

Heikki Minn, Sirpa-Liisa Lahtela, Sanna Palovaara, Sami Suilamo, Maria Gardberg,
Jari Karhu ja Jussi P. Posti

Aivokasvainten hoito ja moniammatillinen neuro-onkologiaryhmä

Kallonsisäisissä kasvaimissa haasteet kuvantamisessa, molekyylipatologiassa ja hoidon vasteen arvioinnissa ovat suurempia kuin monissa yleisemmissä syövässä. Hiljattain päivitetty molekyyliuutoksiin perustuva WHO:n keskushermoston kasvainten luokittelu on oleellinen sekä hoidon valinnassa että haittavaikutusten riskin arvioissa. Neuro-onkologiaryhmässä neurokirurgi, syöpälääkäri, neurologi, neuroradiologi ja -patologi täydentävät toistensa erityisosaamista. Monialainen hoidon suunnittelu parantaa ja yhdenmukaistaa laatua ja mahdollisesti ennustetta, vaikka näyttö aikuisten glioomassa on vasta alustavaa. Ryhmän ohjeistama seuranta helpottaa ymmärtämään hoitojen vaikutusta potilaan toimintakyvyn säilyttämiseen. Samalla ryhmä saa palautetta hoidon tehosta ja viiveet vähenevät, kun koordinoidaan diagnostiikka ja hoidon toteutus kansainvälisiä ja kansallisia suosituksia noudattaen. Palaute on keskeistä neuro-onkologisen hoidon vaikuttavuuden ja laadun kehittämiseksi.

Kokonaisuus on enemmän kuin osiensa summa. Tämä filosofiasta tuttu käsite kuvaa nykyaikaista monialaista ja -ammattillista neuro-onkologiaryhmää, jonka ytimenä on kliinisen asiantuntemuksen ja vuorovaikutuksen yhdistäminen laadukkaan ja tarkoituksemukaisen hoidon toteuttamiseksi. Kaikissa suomalaisissa yliopistosairaaloissa toimii neuro-onkologiaryhmä, jonka tehtävät ovat monialaiset ja -ammattilliset ja riippuvat paikallisista olosuhteista ja voimavaroista. Kaikki aikuisten glioomat, syöpä- ja epävarmat kallonsisäiset kasvaimet sekä joskus aivoetäpesäkkeet kuuluvat neuro-onkologiaryhmässä käsiteltäviin potilastapauksiin. Usein harvinaiset histologiset alatyypit – vaikka olisivat periaatteessa hyvänlaatuisia – sekä lasten aivokasvaimet voivat tarvita neuro-onkologiaryhmän asiantuntemusta. Ryhmän kokoonpano on kuvattu **TAULUKOSSA**.

Neuro-onkologiaryhmän on koordinoitava kallonsisäisten kasvainten hoitoa toimintalueellaan ja osallistuttava aktiivisesti kliinisten rutiinitehtävien ohella myös hoidon kehittämiseen tukemalla säännöllistä monialaista

koulutusta ja alan tutkimustyötä. Ryhmän kokouksessa neuropatologi esittää kasvaimen oleelliset histologiset ja molekyylipatologiset piirteet (Tynnininen ym., tässä numerossa) ja neuroradiologi käy läpi magneetti- ja tietokonetomografiakuvauksien löydökset. Aivokasvainten luokittelussa vuonna 2016 tapahtunut uudistus, joka perustuu geenien ilmentymiseen ja molekyyliuutoksiin, on oleellinen hoidon valinnassa (1). Potilaan esittelevä klinikko kertoo diagnoosiin johtaneet oireet ja muut hoitopäätöksen kannalta oleelliset havainnot, joiden perusteella laaditaan hoitosuunnitelma. Neurologin rooli korostuu niiden potilaiden seurannassa, jotka tarvitsevat erityisasiantuntemusta jäännösoireiden hoidossa ja työkykyisyyden ylläpitämisessä (Halonen ym., tässä numerossa). Tärkeintä on ryhmän sitoutuminen suunnitelmaan, jossa päätetään eri hoitomenetelmien käytöstä, yhdistämisestä ja alustavasta aikataulusta sekä kuntoutuksen tarpeesta.

Glioomat eli aivojen tukisolukasvaimet ovat yleisimpiä primaareja kallonsisäisiä kasvaimia (Malila, tässä numerossa). Paneudumme tässä

TAULUKKO. Neuro-onkologiaryhmän kokoonpano. Ryhmässä voi olla useampi samaa erikoisalaa edustava erikoislääkäri ja koulutusvaiheessa oleva lääkäri. Kokoonpanot vaihtelevat sairaaloittain, ja kokoukset pidetään 1–2 viikon välein paikallisista olosuhteista riippuen.

