

Joonas Haapasalo, Mikko Arola, Sirpa-Liisa Lahtela, Hannu Haapasalo ja Kristiina Nordfors

Lasten primaariset pahanlaatuiset aivokasvaimet: mitä olemme oppineet?

Lasten aivokasvaimien tutkimus on edennyt harppauksin viime vuosina, ja pahanlaatuisten kasvainten diagnostinen luokittelu on tarkentunut ja monimutkaistunut. Valitettavasti potilaiden ennuste ei ole kuitenkaan merkittävästi muuttunut tavanomaisten hoitomuotojen avulla. Alaluokkien biologinen ja yksityiskohtainen kuvaus luo mahdollisuudet uusien vähemmän haitallisten ja tehokkaampien hoitojen kehittämiseen.

Aivokasvaimet ovat lasten yleisin kiinteiden kasvainten ryhmä. Suomessa diagnosoidaan vuosittain noin 50 uutta lasten aivokasvainta, joista vajaa puolet on pahanlaatuisia (1). Aivokasvaimet aiheuttavat suurimman osan lasten syöpäkuolemista (2). Syitä lasten aivokasvaimien synnylle on tutkittu runsaasti, mutta vain aikaisemmin keskushermostoon annetun sädehoidon on todettu lisäävän esiintyvyyttä (2). Osan aivokasvaimista tiedetään liittyvän perinnöllisiin oireyhtymiin (muun muassa neurofibromatoosit, tuberoo-siskleroosi, Li–Fraumenin syöpäoireyhtymä), mutta suurin osa tapauksista on sporadisia (2).

Pahanlaatuisia aivokasvaimia on tavanomaisesti hoidettu neurokirurgisesti, sädehoidolla ja systeemisellä solunsalpaajahoidolla. Erityisesti pienten lasten (alle 5-vuotiaiden) totunnaiset hoitomuodot aiheuttavat paljon akuutteja ja kroonisia haittoja, kuten kasvuongelmia sekä endokrinologisia ja neurokognitiivisia ongelmia (3-4).

Lasten aivokasvaimista on julkaistu aiemmin suomenkielinen katsaus, jossa kuvataan kaikkien kasvainten diagnostiikkaa ja hoitoa (5). Lasten pahanlaatuisten aivokasvaimien diagnostiikka ja hoito ovat viime vuosina edistyneet. Maailman terveysjärjestö WHO:n viimeisimmässä luokituksessa painottuu entistä enemmän kasvainbiologia (6). Lapsipotilaiden yleisimmät pahanlaatuiset aivokasvainryhmät

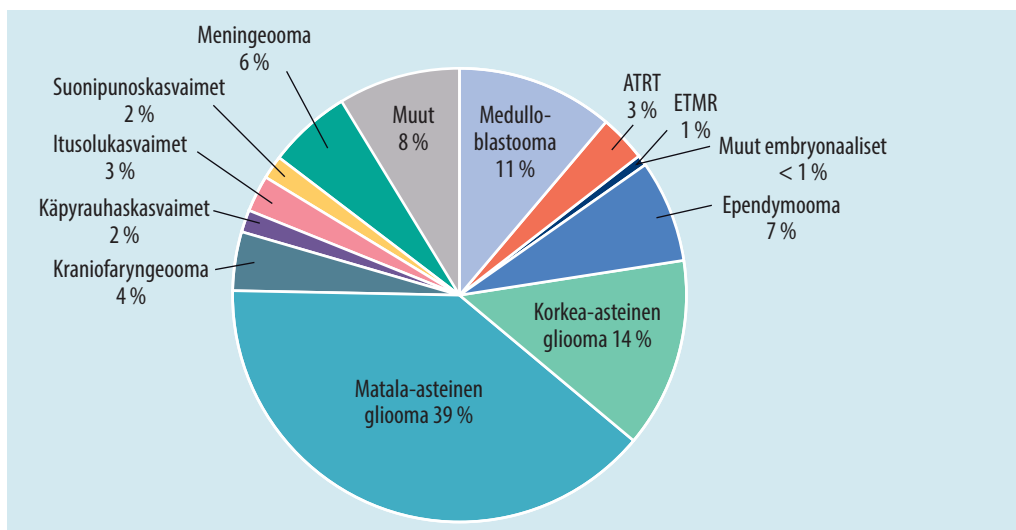
ovat embryonaaliset kasvaimet ja aivojen tukisolukasvaimet eli glioomat (**KUVA 1**).

Molempien tautiryhmien osalta kasvainluokituksessa on lisätty totunnaiseen histologiseen luokitteluun molekyyli-genetiikkaa ja -patologiaa. Samalla luokitukseen on otettu uusia kasvaintyyppejä (esimerkiksi *RELA*-fuusiopositiivinen ependymooma) ja poistettu joitakin, tärkeimpänä primitiivinen neuroektodermaalinen kasvain (*PNET*), joka on jaettu useampaan biologisesti erilaiseen ryhmään (**TAULUKKO**).

Embryonaaliset kasvaimet

Keskushermoston embryonaaliset kasvaimet muodostavat 15 % kaikista alle 15-vuotiaiden aivokasvaimista, joista tärkein alatyyppe on medulloblastooma (60 %) (2). Muita selvästi harvinaisempia embryonaalisia kasvaimia ovat atyyppinen teratoidi rabdoidi kasvain (*ATRT*) ja embryonaalinen kasvain, jossa on monikerroksisia rosetteja (embryonal tumor with multilayered rosettes, *ETMR*) (**KUVA 1**).

