

# Glioblastoomi ravi tuleviku väljavaated

Kristiinia Teller<sup>1</sup>

Juhendaja: Tõnu Rätsep<sup>2</sup>

Eesti Arst 2022;  
101(5):308–314

Saabunud toimetusse:  
05.04.2021  
Avaldamiseks vastu võetud:  
18.08.2021  
Avaldatud internetis:  
28.06.2022

<sup>1</sup> Tartu Ülikooli meditsiiniteaduste valdkonna üliõpilane, <sup>2</sup> Tartu Ülikooli kliinilise meditsiini instituudi närvikliinik

Kirjavahetajaautor:  
Kristiinia Teller  
kristiinia@gmail.com

Võtmesõnad:  
glioblastoom, immuunravi,  
neurokirurgia, kiiritusravi

Eesti Arstiteadusüliõpilaste Seltsi ja ajakirja Eesti Arst artiklikonkursile „Minu esimene publikatsioon“ esitatud töö.

Glioblastoom (GB) on täiskasvanutel kõige sagedasem primaarne halvloomuline ajukasvaja, mis on äärmiselt agressiivne ning kiire kuluga. Vaatamata üldistele suurtele arengusammudele tänapäeva meditsiinis ja vähiravis on GB jätkuvalt ravile põhimõtteliselt allumatu. Lisaks halvale prognoosile tekitab GB kartust seetõttu, et võib oluliselt halvendada patsientide elukvaliteeti, toimetulekuvõimet ning kognitiivset võimekust (1). Seetõttu on suurt tähelepanu pälvinud mitmed viimastel aastatel tehtud kliinilised uuringud, kus on proovitud leida uusi võimalusi GB raviks, mis pikendaksid patsientide keskmist elulemust ja elukvaliteeti. Artiklis on toodud lühikokkuvõtte potentsiaalsetest tulevikuravi võimalustest.

Glioblastoom (GB) on astrotsütaarse rakurea kasvaja, WHO klassifikatsiooni järgi glioomi neljanda ehk kõige kõrgema astmega (2). Eestis diagnoositakse aastas 100 000 naise kohta keskmiselt 1,8 GB-juhtu ning 100 000 mehe kohta 2,2 juhtu (1). Põhjus, miks seda haigust meestel sagedamini esineb, ei ole teada. GB avaldumist seostatakse pigem kõrgema elueaga ning patsientide keskmine vanus esmasel diagnoosimisel on umbes 55–60 aastat. Sellegipoolest leidub ka nooremaid patsiente.

Viimaste populatsioonipõhiste uuringute kohaselt on äsja avastatud GBga patsiendi keskmine elulemus 10–12 kuud, kuid prognoos sõltub ka individuaalsetest teguritest, milleks on näiteks sugu, vanus ja patsiendi funktsionaalse seisundi hindamise tulemus Karnofsky skaala järgi (3). Pärast esmast diagnoosi elab üle 3 aasta vaid alla 10% patsientidest (1).

Uuritud on ka GB tekkes olulisi riskitegureid ning seda, kas elustiili ning keskkonda on võimalik nii muuta, et aidata selle kasvaja teket ära hoida. Teadaolev riskitegur on kokkupuude ioniseeriva kiirgusega. Lastel, kes on varem leukeemia tõttu saanud kiiritusravi, on suurem risk GB tekkeks. Praeguste uuringute kohaselt ei ole GB pärilik kasvaja (1). Küll on aga leitud, et selle esinemisel on seos teatud pärilike sündroomidega nagu Turcot' ja Li-Fraumeni sündroom ning 1. ja 2. tüüpi neurofibromatoos, kuigi need juhtud moodustavad alla 1% kõikidest GB-juhtudest (2). On uuritud ka

GB tekke seost nii mobiiltelefoni pikaajalise kasutuse kui ka peatraumade vahel, kuid kindlat põhjuslikku seost on nende uurinute põhjal veel vara sedastada (4). Seetõttu ei saa praeguste uuringute tulemuste põhjal öelda, et elustiili või keskkonna muutustest oleks GB ärahoidmisel kasu.

Haiguse sümptomid olenevad peaaju piirkonna haaratusest ning võivad olla väga varieeruvad. GB esineb kõige sagedamini peaajus: otsmikusagaras (25%), oimusagaras (20%), kiirusagaras (13%), kuklasagaras (3%). Sellegipoolest võib GB mõnikord esineda ka ajutüves, väikeajus või seljaajus (5). Sümptomid, mis kõige sagedamini esinevad, on peavalu, epileptilised hood ning muud kesknärvisüsteemiga seotud sümptomid, näiteks mälu, nägemise, kognitiivsete võimete, rääkimise või liigutuste teostamise häired. Tavaliselt esineb GB ainult lokaalse kasvajana kesknärvisüsteemis ning annab siirdeid mujale äärmiselt harva (1).