Jäsen	Tehtävän kuvaus
Neurokirurgian erikoislääkäri	Leikkauksen havainnollistaminen, leikkauksriskien arviointi ja suhteuttaminen elinaikaennusteeseen. Toimintakyvyn arviointi ja leikkauksen jälkeisen voinnin ja oireiden kuvaaminen
Syöpätautien erikoislääkäri	Potilaan yleisvoiminnan arvio ja ajankohittaisen onkologisen hoidon suunnittelu. Seurannan ja kuntoutuksen järjestely neurologin kanssa. Ohjaus oireenmukaiseen hoitoon siirtymisestä. Lääke- ja sädehoidon erityisosaaminen usein eri henkilöillä
Neuropatologi	Vastuu ajantasaisen molekyylipatologisen diagnostiikan tulkinnasta
Neuroradiologi	Hoitovasteen, kasvaimen etenemisnopeuden ja jäännöskasvaimen arviointi. Molekyylikuvantamisen erityis pätevyys hyödyllinen
Neurologi	Eri aivoalueiden oireiden vaikutusten tulkinta ja hoito toimintakykyä ja kuntoutusta ajatellen. Seuranta onkologin kanssa yhteistyössä. Tarvittaessa kannanotto epilepsialääkitykseen ja ajokykyyn
Lasten syöpätautien erikoislääkäri	Pediatristien aivokasvainten hoitosuunnitelma pohjoismaisten (NOPHO, Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology) protokollien mukaisesti
Sairaala-fysikko	Sädehoidon tekninen asiantuntemus ja perehtyneisyys stereotaktisiin sädehoitoin
Sairaanhoitaja	Itsenäisen hoitajavastaanoton järjestely. Potilaan ja hänen läheistensä ohjaus ja tuki. Perehtyneisyys neuro-onkologiaan välttämätön

katsauksessa lähemmin aikuisten gliomien kirurgisen ja onkologisen hoidon yleisperiaatteisiin. Vastaavat periaatteet ovat soveltuvin osin käytössä muissakin kallon sisäisissä kasvaimissa.

Kirurginen hoito

Glioman kirurginen poistoleikkaus on yleensä monialaisen hoidon ensimmäinen vaihe. Kasvainmassan mahdollisimman tarkka poisto parantaa gliomaan sairastuneen potilaan taudin etenemättömyysaikaa ja elinajan ennustetta pahanlaatuisuuden asteesta riippumatta. Neurokirurgisen hoidon kulmakivet ovat laaja-alainen näytteiden otto kasvaimesta ja toiminnalliseen aivokudokseen rajautuva poistoleikkaus.

Leikkauksen suunnittelu. WHO:n pahanlaatuisuusluokituksen graduksen II–IV gliomat kasvavat infiltroiden radastoja pitkin valkeaan aineeseen ja aivokudoksen pintaan, ja tämän vuoksi niiden kokopoisto on harvoin mahdollista. Leikkauksen suunnittelussa otetaan huomioon potilaan kokonaistila. Potilaan voinnin tulee olla riittävän vakaa leikkauksen toteuttamiseen, mutta toisaalta radiologisesti ja kliinisesti aggressiiviseksi arvioitu kasvain tarvitsee usein leikkauksen mahdollisimman nopeasti. Leikkauksen suunnittelussa otetaan huomioon myös potilaan ikä, hänen neurologiset ja kognitiiviset puutosoireensa sekä kasvaimen radiologinen diagnoosi. Nämä muuttujat ovat merkittäviä potilaan elinaikaennusteen kannalta (2), joten niiden perusteella voidaan määrittää mielekäs suhde leikkauksen laajuuden ja hyväksyttävien riskien välillä.

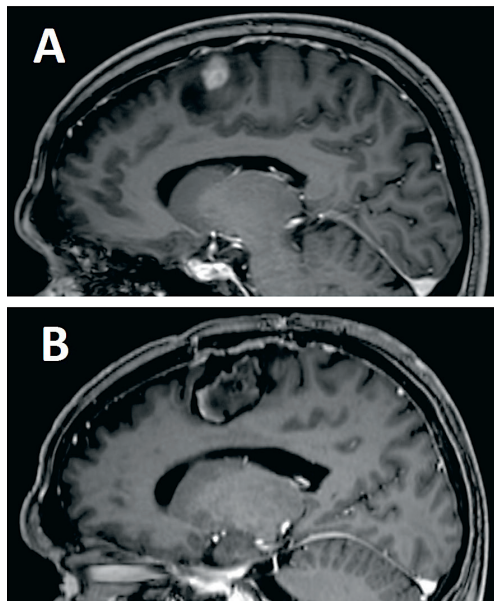
Leikkauksessa käytettävät työkalut. Neurokirurgilla on käytössään runsaasti leikkauksen aikaisia työkaluja, jotka helpottavat leikkauksen suunnitelman toteutusta. Neuronavigaattorilla, johon on ladattu potilaan pään tuore magneettikuvaus, on mahdollista paikantaa leikkauksen aikana leikkauksinstrumenttien sekä kasvaimen sijainti kallon sisällä. Menetelmästä on erityisesti apua kasvaimen reuna-alueiden tunnistamisessa, sillä mikroskooppinäkömäsäkin nämä alueet saattavat muistuttaa erehdyttävästi tervettä aivokudosta. Neuronavigaation rajoite on kuitenkin sen perustuminen leikkausta edeltävään magneettikuvaukseen. Aivojen anatomia saattaa muuttua huomattavasti etenkin kookkaiden kasvainten poistoleikkauksessa. Ongelman ratkaisuksi on kehitetty leikkauksenaikaiset magneetti- ja kaikukuvausmenetelmät. Leikkauksenaikaisen magneettikuvausmenetelmän käyttöä rajoittavat kalliit kustannukset, sillä kuvauslaite pitää sijoittaa leikkaussalin läheisyyteen, jotta potilas voidaan siirtää esteettä kuvaukseen. Leikkauksentelön kaikukuvaus on kustannusvaikuttavampi vaihtoehto. Sen avulla voidaan täydentää neuronavigaattorin sisältämää kuvantamistietoa reaaliaikaisesti. Huonosti erilaistuneiden gliomien leikkauksessa käytetään nykyään 5-aminolevuleenihappoa, joka annetaan potilaalle suun kautta leikkauksenaamuna. Yhdiste metaboloituu protoporfyrin-

ni IX:ksi, hakeutuu kasvainsoluihin ja emittoi leikkauksmikroskoopissa nähtävää fluoresoivaa valoa, kun sitä stimuloidaan sinisellä valolla, jonka aallonpituus on 400–410 nm. Menetelmän on todettu parantavan huonosti erilaistuneiden gliomien poistotuloksia (3).

