




UNIVERSITY
OF TAMPERE

This document has been downloaded from
TamPub – The Institutional Repository of University of Tampere

 *Publisher's version*

The permanent address of the publication is <http://urn.fi/URN:NBN:fi:uta-201405161444>

Author(s): Nordfors, Kristiina; Lohi, Olli; Haapasalo, Hannu; Wigren, Tuija; Helén, Pauli; Vettenranta, Kim; Arola, Mikko
Title: Lasten aivokasvaimet
Year: 2013
Journal Title: Duodecim
Vol and number: 129 : 3
Pages: 235-243
ISSN: 0012-7183
Discipline: Gynaecology and paediatrics
School /Other Unit: School of Medicine
Item Type: Journal Article
Language: fi
URN: URN:NBN:fi:uta-201405161444
URL: <http://www.terveysportti.fi/xmedia/duo/duo10767.pdf>

All material supplied via TamPub is protected by copyright and other intellectual property rights, and duplication or sale of all part of any of the repository collections is not permitted, except that material may be duplicated by you for your research use or educational purposes in electronic or print form. You must obtain permission for any other use. Electronic or print copies may not be offered, whether for sale or otherwise to anyone who is not an authorized user.

Lasten aivokasvaimet

Aivokasvaimet ovat leukemioiden jälkeen toiseksi yleisimpiä lasten kasvaintauteja. Kuolleisuuden ja sairastavuuden valossa ne ovat merkittävin kasvainryhmä. Hoito pohjautuu kasvaimen perusteelliseen kirurgiseen poistoon. Pahanlaatuisiin kasvaimiin käytetään lisäksi solunsalpaaja- ja sädehoitoa. Hoitotulokset ovat parantuneet siten, että noin kolme neljästä lapsesta paranee aivokasvaimesta pysyvästi. Pitkäaikaisongelmat ovat kuitenkin yleisiä, ja usein ne heikentävät elämänlaatua merkittävästi.

Aivokasvain on lasten yleisin kiinteä kasvain. Taudista itsestään sekä sen sijainnista ja hoidosta johtuvat haittavaikutukset ja pitkäaikaishaitat ovat yleisiä. Myös sairauden aiheuttama kuolleisuus on suurta (Pollack ym. 2011, Vinchon ym. 2011a, Pietilä ym. 2012). Vaikka aivokasvaimien tiedetään liittyvän perinnöllisiin oireyhtymiin (neurofibromatoosit, tuberoosiskleroosi, Li–Fraumenin syöpäoireyhtymä jne.), yli 95 % tapauksista on sporadisia (Baldwin ja Preston-Martin 2004). Viime vuosina on saatu arvokasta tietoa aivokasvaimien genetiikasta ja häiriintyneistä viestintäradodoista, joita voitaneen tulevaisuudessa hyödyntää hoitojen suunnittelussa (Dubuc ym. 2010).

Epidemiologia ja etiologia

Aivokasvaimien ilmaantuvuus on varsin tasais- ta eri maissa, eikä siinä ole tapahtunut muutoksia parin vuosikymmenen aikana (Pollack ym. 2011). Suomessa diagnosoidaan noin 50 uutta lasten keskushermostokasvainta vuodessa (www.cancer.fi/syoparekisteri/). Etiologiaa on selvitetty runsaasti, mutta selvää syy- suhdetta ei ole löydetty minkään ympäristö- tekijän, ravitsemustekijän tai elintavan ja aivo-

kasvaimien välillä (Baldwin ja Preston-Martin 2004). Kännköiden ei epidemiologisten tutkimusten mukaan ole todettu aiheuttavan aivokasvaimia (Aydin ym. 2011). Ainoastaan keskushermoston sädehoito on todettu toistu- vasti riskitekijäksi (Pollack ym. 2011, Vinchon ym. 2011b).

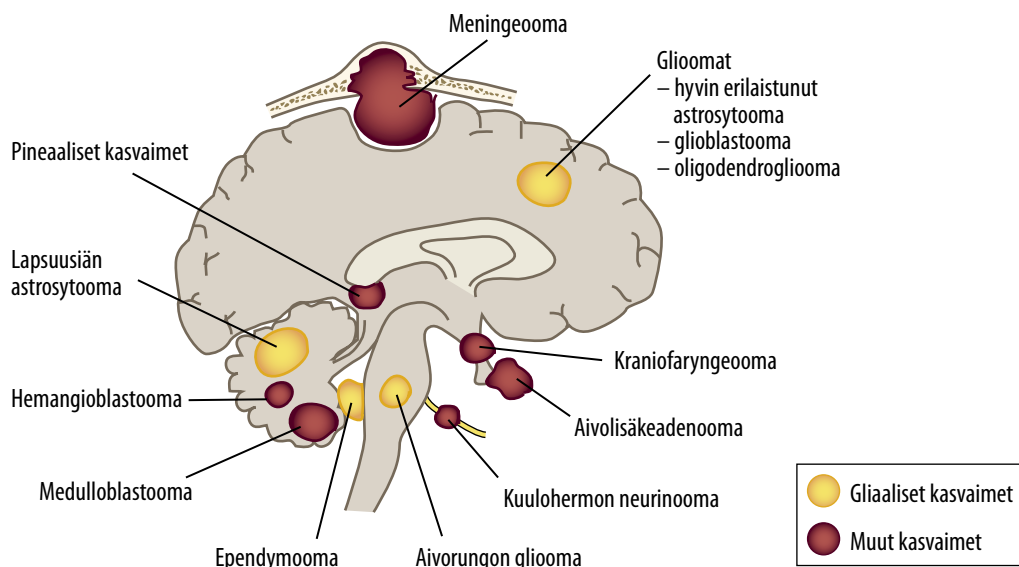
Oireet ja diagnostiikka

Oirekuvaan vaikuttavat potilaan iän lisäksi kasvaimen sijainti ja kasvunopeus (TAULUKKO 1) (Pollack ym. 2011). Aivan pienillä lap- silla oireet ovat korostuneen epämääräisiä:

TAULUKKO 1. Aivokasvainten aiheuttamia oireita.

