-kasvain todettiin kuitenkin henkilöllä, jonka sairauskertomusta ei saatu tutkittavaksi. Tästä syystä hänen kohdallaan NF1-diagnoosia ei voida poissulkea, eikä löydös tue tutkimuksen hypoteesia. Keskushermoston kasvainten ilmaantuvuusluvut olivat linjassa muiden syöpien kanssa, eikä niitä esiintynyt odotettua enempää.

Olisi jatkossa mielenkiintoista tutkia, voidaanko äidin elimistöstä myöhemmin löytää fetaalisia soluja, joissa on samankaltainen *NF1*-geenin mutaatio kuin tämän lapsella. Mutaatio on tavallisesti, mosaiikkisia taudinkuvia lukuun ottamatta, kaikissa kehon soluissa. Aikaisemmissa tutkimuksissa kuvatus kaltaiset äidin elimistössä tavatut fetaalista alkuperää olevat solut kantaisivat NF1-lasten äideillä siis myös *NF1*-mutaatiota. Asian selvittäminen vaatisi tutkimusasetelman, jossa sekä äitiä että lasta tutkittaisiin geeniteknologisin menetelmin. Jatkossa myös NF1-potilaiden äitien syöpäkasvainten geneettinen analyysi voi tuoda lisätietoa asiaan.

## LÄHTEET

Adams, K. M., Nelson, J. L. Microchimerism: An Investigative Frontier in Autoimmunity and Transplantation. *JAMA* 2004; 291: 1127-1131, doi: 10.1001/jama.291.9.1127.

Albrektsen, G., Heuch, I., Kvale, G. The Short-Term and Long-Term Effect of a Pregnancy on Breast-Cancer Risk - a Prospective-Study of 802,457 Parous Norwegian Women. *Br J Cancer* 1995; 72: 480-484, doi: 10.1038/bjc.1995.359.

Barha, C. K., Galea, L. A. M. The maternal 'baby brain' revisited. *Nat Neurosci* 2017; 20: 134-135, doi: 10.1038/nn.4473.

Bianchi, D. W., Zickwolf, G. K., Weil, G. J. ym. Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years postpartum. *PNAS* 1996; 93: 705-708, doi: 10.1073/pnas.93.2.705.

Bonney, E. A. Immune Regulation in Pregnancy: A Matter of Perspective? *Obstet Gynecol Clin N Am* 2016; 43: 679, doi: 10.1016/j.ogc.2016.07.004.

Borchers, A. T., Naguwa, S. M., Keen, C. L., Gershwin, M. E. The implications of autoimmunity and pregnancy. *J Autoimmun* 2009; 34: J299, doi: 10.1016/j.jaut.2009.11.015.

Brannan, C. I., Perkins, A. S., Vogel, K. S. ym. Targeted Disruption of the Neurofibromatosis Type-1 Gene Leads to Developmental Abnormalities in Heart and various Neural Crest-Derived Tissues. *Genes Dev* 1994; 8: 1019-1029, doi: 10.1101/gad.8.9.1019.

Brems, H., Legius, E., Stewart, D. R. Molecular Basis of Glomus Tumours. *Kirjassa Anonymous Neurofibromatosis Type 1: Molecular and Cellular Biology. Springer, 2012. S. 367-379.*

Brett, M., Baxendale, S. Motherhood and memory: a review. *Psychoneuroendocrinology* 2001; 26: 339-362, doi: 10.1016/S0306-4530(01)00003-8.

Broestl, L., Rubin, J. B., Dahiya, S. Fetal microchimerism in human brain tumors. *Brain Pathol* 2018; 28: 484-494, doi: 10.1111/bpa.12557.

Cirello, V., Rizzo, R., Crippa, M. ym. Fetal cell microchimerism: a protective role in autoimmune thyroid diseases. *Eur J Endocrinol* 2015; 173: 111-118, doi: 10.1530/EJE-15-0028.

Confavreux, C., Hutchinson, M., Hours, M. M. ym. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998; 339: 285-291, doi: 10.1056/NEJM199807303390501.

Daston, M. M., Scrable, H., Nordlund, M. ym. The Protein Product of the Neurofibromatosis Type-1 Gene is Expressed at Highest Abundance in Neurons, Schwann-Cells, and Oligodendrocytes. *Neuron* 1992; 8: 415-428, doi: 10.1016/0896-6273(92)90270-N.

