

GLIOBLASTOOMA

Suvi Kankare

Opinnäytetyö

Lääketieteen koulutusohjelma

Itä-Suomen yliopisto

Syöpätaudit

Marraskuu 2011

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO

Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen koulutusohjelma

KANKARE, SUVI K.: Glioblastooma

Opinnäytetyö, 34 sivua ja 2 liitettä (3 sivua)

Opinnäytetyön ohjaajat: LT, syöpätautien ja sädehoidon erikoislääkäri Kristiina Tyynelä-Korhonen ja syöpätautien ja sädehoidon erikoislääkäri Eero Kumpulainen

Marraskuu 2011

Avainsanat: glioblastooma, gliooma

Glioomat ovat yleisimpiä keskushermoston tukisolukon kasvaimia, joista glioblastoomat (GBM) ovat pahanlaatuisimpia. Glioomat jaetaan WHO:n mukaan erilaistumisen perusteella graduksiin I–IV ja glioblastoomat kuuluvat graduksen IV. Glioblastoomalle on tyypillistä eri solutyypit, runsas verisuonitus, nekroosit ja nopea kasvu. Glioblastooma on etenevä syöpä, joka johtaa potilaan kuolemaan hoidosta huolimatta.

Gliooman ensimmäinen oire on usein epileptinen kohtaus. Muita oireita ovat huimaus, pahoinvointi, päänsärky ja halvausoireet. Paras ja tarkin kuvausmenetelmä potilaan oireiden syyn selvittämisessä on aivojen magneettikuvaus varjoaineella.

Glioblastooman alkuhoido on leikkaus, jolloin kasvain pyritään poistamaan mahdollisimman tarkasti tai siitä otetaan pelkästään koepala. Kirurgisen toimeenpiteen jälkeen annetaan kasvainalueen sädehoitoa, joka voi olla pitkä kuratiivinen kasvainalueen sädehoito tai lyhyt palliatiivinen kokoavosädehoito. Sädehoidon yhteydessä voidaan antaa solunsalpaajahoitoa, jolloin kyseisestä hoidosta käytetään nimitystä kemosädehoito. Nykyään käytössä olevan kemosädehoidon ja temotsolomidin on todettu pidentävän potilaan elinaikaa, mutta glioblastoomapotilaiden keskimääräinen elinaika on vain 10–15 kk. Koska taudin ennuste on huono, uusia hoitomuotoja kehitellään jatkuvasti hoitotulosten parantamiseksi.

Tämän tutkimuksen aineisto koostui Kuopin yliopistollisen sairaalan syöpätautien klinikan glioblastoomapotilaista vuosina 1986–2008. Tutkimuksessa kerättiin yhteensä 262 potilaan hoitotiedot sairauskertomuksista. Työn tarkoituksena oli selvittää elinajan muutoksia tutkimusaikana ja eri muuttujien vaikutusta elinaikaan.

Tulosten mukaan seuraavat seikat vaikuttivat potilaan elinaikaan: potilaan ikä, toimintakyky, leikkaustapa, glioblastooman sijaintipaikka ja kemosädehoito. Tämän tutkimuksen mukaan ei voitu osoittaa, että nykyinen hoitokäytäntö pidentäisi potilaiden elinaikaa verrattuna aikaisempaan.

SISÄLTÖ

1 JOHDANTO.....	5
2 KIRJALLISUUSKATSAUS	6
2.1 Yleistä glioomista.....	6
2.2 Etiologia.....	6
2.3 Histologinen luokittelu.....	6
2.4 Molekyyligenetiikka.....	7
2.5 Oireet.....	8
2.6 Kuvantaminen.....	8
2.7 Hoito.....	9
2.7.1 Leikkaus.....	10
2.7.2 Sädehoito.....	11
2.7.3 Solunsalpaajahoito.....	11
2.7.4 Tulevaisuuden hoitomuodot.....	12
2.8 Ennuste.....	13
3 AINEISTO JA MENETELMÄT.....	14
4 TULOKSET.....	15
4.1 Potilaat.....	15
4.2 Aivokasvaimen paikka.....	16
4.3 Potilaiden toimintakyky.....	17
4.4 Leikkaus ja oligodendrosyyttikomponentti ja geenihoito.....	18
4.5 Kemosädehoito.....	19
4.6 Kuratiivinen pitkäsädehoito ja palliatiivinen kokoaivosädehoito.....	22
4.7 Kasvaimen eteneminen.....	23
5 POHDINTA.....	24
LÄHTEET.....	28
LIITE 1. Hoitotietojen keräyslomake.....	32
LIITE 2. Karnofsky-asteikko.....	34