Radioloogilistest uuringutest on GB diagnostikas standardiks magnetresonantstomograafia (MRT). Tihti kasutatakse MRT-uuringut koos kontrastaine manustamisega. See võimaldab saada kliiniliselt olulist infot tuumori ning seda ümbritsevate kudede kohta. Lisaks on MRT puhul võimalik kasutada uusi võtteid nagu difusioontensor-kuvamine ja spektroskoopia, mis võimaldavad täpsemalt ning põhjalikumalt GBd iseloomustada. GB kirurgilise eemaldamise planeerimise seisukohalt on olulised ka funktsionaalsed MRT-uuringud, mille abil

saab vähendada neuroloogilise defitsiidi tekkimise tõenäosust pärast operatsiooni (6).

Diagnoosi kinnitamiseks on vaja teha histoloogiline uuring. Koeproov uuringuks võetakse tavaliselt operatsiooni käigus. Stereotaktilist biopsiat kasutatakse juhul, kui kasvajakoe eemaldamine pole selle asukoha tõttu võimalik või patsiendi üldseisund ei võimalda lõikust. Diagnoosi ja prognoosi seisukohalt on üha olulisemad molekulaarsed testid, mis lubavad täpsemalt määrata kasvaja alatüüpe ning selle põhjal ka prognoosida haiguse kulgu (7).

### RAVI TÄNAPÄEVAL

GB-l puudub täielikult tervendav ravi. Kahjuks ei mõjuta ka varajane avastamine ning seejärel kohe raviga alustamine oluliselt patsiendi prognoosi. GB ravi toetub põhiliselt kolmele alustalale: kasvajakoe kirurgiline eemaldamine, kiiritus- ning keemiaravi. Prognoosi parandamiseks ning retsidiivide vähendamiseks on oluline eri ravimeetodeid kombineerida (3).

Kirurgilise ravi eesmärk on kasvaja massi võimalikult palju vähendada ilma neuroloogilist funktsiooni ohtu seadmata. Tulenevalt kasvaja paiknemisest peaajus ning tema anatoomilistest omadustest ei pruugi täielik eemaldamine olla võimalik. Kirurgilist ravi kombineeritakse kiiritusraviga (8). Kiiritatavaks piirkonnaks on tavaliselt kasvaja ning seda ümbritsev piirkond. Kogu peaaju kiiritamine ei ole ainult haaratud koe kiiritamise ees eelist näidanud, kuna retsidiivid tekivad 90%-l juhtudest 2 cm raadiusesse algsest kasvaja paiknemise piirkonnast (9).

Keemiaravis kasutatakse suukaudset temosolomiidi preparaati. Tegu on DNAd alküüliva ühendiga, mis kahjustab DNAd ning kutsub esile kasvajakoe surma. Kahjuks esineb selle ravimi suhtes palju resistentsust, ligi 50% patsientide puhul on temosolomiid ebatõhus. O-6-metüülguanüin-DNA-metüültransferaasi (*MGMT*) geen kodeerib valke, mille ülesanne on parandada alküülivate mutageenide tõttu tekkinud muutusi DNAs, täpsemalt guaniinis. GB puhul on see geen tihti vaigistatud promootori metüülimise kaudu. Seetõttu ei parandata ka nendes rakkudes alküülimisel tekkinud vigu. Temosolomiid, alküüliv preparaat, saab seetõttu toimida efektiivselt, kui *MGMT* geen on vaigistatud, kuna ravimi toimet DNAd parandavate mehhanismide

kaudu ei eemaldata ja vigadega kasvajakud saadetakse apoptoosi. Seetõttu on ravi ning prognoosi määramisel oluline patsiendi *MGMT* suhtes geneetiliselt uurida, kuna vaigistama *MGMT* geeni olemasolu korral on ravimiresistentsus suurem ning prognoos halvem (10).

Lisaks on uuritud ka seda, kas *MGMT* staatust saaks määrata ka mitteinvasiivselt, näiteks radioloogiliste meetodite abil. Uuringus leiti, et järelevalve all tehtud MRT tekstuuri masinanalüüs on võimeline prognoosima *MGMT* geeni metüülituse astet, mis võiks tulevikus võimaldada mitteinvasiivselt selle suhtes analüüsida patsiente juba enne operatsiooni (11).

Prognostilise väärtusega molekulaarsetest markeritest tuleb nimetada veel isotsitraadi dehüdrogenaasi (*IDH*) 1. ja 2. tüüpi mutatsioone, eriti kui on tegu alla 55aastase patsiendiga. Nende mutatsioonide olemasolu korral on esmasel avastamisel prognoos parem (12). Kliinilises praktikas kasutatakse ka 1p/19q kodeletsiooni olemasolu määramist, mille esinemisel on seos kasvaja oligodendrogliaalse histoloogilise tüübiga. Samuti on 1p/19q kodeletsioon seotud kasvaja parema allumisega keemiaravile ning alküülivate ühendite toimele.