Aivokudoksen lisäkartoitus ja valveleikkaus. Aivojen pinnan toiminnallisten alueiden ja niiden valkean aineen radastojen läheisyydessä sijaitsevien kasvaimien leikkaukseen liittyy aina merkittäviä riskejä neurologisille puutosoireille. Leikkauksenaikaisten aivokudoksen stimulaatiokartoituksen ja somatosensoristen herätepotentialien avulla voidaan määrittää toiminnallisten motoristen ja sensoristen alueiden yksilöllinen sijainti (KUVA 1). Potilaan puhealueiden sijaintia voidaan määrittää ennen leikkausta toiminnallisella magneettikuvauksella tai transkraniaalisella magneettistimulaatiolla. Kognitiivisten toimintojen leikkauksenaikainen tarkkailu edellyttää leikkauksen suorittamista potilaan ollessa valveilla. Tyypillisin valveleikkauksen aihe on kasvaimen sijainti aivojen puheen prosessointiin osallistuvilla alueilla ja niiden ratayhteyksissä. Tällainen leikkaus suoritetaan niin, että neuropsykologi suorittaa potilaalle kielellistä testausta ja aivokudoksen toimintaa häiritään leikkauksen aikana heikolla sähkövirralla kasvaimen alueella. Mikäli sähkövirta ei aiheuta kielellisessä toimintakyvyssä muutoksia, testattu kasvainalue voidaan poistaa (4).

Ensilinjan onkologinen hoito

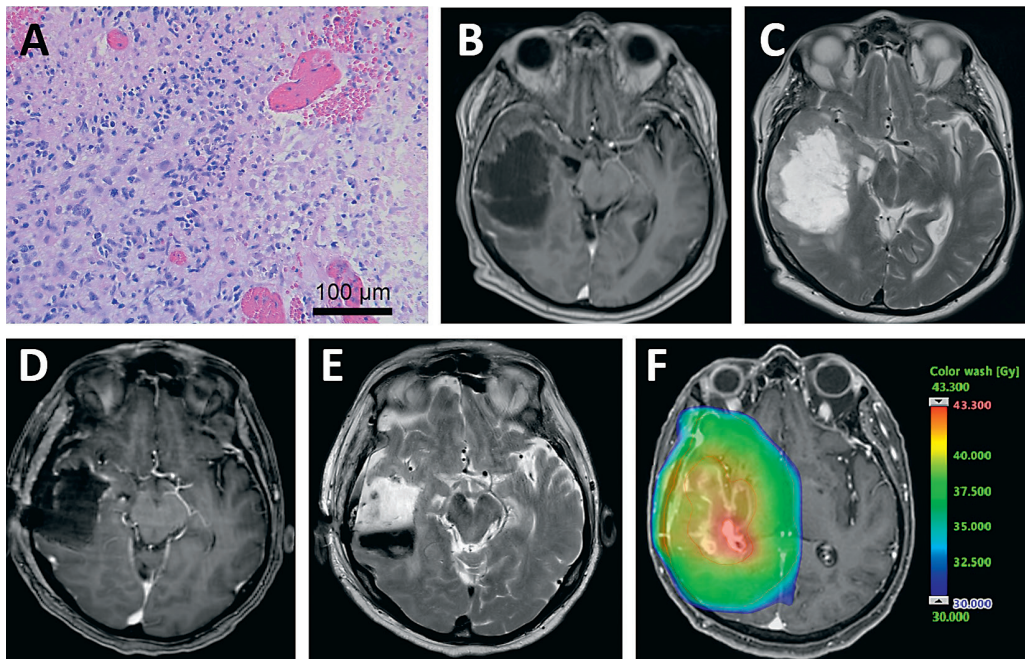
Gliomien ensilinjan onkologisia hoitomuotoja ovat sekä sädehoito että solunsalpaajat. Nii- tä käytetään tyypillisesti leikkauksen jälkeen, mutta joskus myös ainoana hoitomuotoina, mikäli leikkauksmahdollisuutta ei potilas- tai tautikohtaisten tekijöiden vuoksi ole. Solunsalpaajista temotsolomidi on kansainvälisissä sekä kansallisessa hoitosuosituksessa keskeisessä asemassa helpon antotapansa ja varsin hyvän siedettävyytensä ansiosta. Temotsolomidi on suun kautta annettava alkyloiva solunsalpaaja joka läpäisee hyvin veri-aivoesteen (5). Se on käytettävissä olevan epäsuoran näytön perusteella ensisijaislääke sekä ensilinjan että uusiu-