Takakuopan kasvaimet
Päänsärky
Pahoinvointi ja oksentelu
Ataksia, dysmetria
Aivopuoliskojen kasvaimet
Kouristukset
Motoriset tai sensoriset puolioireet
Näkökenttäpuutokset
Päänsärky
Väliaivojen kasvaimet
Näköpuutokset
Endokriiniset häiriöt (esim. kasvun hidastuminen)
Käyttäytymiseen liittyvät muutokset
Päänsärky
Pineaaliset kasvaimet
Parinaud'n oireyhtymä
Ataksia
Päänsärky
Pahoinvointi ja oksentelu
Aivorunkokasvaimet
Aivohermotoimintojen puutokset
Nielemis- tai puhevaikeus
Toispuolinen tai nelirajapareesi
Ataksia, dysmetria
Päänsärky, pahoinvointi





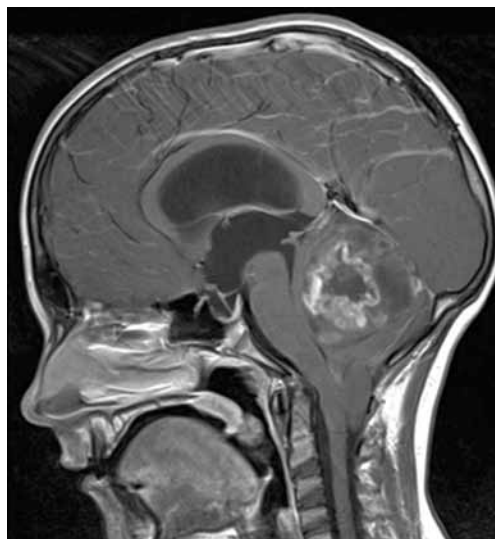
KUVA 1. Aivokasvainten tyypipaikat (Trojanowski ym. 2008).

kehityksen pysähtyminen, ärtyisyys, pään ympäröivän kasvun tai yleinen huonovointisuus. Yli kolmevuotiailla on usein paikallisia oireita, vaikka monilla oireet johtuvatkin kasvaimen aiheuttamasta aivo-selkäydinnestekierron häiriintymisestä ja aivopaineen noususta (aamupainotteinen pahoinvointi, päänsärky, ataksia, karsastus).

Anamneesin ohella kliininen tutkimus on tärkeä. Neurologisia löydöksiä voivat olla esimerkiksi staasipapilli tai silmän loitontajahermön heikkous. Aivorungon diffuusit gliomat saattavat aiheuttaa nopeasti eteneviä aivohermotoimintojen puutoksia. Hitaasti kasvavien gliomien oireet voivat olla pitkään vähäisiä, mikä saattaa viivästyttää diagnoosia. Joskus aivokasvain todetaan sattumalöydöksenä pään kuvantamistutkimusten tai vasta ruumiinavauksen yhteydessä.

Pään magneettikuvaus (MK) on aivokasvaimen diagnostiikassa keskeinen tutkimus. Neurokirurgin harkinnan mukaan voidaan tehdä aivojen TT, aivojen verisuonikuvaus tai funktionaalinen MK. Alle vuoden ikäisillä lapsilla kasvain on mahdollista todeta avoimen etuaukileen ansiosta kaikukuvauksessa, tämä ei riitä leikkausta varten. Kallon natiivikuvia ei käytetä kasvaindiagnoosissa.

Useilla aivokasvaimilla on tyypipaikan (KUVA 1) lisäksi ominaisia MK-löydöksiä, kuten kystia ja latautumiskuvioita (KUVA 2). Varsinainen diagnoosi tehdään vasta histopatologisen kasvainnäytteen perusteella (TAULUKKO 2). Näyte saadaan useimmiten kasvaimen poiston yhteydessä. Biopsiaan päädytään tilanteissa, joissa kasvaimen poisto kokonaisuudessaan ei ole mahdollista. Joskus pelkkä



KUVA 2. Pikkuaivojen astroosytooma.

kuvantamislöydös riittää diagnoosiin (diffuusi aivorunkogliooma). Spinaalikanava kuvanetaan ja aivo-selkäydinnesteestä tehdään sytologinen tutkimus sellaisten kasvainten yhteydessä, joilla tiedetään olevan taipumusta leptomeningeaaliseen, aivokalvojen pinnalta etenevään leviämiseen. Aivokasvaimien leviäminen keskushermoston ulkopuolelle on harvinaista, mutta luuydinnäytteen tutkiminen on aiheellista PNET:tä tai medulloblastoomaa sairastavilla. Pään MK uusitaan leikkauksen jälkeen kolmen vuorokauden kuluessa, jotta ennusteellisesti merkityksellinen jäännöskasvain voidaan havaita luotettavasti.

WHO:n luokituksessa kuvataan noin 120 keskushermoston kasvaintyyppiä (Louis ym. 2007). Niistä tavallisimpia on esitelty KUVASSA 3 ja TAULUKOSSA 2. Eri keskushermostokasvaimet ilmaantuvat tyypillisesti tietyissä ikäryhmissä, vaikka suurin osa voi esiintyä missä iässä tahansa (KUVA 4).