LYHENTEET

BNCT	boori-neutronikaappaushoito
EGFR	epidermaalisen kasvutekijän reseptori
FDG	fluori-18-deoksiglukoosi
GBM	glioblastoma multiforme
IMRT	intensiiteettimuokattu sädehoito
LOH	heterozygotian menetys
MET	¹¹ C-leimattu metioniini
MGMT	O ⁶ -metyyliguaaniini-DNA metyyli transferaasi
MK	magneettikuvaus
MRS	magneettispektroskopia
PET	positroniemissiotomografia
PTEN	fosfataasi- ja tensiinihomologi
TP53	tuumoriproteiini 53
TT	tietokonetomografiakuvaus

1 JOHDANTO

Glioomat ovat yleisimpiä keskushermoston kasvaimia. Ne kasvavat ja leviävät aivokudoksessa eivätkä ole tarkkarajaisia (Miller ja Perry 2007). Pahanlaatuisuudeltaan glioomat jaetaan luokkiin I–IV. Parantavaan hoitoon päästään vain harvinaisissa luokan I kasvaimissa, joita esiintyy yleensä vain lapsilla ja nuorilla (Mäenpää ym. 2006). Glioblastooma on yleisin ja pahanlaatuisin eli luokan IV aivokasvain (Buckner ym. 2007).

Luokan II–IV glioomat infiltroivat aivokudosta, joten niiden täydellinen poisto ei ole mahdollista (Pang ym. 2007). Glioblastooman hoitoon kuuluu kasvainalueen sädehoito. Lisäksi käytetään solunsalpaajia sädehoidon aikana ja sen jälkeen. Tällaista hoitoa kutsutaan kemosädehoidoksi. Solunsalpaajana käytetään useimmiten temotsolomidia. Tutkimuksissa on todettu, että kemosädehoito lisää potilaiden elinaikaa. Hoito ei yleensä aiheuta vakavia sivuvaikutuksia (Stupp ym. 2005). Uudet lääkkeet sekä hoidot voivat lähitulevaisuudessa tarjota uusia tapoja glioomien hoitoon (Mäenpää ym. 2006).

Tässä tutkimuksessa kerättiin Kuopion yliopistollisessa sairaalassa (KYS) syöpätautien klinikassa vuosina 1986–2008 hoidettujen glioblastoomapotilaiden hoitotiedot. Pää tarkoituksena oli tutkia, pidensikö liitännäissolunsalpaajahoito elinaikaa. Lisäksi tutkimuksessa selvitettiin, vaikuttivatko potilaan ikä, toimintakyky, aivokasvaimen paikka tai eri hoitomuodot elinaikaan. Myös syövän etenemistä sekä säde- ja kemosädehoidon keskeytyssyytiä tutkittiin.

Glioblastooma leikattiin näennäisen täydellisesti, osittain tai siitä otettiin koepala. Osa potilaista kuului geeniterapiatutkimukseen. Glioblastoomapotilaita hoidettiin myös sädehoidolla, joko pitkäsädehoidolla tai palliatiivisesti. Temotsolomidia alettiin antaa KYSissä potilaille vuonna 2005, kun glioblastooman kemosädehoitotutkimukset julkaistiin ja kemosädehoito tuli standardihoidoksi.