Lisaks sellele võib GB puhul esineda veel erinevaid geenimutatsioone, mille määramine pole praegu veel kliinilises praktikas laialt kasutusel. Sellegipoolest võivad nad tulevikus olla olulised just GB sihtmärgistatud ravi seisukohalt. Näiteks kodeerib *TERT* geen telomeraasi ning selle geeni promootori mutatsiooni korral on telomeraasi aktiivsus suurenenud. Seda mutatsiooni võib leida nii agressiivse GB korral kui ka kõige vähem agressiivse glioomivormi puhul (13).

Mutuseid epidermaalse kasvufaktori retseptori ehk *EGFR*-i geenis leiti üle poolte GBde puhul. Selle esinemist seostati ka GB suurema invasiivsuse ning aktiivsema angiogeneesiga. *EGFR*-ile suunatud GB ravi võtted pole küll seni kliinilistes katsetes tulemuslikud olnud, kuid jätkuvalt tehakse uuringuid sobiva sihtmärgi leidmiseks (14).

Geeni *BRAF* mutatsioon ning eriti *BRAFV600E* mutatsiooni esineb teatud hulga glioomide puhul. Madalama astme glioomide puhul oli selle mutatsiooni esinemise korral patsientide elulemus parem. Kõrgema astme glioomide ning GB puhul ei olnud aga see vahe statistiliselt oluline.

Seetõttu võib tulevikus olla geeni *BRAF* mutatsiooni määramisel kliinilises praktikas prognostiline väärtus just madalama astme glioomide puhul (15).

Lisaks temosolomiidile uuriti aastaid ka bevatsisumaabi tõhusust GB ravis. See ühend takistab uute veresoonte loomist, blokeerides vaskulaarset endoteliaalset kasvufaktor A-d (VEGF-A). Kahjuks kliiniliste uuringute kolmandas etapis ta oma tõhusust ei tõestanud ning selle kasutamine oli pigem seotud suurema toksilisusega (16). Kuigi ka teiste antiangiogeensete ühendite tõhusust GB ravis ei ole seni suudetud tõestada, ei ole huvi nende vastu kadunud (1).

### IMMUUNRAVI GLIOBLASTOOMI KORRAL

Immuunravi on prognoosi muutnud paljude halvloomuliste kasvajakute puhul, mistõttu on üritatud seda rakendada ka GB ravis. Laias laastus saab immuunravi erinevad vormid GB ravis jagada neljaks: vaktsiinid, immuunkontrollpunktide inhibiitorid, onkolüütilised viirusteraapiad ning kimäärse antigeeni retseptori T-rakuteraapiad (CAR T-rakuteraapia) (3).

Vaktsiinteraapiatest on lootust äratanud praegu kliiniliste uuringute kolmandas faasis olev dendriitrakkude töö põhinev vaktsiin DCVax-L, mis kasutab patsiendi enda kasvajakude, et luua kasvajakude antikehasid. Kombineerides seda standardraviga, võib praeguste tulemuste põhjal loota, et vaktsiin tõepoolest pikendab patsientide elulemust. Siiski on vajalikud veel lisauuringud ning nende analüüs (17). Ka teistel mehhanismidel põhinevaid vaktsiine on katsetamisel kliiniliste uuringute varajastes etappides. Mõni aeg tagasi palju lootust andnud peptiidvaktsiin rindopimut siiski ei näidanud viimastes uurin-gutes olulist eelist standardravi ees (1).

Immuunkontrollpunktide inhibiitorite kasutamine on juba olnud edukas osa vähivormide ravis, näiteks melanoomi ja mitteväikerakulise kopsuvähi korral. Seetõttu on olnud selle vastu palju huvi ka GB ravis. Peamised immuunkontrollpunktid, mille toimet on uuritud, on programmeeritud rakusurma 1. tüüpi (PD-1) retseptor ja selle ligand ning tsütotoksiline T-lümfotsüüdi antigeen 4 (CTLA-4). Need pärsvad T-lümfotsüütide vahendatud adekvaatset immuunvastust ning ka kasvajakude hävitamist, mistõttu nende blokeerimine

on osa vähivormide puhul näidanud head ravitoimet. Kahjuks ei ole need praeguste uuringute kohaselt olnud GB ravis tõhusad ning patsientide elulemus pole oluliselt paranenud. Siiski võib see ravimeetod potentsiaalset kasutust leida näiteks kombinatsioonravis (3, 18).

Lootustandvad on ka onkolüütilised viirusteraapiad. Need kujutavad endast geneetiliselt muundatud või loomulikult esinevaid viiruseid, millel on omadus valikuliselt paljuneda kasvajakudedes ning neid tappa, kahjustamata normaalseid kudesid (3). Praegu rakendatakse USAs sellist teraapiat näiteks melanoomi ravis, kus on kasutusel herpese lihtviirus (19). GB ravis uuritakse polioviiruse, täpsemalt selle modifitseeritud vormi PVSRIPO kasutamist. Kuigi raviefekti väljaselgitamiseks viiakse kliinilisi katseid alles läbi, oli 61 patsienti hõlmanud esimese faasi uuring edukas ja lootustandev (3).