Kaikilla embryonaalisilla aivokasvaimilla on taipumus levitä paikallisesti nodulaarisesti tai leptomeningealisesti, ja ne kuuluvat WHO:n histologiseen erilaistumisasteeseen eli gradukseen IV. Poikkeuksena muista aivokasvaimista ne voivat metastasoida myös keskushermoston ulkopuolelle, mikä on kuitenkin hyvin harvinaista. Levinneisyyden arviointi on tärkeää



KUVA 1. Uuden WHO-luokituksen jälkeen The Hospital for Sick Children -sairaalassa Torontossa Kanadassa diagnosoidut lasten aivokasvaimet.

ATRT = atyyppinen teratoidi rabdoidi kasvain, ETMR = embryonal tumor with multilayered rosettes

hoidon suunnittelussa, ja potilailta pyritään otamaan aivo-selkäydinnestenäyte osana levinneisyystutkimuksia (6).

Medulloblastooma

Takimmaisessa kallokuopassa sijaitseva medulloblastooma on lasten yleisin pahanlaatuinen aivokasvain. Medulloblastooma on pojilla yleisempi (65 %), ja ilmaantuvuus on suurimmillaan seitsemän vuoden iässä. Koska medulloblastooma kasvaa useimmiten neljännen aivokammion katossa, sen aiheuttamat oireet johtuvat usein aivo-selkäydinnestekierron häiriöstä taikka vauriosta pikkuaivoissa tai aivoringossa (KUVA 2 ja TAULUKKO).

WHO:n vuoden 2016 luokituksessa medulloblastooma jaetaan geneettisen profiilinsa perusteella viiteen alaryhmään: WNT, SHH (p53-mutantti ja -villityyppi) sekä non-WNT tai non-SHH (ryhmät 3 ja 4) (6,7). Uuden ryhmittelyn avulla voidaan paremmin ennustaa taudinkulkua ja suunnitella hoitoa. Lisäksi voidaan käyttää tavanomaista histologista luokittelua (klassinen, desmoplastis-nodulaarinen ja anaplastinen tai suurisolainen medulloblastooma sekä medulloblastooma, jossa on laajaa nodulaarisuutta).

Hoidon suunnittelussa arvioidaan levinneisyysastetta muun muassa aivo-selkäydinnestenäytteestä leikkauksen jälkeen. Medulloblastooman hoito pohjautuu kasvaimen mahdollisimman perusteelliseen kirurgiseen poistoon, koko keskushermoston sädehoitoon ja yhdistelmäsolunsalpaajalääkitykseen. Kasvaimen geneettinen alaluokka saattaa vaikuttaa leikkauksen radikaaliuden tärkeyteen, mutta etenevää tutkimusnäyttöä ei vielä ole (8). Protonihoidetut potilaat ovat saaneet vähemmän kognitiivisia haittavaikutuksia kuin fotonisädehoidetut (9).

Standardiriskiryhmän medulloblastoomapotilaiden viiden vuoden elossaolo-osuus on yli 80 %, mutta alle kolmevuotiaiden ennuste on huonompi (10). Huonoennusteisia ovat erityisesti ryhmän 3 kasvaimet ja SHH-kasvaimet, jossa on p53-mutaatio. Joka kolmannen alle neljävuotiaan medulloblastooma on levinnyt diagnoosivaiheessa, vanhemmista potilaista taas vain 14 %:n. Tutkimusten perusteella näyttäisi siltä, että sekä etäpesäke että uusiutunut medulloblastooma eroavat biologisesti primaarikasvaimesta, ja näytteenotto näistä voisi auttaa mahdollisten jatkohoitojen suunnittelussa (7).

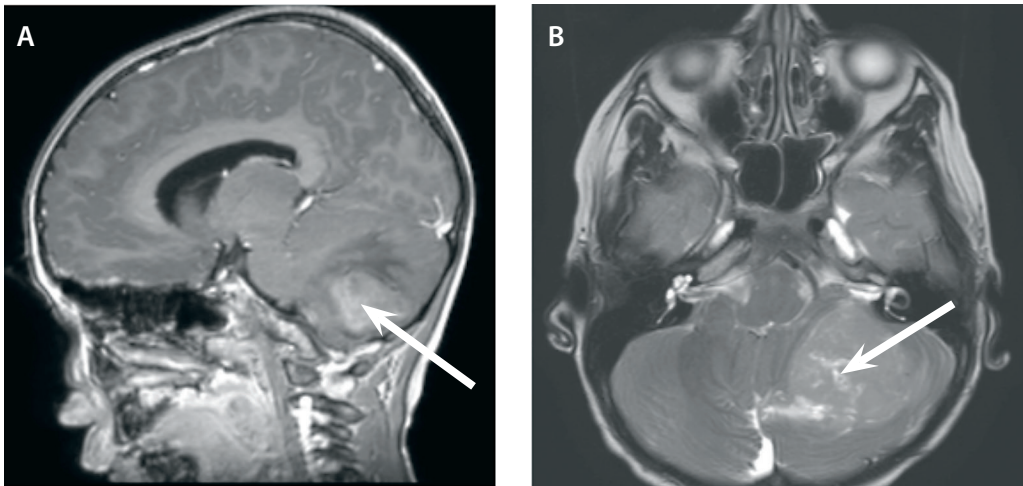
Levinneen medulloblastooman hoidossa pyritään yleensä hidastamaan syövän kulkua,

TAULUKKO. Yleisempien pahanlaatuisten lasten aivokasvaimien tyypillisiä piirteitä.