2 KIRJALLISUUSKATSAUS

2.1 Yleistä glioomista

Suomessa todetaan vuosittain noin tuhat keskushermoston kasvainta, mikä on 3,4 % kaikista syöivistä. Glioomia todetaan yhteensä yli kolmesataa joka vuosi, niistä glioblastoomia on n. 130. Glioblastoomia esiintyy enemmän miehillä kuin naisilla. Puolet glioblastoomapotilaista on alle 60-vuotiaita ja vain 5 % potilaista elää yli kolme vuotta (Risto Sankila, henkilökohtainen tiedonanto).

Glioblastooma on pahanlaatuisin aivokasvain, ja sitä esiintyy kaikissa ikäluokissa (Buckner ym. 2007). Glioomat metastasoivat harvoin keskushermoston ulkopuolelle (Chandana ym. 2008).

2.2 Etiologia

Glioomien syytä ei tiedetä (Gladson ym. 2010). Useat perinnölliset kasvaintaudit voivat altistaa glioomille. Tällaisia tauteja ovat Li-Fraumenin oireyhtymä, neurofibromatoosi 1 ja 2 sekä Turcotin oireyhtymä (Ohgagi ym. 2005).

Ympäristötekijöistä vain terapeuttisella ionisoivalla säteilyllä on osoitettu olevan yhteys glioomien syntyyn. Muiden ympäristötekijöiden vaikutuksesta ei ole selvää näyttöä (Chandana ym. 2008).

2.3 Histologinen luokittelu

Glioomat nimetään erilaistumisen perusteella siten, muistuttavatko syöpäsolut astrozyttisiä, oligodendrogliaalisia vai ependymaalisia soluja. Astrozyttejä sisältävä gliooma on astrozytooma ja oligodendrosyyttejä sisältävä oligodendrogliooma. Jos kasvaimessa on kumpiakin soluja, kasvain nimetään oligoastrozytoomaksi (Maher ym. 2001).

Toinen gliomien jaottelutapa on WHO:n luokittelun mukaan solujen pahanlaatuisuus eli kuinka paljon kasvaimessa on jakaantuvia soluja (Maher ym. 2001). Gliomat luokitellaan graduksiin I–IV. Luokkiin I–II kuuluvia gliomia kutsutaan matala-asteisiksi ja luokkia III–IV korkea-asteisiksi (Chandana 2008). Luokittelun perusteena ovat kasvaimen erilaistumisen vähenemisen merkit, kuten solukkuus, mitoosikuviot, proliferaatio ja nekroosit (Maher ym. 2001). Gradus I gliomat, kuten pilosyyttiset astrozytoomat, ovat lasten ja nuorten hyvänlaatuisia kasvaimia. Sen sijaan luokan II glioma on etenevä sairaus ja siihen sairastuneet elävät keskimäärin 5-8 vuotta sairastumisen jälkeen (Gladson ym. 2010). Gradus III:een kuuluvat kasvaimet ovat pahanlaatuisia ja potilaat menehtyvät alle viiden vuoden kuluttua sairastumisesta (Maher ym. 2001).

Glioblastoomat ovat pahanlaatuisimpia, gradus IV:n aivokasvaimia, joille tyypillisiä ovat eri solutyypit, nopea kasvu sekä nekroosit (Sarkar ym. 2009). Ne ovat myös runsaasti verisuonitettuja, sillä gliomien malignisoituessa niiden angiogeneesi eli uudisverisuonimuodostus lisääntyy (Furnari ym. 2007). Glioblastooma voi kehittyä nopeasti *de novo*, jolloin kasvainta kutsutaan primaariksi. Gradus II tai III glioma voi myös muuntua pahanlaatuiseksi sekundaariseksi glioblastoomaksi, mutta se on harvinaisempi kuin primaari glioblastooma (Sarkar ym. 2009).

Jättisoluglioblastooma ja gliosarkooma ovat glioblastooman eri muunnoksia (Sarkar ym. 2009). Jättisoluglioblastoomia on noin 5 % kaikista glioblastoomista, ja kasvaimen solut ovat tällöin suurentuneita ja epätavallisia, usein myös monitumaisia. Gliosarkoomia on 2 % glioblastoomista, ja niiden kasvutapa on kaksivaiheinen. Kumpikin muunnos on tarkkarajainen (Miller ja Perry 2007).