- DeBella, K., Szudek, J., Friedman, J. M. Use of the National Institutes of Health Criteria for Diagnosis of Neurofibromatosis 1 in Children. *Pediatrics* 2000; 105: 608-614, doi: 10.1542/peds.105.3.608.
- Dubernard, G., Aractingi, S., Oster, M. ym. Breast cancer stroma frequently recruits fetal derived cells during pregnancy. *Breast Cancer Res* 2008; 10:R14, doi: 10.1186/bcr1860.
- Elefteriou, F., Kolanczyk, M., Schindeler, A. ym. Skeletal Abnormalities in Neurofibromatosis Type 1: Approaches to Therapeutic Options. *Am J Med Genet* 2009; 149A: 2327-2338, doi: 10.1002/ajmg.a.33045.
- Evans, G., Baser, M. E., McGaughan, J. ym. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. *J Med Genet* 2002; 39: 311-314, doi: 10.1136/jmg.39.5.311.
- Evans, G., Huson, S., Legius, E. ym. Revision of Neurofibromatosis Diagnostic Criteria. Esitys konferenssissa Joint Global Neurofibromatosis Meeting, Pariisi, 6.11.2018.
- Evans, P. C., Lambert, N., Maloney, S. ym. Long-term fetal microchimerism in peripheral blood mononuclear cell subsets in healthy women and women with scleroderma. *Blood* 1999; 93: 2033-2037.
- Facca, T. A., Mastroianni-Kirsztajn, G., Pereira Sabino, A. R. ym. Pregnancy as an early stress test for cardiovascular and kidney disease diagnosis. *Pregnancy Hypertens* 2018; 12: 169-173, doi: 10.1016/j.preghy.2017.11.008.
- Friedman, J. M., Birch, P. H. Type 1 neurofibromatosis: A descriptive analysis of the disorder in 1,728 patients. *Am J Med Genet* 1997; 70: 138-143, doi: 10.1002/(SICI)1096-8628(19970516)70:23.0.CO;2-U.
- Friedman, J. M. Epidemiology of neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet* 1999; 89: 1-6.
- Gadi, V. K., Nelson, J. L. Fetal Microchimerism in Women with Breast Cancer. *Cancer Res* 2007; 67: 9035-9038, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-4209.
- Gao, J., Aksoy, B. A., Dogrusoz, U. ym. Integrative Analysis of Complex Cancer Genomics and Clinical Profiles Using the cBioPortal. *Sci Signal* 2013; 6: pl1, doi: 10.1126/scisignal.2004088.
- Gutmann, D. H., Aylsworth, A., Carey, J. C. ym. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *JAMA* 1997; 278: 51-57, doi: 10.1001/jama.278.1.51.
- Guttmann, D. H., Collins, F. S. Neurofibromatosis Type 1: Beyond Positional Cloning. *Arch Neurol* 1993; 50: 1185-1193, doi: 10.1001/archneur.1993.00540110065007.

Hall, J. M., Lingenfelter, P., Adams, S. L. ym. Detection of Maternal Cells in Human Umbilical-Cord Blood using Fluorescence In-Situ Hybridization. *Blood* 1995; 86: 2829-2832.

Hazes, J. M. W., Coulie, P. G., Geenen, V. ym. Rheumatoid arthritis and pregnancy: evolution of disease activity and pathophysiological considerations for drug use. *Rheumatology* 2011; 50: 1955-1968, doi: 10.1093/rheumatology/ker302.

Huson, S. M., Compston, D. A. S., Clark, P., Harper, P. S. A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in south east Wales. I Prevalence, fitness, mutation rate, and effect of parental transmission on severity. *J Med Genet* 1989; 26: 704-711, doi: 10.1136/jmg.26.11.704.

Johnson, K. L., Bianchi, D. W. Fetal cells in maternal tissue following pregnancy: what are the consequences? *Human Reprod Update* 2004; 10: 497-502, doi: 10.1093/humupd/dmh040.

Jouhilahti, E., Peltonen, S., Heape, A. M., Peltonen, J. The Pathoetiology of Neurofibromatosis 1. *Am J Pathol* 2011; 178: 1932-1939, doi: 10.1016/j.ajpath.2010.12.056.

Kallionpää, R. A., Uusitalo, E., Leppävirta, J. ym. Prevalence of neurofibromatosis type 1 in the Finnish population. *Genet Med* 2018; 20: 1082-1086, doi: 10.1038/gim.2017.215.

Kamper-Jørgensen, M., Biggar, R. J., Tjønneland, A. ym. Opposite effects of microchimerism on breast and colon cancer. *Eur J Cancer* 2012; 48: 2227-2235, doi: 10.1016/j.ejca.2012.02.006.