	Medulloblastooma	ATRT	ETMR	Ependymooma	HGG
Alaluokitus	Wnt SHH Ryhmä 3 Ryhmä 4	Ryhmä 1 (neurogeeninen) Ryhmät 2 A ja 2 B Mesenkymaalinen		Supratentoriaalinen Takimmainen kallokuoppa (PF): ryhmät A ja B, Subependymooma Selkäydinkanava	Mutaatiostatuksen perusteella
Keskimääräinen sairastumisikä	10 v (Wnt) < 3 v tai > 16 v (SHH) < 10 v (ryhmä 3) 9 v (ryhmä 4)	18 kk	3 v	< 7 v	9–10 v
Sukupuolijakauma	Pojat = tytöt (Wnt, SHH) Pojat > tytöt (ryhmät 3 ja 4)	Pojat > tytöt	Pojat > tytöt	Pojat > tytöt	Pojat > tytöt (vaihtelee alaryhmittäin)
Tyypilliset geneettiset muutokset	<i>CTNNB1</i> , <i>DDX3X</i> , <i>SMARCA4</i> , <i>TP53</i> (Wnt) <i>PTCH1</i> , <i>SMO</i> , <i>SUFU</i> , <i>GLI1</i> , <i>TP53</i> (SHH) <i>MYC</i> , <i>OTX2</i> , <i>SMARCA4</i> (ryhmä 3) <i>KDM6A</i> , <i>MYCN</i> (ryhmä 4)	<i>SMARCB1</i>	C19MC-miRNA-amplikoni	<i>RELA</i> -fuusio ja <i>YAP1</i> -fuusio (supratentoriaalinen) 1q-ylimäärä <i>NF2</i> -muutos (spinaaliset)	<i>H3K27M</i> <i>H3.1K27M</i> <i>H3.3G34R/V</i> <i>BRAFV600E</i> Muut
Tyypilliset oireet	Kohonneen aivopaineen aiheuttamat: päänsärky, pahoinvointi Tasapainovaikeudet	Sijainnin mukaan: päänsärky, pahoinvointi, tasapainovaikeudet, silmänliikehäiriöt	Usein epä-määräisiä: pään kasvu, kehityksen taantuminen, oksentelu	Supratentoriaalinen: epileptinen kohtaus, tunto- ja motorinen heikkous Takimmainen kallokuoppa: pahoinvointi, päänsärky, tasapainovaikeudet, näköhäiriöt Spinaalinen: niska- ja selkäkipu, raajojen tunto- ja motorinen puutosoire	Nopeasti etenevät aivohermohalvaukset, ataksia, dysartria, persoonallisuuden muutokset
Hoito	Leikkaus Sädehoito Solunsalpaajat	Leikkaus Solunsalpaajat Sädehoito	Leikkaus Solunsalpaajat Sädehoito	Leikkaus Sädehoito Solunsalpaajat (vaatimaton teho)	Leikkaus Sädehoito Solunsalpaajat Kohdennettu hoito
Päätetapah-tumalta säästyvien osuus ¹	Viiden vuoden kuluttua: 55 % (pieniriskinen syöpä), 25 % (keskisuuririskinen), 17 % (suuririskinen)	Kahden vuoden kuluttua: 78 % (> kolmevuotiaat), 11 % (< kolmevuotiaat)	Vuoden kuluttua: 36 %	Viiden vuoden kuluttua: 73 % (supratentoriaalinen) 60 % (takimmainen kallokuoppa)	Viiden vuoden kuluttua: 0–14 %
Elossaolo-osuus tai elinajan odote	Viiden vuoden kuluttua: > 90 % (Wnt) 75 % (SHH) 50 % (ryhmä 3) 75 % (ryhmä 4)	Viiden vuoden kuluttua: 89 % (yli kolmevuotiaat), 17 % (alle kolmevuotiaat)	16 kk	Viiden vuoden kuluttua: 70 %, jos poistettu 10 %, jos osapoisto	8–12 kk

¹Event free survival, EFS

ATRT = atyyppinen teratoidi rabdoidi kasvain, ETMR = embryonal tumor with multilayered rosettes, HGG = korkea-asteinen gliooma, SHH = sonic hedgehog, Wnt = wingless-type MMTV integration site family member



KUVA 2. Kahdeksanvuotiaan pojan medulloblastooma. Pään magneettikuva. **A.** T1-painotteinen sagittaalileike. Takimmaisen kallokuopan kasvain (vasemmalla) tehostuu varjoaineella heterogeenisesti, aivokammiot ovat laajentuneet. **B.** T2-painotteinen aksiaalileike.

kun pysyvä paraneminen ei ole mahdollista. Myös uusiutuneen medulloblastooman hoito on vaativaa. Useimmiten uusiutuma todetaan takimmaisen kallokuopan ulkopuolella.