2.4 Molekyyligenetiikka

Gliomissa solusykliä ja apoptoosia säätelevissä geeneissä on mutaatioita ja solujen normaali kasvu on häiriintynyt. EGFR:n geenin amplifikaatio kuvataan noin 50 %:ssa glioblastoomista (Maher ym. 2001). Primaarisissa glioblastoomissa kuvataan usein lisäksi LOH (loss of heterozygosity) kromosomin 10 pitkässä käsivarressa, p16-deleetio ja PTEN-mutaatio (Ohgagi ja Kleihues 2007).

Sekundaarisissa glioblastoomissa myös mutaatio kasvunrajoitegeenissä TP53 on yleinen, ja malignisoitumiseen vaaditaan useiden kromosomien vaurioita. Primaarinen ja sekundaarinen glioblastooma eroavat synty tavoiltaan myös genetiikan osalta, mikä on tärkeää huomioida uusien hoitojen kehitellessä (Ohgaki ja Kleihues 2007).

2.5 Oireet

Glioomin oireista tärkein on epileptinen kohtaus (Färkkilä 1994). Muita oireita ovat pahoinvointi, huimaus, muistihäiriöt, kognitiiviset vaikeudet, motoriset ja kielelliset puutokset, persoonallisuuden muutokset tai aistipuutokset. Malignit glioomat aiheuttavat useimmiten yleisoireita, koska kasvain on kooltaan suuri (Chandana ym. 2008). Osalla potilaista havaitaan näköhermon nystyn paineturvotus (staasipapilla) (Färkkilä 1994).

Otsalohkossa sijaitseva kasvain aiheuttaa kielellisiä häiriöitä ja persoonallisuuden muutoksia. Myös päälaenlohkon kasvain aiheuttaa puhe- ja muistiongelmia. Lisäksi päälaenlohkon kasvain voi aiheuttaa neglect-oireen ja kyvyttömyyden huomioida näköhavaintoja. Takaraivolohkossa kasvain aiheuttaa näkökenttäpuutoksia ja ohimolohkossa haju-, maku- tai kuulohallusinaatioita sekä toispuoleisen halvauksen ja kielellisiä häiriöitä. Aivokurkiaisessa kasvain aiheuttaa dementiaa ja kävelyvaikeuksia (Färkkilä 1994). Etenkin pikkuaivoissa tai aivokammioissa sijaitseva aivokasvain voi aiheuttaa likvorkierron häiriöitä (Helén 2001).

2.6 Kuvantaminen

Kuvantamista käytetään aivokasvainien diagnosoinnissa, hoidon suunnittelussa, koepalan otossa, leikkauksessa, sädehoidossa ja oireisen potilaan seurannassa. Hoitojen jälkeen kuvantaminen auttaa hoitotulosten selvittämisessä sekä kasvaimen etenemisen toteamisessa. Tietokonetomografia- (TT) ja magneettikuvaus (MK) kertovat kasvaimen anatomisen sijainnin ja koon (Jacobs ym. 2005).

TT ja MK ovat yleisimmin käytettyjä aivojen kuvausmenetelmiä. MK on tarkempi ja herkempi (Jacobs ym. 2005). MK:ssa käytetään varjoainetta sekä T1- ja T2-painotteisia

kuvauksia. T1-painotteisessa kuvauksessa kudokset, joiden T1-relaksaatioaika on lyhyt, antavat voimakkaamman signaalin kuviin. T2-painotteisessa kuvauksessa kudokset, joiden T2-relaksaatioaika on pitkä, antavat voimakkaamman signaalin. Glioomissa kudoksen tehostuminen varjoaineella viittaa kasvaimen pahanlaatuisuuteen (Aronen ym. 2000).

Magneettispektroskopia (MRS) ja positroniemissiotomografia (PET) antavat tietoa myös kasvaimen aineenvaihdunnasta sekä molekulaarista tapahtumista (Jacobs ym. 2005).