T-lümfotsüüdid mängivad väga olulist rolli rakulises immuunvastuses, kasvajakude äratundmises ning nende hävitamises. Nende vastu kasutavad kasvajakud tihti mehhanismi, kus nad vähendavad peamise koesobivuskompleksi (MHC) I klassi molekulide ekspressiooni raku pinnal, mis lubab neil tsütotoksiliste T-rakkude ees jääda märkamatuks. Kimäärsete antigeeni CAR T-rakuteraapiad kasutavad geneetiliselt muudetud T-rakke, millele on lisatud kimäärseid antigeeni retseptoreid. Need T-rakud suudavad kõrge spetsiifilisusega ära tunda kasvajakude seotud antigeene, ilma et neid peaks esitlema MHC molekulilt. Seetõttu suudavad nad kasvajakud üles leida ja need hävitada. Samuti suudavad aktiveeritud T-lümfotsüüdid ületada hematentsefaalbarjääri. Kuigi see meetod nõuab veel pikemat ohutuse ning efektiivsuse uurimist, on paljud prekliinilised uuringud seni olnud lootustandvad. Potentsiaalselt võib tõhus olla ka selle meetodi kombineerimine näiteks varem mainitud immuunkontrollpunktide inhibiitoritega (20).

### NEUROKIRURGILISED VÕTTED

Kõige parema raviefektiga kirurgilises käsitluses on maksimaalne võimalik kasvajakoe eemaldamine. Tänu uute tehnoloogiate kasutuselevõtule, nagu operatsiooniaegne piltmonitooring, fluorestseeruvate ainete kasutamine ning funktsionaalsed uuringud, on võimalik paremini aru saada kasvaja

piiridest ning neuroloogilist funktsiooni kahjustamata see ohutult eemaldada (1, 2).

Operatsiooniaegsete piltmonitooringu meetoditena on uuritud nii ultraheli kui ka MRTd. Intraoperatiivne MRT lubab kirurgil saada parema ülevaate operatsiooni ajal toimuvatest muutustest, võimaldab kohe hinnata lõikuse tulemust ja vajadusel seda korrigeerida. Tegu on aga kuluka meetodiga, mille laialdasemaks kasutuselevõtuks tuleks edasiste uuringute käigus analüüsida selle meetodi efektiivsust ja otstarbekust. Ultraheli võimaldab reaalajas näha kasvaja asukohta, paiknemise muutust operatsiooni käigus, verevarustust ning tuvastada kasvajakoe jääke. Lisaks sellele on ultraheli ka kulutõhus. Seetõttu on operatsiooniaegne ultraheliuuring atraktiivne meetod, mida tulevikus rakendamiseks edasi uurida (8).

Fluorestseeruvatest ainetest on huvi pakkunud ühendid fluorestseiin ning 5-aminolevuliinhape. Need aitavad visualiseerida kasvajat kude ning seeläbi võimaldavad maksimaalset eemaldust vähesemate jääkidega. Kuigi uuringud on näidanud 5-aminolevuliinhappe kasutamise potentsiaalset kasu, pärsvad laialdasemat kasutamist paljud puudujäägid. Uute tehnoloogiate arendamisega aga proovitakse ka neid parandada ning juba praegu on fluorestseeruvate ainete kasutamine leidnud oma koha GB kirurgilisi sekkumisi abistava meetodina (8, 21).

Anatoomilised struktuurid üksinda ei pruugi olla piisavalt täpsed märklauad, et kaardistada ajukoore osasid, mille eemaldamine võib endaga kaasa tuua probleeme sensoorse info töötlemise või kõnega. Põhjusiks on patsientide anatoomiline erinevus ning sellised kasvaja põhjustatud muutused nagu normaalsete anatoomiliste juhteteede moonutamine ja reorganisatsioon. Algselt epilepsia kirurgilises ravis kasutatust leidnud ajukoore kaardistamine on seetõttu kasuks tulnud ka GB võimalikult efektiivses eemaldamises. See aitab vältida operatsioonijärgseid koldesümptomeid funktsionaalselt oluliste ajuosade kahjustust ära hoides ning tagada samal ajal maksimaalse võimaliku kasvajakoe eemalduse.