ATRT

ATRT on imeväisiän yleisin aivokasvain, joka tunnistettiin erilliseksi munuaisen rabdoidikasvaimia muistuttavaksi tautityypikseen jo 1980-luvulla. ATRT voi sijaita missä tahansa keskushermostossa, yleisimmin kuitenkin takimmaisessa kallokuopassa, jolloin se aiheuttaa aivopaineen kohoamisen takia esimerkiksi päänsärkyä ja oksentelua (**TAULUKKO**). Huomionarvoista on, että suuri osa potilaista on imeväisiä, joiden avoimet kallonsaumat mahdollistavat korkeankin aivopaineen ilman selviä oireita.

Diagnostiikassa patognomoninen löydös on *INI1/SMARCB1*-mutaatio kromosomissa 22. Se voidaan diagnosoida muun muassa immunohistokemiallisesti. Jopa kolmasosalla ATRT-potilaista on ituradan deleetiomutaatio *SMARCB1* tai harvemmin *SMARCA4*-geenisä (rhabdoid tumor predisposing syndrome, RDPS) (6). ATRT on jaettu eri alaryhmiin epidemiologian, sijainnin ja *SMARCB1*-alteraatioityypin mukaan (11). Kasvain on erittäin aggressiivinen, ja potilaiden viiden vuoden elossaoloisuus on keskimäärin noin 30 % (12).

Kasvaimen radikaali kirurginen poisto on tärkein ennusteeseen vaikuttava tekijä. Alustavia tuloksia on saatu siitä, että kasvaimet, jotka onnistutaan poistamaan, voitaisiin hoitaa pitkäaikaisella pieniannoksisella solunsalpaajahoidolla ilman sädehoitoa tai että myöhäishaittavaikutuksia aiheuttavaa sädehoitoa voitaisiin ainakin siirtää sairauden ennustetta heikentämättä (13). ATRT uusiutuu yleensä ensimmäisen kahden vuoden aikana. Uusiutuman leikkauk- tai sädehoitoa voidaan harkita.

ETMR

ETMR on uusi aivokasvainluokka (aiemmin ETANTR eli embryonal tumor with abundant neuropil and true rosettes, ependymoblastooma tai medulloepiteliooma tai PNET) (14). Se on erittäin aggressiivinen (gradus IV) pääosin alle neljävuotiaiden lasten aivokasvain. Oireiden kesto on lyhyt, ja ne ovat epämääräisiä, koska potilaat ovat usein imeväisiä (**TAULUKKO**). Suurin osa kasvaimista sijaitsee pikkuaivoteltan yläpuolella isoajovojen alueella. ETMR diagnosoidaan *C19MC*-alteraation (kromosomialueella 19q13.42, *C19MC*-amplifikaatio) perusteella histologiasta riippumatta. Immunohistokemiallisena löydöksenä on LIN28A-positiivisuus ja normaali INI-1-värjäytyminen (ATRT:ssä puolestaan INI-mutaatio) (6).

Nuoren iän vuoksi sädehoitoa pitkäaikais-
haittoineen pyritään välttämään, mutta se voi
olla ainut mahdollinen hoitomuoto esimerkiksi
potilaille, joiden ETMR sijaitsee aivorungos-
sa ja joiden elinajan odote on erittäin lyhyt.
Hoidon kulmakivenä on kasvaimen radikaali
poisto, joka voi olla vaikeaa kasvaimen infil-
troivan kasvutavan vuoksi. Kasvain reagoi so-
lunsalpaajahoitoon vaatimattomasti. Mielen-
kiintoista on, voisiko kasvainsoluja kypsytää
kohti erilaistuneempaa syöpäsolukkoa, kuten
neuroblastooman hoidossa tehdään, ja muuttaa
syöpä kroonisen mutta hallittavan sairauden
suuntaan.

Glioomat

Glioomat eli tukisolukasvaimet ovat lasten
yleisin aivokasvainryhmä (KUVA 1). Yleisimpiä
pilosyyttisiä astrozytoomia ja harvinaisempia
muita histologisesti hyvänlaatuisia aivokasvai-
mia emme käsittele tässä artikkelissa, koska
niistä on Aikakauskirjassa julkaistu aiemmin
katsaus (5). Pahanlaatuiset glioomat, kuten
ependymoomat (gradus II ja III) sekä diffuusit
keskilinjan glioomat, ovat usein vammauttavia
tai tappavia.

Ependymoomat

Ependymoomien on tavanomaisesti ajatel-
tu muodostuvan aivokammiota verhoavasta
ependymisolukosta. Mikroskooppitarkaste-
lussa kasvaimet näyttävät histologisesti saman-
kaltaisilta riippumatta kasvaimen sijainnista.
Ependymooma voi kasvaa keskushermostossa
pikkuaiivoteltan yläpuolella (supratentoriaali-
sesti), sen alapuolella (infratentoriaalisesti) tai
selkärangan kanavassa, ja oireisto on moninai-
nen sijainnin mukaan. Lapsilla ependymooma
sijaitsee tyypillisesti neljännen aivokammion
katossa ja voi kasvaessaan aiheuttaa esimerkiksi
aivorunko-oireita tai hydrokefalusta (TAULUK-
KO).