KUVA 1. Neljäkymmentäkahdeksanvuotiaalle miehelle ilmaantui hetkellinen puheentuoton häiriö. Vasemman otsalohkon takaosassa havaittiin magneettikuvauksessa keskiuurteen edessä noin 3 cm:n kokoinen kasvain, jonka keskellä oli tehostuva muutos (A). Leikkaus suoritettiin leikkauksenaikaista motorista kartoitusta käyttäen, ja kasvain saatiin radiologisesti poistettua kokonaisuudessaan ilman, että potilaalle kehittyi pysyviä motorisia puutosoireita. Leikkauksen jälkeisessä magneettikuvauksessa havaittiin leikkausontelossa hieman huuhtelunestettä ja veren hajoamistuotteita mutta ei jäännöskasvainta (B). Histologisessa ja immunohistokemiallisessa tutkimuksessa todettiin gemistosyyttinen kasvainsolukko, jossa oli isositraattidehydrogenaasin (*IDH*) ja *ATRX*:n mutaatio. Diagnoosiksi asetettiin Diffuse astrocytoma, *IDH*-mutant (gradus II). Magneettikuvaleikkeet ovat sagittaalisia T1-painotteisia kuvia, joissa on käytetty gadoliniumtehostusta. Leikkauksen jälkeen annettiin 54 Gy:n sädehoito ja liittännäislääkityksenä temotsolomidia puolen vuoden ajan. Neljän vuoden seurannassa sairaus ei ole uusiutunut ja potilas on palannut työelämään.

tuvan glioman lääkehoidossa, vaikka sitä ei ole kaikissa käyttöaiheissa verrattu tavallisiin samoin suun kautta annettaviin nitrosourea-pohjaisiin solunsalpaajiin.

Kemosädehoito ja sen jälkeinen solunsalpaajahoido. Glioblastooman hoidon kultainen standardi on temotsolomidiherkisteinen sädehoito eli kemosädehoito, jonka on todettu parantavan sairauden ennustetta pelkkään sädehoitoon verrattuna (6). Kemosädehoitoa – missä temotsolomidia annetaan päivittäin sä-

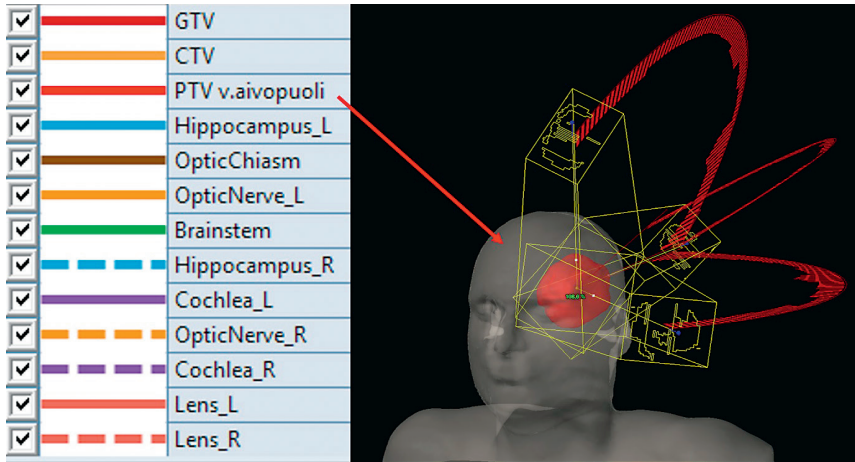


KUVA 2. Kuusikymmentähdeksänvuotiaalle miehelle ilmaantui päänsärkyä, puheentuoton vaikeuksia ja kävelyn huteruutta. Oikeassa ohimolohkossa todettiin magneettikuvauksessa kookas nekroottinen ja turvotuksen ympäröimä kasvain, jonka näkyvä osa resekoitiin kraniotomiassa. Histologisessa tutkimuksessa (A) todettiin runsassoluinen kasvain, jossa oli vahva atypia ja runsas proliferaatio. Histologisen leikke kuvan oikeassa reunassa havaitaan nekroosia. Molekyylipatologisissa lisätutkimuksissa ei todettu *IDH:n* mutaatiota, ja diagnoosiksi asetettiin WHO:n 2016 luokituksen (1) mukaisesti glioblastoma, *IDH* wildtype. Magneettikuvauksissa nähdään T1-painotteinen ja gadoliniumtehosteinen (B) sekä T2-painotteinen (C) aksiaalileike ennen leikkausta, vastaavat leikkeet resektiota seuraavana päivänä (D-E) sekä sädehoidon suunnitelma neljä viikkoa resektiosta (F). Aiemmasta munuaisen siirrosta johtuvan immunosuppressiivisen lääkityksen aiheuttaman lymfopenian takia sädehoidon aikaisesta temotsolomiditehostuksesta jouduttiin luopumaan. Sädehoito toteutettiin iäkkäämmille potilaille sopivan kaavion (8) mukaan kolmessa viikossa.

dehoidon aikana – harkitaan yleisvointi ja ikä huomioon ottaen kaikille glioblastoomaan sairastuneille. Lomustiinin liittämistä temotsolomidin kumppaniksi kemosädehoitoon on lupaavia mutta vasta alustavia tuloksia niillä potilailla, joiden kasvaimessa *MGMT*-geenin promoottorialue on metyloitunut (7). Myös glioblastoomaa paremmin erilaistuneet kasvaimet, jotka molekylaarisilta piirteiltään muistuttavat glioblastoomaa, hoidetaan samoin periaattein. Hoitokokonaisuus muodostuu noin kuuden viikon kestoisesta sädehoitojaksosta, jonka aikana potilas ottaa temotsolomidia päivittäin. Sädehoidon jälkeen temotsolomidia jatketaan liitännäislääkityksenä neljän viikon sykleissä viitenä perättäisenä päivänä noin puolen vuoden ajan. Lyhennettynä kemosädehoitojakso soveltuu usein myös iäkkäille tai huonokuntoi-

sille potilaille (8). **KUVASSA 2** nähdään glioblastooman tyypilliset histopatologiset ja kuvantamislöydökset diagnoosivaiheessa, leikkauksen jälkeen sekä sädehoidon suunnitelma.