Glioomat

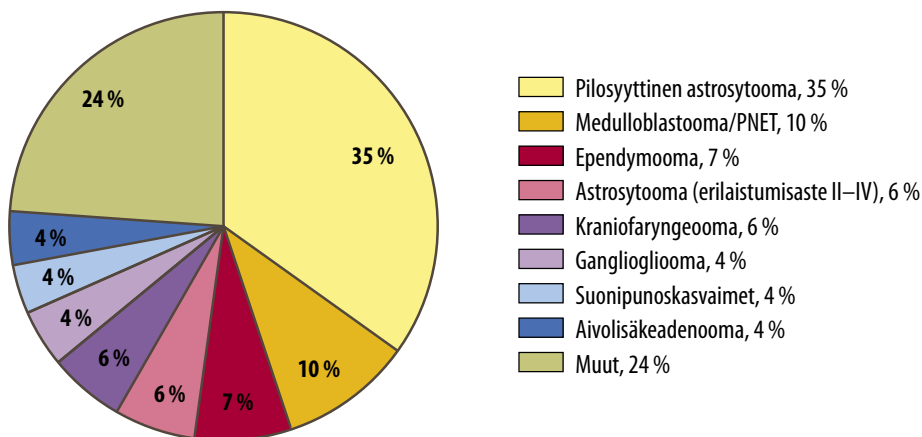
Glioomat ovat aivojen tukisolujen kasvaimia ja lasten aivokasvaimista yleisimpiä (60 %). Toisin kuin aikuisilla, lapsilla ne ovat tavallisesti matalan pahanlaatuisuusasteen (gradus eli erilaistumisaste I–II) kasvaimia, esimerkiksi pilosyyttinen ja diffuusi astrozytooma, oligodendrogliooma sekä subependymaalinen jättisoluaastrozytooma (Louis ym. 2007). Neurokirurginen kasvaimen poisto on tavallisesti ainoa tarvittava hoitomuoto, ja eloonjäämisosuus kahdeksan vuoden seurannassa on yli 95 % (Wisoff ym. 2011). Lähes puolella potilaista tauti kuitenkin uusiutuu, jos leikkauksen jälkeen on havaittavissa jäännöskasvain (Wisoff ym. 2011). Säteehoidosta saatavaan hyötyyn vaikuttavat kasvaimen sijainnin ohella sen levinneisyys ja sädeherkkyys, lapsen ikä ja resektion laajuus. Mikäli kasvain on poistettu kokonaan tai jäljellä on vain vähäinen jäännöskasvain, voidaan harkita huolellista kuvantamisseurantaa ilman sädehoitoa (Shaw ja Wisoff 2003). Säteehoidosta on hyötyä tapauksissa, joissa tyydyttävään kasvainkudoksen poistoon ei ole päästy (Merchant ym. 2002). Pienillä lapsilla ja neurofibromatoosi

TAULUKKO 2. Yleisimmät keskushermoston kasvainryhmät ja niiden erilaistumisaste (gradus).

Neuroepiteeliaiset kasvaimet	Gradus
Astrozytoomat	
Pilosyyttinen astrozytooma	1
Diffuusi astrozytooma	2
Anaplastinen astrozytooma	3
Glioblastooma	4
Oligodendroglioomat	
Oligodendrogliooma	2–3
Sekamuotoiset glioomat	
Oligoastrozytooma	2–3
Ependymoomat	
Ependymooma	2
Anaplastinen ependymooma	3
Subependymooma	1
Suonipunoksen kasvaimet	1–3
Neuronaaliset ja sekamuotoiset neuroonaalis-gliaaliset kasvaimet	1–3
Käpylisäkkeen kasvaimet	1–3
Embryonaaliset kasvaimet	
Medulloblastooma	4
Supratentoriaalinen primitiivinen neuroektodermaalinen kasvain (PNET)	4
Aivokalvojen kasvaimet	
Meningeoomat	1–3
Mesenkymaaliset kasvaimet	
Aivo- ja paraspinaalihermojen kasvaimet	
Schwannooma (neurilemmooma, neurinooma)	1
Neurofibrooma	1
Pahanlaatuisen perifeerinen hermotuppi-kasvain (MPNST)	2–4
Sellan seudun kasvaimet	
Kraniofaryngeooma	1
Granulaarisolukasvain	1
Itusolukasvaimet	

1 -potilailla ensisijaisena jatkohoitona on solunsalpaajalääkitys. Nykyisin tavallisin lääkeyhdistelmä sisältää vinkristiiniä ja karboplatiinia (Sievert ja Fischer 2009). Niihin turvautaan, jos kasvainta ei voida poistaa riittävästi ja jos potilaalla on merkittäviä kliinisiä oireita tai jos tuumori kasvaa aggressiivisesti.

Yleisin matalan pahanlaatuisuusasteen glioomista on pilosyyttinen astrozytooma. Sen ilmaantuvuushuippu on seitsemän vuoden iässä (Louis ym. 2007). Tyyppipaikkoja ovat pikkuaivot, näköhermo ja talamusten seutu.



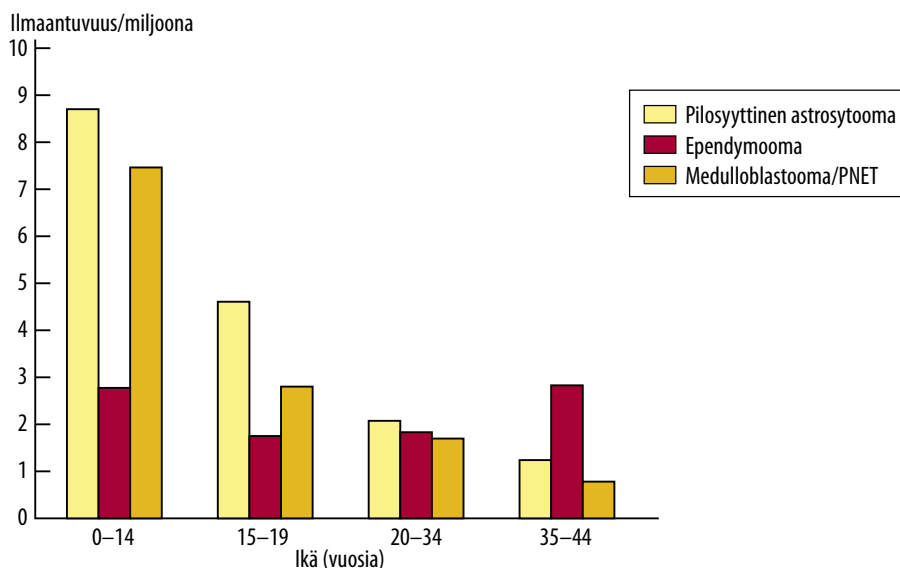
KUVA 3. TAYS:ssa vuosina 1983–2010 hoidettujen alle 16-vuotiaiden keskushermostokasvainpotilaiden (229 potilasta) jakauma diagnooseittain.