Ependymoomien molekulaarinen luokitte-
lu on osin korvannut histologisen luokittelun,
koska sitä käyttämällä pystytään paremmin
ennustamaan taudinkulkua ja suunnittele-
maan hoitoa (6). Uusi entiteetti on *RELA*-

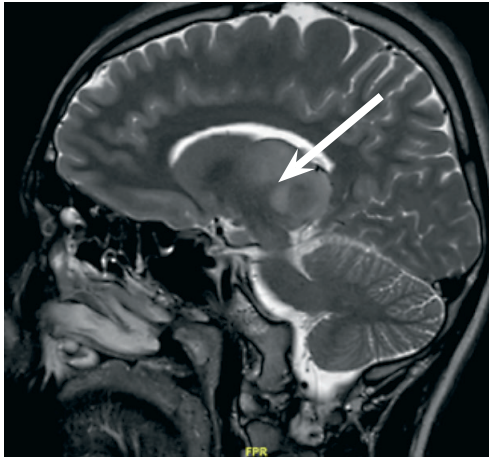
Ydinasiat

- ▶ Aivokasvaimien diagnostinen luokittelu on viime vuosina muuttunut merkittävästi.
- ▶ Aivokasvaimet ovat yleisin lasten syöpäkuolleisuuden syy.
- ▶ Nykyiset syöpähoidot aiheuttavat paljon akuutteja ja pitkäaikaisia haittoja.
- ▶ Syövän biologian ymmärrys on parantanut taudin ennustettavuutta ja hoidon suunnittelua, ja uusia hoitomuotoja on kehitteillä.

fuusiopositiivinen ependymooma, jossa on *RELA*- ja *C11orf95*-geenifuusio, joka aktivoi *NF-κB*-signaalireitin. Modernissa luokittelussa kasvaimet jaetaan sijaintinsa ja geneettisen tai epigeneettisen luokittelun perusteella yhdeksään alaryhmään (15). Noin kaksi kolmasosaa *RELA*-fuusiopositiivisista ependymoomista (*ST-EPN-RELA*) sijaitsee aivoteltan yläpuolella, ja näitä sairastavien potilaiden ennuste on huonompi.

Toinen pikkuaiivoteltan yläpuolinen kasvain on *YAP1*-fuusiogeenin sisältävä ependymooma (*ST-EPN-YAP1*), jota sairastavien potilaiden ennuste on suhteellisen hyvä. Takimmaisena kallokuopan alueella sijaitsevat ependymoomat jaetaan alatyyppeihin A ja B (PFA, PFB). PFA:ta esiintyy pienillä lapsilla (mediaani-ikä kolme vuotta), ja se voi kasvaessaan tunkeutua pikkuaiivoihin tai aivorunkoon. Lisäksi sen ennuste on huonompi (viiden vuoden elossaoloosuus 65 %), sillä kasvain uusiutuu paikallisesti tai metastasoi. PFB on nuorten aikuisten tauti, jonka ennuste on hyvä (16).

Ependymooman ensisijainen ja tehokkain hoitomuoto on kasvaimen kirurginen poisto kokonaisuudessaan, mikä on mahdollista noin puolella potilaista (16). Klassisesti jaoteltujen ependymoomien sädehoidon hyöty on selvästi osoitettu, mutta alatyyppejen mukaan suunnitellusta sädehoidosta ei ole vielä tarpeeksi näyttöä (16,17). Ependymoomat eivät ole herkkiä solunsalpaajahoidolle, jonka tehtävä on lähinnä



KUVA 3. Teini-ikäisen pojan *H3K27*-mutatoitunut korkea-asteinen gliooma. Pään magneettikuvassa (T2-painotteinen aksiaalileike) näkyy keskilinjassa talaamisen epäatypinen kasvain.

sädehoidon viivästyttäminen (alle kolmevuotiaat potilaat) tai oireiden lievitys (16).

H3K27-mutatoituneet keskilinjassa gliomat ja korkea-asteiset gliomat (HGG)

Lasten aivokasvaimista 10–20 % on diffuuseja keskilinjassa gliomia, ja kasvaimet sijoittuvat nimensä mukaisesti aivorungon tai talamuksen alueelle. Niitä tavataan myös selkäytimessä. Potilaiden oireet riippuvat kasvaimen sijainnista, mutta valtaosalla potilaista esiintyy nopeasti eteneviä aivohermohalvauksia, ataksiaa ja dysartriaa (18).

Aiemmin lasten pahanlaatuiset gliomat luokiteltiin histologisesti kuten vastaavat aikuisten kasvaimet anaplastinen astrozytooma (WHO:n gradus III) ja glioblastooma (gradus IV). Lasten kasvaimet kuitenkin eroavat biologisesti vastaavista aikuisten kasvaimista (19). WHO:n vuoden 2016 luokitukseen on tullut uusi gliomatyyppejä, diffuusi keskilinjassa glioma, jossa on *H3K27*-mutaatio (diffuse midline glioma, *H3K27* mutant) (KUVA 3). Se korvaa osin aiemmin käytetyn diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG) -ryhmän.