Funktsionaalne MRT ning difusioontensorkuvamine on perspektiivsed meetodid, mis võimaldavad sama edukalt kaardistada ajukoore osasid kui seni kasutusel olnud intraoperatiivsed meetodid, kuid seda vähem invasiivselt, kiiremini ning juba

enne operatsiooni. Tänu neile uuringutele on võimalik täpsemalt operatsiooniaegset tegevust planeerida. Lisaks sellele annavad nad väärtuslikku teavet ajukoore kaardistamisel nende patsientide kohta, kellel avatud kraniotoomia pole võimalik. Funktsionaalse MRT korral kasutatakse peaaegu verevarustuse jälgimist erinevate etteantud tegevuste ajal. Difusioontensorkuvamise abil on võimalik kaardistada valgeaine trakte. Siiski nõuavad need meetodid veel edasist uurimist nii tõhususe kui ka kulutõhususe vaatest (8, 22).

### KIIRITUSRAVI UUED SUUNAD

Kiiritusravi on juba kaua aega olnud oluline osa GB ravis. Uuringud on näidanud, et kirurgiline ravi koos keemiaravi ja kiiritamisega on parandanud patsientide elulemust ning kasvajakolde lokaalset kontrolli võrreldes ainult kirurgilise raviga või kirurgilise ja keemiaraviga (23). GB kiiritusravis on hea tulemusega intensiivsusmoduleeritud kiiritusravi (IMRT). Tänu sellele on võimalik kõrge kiiritusdoosi viimine sihtmärki, säästes samal ajal ümbritsevaid kudesid. IMRT eeliseks on ka parem sihtmärkkoe katvus ning väiksem toksilisus. Selleks, et seda raviviisi tõhusalt kasutada, tuleb aga rakendada ka piltjuhitud kiiritusravi. Lisaks on üha enam kasutusele võetud volumeetriliselt moduleeritud kiiritusravi (VMAT), millega on võimalik sama täpselt kiiritusdoosi viia sihtmärgini, kuid seda kiiremini kui IMRT puhul. Praegu veel uuritakse selle meetodi kasutamist GB ravis, kuid eelduste kohaselt võiks see olla niisama tõhus kui IMRT.

Eelnevalt mainitud difusioontensorkuvamine võib tulevikus abiks olla ka GB kiiritusravis, kuna suudab täpselt lokaliseerida kasvaja ning kasvajalise koe ka piirkondades, mis muudel radioloogilistel uuringutel välja ei paista. Lisaks on üheks tulevikuravi suunaks kiiritusravis identifitseerida hüpoksiline kasvajakude, mida esineb GB puhul palju. See kude on potentsiaalselt eluvõimeline, kuid ei allu nii hästi kiiritusravile kui hästi oksügeniseeritud kasvajakude ning võib vajada kõrgemat kiiritusdoosi. Hüpoksilise koe kuvamiseks on potentsiaali näidanud ühend 18F-fluoromisonidasool. Selle meetodi kombineerimisel VMAT või IMRTga oleks kiiritusravi läbi viies võimalik täpsemalt arvestada välja vajalik kiiritusdoos koest lähtudes. Seetõttu

on see atraktiivne meetod, mille tõhusust edasi uurida (24).

Michigani ülikooli eelmisel aastal avaldatud uuringus leiti, et rakud, milles on kõrgem puriini metaboliitide tase, on kiiritusravi suhtes resistentsemad. Eriti olulist rolli mängib guanülaatide tase. Seetõttu on võimalik, et guanosiin-5'-trifosfaadi sünteesi inhibeerimise kaudu saab kiiritusravi resistentset vähendada, kuna siis pärssub kasvajakardes DNA taastamine pärast kiiritust. Ka see ravimeetod vajab edasist uurimist ning efektiivsuse tõestamist kliinilistes katsetes, kuid tundub, et tegu on GB ravis lootustandva uue suunaga (25).

Üheks uueks meetodiks on ka boori neutronite püüdmise teraapia ehk BNCT (*boron neutron capture therapy*). Selle käigus kogutakse boori sisaldavaid ühendeid selektiivselt kasvaja rakkudesse ning seejärel kasutatakse nende rakkude sihtimiseks neutronkiiri. See meetod võimaldab täpset sihtmärgistatud kiiritusravi, mis sobib hästi invasiivsetele kasvajatele nagu GB. BNCT on kliinilistes katsetes olnud seni edukas, näidates patsientide paremat elulemust, ning on lootust, et tulevikus võib see olla üks laialt kasutatud GB ravimeetoditest (26).

## MUUD RAVIVÕIMALUSED

Peale eelnevalt mainitu on GB ravis uueks suunaks ka madala intensiivsusega elektriväljade kasutamine. Nii mõnelgi pool on juba kliinilises kasutuses kasvaja ravivälja seade Optune, mis varem kandis nimetust NovoTTF-100A System. Seade paigaldatakse elektroodidega patsiendi peanahale, kus see tekitab madala intensiivsusega, 100–300 kHz sagedusega, elektrivälju. Toime seisneb prolifereruvate rakkude inhibeerimises. Kliinilised katsed on leidnud, et GBga patsientidel, kes lisaks keemiaravile kasutasid seda seadet, oli parem elulemus kui neil, kes said ainult keemiaravi. Kuigi näiteks USAs on see meetod olnud juba aastaid kliinilises kasutuses abistava vahendina muu ravi kõrval, on selle lõplikuks tõhususe hindamiseks vaja veel teha täiendavaid uuringuid (27).