Neurofibromatoosi 1 -potilaista noin 10–15 % saa näköhermon pilosyyttisen astrozytoman. Noin kolmasosa kaikista takakuoppa-alueen kasvaimista on astrozytomia (Mueller ja Chang 2009).

Arviolta kaksi kolmännestä aivorunko-alueen kasvaimista on diffuusisti infiltroivia astrozytomia. Tyypillisesti ne ovat erilaistumisasteen III–IV kasvaimia, ja vain 6–10 % potilaista elää yli kaksi vuotta. Diffuusisti infiltroivissa aivorungon glioomissa sädehoito 54–56 Gy:n kokonaisannoksella on hoidon

kulmakivi. Sädehoito lievittää useimpien potilaiden oireita kuukausienkin ajan, mutta tavallisesti hyöty jää ohimeneväksi (Mueller ja Chang 2009). Nykyään pyritään kuitenkin ottamaan stereotaktinen kudospöytä, koska yhä useammin jatkohoitoja voidaan valita kasvaimen geeniekspressioprofiilin mukaan.

Korkean pahanlaatuisuusasteen glioomat eli anaplastinen astrozytoma ja glioblastooma ovat lapsillakin erittäin huonoennusteisia tauteja; ne ovat kuitenkin erittäin harvinaisia (Pollack ym. 2011). Niiden hoidossa käy-



KUVA 4. Keskeisten aivokasvainten ilmaantuvuus ikäryhmittäin (Kieran ym. 2010).

tään kirurgian, sädehoidon ja tavanomaisen solunsalpaajahoidon rinnalla myös suuriannoksia solunsalpaajahoidoja. Pikkuaivoteltan yläpuolisissa korkean pahanlaatuisuusasteen glioomissa sädehoito 56–60 Gy:n kokonaissädeannoksella on osa leikkauksen jälkeistä vakiohoitoa. Eloonjäämisosuus viiden vuoden seurannassa on anaplastisessa astrozytomaassa 20–40 % ja glioblastoomassa 5–15 % (Mueller ja Chang 2009). Lasten glioblastooma poikkeaa genetiikaltaan aikuisten taudista siten, että siinä todetaan harvoin epidermaalisen kasvutekijäreseptorin (EGFR) monistumaa tai uudelleenjärjestäytymistä (Pollack ym. 2006). Sen sijaan noin 15 %:lla potilaista on havaittu verihiihtalekasvutekijäreseptorin (PDGFRA) monistuma (Paugh ym. 2010). Tulevaisuudessa onkin toivottavaa, että kasvainsolujen perimä selvitetään, jolloin hoitoja voidaan kohdentaa viallisten signaalintireittien hiljentämiseen.

Ependymooma

Aivokammioita verhoava ependymisolukko, ja siitä lähtöisin olevaa kasvainta kutsutaan ependymoomaksi. Se kuuluu glioomiin, ja kyseessä on astrozytomaan ja medulloblastooman jälkeen kolmanneksi yleisin lasten aivokasvain (Mueller ja Chang 2009). Lapsilla ependymooma sijaitsee tyypillisesti neljännen aivokammion pohjassa. Hoidon kulmakivenä on koko kasvaimen poisto, mikä on mahdollista 40–60 %:lla potilaista (Zacharoulis ja Moreno 2009). Poiston onnistuminen on tärkein ennusteeseen vaikuttava tekijä. Leikkauksen jälkeen annettu 54–59 Gy:n sädehoito on parantanut kokonaiseloonjäämisosuutta runsaasta 50 %:sta jopa 85 %:iin (Merchant ym. 2009). Näyttö sädehoidon hyödystä on tässä kasvainryhmässä vahva, ja sitä suositellaan yli (3–)5-vuotiaille potilaille (Mueller ja Chang 2009). Puolella potilaista tauti uusiutuu kahden vuoden kuluessa (Zacharoulis ja Moreno 2009). Solunsalpaajilla on vaatimaton osuus taudin hoidossa; lähinnä niillä voidaan siirtää pienten lasten sädehoidon aloitusajankohtaa (Grundy ym. 2007). Takakuopan ependymoomat käyttäytyvät aivoteltan yläpuolista

tautia aggressiivisemmin. Selkäydinkanavan ependymoomat uusiutuvat herkästi, mutta potilaiden ennuste on yleensä parempi kuin kallon sisäistä kasvainta sairastavien (Ernestus ym. 1996). Ennusteeseen vaikuttavat myös kasvaimen histopatologinen kuva (anaplasia, korkea proliferaatioaste) ja potilaan ikä (alle kolmevuotiailla huonoin ennuste) (Kurt ym. 2006).

Medulloblastooma ja PNET

Medulloblastooma (MB) on lasten yleisin pahanlaatuinen aivokasvain (erilaistumisaste IV). MB-nimitystä käytetään pikkuaivoissa sijaitsevasta kasvaimesta. Pikkuaivojen ulkopuolella olevaa kasvainta kutsutaan supratentoriaaliseksi primitiiviseksi neuroektodermaalikasvaimeksi (sPNET). Näillä on sijainnin lisäksi myös geneettisiä eroja, ja tavallisesti pikkuaivoteltan (tentorium cerebelli) yläpuolinen kasvain on luokiteltu huonoennusteiseksi. Geneettisen profiilin perusteella medulloblastoomat voidaan jakaa neljään ryhmään (WNT, SHH, ryhmät 3 ja 4) (Kool ym. 2012). Tällä jaottelulla pyritään hoidon tehostamiseen. Histologisesti medulloblastoomat jaetaan klassisen muodon lisäksi neljään varianttiin: desmoplastiseen, nodulaariseen, anaplastiseen ja suurisoluiseseen.