Toiminnallisilla kuvantamistekniikoilla, kuten perfuusio- ja diffuusikuvauksella sekä MRS:llä, pystytään selvittämään syöpäsolujen ja niiden ympärillä olevien tavallisten solujen toimintaa (Aronen ym. 2000). MRS:ää on kehitetty ja kliinisesti käytetty erityisesti keskushermoston kasvainten kuvantamisessa (Martínez-Bisbal ja Kelda 2009).

Gliomien PET-kuvauksessa merkkiaineena käytetään joko fluori-18-deoksiglukoosia (FDG) tai ^{11}C -leimattua metioniniinia (MET) (Jyrkkiö ym. 2003). FDG on käytännöllinen, kun halutaan tietää kasvaimen ennuste ja halutaan erottaa kasvain sädehoidon aiheuttamasta nekroosista. MET on puolestaan herkempi merkkiaine (Chen 2007).

2.7 Hoito

Gliomien hoito on viime vuosina kehittynyt ja muuttunut monialaiseksi (Mäenpää ym. 2006). Glioblastooman uusien hoitojen kehittämiseen on käytetty paljon voimavaroja, mutta parantavaa hoitoa ei ole vielä onnistuttu kehittämään (Seppälä ja Kallio 2009).

Useimmat gradus IV -glioomaa sairastavat potilaat hoidetaan leikkauksella, sädehoidolla ja kemoterapialla (Omay ja Vogelbaum 2009). Elämänlaatuun on tärkeää kiinnittää huomiota erityisesti parantumattoman gliooman hoidossa. Tuumorin uusiutumisen jälkeen hoitoon kuuluu mahdollisesti uusi leikkaus, kemoterapia ja sädehoito (See ja Gilbert 2007). Kasvaimen edetessä oireenmukaisen hoidon merkitys kasvaa. Kotihoito on eduksi, mutta usein potilaat joutuvat sairauden loppuvaiheessa laitos- tai sairaalahoitoon (Seppälä ja Kallio 2009).

2.7.1 Leikkaus

Leikkaushoidolla pyritään saamaan tuumorista kudoksenäyte histologista luokittelua varten, poistamaan kasvainta mahdollisimman paljon ja laukaisemaan mahdollinen likvorin kierron häiriö. Leikkauksen riskit ovat vähentyneet uusien laitteiden ja tekniikoiden myötä (Buckner ym. 2007). Myös kuvantamisen kehitys on vaikuttanut neurokirurgian parantumiseen (Mäenpää ym. 2006).

Leikkausvaihtoehtoina ovat biopsia, osittais- tai näennäinen kokonaispoisto (Nunez ym. 2009). Useimmat hyvänlaatuiset aivokasvaimet pystytään poistamaan kokonaan ja leikkaus parantaa matala-asteisten gliomien ennustetta (Buckner ym. 2007). Luokan III ja IV gliomissa kokonaispoisto on mahdotonta kasvaimen infiltraation vuoksi. Leikkauksen jälkeen potilaan oireet yleensä helpottuvat, pieni jäännöskasvain tehostaa leikkauksen jälkeisiä hoitoja, saadaan tarkempi diagnoosi ja kudoksenäytteestä on hyötyä myös perustutkimuksille (Pang ym. 2007).

Syvällä sijaitsevan aivokasvaimen poisto voi olla vaikeaa, tällöin kasvaimesta otetaan pelkkä koepala. Koepalan ottoon tyydytään joskus myös laajan aivokasvaimen, potilaan huonon kunnan tai korkean iän vuoksi. Nykyään käytetään stereotaktista menetelmää (Hart ym. 2000), jolloin tähdätään pään sisälle haluttuun pisteeseen ilman näkökontrollia. Päähän kiinnitetään koordinaattikehikko, jonka läpi otetaan TT- tai MK-kuvat ja määriteltujen koordinaattien mukaan biopsianeula viedään pään sisään (Jääskeläinen ja Mäntylä 1995).