## TOETAV RAVI

Toetav ravi on äärmiselt olulisel kohal GBga patsiendi käsitluses. Vaatamata haiguse progresseerumisele ning sellele, kas otsustatakse rakendada kirurgilist, kiiritus- või

keemiaravi, on äärmiselt vajalik pidevalt hinnata patsiendi seisundit ning selle põhjal viia läbi toetavat ravi. Kuni 90% patsientidest kogeb vähemalt korra haiguse jooksul epileptilisi hooge ning selle tõttu võib osutuda vajalikuks antiepileptiline ravi. Epileptiliste hoogude esinemise tõenäosus suureneb haiguse progresseerudes ning kontrollimatul kujul viib tihti hospitaliseerimiseni. Kasvajast tingitud turse tõttu võib patsientidel esineda ka näiteks peavalu, iiveldust või oksendamist. Seetõttu võib patsient vajada ravi glükokortikoididega, eelistatult deksametasooniga. GB-patsientidel on suurenenud risk ka süvaveenitromboosiks, mistõttu on soovitatav operatsiooni järel anda patsiendile madalmolekulaarset hepariini.

Lisaks võib kaasnedä ka lümfopeenia, mis suurendab oportunistlike infektsioonide riski (28). Eriti oluline on toetava ravi meetmeid rakendada haiguse lõpustadiumis. Ravi ja hooldust raskendavateks asjaoludeks sel puhul on oht deliiriumi tekkeks, düsfaagia ning üldised teadvushäired, mistõttu võib ravimite, toidu ning vee manustamine olla keeruline (29).

Tavaliselt toob haigus nii patsiendi kui ka tema lähedaste jaoks kaasa olulised elulised, sotsiaalsed ja majanduslikud muutused. Oluline on lähtuda patsiendi individuaalsetest vajadustest ning käsitleda teda terviklikult, pakkudes vajaduse korral võimalust ka sotsiaalabiks või psühholoogiliseks nõustamiseks (28).

## PROBLEEMID

Glioblastoom on uutele raviideedele ning innovaatilistele uuringutele vaatamata jätkuvalt äärmiselt halva prognoosi ja kuluga haigus. Põhilised probleemid tõhusa ravi väljatöötamises tulenevad kasvaja paiknemisest ning iseloomust. GB on invasiivne, kiire progressiooniga ning väga kiire retsidiveerumise võimega kasvaja. Lisaks kaitseb GBd hematoentsefaalbarjäär, mistõttu on ravimite jõudmine sihtmärgini raskendatud ja ravimite valik piiratud. See on ka väga heterogeenne kasvaja, mistõttu esineb rohkesti ravimiresistentset ning terve kasvaja üle kontrolli saamine on raskendatud (30). On siiski lootust, et meditsiiniteaduse arenguga ja uute meetodite väljatöötamisega on võimalik nendele probleemidele lahendused leida, ravi parandada ning elulemust pikendada.

## KOKKUVÕTE

Glioblastoom on agressiivne ning halva prognoosiga primaarne peaju kasvaja. Vaatamata maksimaalsele ravile on patsientide elulemusnäitaja väga halb ning keskmiselt elavad nad pärast esmast diagnoosi ühe aasta. Lisaks halvale prognoosile võib selle kasvajaga kaasneda kognitiivsete võimete langus, elukvaliteedi tunduv halvenemine ning psühhosotsiaalne koorem nii patsientide endale kui tema lähedastele. Seetõttu on pidevalt olnud äärmiselt suur huvi uute GB ravimeetmete väljatöötamise vastu, et saavutada läbimurre ning parandada selle raske diagnoosiga patsientide elu. Kuigi seni on enamik uutest ravimeetoditest veel kliiniliste katsete faasis ning efektiivsust pole täielikult suudetud tõestada, on paljud katsed olnud lootustandvad. Lisaks on innovaatilisi lahendusi ka neurokirurgilistes meetodites, mis võimaldavad kasvaja paremat eemaldamist ning seetõttu paremat prognoosi (1, 3).

Kuigi on lootust, et GBga haigete elulemus võib tänu meditsiiniteaduse arengule tulevikus olla kõvasti pikem ning elukvaliteet parem, ei tohi praeguste patsientide käsitles ära unustada toetava ravi olulisust ning terviklikku patsiendikäsitlust. Oluline on, et ka peale GB diagnoosi saaks patsient elada võimalikult väärikalt ning kvaliteetselt, oma soovide ja väärtuste järgi.