MB on yleisempi pojilla (65 %), ja ilmaantuvuushuippu on seitsemän vuoden iässä (sPNET:ssä 5,5-vuotiaana). Kasvaimista 70 % diagnosoidaan alle 16-vuotiailla (kuva 4). Medulloblastooman ja sPNET:n hoito pohjautuu perusteelliseen kasvaimen poistoon. Nämä kasvaimet ovat varsin sädeherkkiä, ja niiden hoidossa on käytetty kraniospinaalista sädehoitoa täydennettynä takakuopan kasvainalueen tehosteannoksella. Sädehoitoa voidaan tehostaa antamalla samaan aikaan solunsalpaajaa. Leikkauksen ja sädehoidon jälkeen potilaat saavat myös yhdistelmäsolunsalpaajalääkityksen. Standardiriskiryhmän MB-potilaiden eloonjäämisosuus viiden vuoden seurannassa on yli 80 %, mutta alle kolmevuotiaiden ennuste on huonompi. Eriytisesti desmoplastinen variantti on todettu hyväennusteiseksi (Bourdeaut ym. 2011).

sPNET:tä sairastavien potilaiden ennuste on huonompi (viiden vuoden eloonjäämisosuus < 60 %). Joka kolmannen alle neljävuotiaan MB on levinnyt diagnoosivaiheessa, kun taas vanhemmilla osuus on vain 14 %.

Muut aivokasvaimet

Kraniofaryngeoomat. Lasten aivokasvaimista 5–10 % on hyvänlaatuisia kraniofaryngeoomia, jotka ovat osittain kystisiä epiteliaalisia kasvaimia. Ne saavat alkunsa Rathken taskun epiteelijäänteistä (Müller 2010). Kasvain sijoittuu usein turkinsatulaa ja sen yläpuolelle suprasellaaritalaan, josta se voi edetä paikallisesti kallonpohjaan ja joskus kolmanteen aivokammioonkin. Ilmaantuvuudessa esiintyy kaksijakoinen huippu: sairaus on yleisin 5–14-vuotiailla ja yli 50-vuotiailla. Kraniofaryngeooman hoidon perustana on neurokirurgia (Müller 2010). Sädehoidon hyöty leikkauksen jälkeen on edelleen kiistanalainen.

Itusolukasvaimet sijaitsevat lähinnä sukupuolirauhasissa, mutta niitä tavataan myös keskushermostossa. Noin 90 % sairastuneista on alle 20-vuotiaita, ja ilmaantumishuippu on 10–12 vuoden iässä (Echevarría ym. 2008). Näitä kasvaimia esiintyy etenkin keskiviivarakenteissa sellan seudussa, suprasellaaritalassa ja käpylisäkkeessä. Tavallisin itusolukasvain on germinooma. Muita kallonsisäisiä kasvaimia ovat embryonaalinen karsinooma, korionkarsinooma, ruskuaispussikasvain ja teratooma. Diagnostiikka perustuu kasvaimen histologiseen kuvaan, mutta veren ja aivo-selkäydinnesteen kasvainmerkkiaineet (AFP, hCG) voivat olla apuna diagnostiikassa ja seurannassa. Hoidon kulmakiviä ovat solunsalpaajäläkitys ja sädehoito. Erityisesti germinoomat ovat sädeherkkiä (Echevarría ym. 2008).

Käpylisäkkeen seudun kasvaimet ovat harvinainen aivokasvainryhmä, jonka pahanlaatuisuusaste vaihtelee. Pineosytooma on hitaasti kasvava luokan I aivokasvain, joka esiintyy pääsääntöisesti aikuisilla. Sen sijaan luokan II–III pineaalisia parenkymikasvaimia esiintyy missä iässä tahansa, jonkin verran enemmän naisilla. Pineoblastooma on aggressiivinen aivokasvain (luokka IV), jota esiintyy lähinnä

lapsilla (Dhall ym. 2010). Sille on tyypillistä MB:n ja PNET:n tavoin leviäminen keskushermostossa jo varhaisvaiheessa.

Embryonaalisiin aivokasvaimiin kuuluu epätyypillinen teratoidi-rhabdoidi kasvain (AT-RT). Kyseessä on harvinainen, lähinnä pienillä lapsilla esiintyvä erilaistumisasteen IV aivokasvain. Sen ennuste on huono: leikkauksen jälkeen keskimääräinen elinaika on vain 11–24 kk (Hilden ym. 2004).

Leikkaushoito

Lasten aivokasvaimien leikkaushoitoon päädytään lähes aina neurologisten oireiden vuoksi. Noin puolet aivokasvainta sairastavista lapsista joutuu sunttileikkaukseen kohonneen aivopaineen vuoksi ennen varsinaista kasvaimen poistoa. Leikkaushoidon tavoitteena on kasvaimen mahdollisimman tarkka poisto.

Leikkauksen yhteydessä on yleensä käytetty deksametasonia ja protonipumpun estäjää. Leikkaus on kallonavaus eli kraniotomia, jossa käytetään leikkausmikroskooppia, leikkaussuunnistinta (neuronavigaattori) ja ultraäänimulaitetta (ultraääniaspiraattori). Laser ei ole osoittautunut käyttökelpoiseksi aivokasvainten leikkaamisessa. Leikkauksessa otetaan lähes aina kolmenlaisia kudoksenäytteitä: jääleike, formaaliininäyte ja niin sanottu tuoreinäyte, josta jäädytetään immunohistokemiallisia ja geneettisiä tutkimuksia varten osa.