Lasten diffuuseissa keskilinjassa gliomissa on spesifinen pistemutaatio geeneissä *H3F3A*

(histonissa 3.3) ja *HIST1H3B* (histonissa 3.1), ja se aiheuttaa lysiinin korvautumisen metioniinilla kohdassa 27 (*K27M*). Tämä *H3-K27M*-mutaatio aiheuttaa epigeneettisen muutoksen, josta seuraa *H3K27*-hypometylaatio. Histologisesti *H3K27*-mutatoitunut gliooma on astrozytooma, mutta kasvaimen histologisella pahanlaatuisuusasteella ei ole juurikaan merkitystä taudin ennusteen kannalta (6). Diagnoosi voidaan tehdä immunohistokemiallisesti.

Diffuusien keskilinjassa gliomien ennuste on erittäin huono, sillä kahden vuoden jälkeen vain alle 10 % potilaista on elossa, ja kasvaimista otetaan usein vain biopsianäyte. Vaste säde- ja solunsalpaajahoitoihin on vaatimatonta. Uusien tutkimusten myötä tästäkin kasvaimesta on löydetty erilaisia alaryhmiä (20). Maailmalla on käynnissä useita kliinisiä tutkimuksia, mutta taudin parantavaa hoitoa ei toistaiseksi ole.

Glioblastooma

Lasten glioblastoomat ovat harvinaisempia kuin aikuisten ja erilaisia myös biologisesti – *IDH1*-mutaatioita ei pediatriassa glioblastoomissa juuri esiinny, eikä kyseinen mutaatio ole samassa määrin ennustetekijä (19). Alle yksivuotiaiden pahanlaatuinen gliooma on biologisesti erilainen ja käyttäytyy hyvin eri tavalla kuin isompien lasten. Ennuste tässä ikäryhmässä on selvästi parempi, sillä seurannassa viiden vuoden elossaolo-osuus on noin 50 % (6).

Hoito

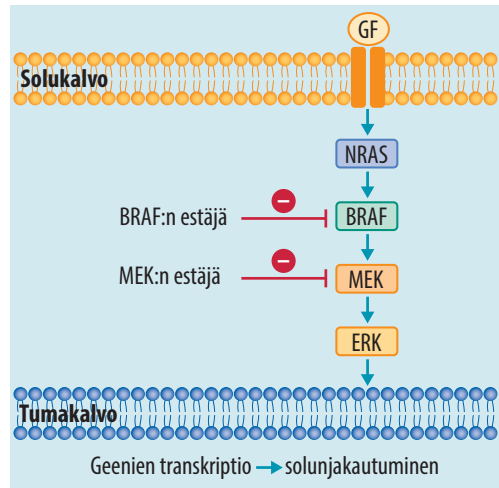
Lasten pahanlaatuisien aivokasvaimien poisto neurokirurgisesti on valtaosin tärkein hoitomuoto. Lasten aivokasvaimien leikkaushoitoon päädytään lähes aina neurologisten oireiden vuoksi. Lapsen yleisvointi ratkaisee leikkausajankohdan. Jos tajunta on heikentynyt, tarvitaan usein päivystysleikkaus. Jos potilaalla on aivo-selkäydinnestekierron häiriö, se voidaan usein laukaista kasvainleikkauksen yhteydessä joko kasvaimen poistolla, suttin asettamisella tai endoskooppisesti puhkaisemalla kolmannen aivokammion pohja, eikä erillistä suttileikkausta välttämättä tarvita.

Kasvainleikkauksen tavoitteena on kasvaimen poisto kokonaisuudessaan aiheuttamatta neurologisia puutosoireita. Esimerkiksi aivourgon ja talamuksen kasvaimet eivät kuitenkaan usein ole poistettavissa vaan ainoastaan biopsoitavissa. Histologiset ja pakastetutkin näytteet ovat kuitenkin ensisijaisen tärkeitä oikean diagnoosin ja siten onkologisen jatkohoidon kannalta. Leikkaushoidon tavallisimpia riskejä ovat tulehdukset, verenvuodot ja neurologiset puutosoireet, kuten halvausoireet. Takimmaisen kallokuopan leikkauksiin liittyy myös mutismin riski (21).

Vakavista myöhäishaitoistaan huolimatta sädehoito on edelleen merkittävä lasten aivokasvainten hoitomuoto. Se voidaan toteuttaa foton- tai protonisäteilyllä. Protonihoidon etu on säteilyn tarkka rajattavuus halutulle alueelle, mikä on erityisen hyödyllistä herkkien terveiden kudosten läheisyydessä. Suomessa ei ole protonihoitolaiteita, mutta moniammatillisen ryhmän arvion perusteella lapsipotilas voidaan lähettää hoitoon ulkomaille. Myös fotonihoidon tekninen kehitys mahdollistaa kohdealueiden tarkan suunnittelun ja hoidon toteutuksen.

Sädehoito voidaan antaa joko (leikatun) kasvaimen alueelle tai koko keskushermoston alueelle, kuten medulloblastooman hoidossa. Sädehoitajakset ovat yleensä usean viikon mittaisia, jolloin aivojen alueen hoidon välittöminä haittavaikutuksina voi ilmaantua pahoinvointia, päänsärkyä, väsymystä ja hiustenlähtöä. Haittavaikutusten hallinta onnistuu yleensä hyvin glukokortikoidilla ja pahoinvoinnin estolääkityksin. Sädehoidon jälkeen vuosien saatossa ilmaantuvat myöhäishaitat, kuten kasvuhäiriöt, endokriiniset häiriöt, sekundaarisyövät, vasculopatia ja neuropsykologiset ongelmat, ovat yleisiä (22).