Sädehoito, solunsalpaajahoito tai seuranta leikkauksen jälkeen. Glioblastoomaa histologisesti ja molekylaarisesti hyväennusteisemmat glioomat hoidetaan tavallisesti sädehoidolla ja sädehoidon jälkeisin temotsolomidihoidoin (**KUVA 1**) (9). Eryityisesti nuorilla, alle 40-vuotiailla potilailla voidaan tietyissä tilanteissa harkita käytettäväksi pelkkää temotsolomidia ja luopua ensilinjan sädehoidosta siihen liittyvien myöhäishaittavaikutusten vuoksi. Näitä ovat tyypillisesti kognitiivisten toimintojen ja muistin heikentyminen. Ennusteellisesti erittäin suotuisissa tilanteissa hyvän leikkauksen jälkeen voidaan oireettoman potilaan



KUVA 3. Säteihoidon suunnittelussa kohdealueet (GTV, CTV, PTV) ja kriittiset normaalikudokset määritetään sekä magneetti- että tietokonetomografialeikkeisiin ja niiden annokset mallinnetaan ja esitetään fuusioituissa leikekuvapakoissa kolmiulotteisesti. Punainen nuoli ja alue viittaavat vasemman ohimolohkon astrozytomaan (PTV vasen aivopuoli), johon toteutuu kolmen dynaamisen kaaren tekniikalla annettava intensiteettimuokattu sädehoito. Vasemmalla on lista määritetyistä normaalikudoksista, mutta havainnollisuuden vuoksi niitä ei näytetä kuvassa. Potilas on sama kuin **KUVASSA 4**.
GTV= gross tumor volume, CTV = clinical target volume, PTV = planning target volume

kohdalla siirtyä suoraan kuvantamisseurantaan ilman välitöntä onkologisten hoitojen tarvetta.

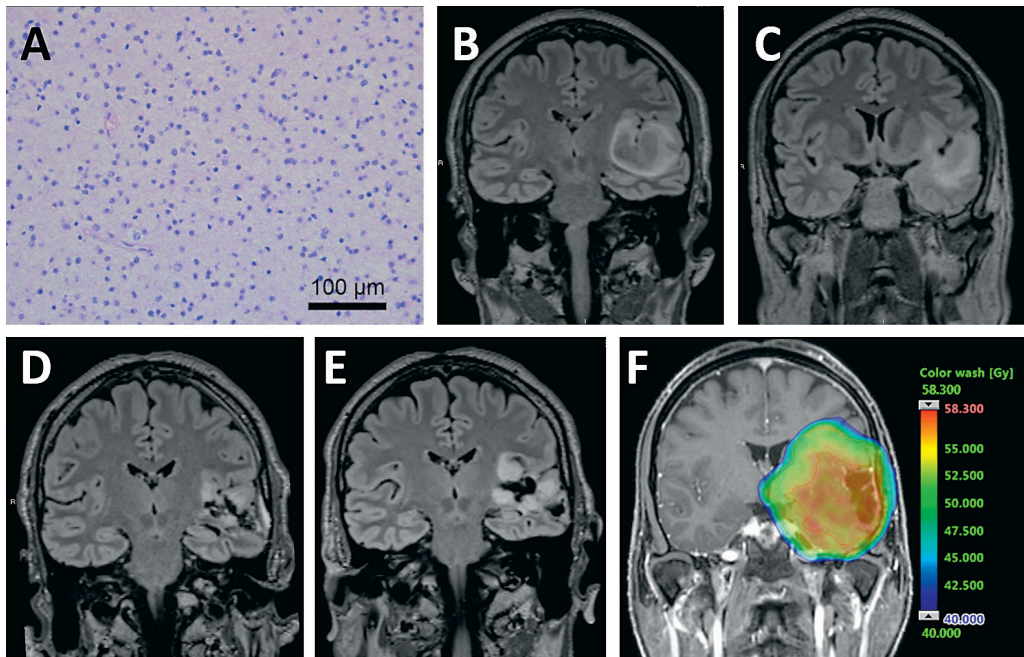
(Kemo)säteihoidon suunnittelu ja toteutus. Gliooman sädehoito suunnitellaan tietokoneavusteisesti käyttäen monileiketutkimuksista saatua kolmiulotteista kuvantamisinformaatiota (**KUVA 3**). Normaalikudosten kuten kognitiivisia toimintoja säätelevän hippokampuksen ja näköratojen annokset pyritään minimoimaan mahdollisuuksien mukaan. Kasvaimen tyyppi, koko, sijainti ja hoidon tavoite vaikuttavat suuresti tekniikkaan, hoidon keston ja kerta-annoksen eli fraktion kokoon. Säteihoidon tavanomaisimpia hoidon aikaisia haittavaikutuksia ovat väsymys ja kudosturvotuksen aiheuttama päänsärky tai pahoinvointi. Hiusten lähtöä ilmaantuu korkeintaan läiskittäisenä. Mikäli tarpeen, aivokudoksen turvotuksen aiheuttamia oireita hillitään glukokortikoidilla. Temotsolomidi aiheuttaa tyypillisesti uupumusta ja pahoinvointia. Pahoinvointi on yleensä hyvin hallittavissa estolääkityksin. Myös valkosolujen ja verihiutaleiden vähenemistä voi ilmaantua, samoin maksa-arvojen suurentumista. Kuumaisia, valkosolukadosta johtuvia verenmyrkytyksiä temotsolomidi aiheuttaa hyvin harvoin. Kemosäteihoidon tiedetään altistavan potilasta

Pneumocystis jirovecii -keuhkokuumeelle, minkä vuoksi hoitoon liitetään *Pneumocystis*-profylaksia.