Kamper-Jørgensen, M., Hjalgrim, H., Andersen, A. N. ym. Male microchimerism and survival among women. *Int J Epidemiol* 2014; 43: 168-173, doi: 10.1093/ije/dyt230.

Katz, T. A. Potential Mechanisms underlying the Protective effect of Pregnancy against Breast Cancer: A Focus on the IGF Pathway. *Front Oncol* 2016; 6: UNSP 228, doi: 10.3389/fonc.2016.00228.

Khashan, A. S., Kenny, L. C., Laursen, T. M. ym. Pregnancy and the Risk of Autoimmune Disease. *PLoS ONE* 2011; 6: e19658, doi: 10.1371/journal.pone.0019658.

Kitchen, P. R. B., Mclennan, R. Breast-Cancer and Pregnancy. *Med J Aust* 1987; 147: 337-339.

Kluwe, L., Siebert, R., Gesk, S. ym. Screening 500 unselected neurofibromatosis 1 patients for deletions of the NF1 gene. *Hum Mutat* 2004; 23: 111-116, doi: 10.1002/humu.10299.

Koczkowska, M., Chen, Z., Chen, Y. ym. Genotype-Phenotype Correlation in NF1: Evidence for a More Severe Phenotype Associated with Missense Mutations Affecting NF1 Codons 844–848. *Am J Hum Genet* 2018; 102: 69-87, doi: 10.1016/j.ajhg.2017.12.001.

La Vecchia, C., Negri, E., Franceschi, S., Parazzini, F. Long-term impact of reproductive factors on cancer risk. *Int J Cancer* 1993; 53: 215-219, doi: 10.1002/ijc.2910530207.

Lambe, M., Hsieh, C. C., Trichopoulos, D. ym. Transient Increase in the Risk of Breast-Cancer After Giving Birth. *N Engl J Med* 1994; 331: 5-9, doi: 10.1056/NEJM199407073310102.

Leppävirta, J. Epidemiology of Neurofibromatosis Type 1 in Finland: Incidence, Mortality, Pregnancies and Congenital Malformations. *Annales Universitatis Turkuensis, Medica-Odontologica*, Turku, 2018.

Listernick, R., Charrow, J., Greenwald, M., Mets, M. Natural history of optic pathway tumors in children with neurofibromatosis type 1: A longitudinal study. *J Pediatr* 1994; 125: 63-66, doi: 10.1016/S0022-3476(94)70122-9.

Lo, Y., Lo, E., Watson, N. ym. Two-way cell traffic between mother and fetus: biologic and clinical implication. *Blood* 1996; 88: 4390-4395.

Loubiere, L. S., Lambert, N. C., Flinn, L. J. ym. Maternal microchimerism in healthy adults in lymphocytes, monocyte/macrophages and NK cells. *Lab Invest* 2006; 86: 1185-1192, doi: 10.1038/labinvest.3700471.

Lowry, P., Woods, R. The placenta controls the physiology of pregnancy by increasing the half-life in blood and receptor activity of its secreted peptide hormones. *J Mol Endocrinol* 2018; 60: R30, doi: 10.1530/JME-17-0275.

Maloney, S., Smith, A., Furst, D. E. ym. Microchimerism of maternal origin persists into adult life. *J Clin Invest* 1999; 104: 41-47, doi: 10.1172/JCI6611.

Nguyen, R., Kluwe, L., Fuensterer, C. ym. Plexiform Neurofibromas in Children with Neurofibromatosis Type 1: Frequency and Associated Clinical Deficits. *J Pediatr* 2011; 159: 655.e2, doi: 10.1016/j.jpeds.2011.04.008.

Nichols, H. B., Schoemaker, M. J., Cai, J. ym. Breast Cancer Risk After Recent Childbirth. *Ann Intern Med* 2019; 170: 22, doi: 10.7326/M18-1323.

O'Donoghue, K., Chan, J., de la Fuente, J. ym. Microchimerism in female bone marrow and bone decades after fetal mesenchymal stem-cell trafficking in pregnancy. *Lancet* 2004; 364: 179-182, doi: 10.1016/S0140-6736(04)16631-2 [doi].

Peltonen, J., Jaakkola, S., Lebwohl, M. ym. Cellular-Differentiation and Expression of Matrix Genes in Type-1 Neurofibromatosis. *Lab Invest* 1988; 59: 760-771.

Peltonen, S., Kallionpää, R. A., Rantanen, M. ym. Pediatric malignancies in neurofibromatosis type 1: A population-based cohort study. *Int J Cancer* 2019;; doi: 10.1002/ijc.32187.