Solunsalpaajilla on tärkeä osuus lasten aivosyöpien hoidossa, ja hoito toteutetaan erilaisten kansainvälisten hoitoprotokollien mukaisesti. Osa kasvaimista, esimerkiksi korkea-asteiset glioomat ja ependyooma, reagoivat solunsalpaajiin kuitenkin vaatimattomasti. Medulloblastooman hoito koostuu solunsalpaajista sekä säde- ja leikkaushoidosta. Esimerkiksi ATRT:n ja medulloblastooman hoidossa on



KUVA 4. Osan aivokasvaimista yhteydessä löydetään muutoksia MAPK (mitogen-activated protein kinase)-signaalireitissä. BRAF:n ja MEK:n estäjät estävät tämän signaalireitin toimintaa ja aiheuttavat muutoksia syöpäsolussa, mikä johtaa solukuolemaan.

BRAF = esisyöpägeeni B-Raf, ERK = extracellular signal-related kinase; GF = kasvutekijä, MEK = MAPK-kinaasi, NRAS = neuroblastoma RAS viral oncogene homolog

saatu myönteisiä tuloksia jättisolunsalpaajista autologisen kantasolupalautuksen turvin.

Solunsalpaajien avulla voidaan myös siirtää tai pienentää esimerkiksi alle kolmevuotiaiden lasten sädehoitoannosta (23). Solunsalpaajilakin on lyhyt- ja pitkäaikaishaittavaikutuksia, esimerkiksi hiustenlähtö, tulehdukset, limakalvovauriot, luuydinlama, munuais- ja sydänhaitat, kuulovaurio, hedelmättömyys ja sekundaarisyövät.

Tulevaisuuden mahdollisuuksia

Täsmähoidoista odotetaan tulevaisuuden syöpähoidon kulmakiveä. Ongelmana on (epi)geneettisten tutkimusten saatavuus ja hinta sekä toisaalta jo itsessään harvinaisten kasvaimien pilkkoutuminen yhä pienemmiksi alaryhmiksi, mikä tekee riittävän laajojen lääketutkimusten organisoinnista vaativaa.

Syöpäbiologian ymmärryksen kautta saatutetuista täsmähoidoista on jo lupaavia esimerkkejä. Esimerkiksi osaan syöivistä liittyy häiriintynyt MAPK-kinaasin säätelyreitti, jota

voidaan estää BRAF:n ja MEK:n estäjillä (**KUVA 4**). Näillä on saatu lupaavia tuloksia matalan pahanlaatuisuusasteen gliomien, joissa on *BRAF*-fuusio tai -mutaatio, hoidossa (24). Genetiikan lisäksi aivokasvaindiagnoosiin korostuu geenien säätelyn ymmärtäminen (epigenetiikka), jonka avulla on mahdollista entistä tarkemmin arvioida potilaan ennustetta ja mahdollisesti suunnitella yksilöllistettyä hoitoa (25).

Lopuksi

Lasten aivokasvaimien kirjo on laaja. Hoito perustuu kirurgiaan, jota täydennetään säde- ja solunsalpaajahoidolla, kun kasvain on pa-

hanlaatuinen. Viime vuosina ymmärrys lasten pahanlaatuisten kasvaimien biologiasta on lisääntynyt harppauksin. Tarkentunut diagnostiikka ja hoito ovat mahdollistanut potilaiden ennusteen ja elämänlaadun paranemisen. Uusia täsmälääkkeitä on kehitetty, ja niitä voidaan yhdistää myös tavanomaisiin hoitomuotoihin. Tulevaisuuden hoito muuttunee yksilöllisemmäksi ja siihen liittyy vähemmän haittoja.

Hoidetut potilaat tarvitsevat pitkäaikaista ja moniammatillista seurantaa alkuun hoitavassa yksikössä ja sitten myöhäisseurantapoliklinikoissa. Tämä on tärkeää, sillä aivokasvainta sairastavien tai siitä parantuneiden lasten riski saada neurologisia, kognitiivisia ja sosiaalisia ongelmia on edelleen suurentunut. ■

* * *

Kiitämme Lastentautien tutkimussäätiötä, Lasten syöpäsäätiö Värettä ja Sigrid Juséliuksen Säätiötä sekä **KUVAN 1** materiaalista ja kommentista The Hospital for Sick Childrenin (Toronto, Kanada) lasten neuro-onkologeja Eric Bouffet'ta ja Annie Huangia.