Pahanlaatuisen gliooman onkologisten hoitojen perimmäisenä tarkoituksena on potilaan elinajan lisääminen ja toimintakyvyn säilyttäminen. Hoidot eivät paranna potilaita pysyvästi, vaikka niiden vaikutuksesta tautien etenemättömyysaika saattaa joskus olla hyvinkin pitkä, jopa toistakymmentä vuotta. Parhaimmillaan potilaat voivat elää useita vuosia laadukasta elämää hoitojaksojen välissä ja olla ansiotyössä normaalisti. Neuro-onkologiaryhmän tavoite on varmistaa, että kaikki potilaat saavat hoidon, millä taataan mahdollisimman normaali elämä mahdollisimman vähin haittavaikutuksin. Tarvittavan lääkinnällisen ja muun ammattituen määrä vaihtelee hyvin paljon kasvaimen aggressiivisuudesta ja yksilöllisistä tekijöistä riippuen.

Uusiutuneen gliooman hoito

Uusiutuneen gliooman radiologinen diagnoosi voi olla haastavaa, koska jo annetut hoidot aiheuttavat aivoihin muutoksia. Potilaiden seurannassa kuvantamistutkimuksia ei myöskään



KUVA 4. Liikunnallisesti aktiivinen 42-vuotias mies oli hakeutunut tutkimuksiin oikean raajaparin puutumisen takia. Levetirasetaamilääkityksen aloituksen jälkeen oire helpotti, ja magneettikuvaus herätti epäilyn hyvin erilaistuneesta astrozytomaasta vasemmassa ohimolohkossa. Resektiossa todettiin diffuusisti infiltoiva aivoparenkyymin kasvain, jonka histologiset (A) ja molekyylipatologiset löydökset (1) sopivat diagnoosiin Diffuse astrocytoma, *IDH*-mutant. Solunjakautuminen oli matalaa (2–3 %), ja koska gradus oli II ja resektiossa kasvain saatiin hyvin pois, jäätin tilannetta seuraamaan. Magneettikuvauksissa FLAIR-painotteiset koronaarisuunnat leikkaet ennen leikkausta (B–C), sekä vuosi (D) ja kaksi vuotta resektion jälkeen (E). Kuvassa E nähdään paikallinen uusiutuma vasemmassa ohimolohkossa leikkausontelon ympärillä. Neuro-onkologiaryhmän kokouksessa päätettiin suosittelemaan sädehoitoa, jonka suunnitelma on kuvassa F. Sädehoito annettiin kuudessa viikossa 54 Gy:n annokseen, ja potilas sai sen jälkeen temtosolomidia liitännäislääkityksenä kuuden kuukauden ajan, koska kasvain kuuluu potilaan yli 40 vuoden iän takia suuren riskin ryhmään.

ole keskitetty eikä magneettikuvaukselle ole olemassa yhtenäisiä käytäntöjä. Mahdollisuuksien mukaan diagnostiikassa voidaan myös hyödyntää tavanomaista kehittyneempiä magneettikuvaustekniikoita kuten perfluusiokuvausta tai kasvaimen aineenvaihduntaan perustuvaa positroniemissiotomografiaa (PET). Neuro-onkologityöryhmässä gliomien radiologiaan laaja-alaisesti perehtyneen ja kokeneen neuro-radiologin rooli glioman uusiutuman diagnostiikassa on tärkeä.

Uusiutuneen glioman hoitolinjaukset arvioidaan yksilöllisesti. Hoitosuunnitelmassa huomioidaan kasvaimen luokittelu ja molekyyli muutokset, aiemmin annetun hoidon vaste ja haitat sekä potilaan yleisvointi ja muu terveydentila. Oleellista on pohtia monialaisessa neuro-onkologiaryhmässä uusintaleikkauksen mahdollisuutta ja odotettavissa olevaa hyötyä

verrattuna esimerkiksi solunsalpaajahoidon uudelleen aloittamiseen tai sädehoitoon (9). Hyvin erilaistuneissa ja suhteellisen hidaskasvuisissa gliomissa ja oligodendrogliomissa residiivin uusintaleikkausta pitää lähes aina harkita. Kasvaimen kokoa pienentämällä ja siten massavaikutusta vähentämällä voidaan saavuttaa lisähyötyä oireiden hallinnassa. Toisaalta mahdollisen sädehoidon toteuttaminen pienempään kohteeseen on turvallisempaa. Graduksen III–IV gliomissa resektiota ei usein kannata tehdä, jos sen jälkeen ei anneta täydentävää onkologista hoitoa. Uusiutumisasiheesakin eri hoitomenetelmien yhdistäminen on siten tavallista.

Uusintaleikkaus vai sädehoito? Myös huonosti erilaistuneissa gliomissa leikkaushoitoa kannattaa samoin perustein harkita, mikäli ensivaiheen hoidolla on saavutettu suhteellisen pit-

kä hoitovaste. Aggressiivisimmissä alatyypeissä, joissa yleensä ei todeta kasvaimessa isositraatidehydrogenaasin (IDH) mutaatiota (1,10) ja uusiutuminen tapahtuu pian, 3–6 kuukauden kuluessa, ensivaiheen hoidon jälkeen leikkauksen hyöty jää todennäköisemmin vähäiseksi ja konservatiivinen hoitolinja on suositeltava. Sädehoito on tällöin yleensä ensisijainen, jos sitä ei ole aiemmin toteutettu. **KUVISSA 3** ja **4** esitetään graduksen II astrozytooman paikallinen uusiutuma ja sädehoidon suunnitelma kaksi vuotta resektiosta, jonka jälkeen potilasta jäätiin alkuun seuraamaan. Aiemmin sädehoidetulle alueelle voidaan toisinaan harkita lisäsädehoitoa, jos edellisestä sädehoidosta on kulunut paljon aikaa – yleensä useita vuosia – ja normaalikudosten kuten näköhermojen ja aivorungon saamat annokset ovat olleet kohtuullisia. Sädenekroosin riski on lisäsädehoidossa suurempi kuin ensilinjan hoidossa ja laajoja kohdetilavuuksia pyritään välttämään.