Leikkaushoidon tarkoituksena on kasvaimen radikaali poisto, kasvaimen pienentäminen (sytoreduktio) tai näytteenotto. Kaikissa tapauksissa saadaan kudoksenäyte histologista diagnoosia varten. Leikkaushoidon tavallisimpia riskejä ovat tulehdukset, verenvuodot ja neurologiset puutosoireet, kuten raajojen ja aivohermojen halvaukset.

Sädehoito

Sädehoito on merkittävä hoitomuoto myös lapsuusiän aivokasvaimien yhteydessä, vaikka siihen liittyy vakavia ja pitkäaikaisia haittavaikutuksia (mm. neurokognitiiviset ja neuroendokriiniset vaikutukset). Sädehoitolaitteiden ja ohjelmistojen kehittyminen on

mahdollistanut terveen aivokudoksen tarkan rajaamisen suuren sädeannoksen ulkopuolelle (Taylor 2006). Parhaillaan tutkimuksen kohteena on uuden teknologian mahdollistama sädehoidon riski-hyöty-suhteen optimointi (Packer ym. 2010).

Sädehoidon kohdealue määräytyy kasvaimen histologisen kuvan, sijainnin ja mahdollisten leviämisreittien mukaan. Paikallinen sädehoito on käytössä niiden kasvaimien hoidossa, jotka yleensä rajoittuvat yhteen anatomiseen alueeseen (esim. ependymoomat, kraniofaryngeoomat ja pääosa astrogliaalisista kasvaimista). Koko keskushermoston kattava kraniospinaalisädehoito annetaan niissä tapauksissa, joissa kasvaimella tiedetään olevan leviämistäipumusta selkäydinkanavaan (esim. medulloblastooma). Keskushermoston sädehoito annetaan aina ositettuna eli fraktioituna monen viikon hoitajaksona. Aivokasvaimien hoidossa käytetään 3D-konformaalista tai intensiteettimuokattua sädehoitotekniikkaa (IMRT). Nykyisillä hoitotekniikoilla haluttu sädeannos saadaan kohdennettua aiempaa tarkemmin kasvaimen tai leikkausontelon alueelle ohi erityisen sädeherkkien rakenteiden. Protonisädetyksen etuna tavanomaiseen sädehoitoon verrattuna on mahdollisuus säätää käytettävää energiaa haluttuun kudossyvytyteen (esim. kraniospinaalinen sädehoito), jolloin terveiden kudosten saama annos jää pieneksi ja jolloin myös sekundaarisyövän riski vähenee (Taylor 2006). Tavanomaista sädehoitoa paremman kohdennettavuutensa vuoksi protonihoito sopii erityisesti tarkkarajaisiin, sädeherkkien terveiden kudosten lähellä sijaitseviin kasvaimiin esimerkiksi kallonpohjassa. Suomessa protonihoitoa ei ole saatavilla.

Sädehoidon ja solunsalpaajien yhteisvaikutukseen perustuvat sovellukset lasten aivokasvainten hoidossa ovat tähän mennessä verraten vähäisiä. Temotsolomidin yhdistämistä sädehoitoon on tutkittu aivorungon glioomissa, mutta teho on jäänyt vaatimattomaksi verrattuna aikuispotilaiden glioblastoomien kemosaadehoitotuloksiin (Chassot ym. 2012). Molekyylitasolla vaikuttavien, uusien biologisten lääkkeiden (esim. farnesyylitransferaasin tai EGFR:n estäjät) käyttöä sädeherkisteinä tutkitaan.

YDINASIA

- ▶ Lasten aivokasvaimet ovat harvinaisia.
- ▶ Kolme neljästä lasten aivokasvaimesta voidaan parantaa pysyvästi.
- ▶ Myöhäishaittavaikutukset leikkauksen, sädehoidon ja solunsalpaajäläkityksen jälkeen ovat yleisiä ja merkittäviä.

Lapsen aivojen kehitys on nopeimmillaan ensimmäisten kolmen elinvuoden aikana, jolloin hermosolujen aksonaalinen kasvu ja synapsien muodostuminen ovat aktiivisimmassa vaiheessa. Niinpä pienet lapset ovat erityisen herkkiä sädehoidon aiheuttamille valkean aineen muutoksille sädehoitokentän ympäristössä. Muutoksia voi ilmetä kauempainakin aksonaalisen degeneraation välityksellä. Sädehoidon aivokudoshaitat voidaan jakaa akuutteihin (hoidon aikaiset), subakuutteihin (1–2 kuukautta hoidon jälkeen) ja myöhäisiin, jotka ilmenevät kuukausien tai vuosien kuluessa hoidosta. Erityisesti subakuutit vaikutukset muistuttavat itse kasvaimen aiheuttamia oireita (mm. muistihäiriöt, väsymys, päänsärky), mutta ne väistyvät kuitenkin joidenkin viikkojen tai kuukausien kuluessa. Myöhäisiä haittavaikutuksia ovat muun muassa leuko-encefalopatia, vaskulopatia, sekundaarisyövät, endokriiniset häiriöt ja neuropsykologiset ongelmat. Neurokognitiiviset vaikutukset ovat voimakkaimmat kaikkein nuorimpina (alle 4–7-vuotiaana) sädehoidon saaneilla. Vaikutus on voimakkaampaa koko aivojen tai pikkuaivoteltan yläpuolisten alueiden sädehoidossa kuin takakuopan sädetyksessä (Fouladi ym. 2005).

Solunsalpaajahoidot

Leikkaus- ja sädehoidon lisäksi erityisesti pahanlaatuisten aivokasvaimien hoitoon käytetään solunsalpaajahoidoja, jotka ovat parantaneet useiden aivokasvainten ennustetta. Esimerkiksi yli kolmevuotiaiden medulloblastoomapotilaiden eloonjäämisosuus on

nään kasvanut yli 80 %:n (Packer ym. 1994). Solunsalpaajahoitojen ansiosta sädehoitoanosten pienentäminen ja sädehoidon siirtäminen myöhemmäksi ovat tulleet mahdollisiksi.