JOONAS HAAPASALO, LT, dosentti, neurokirurgian erikoislääkäri

Arthur and Sonia Labatt Brain Tumour Research Centre, Hospital for Sick Children, Toronto, Kanada
Neurokirurgian yksikkö, TAYS

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

Lasten veri- ja syöpätautien yksikkö, TAYS ja Tampereen yliopisto

SIRPA-LIISA LAHTELA, LL, syöpätautien erikoislääkäri
Syövänhoidon vastuualue, TAYS

HANNU HAAPASALO, LT, dosentti, patologian ja neuropatologian erikoislääkäri

Fimlab Laboratoriot Oy, patologia, Tampere

KRISTIINA NORDFORS, LT, lasten veri- ja syöpätautien erikoislääkäri

Division of Hematology/Oncology, The Hospital for Sick Children, Toronto, Kanada ja Arthur and Sonia Labatt Brain Tumour Research Centre, Hospital for Sick Children, Toronto, Kanada

SIDONNAISUUDET

Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia

VASTUUTOIMITTAJA

Maija Tarkkanen

KIRJALLISUUTTA

1. Tilastot. Suomen Syöpärekisteri. <https://syoparekisteri.fi/tilastot/>.
2. Ostrom Q, Fahmideh M, Cote D, ym. Risk factors for childhood and adult primary brain tumors. *Neuro Oncol* 2019;21:1357–75.
3. Gunn ME, Lähdesmäki T, Malila N, ym. Late morbidity in long-term survivors of childhood brain tumors: a nationwide registry-based study in Finland. *Neuro Oncol* 2015;17:747–56.
4. Pietilä S, Korpela R, Lenko H, ym. Neurological outcome of childhood brain tumor survivors. *J Neuro Oncology* 2012; 108:153–61.
5. Nordfors K, Lohi O, Haapasalo H, ym. Lasten aivokasvaimet. *Duodecim* 2013; 129:235–43.
6. Louis DN, International Agency for Research on Cancer. WHO classification of tumours of the central nervous system. Revised 4th edition. Lyon: International Agency For Research On Cancer 2016.
7. Northcott PA, Shih DJ, Peacock J, ym. Subgroup-specific structural variation across 1,000 medulloblastoma genomes. *Nature* 2012;488:49–56.
8. Thompson E, Bramall A, Herndon JE, ym. The clinical importance of medulloblastoma extent of resection: a systematic review. *J Neurooncol* 2018;139:523–39.
9. Kahalley LS, Peterson R, Ris MD, ym. Superior intellectual outcomes after proton radiotherapy compared with photon radiotherapy for pediatric medulloblastoma. *J Clin Oncol* 2019;38:454–61.
10. Robinson G, Rudneva V, Buchhalter I, ym. Risk-adapted therapy for young children with medulloblastoma (SJYC07): therapeutic and molecular outcomes from a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:768–84.
11. Johann PD, Erkek S, Zapatka M, ym. Atypical teratoid/rhabdoid tumors are comprised of three epigenetic subgroups with distinct enhancer landscapes. *Cancer Cell* 2016;29:379–93.
12. Fischer-Valuck BW, Chen I, Srivastava AJ, ym. Assessment of the treatment approach and survival outcomes in a modern cohort of patients with atypical teratoid rhabdoid tumors using the National Cancer Database. *Cancer* 2017;123:682–7.
13. Main C, Cooper K, Adams M, ym. The role of high-dose myeloablative chemotherapy (hdct) with haematopoietic stem cell transplantation (hsct) in children with atypical teratoid rhabdoid tumours (at/rt): results of a systematic review. *Neuro Oncol* 2016;18:iii3.
14. Korshunov A, Sturm D, Ryzhova M, ym. Embryonal tumor with abundant neuropil and true rosettes (ETANTR), ependymoblastoma, and medulloepithelioma share molecular similarity and comprise a single clinicopathological entity. *Acta Neuropathol* 2014;128:279–89.
15. Pajtler KW, Witt H, Sill M, ym. Molecular classification of ependymal tumors across all CNS compartments, histopathological grades, and age groups. *Cancer Cell* 2015; 27:728–43.
16. Pajtler KW, Mack S, Ramaswamy V, ym. The current consensus on the clinical management of intracranial ependymoma and its distinct molecular variants. *Acta Neuropathol* 2017;133:5–12.
17. Merchant T, Conklin H, Wu S, ym. Late effects of conformal radiation therapy for pediatric patients with low-grade glioma: prospective evaluation of cognitive, endocrine, and hearing deficits. *J Clin Oncol* 2009;27:3691–7.
18. Schroeder KM, Hoeman CM, Becher OJ. Children are not just little adults: recent advances in understanding of diffuse intrinsic pontine glioma biology. *Pediatr Res* 2014;75:205–9.
19. Sturm D, Bender S, Jones DT, ym. Pediatric and adult glioblastoma: multifactorial (epi) genomic culprits emerge. *Nat Rev Cancer* 2014;14:92–107.
20. Mackay A, Burford A, Carvalho D, ym. Integrated molecular meta-analysis of 1,000 pediatric high-grade and diffuse intrinsic pontine glioma. *Cancer Cell* 2017;32:520–37.
21. Albright A, Pollack I, Adelson P. Principles and practice of pediatric neurosurgery, 3rd edition. New York: Thieme Medical Publishers 2014.
22. Mynarek M, von Hoff K, Pietsch T, ym. Nonmetastatic medulloblastoma of early childhood: results from the prospective clinical trial HIT-2000 and an extended validation cohort. *J Clin Oncol*, julkaistu verkossa 24.4.2020.
23. Dhall G, Grodman H, Ji L, 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.
24. Behling F ja Schittenhelm J. Oncogenic BRAF alterations and their role in brain tumors. *Cancers (Basel)* 2019;11:794.
25. Capper D, Jones D, Sill M, ym. DNA methylation-based classification of central nervous system tumours. *Nature* 2018;22:555:469–74.