Leikkausta varten tuumorin anatominen sijainti selviää yleensä riittävästi magneettikuvista. Toiminnallisten alueiden (tunto, näkö, puhe, liike) paikantamiseen voidaan tarvita aivojen toiminnallista magneettikuvausta tai magneettienkefalografiaa. Hermoratojen kulkua voidaan tunnistaa diffuusiotensorikuvauksella, ja sähköstimulaatiolla pystytään itse leikkaustilanteessa selvittämään motorisen kuorikerroksen ja motoristen ratojen sijainti. Jos potilas pidetään hereillä toimenpiteen ajan, voidaan tarkkailla hänen myös hänen puhettaan ja säätää poistettavan alueen laajuutta (Mäenpää ym. 2006)

2.7.2 Sädehoito

Glioblastoomissa sädehoito on toistaiseksi tehokkain hoitomuoto (Brada 2006). Kokoaivosädehoito ei paranna tuloksia verrattuna paikallissädehoitoon, sillä gliooma uusii yleensä alkuperäisellä alueella. Siksi sädehoito annetaan varjoainetehosteisen kasvaimen alueelle 1–2 cm:n marginaalilla (Mäenpää ym. 2006).

Kasvainalueen sädehoidon kokonaisannos on 50–60 Gy, joka annetaan pieninä kertannoksina viitenä päivänä viikossa (Mäenpää ym. 2006). Mikäli potilaan vointi on huono tai potilas ei kestä pitkää sädehoitoa, annetaan palliatiivinen hoito. Tällöin kokonaisannos on pienempi, fraktiokoko isompi ja sädehoito annetaan lyhyenä hoitoaikana (Brada 2006). Jotta sädehoidolla on hoidollista merkitystä, sen pitää vahingoittaa tuumoria enemmän kuin normaalia kudosta (Buckner ym. 2007). Sädehoidon yksi sivuvaikutus on väsymys, joka voi haitata potilaan elämää viikkojen tai kuukausien kuluttua sädehoidon päättymisestä (Brada 2006)

Uusia sädehoitotekniikoita ovat kohteenmukainen ja intensiteettimuokattu sädehoito (IMRT). Hyvänlaatuisten gradus I:n gliomien hoidossa käytetään myös stereotaktista sädehoitoa (Brada 2006). Boori-neutronikaappaushoitoa (BNCT) tutkitaan myös Suomessa (Mäenpää ym. 2006).

2.7.3 Solunsalpaajahoito

Solunsalpaajia käytetään glioblastooman hoitoon samanaikaisesti sädehoidon aikana ja sen jälkeen. Uusiutuneen malignin gliooman hoidossa voi potilas hyötyä solunsalpaajahoidosta joko leikkauksen jälkeen tai yksinään. Myös tietyt gradus II gliomat ovat sytostaattihoidon käyttöalueita (Mäenpää ym. 2006). Glioblastoomissa joskus esiintyvä oligodendrosyyttikomponentti parantaa ennustetta ja leikkauksen jälkeisten solunsalpaajahoitojen tehokkuutta (Sarkar ym. 2009).

Temotsolomidi on suun kautta otettava alkyloiva aine. Temotsolomidi käyttää loppuun DNA-korjausentsyymien O⁶-metyyliguaniini-DNA-metyylitransferaasin (MGMT). Tämä vaikutus saattaa olla merkittävä, sillä kasvaimen matalan MGMT-pitoisuuden on havaittu

pidentävän sytostaattihoitona jotakin nitrosureaa saavien glioblastoomapotilaiden elinaikaa (Stupp ym. 2005).

Nitrosureoihin kuuluvat karmustiini (BCNU) ja lomustiini (CCNU). Karmustiinia vapauttavia vohveleita käytetään gradus III ja IV glioomissa leikkauksen jälkeisenä hoitona. Vohvelit asetetaan tuumorionteloon leikkauksen yhteydessä (See ja Gilbert 2007). Lomustiinia annetaan 6–8 viikon välein suun kautta. Sitä käytetään myös yhdessä prokarbatsiinin ja vinkristiinin kanssa (PVC). Sitäkin annetaan 6–8 viikon välein (Chamberline ja Kormanik 1998). Tällaisen hoidon ei ole todettu pidentävän potilaan elinaikaa (Prados ym. 1999).