Solunsalpaajat sädehoidon kanssa. Solunsalpaajahoidon aloitusta voidaan suosittelaa hyväkuntoisille potilaille, jotka eivät ole sitä aiemmin saaneet tai ovat sietäneet hyvin aiempaa solunsalpaajahoidoa ja hyötynneet hoidosta. Säde- ja lääkehoitoa voidaan yhdistellä harkinnan mukaan, vaikka kemosädehoito tulee suhteellisen harvoin kyseeseen gliooman uusiutuman yhteydessä. Tällä hetkellä boorineutronisädehoitoa ei ole saatavilla gliooman hoitoon. Tämän kokeellisen hiukkashoidon tehoa tutkitaan Helsingissä avautuvassa uudessa hoitoyksikössä pikemmin toisissa kasvaintyypeissä kuten pään ja kaulan alueen syövässä.

Ensilinjan solunsalpaajan valinta. Uusiutuneen gliooman lääkehoidossa käytetään sekä ensivaiheessa suositeltua temotsolomidia että nitrosoureoihin kuuluvaa lomustiinia (9). Jos gliooman uusiutuminen tapahtuu suhteellisen pitkään kestäneen vakaan seurantavaiheen jälkeen voidaan ensilinjassa käytetty solunsalpaaja, useimmiten temotsolomidi, aloittaa uudelleen. Sen sijaan gliooman edetessä hyvin pian ensivaiheen solunsalpaajahoidon jälkeen ei saman lääkkeen uudelleen aloittamisesta todennäköisesti ole odotettavissa hyötyä.

Toisen linjan solunsalpaajahoido. Gliooman edetessä temotsolomidihoidon aikana tai

Ydinasiat

- ▶ Kallonsisäisten kasvaimien hoito vaatii huomattavaa monialaista osaamista ja yhteistyötä.
- ▶ WHO:n vuonna 2016 julkaisema molekyyli muutoksin perustuva aivokasvainten luokittelu on oleellinen hoidon suunnittelussa.
- ▶ Neuro-onkologisen ryhmän hyöty perustuu yksilöllisen hoidon suunnittelun nopeutumiseen, hoidon yhdenmukaistamiseen ja säännölliseen palautteeseen hoitokomplikaatioista.
- ▶ Suomessa neuro-onkologisten ryhmien toiminta on vakiintunutta yliopistosairaaloissa ja edellytys akkreditoinnissa syöpäkeskukseksi.

pian sen jälkeen, voidaan hyväkuntoisilla potilailla harkita toisen linjan solunsalpaajahoidoa lomustiinilla, joko yksinään tai toisinaan yhdistettynä verisuonikasvutekijää estävään vastaaineeseen bevasitsumabiin (11). Lomustiini annetaan suun kautta 6–8 viikon välein, mikä tekee hoidon toteutuksen suhteellisen helpoksi. Lomustiini aiheuttaa tyypillisesti luuytimen toiminnan heikentymistä, kuten verihytaleiden tuotannon vähenemistä, mikä toisinaan rajoittaa sen käytettävyyttä.

Bevasitsumabilla ei ole osoitettu olevan elinaikaa pidentävää vaikutusta, eikä sillä siten ole vakiintunutta roolia gliooman hoidossa. Sen käyttöä voidaan kuitenkin perustella aivoturvotuksen vuoksi oireilevilla potilailla erityisesti silloin, kun glukokortikoidin käyttö on ongelmallista. Magneettikuvassa nähdään joskus selvä verenkierron normaalistumisesta johtuva aivoturvotuksen väheneminen kasvaimen lähettyvillä, ja potilaan oireet voivat tämän vuoksi helpottua merkittävästi. Potilasvalinnassa on huomioitava, että bevasitsumabi nostaa verenpainetta ja lisää verenvuotoriskiä. Sen aiheuttamat subjektiiviset haitat ovat kuitenkin yleensä vähäiset, ja siten lääke saattaa tarjota valikoiduille potilaille parempaa elämänlaatua. Bevasitsumabi on tauotettava vähintään neljän

viikon ajaksi, mikäli potilaalle suunnitellaan leikkaustoimenpiteitä.