Alle kolmevuotiaille lapsille on pyritty kehittämään solunsalpaajayhdistelmiä, joiden avulla sädehoito voitaisiin välttää kokonaan tai se kyettäisiin siirtämään myöhemmäksi haittavaikutusten vähentämiseksi. Saksalainen HIT-SKK-ohjelma on antanut lupaavia tuloksia pienten lasten medulloblastooman hoidossa (Rutkowski ym. 2005). Yhdysvaltalaislähtöinen Head Start -hoito-ohjelma on sisällyttänyt hoitoihin myös suuriannoksen solunsalpaajahoidon autologisen kantasolupalautuksen turvin; sädehoito on pyritty rajaamaan vain uusiutuneisiin kasvaimiin (Grodman ym. 2008). Jättisolunsalpaajahoidon asema lasten aivokasvainten hoidossa on edelleen epäselvä. Näihin hoitoihin liittyy sekä lyhyen (mm. neutropenia, infektioriski ja myös toksinen kuolleisuus) että pitkän (mm. sydänlihäs-, munuais- ja kuulovauriot sekä hedelmättömyys erityisesti pojilla) ajan kuluessa ilmeneviä haittavaikutuksia. Lupaavia tuloksia on kuitenkin saatu medulloblastooman ja pahanlaatuisten gliomien hoidossa (Marachelean ym. 2008). Myös AT-RT:n hoidossa on saatu toiveita herättäviä tuloksia antamalla tavanomaisten solunsalpaajakuurien jälkeen

jopa kolme jättisolunsalpaajahoitoa (Garrè ja Tekautz 2010). Uutta on kokeellinen niin sanottu metronominen solunsalpaajan anto, jossa pitkään käytettävillä pieniannoksisilla lääkeyhdistelmillä pyritään estämään kasvaimen verisuonituksen kasvua diffuuseissa aivorunkoglioomissa (Kivivuori ym. 2011). Lasten harvinaisten aivokasvaintyyppien solunsalpaajahoito perustuu pieniin tutkimusaineistoihin, tapauselostuksiin tai muista kasvaimista saadun tiedon soveltamiseen.

Lopuksi

Lasten aivokasvaimien kirjo on laaja. Hoitojen perustana on kirurgia täydennettynä pahanlaatuisten kasvaimien yhteydessä sädehoidolla ja solunsalpaajilla. Jättisolunsalpaajahoidojen edut ovat avoimet. Perustutkimuksen myötä opitaan tuntemaan muun muassa solujen viestintään liittyviä häiriöitä. Tulevaisuuden kehitysasteleat perustunevat uusiin täsmälääkkeisiin ja niiden yhdistämiseen nykyisiin hoitoihin. Aivokasvainta sairastavilla tai siitä parantuneilla lapsilla on lisääntynyt riski saada neurologisia, kognitiivisia ja sosiaalisia ongelmia. Potilaat tarvitsevat pitkäaikaista ja moniammatillista seurantaa. Onneksi suurin osa pystyy elämään ikätasoistaan elämää (Pietilä ym. 2012). ■

KRISTIINA NORDFORS, LT, lastentautien erikoistuva lääkäri
TAYS, lastentautien vastuualue

OLLI LOHI, dosentti, lasten veri- ja syöpätautien erikoislääkäri

KIM VETTENRANTA, dosentti, lasten veri- ja syöpätautien erikoislääkäri, osastonylilääkäri

MIKKO AROLA, LKT, lasten veri- ja syöpätautien erikoislääkäri, apulaisyylilääkäri

TAYS, lasten veri- ja syöpätautien yksikkö

HANNU HAAPASALO, dosentti, patologian erikoislääkäri, osastonylilääkäri

TaY, lääketieteen yksikkö
ja PSHP, Fimlab Oy

PAULI HELÉN, dosentti, neurokirurgian erikoislääkäri, ylilääkäri

TAYS, neurokirurgian vastuuyksikkö

TUIJA WIGREN, LT, syöpätautien ja sädehoidon erikoislääkäri, apulaisyylilääkäri

TAYS, syövänhoidon vastuualue

SIDONNAISUUDET

Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia.