## AUTORITE VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvikonflikt seoses käsitatud teemaga.

## SUMMARY

### Future prospects in glioblastoma treatment

**Kristiinia Teller<sup>1</sup>**  
**Supervisor: Tõnu Rätsep<sup>2</sup>**

Glioblastoma (GB) is an aggressive primary brain cancer with poor prognosis. Despite maximum treatment, patients with GB still have a moderate life expectancy of approximately one year. In addition to poor prognosis, they may experience cognitive deterioration, decline in the quality of life and psychological difficulties. That is why there has been keen interest in working out new treatment methods to finally achieve a

breakthrough and provide better help for the patients with this grave diagnosis. Although most of the methods are still being investigated in clinical trials and the effectiveness of treatment has not been completely proven, a number of promising studies have been conducted. Furthermore, new innovative ideas have been proposed in neurosurgery, which allow to better remove the tumour and hence attain better prognosis (1, 3).

Even though there is hope for better treatment methods in the future, supportive care should still play the major role in the effective holistic approach when treating patients with GB. It is important that even after the diagnosis the patients could continue living with dignity and respect that they deserve.

## KIRJANDUS / REFERENCES

1. Kase M. Glioblastoma multiforme: possibilities to improve treatment efficacy. University of Tartu Press, 2015. <https://dspace.ut.ee/handle/10062/45131>.
2. Wirsching H-G, Galanis E, Weller M. Glioblastoma. Handbook of Clinical Neurology 2016;134:381–97.
3. Tan AC, Ashley DM, López GY, Malinzak M, Friedman HS, Khasraw M. Management of glioblastoma: State of the art and future directions. CA Cancer J Clin 2020;4:299–312.
4. Wang P, Hou C, Li Y, Zhou D. Wireless phone use and risk of adult glioma: evidence from a meta-analysis. World Neurosurg 2018;115:e629–36.
5. Davis M. Glioblastoma: overview of disease and treatment. Clin J Oncol Nurs 2016;20:S2–8.
6. Shukla G, Alexander GS, Bakas S, et al. Advanced magnetic resonance imaging in glioblastoma: a review. Chin Clin Oncol 2017;6:7.
7. Lieberman F. Glioblastoma update: molecular biology, diagnosis, treatment, response assessment, and translational clinical trials. F1000Research 2017;6:1892.
8. Bander ED, Magge R, Ramakrishna R. Advances in glioblastoma operative techniques. World Neurosurg 2018;116: 529–38.
9. Barani JJ, Larson DA. Radiation therapy of glioblastoma. In: Raizer J, Parsa A. Current Understanding and Treatment of Gliomas. Cancer Treat Res 2015;163:49–73.
10. Lee SY. Temozolomide resistance in glioblastoma multiforme. Genes Dis 2016;3:198–210.
11. Korfiatis P, Kline TL, Coufalova L, et al. MRI texture features as biomarkers to predict MGMT methylation status in glioblastomas. Med Phys 2016;43:2835–44.
12. Hartmann C, Hentschel B, Simon M, et al. Long-term survival in primary glioblastoma with versus without isocitrate dehydrogenase mutations. Clin Cancer Res 2013;19:5146–57.
13. Eckel-Passow JE, Lachance DH, Molinaro AM, et al. Glioma groups based on 1p/19q, IDH, and TERT promoter mutations in tumors. N Engl J Med 2015;372:2499–508.
14. Eskilsson E, Røslund GV, Solecki G, et al. EGFR heterogeneity and implications for therapeutic intervention in glioblastoma. Neuro Oncol 2018;20:743–52.
15. Vuong HG, Altibi AMA, Duong UNP, et al. BRAF mutation is associated with an improved survival in glioma – a systematic review and meta-analysis. Mol Neurobiol 2018;55:3718–24.
16. Kim MM, Umemura Y, Leung D. Bevacizumab and glioblastoma. Cancer J 2018;24:180–6.
17. Liao LM, Ashkan K, Tran DD, et al. First results on survival from a large Phase 3 clinical trial of an autologous dendritic cell vaccine in newly diagnosed glioblastoma. J Transl Med 2018;16:142.
18. Brahm CG, van Linde ME, Enting RH, et al. The current status of immune checkpoint inhibitors in neuro-oncology: a systematic review. Cancers 2020;12:586.
19. Grigg C, Blake Z, Gartrell R, Sacher A, Taback B, Saenger Y. Talimogene laherparepvec (T-Vec) for the treatment of melanoma and other cancers. Semin Oncol 2016;43:638–46.
20. Land CA, Musich PR, Haydar D, Krenciute G, Xie Q. Chimeric antigen receptor T-cell therapy in glioblastoma: charging the T cells to fight. J Transl Med 2020;18:428.