Stuppin työryhmineen (2005) julkaisemassa satunnaistetussa tutkimuksessa glioblastoomaan sairastuneista potilaista puolet (n=287) sai temotsolomidia 75 mg/m^2 seitsemänä päivänä viikossa sädehoidon ajan, mutta korkeintaan 49 päivänä. Neljän viikon tauon jälkeen temotsolomidiannos annettiin kuutena syklinä, $150\text{--}200 \text{ mg/m}^2$ viitenä päivänä viikossa neljän viikon välein. Kontrollipotilaat (n=286) saivat vain sädehoitoa. Tulosten mukaan solunsalpaajahoitopotilaat elivät keskimäärin 2,5 kuukautta pidempään kuin vain sädehoitoa saaneet. Kahden vuoden jälkeen elossa oli 26,5 % temotsolomidia saaneista potilaista, mutta kontrollipotilaista elossa oli vain 10,4 %. Ero on tilastollisesti merkittävä ($p<0,001$). Temotsolomidin käyttö aiheutti joillekin sivuvaikutuksia. Näitä olivat hematologiset oireet, kuten trombosytopenia ja neutropenia, sekä pahoinvointi, mutta silti jopa 85 % kemosädehoitopotilaista kävi hoidot läpi suunnitellusti. Päivittäinen temotsolomidin käyttö altistaa lisäksi lymfopenialle ja Pneumocystis jivercii -keuhkokuumeelle. Tutkimuksen mukainen kemosädehoito on tällä hetkellä glioblastooman standardihoito.

2.7.4 Tulevaisuuden hoitomuodot

Tutkijoilla on toive, että vuoteen 2020 mennessä uudet lääkkeet ja yhdistelmähoitot vähentäisivät glioomiin sairastuneiden potilaiden sairastavuutta ja kuolleisuutta (Van Meir ym. 2010). Uudet lääkkeet, kuten uudisverisuonien muodostuksen eli angiogeneesin estäjät, sekä tutkimukselliset hoidot, esimerkkinä geenihoito ja BNCT, voivat lähitulevaisuudessa tarjota uusia tapoja gliomien hoitoon (Mäenpää ym. 2006).

Geeniterapia on nukleiinihappojen siirtämistä soluihin hoitotarkoituksessa. Siirtoon tarvitaan vektoreita, jotka voivat olla esimerkiksi viruksia. Adenovirukset ovat eniten käytettyjä. Geeniterapiaa on tutkittu erityisesti malignien gliomien hoidossa, sillä niillä on huono ennuste eivätkä ne metastasoi keskushermoston ulkopuolelle, mutta geeniterapiaa ei ole vielä hyväksytty glioman hoitoon (Tyynelä 2006).

Uusista täsmälääkkeistä bevasitsumabi estää endoteelikasvutekijää eli VEGF:ää. Nyt sen tehoa tutkitaan yhdessä temotsolomidin, muiden solunsalpaajien, täsmälääkkeiden ja sädehoidon kanssa. Monia muita angiogeneesin estäjiä kehitellään. Kuitenkin suurin osa tutkituista täsmälääkkeistä on ollut pettymys, sillä ne eivät ole paljonkaan pidentäneet potilaiden elinaikaa (Van Meir ym. 2010). Esimerkiksi uusi lääke temsirolimuusi yhdistettynä sädehoitoon on todettu tutkimuksissa toksiseksi (Sarkaria ym. 2010).

2.8 Ennuste

Glioblastooma on etenevä aivosyöpä, joka johtaa potilaan menehtymiseen. Kasvaimen histologiasta riippuu myös potilaan ennuste (Seppälä ja Kallio 2009). Parantavaa hoitoa pystytään antamaan vain luokan I gliomissa. Toisen asteen gliooma etenee yleensä hitaasti, mutta sillä on taipumus malignisoitua, mikä johtaa potilaan menehtymiseen (Mäenpää ym. 2006). Luokan III glioomaan sairastuneiden elinaika on keskimäärin alle viisi vuotta (Maher ym. 2001). Gradus IV gliooma on hyvin aggressiivinen ja yleensä nopeasti etenevä kasvain. Glioblastoomaan sairastuneiden mediaanielinaika on alle yksi vuosi, mutta kemoterapian jälkeen osa potilaista elää jopa 2 vuotta (Stupp ym. 2005).