Peltonen, S., Pöyhönen, M. Clinical diagnosis and atypical forms of NF1. Kirjassa Upadhyaya, M. and Cooper, D. toim. *Neurofibromatosis Type 1: Molecular and Cellular Biology*. Springer, 2012. S. 17-30.

Peltonen, S., Pöyhönen, M., Koillinen, H. ym. Miten tunnistan neurofibromatoosin? *Duodecim* 2014; 130: 619-625.

Putnam, K., Robertson-Blackmore, E., Sharkey, K. ym. Heterogeneity of postpartum depression: a latent class analysis. *Lancet Psychiatry* 2015; 2: 59-67, doi: 10.1016/S2215-0366(14)00055-8.

Richter, T., Nestler-Parr, S., Hughes, D. A. ym. Rare Disease Terminology and Definitions—A Systematic Global Review: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group. *Value Health* 2015; 18: 906-914, doi: 10.1016/j.jval.2015.05.008.

Rigoni-Stern, D. A. Fatti statistici relativi alle malattie cancerose che servirono di base alle poche cose dette dal Dott. Rigoni-Stern il 23 settembre alla sottosezione di chirurgia al IV Congresso degli Scienziati Italiani, ". *Giornale per servire ai progressi della patologia e della terapeutica* 1842; 2: 499-517.

Rosenfeld, A., Listernick, R., Charrow, J., Goldman, S. Neurofibromatosis type 1 and high-grade tumors of the central nervous system. *Child Nerv Syst* 2010; 26: 663-667, doi: 10.1007/s00381-009-1024-2.

Saunders, C. M., Baum, M. Breast-Cancer and Pregnancy - a Review. *J R Soc Med* 1993; 86: 162-165.

Simons, L. A., Simons, J., Friedlander, Y., McCallum, J. Childbearing history and late-life mortality: the Dubbo study of Australian elderly. *Age Ageing* 2012; 41: 523-528, doi: 10.1093/ageing/afs016.

Stumpf, D. A., Alksne, J. F., Annegers, J. F. ym. Neurofibromatosis. Conference Statement. National Institutes Of Health Consensus Development Conference. *Arch Neurol* 1988; 45: 575-578, doi: 10.1097/00005537-199606000-00007.

Summerer, A., Schäfer, E., Mautner, V. ym. Ultra-deep amplicon sequencing indicates absence of low-grade mosaicism with normal cells in patients with type-1 NF1 deletions. *Hum Genet* 2019; 138: 73-81, doi: 10.1007/s00439-018-1961-5.

Suomen syöpärekisterin tautitilastot, <https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautitilastot>

Tajan, M., Paccoud, R., Branka, S. ym. The RASopathy Family: Consequences of Germline Activation of the RAS/MAPK Pathway. *Endocr Rev* 2018; 39: 676-700, doi: 10.1210/er.2017-00232.

Torre, L. A., Islami, F., Siegel, R. L. ym. Global Cancer in Women: Burden and Trend. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017; 26: 444-457, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0858.

Uusitalo, E., Kallionpää, R. A., Kurki, S. ym. Breast cancer in neurofibromatosis type 1: overrepresentation of unfavourable prognostic factors. *Br J Cancer* 2017; 116: 211-217, doi: 10.1038/bjc.2016.403.



Uusitalo, E., Leppavirta, J., Koffert, A. ym. Incidence and Mortality of Neurofibromatosis: A Total Population Study in Finland. *J Invest Dermatol* 2015; 135: 904-906, doi: 10.1038/jid.2014.465.

Uusitalo, E., Rantanen, M., Kallionpää, R. A. ym. Distinctive Cancer Associations in Patients With Neurofibromatosis Type 1. *J Clin Oncol* 2016; 34: 1978-1986, doi: 10.1200/JCO.2015.65.3576.

Wallace, M. R., Marchuk, D. A., Andersen, L. B. ym. Type 1 Neurofibromatosis Gene: Identification of a Large Transcript Disrupted in Three NF1 Patients. *Science* 1990; 249: 181-186, doi: 10.1126/science.2134734.

We, J., Han, K., Kwon, H., Kil, K. Effect of Maternal Age at Childbirth on Obesity in Postmenopausal Women: A Nationwide Population-Based Study in Korea. *Medicine* 2016; 95: e3584, doi: 10.1097/MD.0000000000003584.

Xu, G., O'Connell, P., Viskochil, D. ym. The neurofibromatosis type 1 gene encodes a protein related to GAP. *Cell* 1990; 62: 599-608, doi: 10.1016/0092-8674(90)90024-9.