<sup>1</sup> student, Faculty of Medicine, University of Tartu, Estonia,  
<sup>2</sup> Department of Neurology and Neurosurgery, University of Tartu, Estonia

Correspondence to:  
Kristiinia Teller  
[kristiinia@gmail.com](mailto:kristiinia@gmail.com)

Keywords:  
glioblastoma, immune therapy, neurosurgery, radiation therapy

21. Leroy HA, Vermandel M, Lejeune JP, Mordon S, Reyns N. Fluorescence guided resection and glioblastoma in 2015: A review. *Lasers Surg Med* 2015;47:441–51.
22. Barone F, Alberio N, Iacopino DG, et al. Brain mapping as helpful tool in brain glioma surgical treatment—toward the “perfect surgery”? *Brain Sci* 2018;8:192.
23. Corso CD, Bindra RS, Mehta MP. The role of radiation in treating glioblastoma: here to stay. *J Neurooncol* 2017;134:479.
24. Gzell C, Back M, Wheeler H, Bailey D, Foote M. Radiotherapy in Glioblastoma: the Past, the Present and the Future. *Clin Oncol* 2017;1:15–25.
25. Zhou W, Yao Y, Scott AJ, et al. Purine metabolism regulates DNA repair and therapy resistance in glioblastoma. *Nat Commun* 2020;11:3811.
26. Moghaddasi L, Bezak E. Development of an integrated Monte Carlo model for glioblastoma multiforme treated with boron neutron capture therapy. *Sci Rep* 2017;7:7069.
27. Fabian D, Del Pilar Guillermo Prieto Eibl M, Alnahhas I, et al. Treatment of glioblastoma (GBM) with the addition of tumor-treating fields (TTF): a review. *Cancers* 2019;11:174.
28. Pace A, Dirven L, Koekkoek JAF, et al. European association for neuro-oncology (EANO) guidelines for palliative care in adults with glioma. *Lancet Oncol* 2017;18:e330.
29. Giannelis G, Iacopino D, Azzarello G, et al. End-of-life care in high-grade glioma patients. *The Palliative and Supportive Perspective*. *Brain Sci* 2018;8:125.
30. Noch EK, Ramakrishna R, Magge R. Challenges in the treatment of glioblastoma: multisystem mechanisms of therapeutic resistance. *World Neurosurg* 2018;116:505–17.

## Paxlovid leevendab haiguse kulgu suure riskiga COVID-19-patsientidel

Ravim Paxlovid koosneb kahest viiruse SARS-CoV-2 vastasest ainetest: ravim sisaldab 300 mg nirmatrelviiri ja 100 mg ratornaviiri. Paxlovidi manustatakse suu kaudu.

Ravimi 3. faasi juhuslikustatud kliinilisel uuringul selgitati ravimi toimet COVID-19 kulule haigussümptomitega ambulatoorsel ravil olevatel mittevaktiseeritud patsientidel (1). Tulemusnäitajana arvestati patsientide hospitaliseerimise vajadust haigestumise esimese 28 päeva jooksul.

Paxlovidiga ravitute rühma kuulus 1120 ja platseeborühma 1126 patsienti, kellel määrati 3 päeva pärast sümptomite teket 5

päeva vältel iga 12 tunni järel kas Paxlovidi või platseebot.

Paxlovidiga ravitutel oli haiguse progresseerumise risk ja hospitaliseerimise vajaduse risk 89% võrra väiksem kui platseebogrupi patsientidel. Paxlovidiga ravitute hulgas surmajuhte ei esinenud, platseebogrupsis suri 13 patsienti. Ravimi talutavus oli hea, olulisi kõrvaltoimeid võrreldes platseeboga ei esinenud.

22. aprillil 2022 tehtud avalduses andis WHO tugeva soovitusena kasutada Paxlovidi COVID-19 raviks patsientidel, kellel haigus on algul kergema raskusastmega, kuid suure progresseerumise riskiga (2). WHO hinnangul tuleks Paxlovidi eelistada ravile remdesiviiri, molnupiraviiri või monokloonsete antiikehadega. Ei ole piisavalt andmeid Paxlovidi mõjususe kohta COVID-19 rasket

vormi põdevate patsientide raviks.

Euroopa ravimiamet on andnud soovitusena Paxlovidi kasutamiseks COVID-19-patsientide ambulatoorseks raviks. Eesti osaleb Paxlovidi soetamiseks Euroopa Liidu ühishankes, taotledes soodsamat ostuhinda. Esialgsetel andmetel on Paxlovidi ravikuuri maksumus 700–750 eurot. Euroopa Liidu Paxlovidi-ühishanke läbirääkimised on edenenu visalt, kuna tootjafirma Pfizer eelistaks sõlmida ostulepingud iga riigiga eraldi. Eesti on jäänud kindlaks otsusele osaleda ühishankes.

## LÜHIDALT

### REFEREERITUD

1. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with Covid-19. *N Engl J Med* 2022;386:1397–408.
2. WHO 'strongly recommends' Pfizer's COVID pill. *Medicalxpress* 2022, <https://medicalxpress.com/news/2022-04-strongly-antiviral-drug-patients-non-severe.html>.