KIRJALLISUUTTA

- Aydın D, Feychting M, Schüz J, ym. Mobile phone use and brain tumors in children and adolescents: a multicenter case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1264–76.
- Baldwin RT, Preston-Martin S. Epidemiology of brain tumors in childhood – a review. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004;199:118–31.
- Bourdeaut F, Miquel C, Alapetite C, Roujeau T, Doz F. Medulloblastomas: update on a heterogeneous disease. *Curr Opin Oncol* 2011;23:630–7.
- Chassot A, Canale S, Varlet P, ym. Radiotherapy with concurrent and adjuvant temozolomide in children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine glioma. *J Neurooncol* 2012;106:399–407.
- Dhall G, Khatua S, Finlay JL. Pineal region tumors in children. *Curr Opin Neurol* 2010;23:576–82.
- Dubuc AM, Northcott PA, Mack S, Witt H, Pfister S, Taylor MD. The genetics of pediatric brain tumors. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2010;10:215–23.
- Echevarría ME, Fangusaro J, Goldman S. Pediatric central nervous system germ cell tumors: a review. *Oncologist* 2008;13:690–9.
- Ernestus RI, Schröder R, Stützer H, Klug N. Prognostic relevance of localization and grading in intracranial ependymomas of childhood. *Childs Nerv Syst* 1996;12:522–6.
- Fouladi M, Gilger E, Kocak M, ym. Intellectual and functional outcome of children 3 years old or younger who have CNS malignancies. *J Clin Oncol* 2005;23:7152–60.
- Garré ML, Tekautz T. Role of high-dose chemotherapy (HDCT) in treatment of atypical teratoid/rhabdoid tumors (AT/RTs). *Pediatr Blood Cancer* 2010;54:647–8.
- Grodman DG, Sands JL, Gardner S, ym. Outcome of children less than three years old at diagnosis with non-metastatic medulloblastoma treated with chemotherapy on the “Head Start” I and II protocols. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:1169–75.
- Grundy RG, Wilne SA, Weston CL, ym. Children’s Cancer and Leukaemia Group (formerly UKCCSG) Brain Tumour Committee. Primary postoperative chemotherapy without radiotherapy for intracranial ependymoma in children: the UKCCSG/SIOP prospective study. *Lancet Oncol* 2007;8:696–705.
- Hilden JM, Meerbaum S, Burger P, ym. Central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumor: results of therapy in children enrolled in a registry. *J Clin Oncol* 2004;22:2877–84.
- Kieran MW, Walker D, Frappaz D, Prados M. Brain tumors: from childhood through adolescence into adulthood. *J Clin Oncol* 2010;28:4783–9.
- Kivivuori SM, Riikonen P, Valanne L, Lönnqvist T, Saarinen-Pihkala UM. Anti-angiogenic combination therapy after local radiotherapy with topotecan radiosensitizer improved quality of life for children with inoperable brainstem gliomas. *Acta Paediatr* 2011;100:134–8.
- Kool M, Korshunov A, Remke M, ym. Molecular subgroups of medulloblastoma: an international meta-analysis of transcriptome, genetic aberrations, and clinical data of WNT, SHH, Group 3, and Group 4 medulloblastomas. *Acta Neuropathol* 2012;123:473–84.
- Kurt E, Zheng PP, Hop WC, ym. Identification of relevant prognostic histopathologic features in 69 intracranial ependymomas, excluding myxopapillary ependymomas and subependymomas. *Cancer* 2006;106:388–95.
- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, toim. WHO classification of tumours of the central nervous system. International Agency for Research on Cancer, Lyon 2007.
- Marachelian A, Butturini A, Finlay J. Myeloablative chemotherapy with autologous hematopoietic progenitor cell rescue for childhood central nervous system tumors. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:167–72.
- Merchant TE, Li C, Xiong X, Kun LE, Boop FA, Sanford RA. Conformal radiotherapy after surgery for paediatric ependymoma: a prospective study. *Lancet Oncol* 2009;10:258–66.
- Merchant TE, Zhu Y, Thompson SJ, Songtag MR, Heideman RL, Kun LE. Preliminary results from a Phase II trial of conformal radiation therapy for pediatric patients with localised low-grade astrocytoma and ependymoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:325–32.
- Mueller S, Chang S. Pediatric brain tumors: current treatment strategies and future therapeutic approaches. *Neurotherapeutics* 2009;6:570–86.
- Müller HL. Childhood craniopharyngioma – current concepts in diagnosis, therapy and follow-up. *Nat Rev Endocrinol* 2010;6:609–18.
- Packer RJ, Gajjar A, Vezina G, ym. Phase III Study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol* 2006;24:4202–8.
- Packer RJ, Macdonald T, Vezina G. Central nervous system tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2010;24:87–108.
- Packer RJ, Sutton LN, Elterman R, ym. Outcome for children with medulloblastoma treated with radiation and cisplatin, CCNU, and vincristine chemotherapy. *J Neurosurg* 1994;81:690–8.
- Paugh BS, Qu C, Jones C, ym. Integrated molecular genetic profiling of pediatric high-grade gliomas reveals key differences with the adult disease. *J Clin Oncol* 2010;28:3061–8.
- Pietilä S, Korpela R, Lenko H, ym. Neurological outcome of childhood brain tumor survivors. *J Neurooncol* 2012;108:153–61.
- Pollack IF, Hamilton RL, James CD, ym. Children’s Oncology Group. Rarity of PTEN deletions and EGFR amplification in malignant gliomas of childhood: results from the Children’s Cancer Group 945 cohort. *J Neurosurg* 2006;105:418–24.
- Pollack IF, Jakacki RI. Childhood brain tumors: epidemiology, current management and future directions. *Nature Rev Neurol* 2011;7:495–506.
- Rutkowski S, Bode U, Deinlein F, ym. Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone. *N Engl J Med* 2005;352:978–86.
- Shaw EG, Wisoff JH. Prospective clinical trials of intracranial low-grade glioma in adults and children. *Neuro Oncol* 2003;5:153–60.
- Sievert AJ, Fisher MJ. Pediatric low-grade gliomas. *J Child Neurol* 2009;24:1397–408.
- Taylor RE. Current developments in radiotherapy for paediatric brain tumours. *Eur J Paediatr Neurol* 2006;10:167–75.
- Trojanowski JQ, Kenyon L, Bouldin TW. The nervous system, figure 28–90. Teokassa: Rubin R, Strayer DS, toim. Rubin’s pathology. 5. painos. Philadelphia: Wolters Kluwer 2008.
- Vinchon M, Baroncini M, Leblond P, Delestret I. Morbidity and tumor-related mortality among adult survivors of pediatric brain tumors: a review. *Childs Nerv Syst* 2011(a);27:697–704.
- Vinchon M, Leblond P, Caron S, Delestret I, Baroncini M, Coche B. Radiation-induced tumors in children irradiated for brain tumor: a longitudinal study. *Childs Nerv Syst* 2011(b);27:445–53.
- Wisoff JH, Sanford RA, Heier LA, ym. Primary neurosurgery for pediatric low-grade gliomas: a prospective multi-institutional study from the Children’s Oncology Group. *Neurosurgery* 2011;68:1548–54.
- Zacharoulis S, Moreno L. Ependymoma: an update. *J Child Neurol* 2009;24:1431–8.

Summary

Childhood brain tumors

Brain tumors are the second most common pediatric neoplastic disease after leukemias. As causes of mortality and morbidity they add up to the most significant group of tumors. Treatment is based on thorough surgical excision of the tumor. Additional treatment with cytotoxic agents and radiotherapy is applied to malignant tumors. Treatment results have improved so that approximately three children out of four will make complete recovery from brain tumor. Long-term problems are, however, common and often significantly weakening the quality of life.