Lopuksi

Neuro-onkologiaryhmien toiminta suomalaisissa yliopistosairaaloissa on vakiintunutta ja edellytyksenä Euroopan yhteisössä myönnettävän Comprehensive Cancer Centre- tai Clinical Cancer Centre -luokituksen saamiseksi lukuisten muiden syöpien hoitoon keskittyvien monialaryhmien ohella. Vaikka näyttö monialaryhmien toiminnan vaikutuksesta kiinteiden kasvainten ja erityisesti gliomien hoitotulosten paranemisessa on vasta alustavaa (12), on toiminnan avulla pystytty yhtenäistämään hoi-

tokäytäntöjä alueellisesti ja kansallisesti. Kansallinen neuro-onkologiatyöryhmä päivittää hoitosuosituksia ja jalkauttaa ne toteutettavaksi sairaanhoitopiireihin ja alueellisiin syöpäkeskuksiin. Kansallisessa ryhmässä sovitaan myös molekyyli diagnostiikan soveltamisesta hoitoon ja huolehditaan siitä, että laboratoriossa käytettävät menetelmät ovat ajan tasalla. Sekä ensilinjan että uusiutuvan gliooman kohdenneet hoidot ovat innokkaan tutkimuksen kohteena, mutta toistaiseksi niitä ei suositella annettavaksi kliinisen lääketutkimuksen ulkopuolella. Tulevaisuudessa näiden tutkimusten pohjalta syntyvät uudet hoitosuositukset tullaan liittämään osaksi vasta perustetun Kansallisen syöpäkeskuksen toimintaa. ■

HEIKKI MINN, LT, professori, vastuualuejohtaja, syöpätautien erikoislääkäri
Turun yliopisto
Tyks, syöpäklinikka

SIRPA-LIISA LAHTELA, LL, syöpätautien erikoislääkäri
Tays, syöpätautien klinikka

SANNA PALOVAARA, LT, syöpätautien erikoislääkäri
Tyks, syöpäklinikka

SAMI SUILAMO, FL, sairaalafyysikko
Tyks, syöpäklinikka

MARIA GARDBERG, LT, dosentti, patologian erikoislääkäri
Tyks, patologia

JARI KARHU, LL, radiologian erikoislääkäri
Tyks, kuvantaminen

JUSSI P. POSTI, LT, dosentti, vastuualuejohtaja, neurokirurgian erikoislääkäri
Turun yliopisto
Tyks, Neuro

SIDONNAISUUDET

Heikki Minn: Apuraha (Blue Earth Diagnostics, Merck, Philips, Roche Syöpäjärjestöt), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (BMS, Merck, MSD Finland, Roche), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Merck, Roche, Varian), luottamustoimet (Lounais-Suomen syöpäyhdistys (hallitus), Suomen onkologiyhdistys ry (puheenjohtaja), Suomen Syöpäinstituutti (tieteellinen neuvottelukunta), Valviran asiantuntijalääkäri, hankkeet (Kansallinen syöpäkeskus, projektiryhmä), muut sidonnaisuudet (iRAD Molecular Imaging (hallitus))

Sirpa-Liisa Lahtela: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Pfizer)

Sanna Palovaara: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Pfizer, Roche)

Sami Suilamo: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Philips Oy)

Maria Gardberg: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Abbvie)

Jari Karhu: Muut sidonnaisuudet (Tohtori Karhu Oy/Mehiläinen)

Jussi P. Posti: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Orion, Suomen Lääkäriliitto), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Stryker Corp)

TEEMAN ERIKOISTOIMITTAJAT

Hanna Mäenpää ja Aki Laakso

VASTUUTOIMITTAJA

Maija Tarkkanen

SUMMARY

Brain tumor treatment and multidisciplinary neuro-oncology team

In intracranial tumors, the challenges in imaging, molecular pathology and evaluation of treatment response are greater than in many more common cancers. The recently updated WHO classification of central nervous system neoplasms is essential for both treatment choice and risk assessment of side effects. In the neuro-oncology team, the neurosurgeon, oncologist, neurologist, neuroradiologist and neuropathologist complement each other's special expertise. Multidisciplinary planning of the care improves and harmonizes quality and possibly prognosis, although the evidence for adult glioma is only preliminary. The follow-up instructed by the team facilitates understanding of the effect of treatments on maintaining the functional capacity of the patient. At the same time, the group receives feedback on the effectiveness of treatment, and delays are reduced when diagnosis and implementation of treatment are coordinated in accordance with international and national recommendations. Feedback is essential for the further development of effectiveness and quality of neuro-oncological care.

KIRJALLISUUTTA

1. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, ym. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuro-pathol* 2016;131:803–20.
2. Lacroix M, Abi-Said D, Fournay DR, ym. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* 2001;95:190–8.
3. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, ym. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 2006;7:392–401.
4. Laakso A, Lehtinen H, Kirveskari E, ym. Valveilla olevan potilaan aivo-kirurgia. *Duodecim* 2018;134:325–32.
5. Ostermann S, Csajka C, Buclin T, ym. Plasma and cerebrospinal fluid population pharmacokinetics of temozolomide in malignant glioma patients. *Clin Cancer Res* 2004;10:3728–36.
6. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, ym. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352:987–96.
7. Herrlinger U, Tzaridis T, Mack F, ym. Lomustine-temozolomide combination therapy versus standard temozolomide therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CeTeG/NOA-09): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;393:678–88.
8. Perry JR, Laperriere N, O'Callghan CJ, ym. Short-course radiation plus temozolomide in elderly patients with glioblastoma. *N Engl J Med* 2017;376:1027–37.
9. Weller M, van den Bent M, Tonn JC, ym. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *Lancet Oncol* 2017;18:e315–e329.
10. Reifenberger G, Wirsching H, Konobbe-Thomsen CB, ym. Advances in the molecular genetics of gliomas – implications for classification and therapy. *Nature Rev Clin Oncol* 2017;14:434–52.
11. Taal W, Oosterkamp HM, Walenkamp AME, ym. Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): a randomized controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:943–53.
12. Pillay B, Wootten AC, Crowe H, ym. The impact of multidisciplinary team meetings on patient assessment, management and outcome in oncology settings: a systematic review of the literature. *Cancer Treat Rev* 2016;42:56–72.