Potilaan elinaikaan vaikuttavat ikä, toimintakyky, sädehoito, sukupuoli, kemoterapia, hoitopäätös sekä hoitoaika (Caloglu ym. 2009). Glioman ennusteeseen vaikuttavat myönteisesti ajoissa tehty diagnoosi, tuumorin sijainti otsalohkossa, nekroosin puuttuminen, hidas leviäminen ja tuumorin kokonaispoiston onnistuminen. MGMT-geenin promootorialueen hypermetylaation esiintyminen vähentää MGMT:n määrää kasvainkudoksessa, mikä parantaa ennustetta. Potilaan nuori ikä sekä toimintakyky yli 70 % Karnofskyn asteikolla mitattuna parantavat ennustetta etenkin luokkien III ja IV gliomissa (Chandana ym. 2008, Karnofsky 1948).

3 AINEISTO JA MENETELMÄT

Tutkimusaineiston muodostivat KYSin syöpätautien klinikassa hoidetut gradus IV glioblastoomapotilaat, jotka kerättiin klinikkarekisteristä diagnoosin perusteella. Tutkimuksen potilaat diagnosoitiin vuosina 1986–2008. Potilaat, joiden gliooma oli muuttunut glioblastoomaksi, poistettiin tutkimuksesta. Myös gliosarkoomapotilaat jätettiin tutkimuksen ulkopuolelle. Tutkimuksessa oli yhteensä 262 potilasta.

Kliiniset tiedot kerättiin hoitotietojen keräyslomakkeelle (liite 1) kesäkuun 2010 aikana. Tiedot analysoitiin SPSS-ohjelmalla (Windows SPSS Statistics 17.0). Tutkimuksessa kerättiin diagnoosi- ja kuolinpäivät. Potilaiden sairastumisikä laskettiin diagnoosipäivän ja syntymäajan perusteella. Elinaika laskettiin kuolin- ja diagnoosipäivän erotuksesta. Myös kuolinsyy sekä aivokasvaimen paikka selvitettiin. Aivokasvaimen paikka luokiteltiin otsa-, ohimo-, päälaki- tai takaraivolohkoon, eri aivoalueisiin ulottuvaan ja muualla kuin isoissa aivoissa sijaitsevaan. Toimintakyky arvioitiin leikkauksen jälkeen sädehoitolääkärin ensimmäisen vastaanoton yhteydessä (Karnofsky-asteikko, liite 2, Karnofsky 1948). Lisäksi seuraavat tiedot tallennettiin: leikkaustiedot ja leikkauksen yhteydessä annettu geenihoido, mahdollisen oligodendrosyyttikomponentin esiintyminen, solunsalpaaja- ja sädehoitotiedot ja hoitojen keskeytyssyyt sekä kasvaimen tai oireiden etenemispäivämäärät.

4 TULOKSET

4.1 Potilaat

Vuosina 1986–2008 glioblastoomapotilaita oli hoidettu KYSissä 262. Miehiä oli 59 % ja naisia 41 %. Potilaiden mediaani-ikä oli 62 vuotta (2–85 v). Eniten potilaita kuului ikäluokkaan 60–69-vuotiaat, 97 potilasta (37 %) (taulukko 1).

Sairastumisiin vaikutus elinaikaan näkyy taulukosta 1. Potilaiden mediaanielinaika oli noin 8,2 kk. Neljä potilasta oli elossa kesäkuussa 2010 (elossaoloaika 34-53 kk), joten heidän tietonsa puuttuvat elinaikojen osalta.

TAULUKKO 1. Potilaiden sairastumisikä ja mediaanielinaika

Sairastumisikä	n	%	Mediaanielinaika kk
0-9 v	2	1	11,2
10–19 v	3	1	5,4
20–29 v	4	2	13,9
30–39 v	14	5	16,5
40–49 v	32	12	12,3
50–59 v	56	21	10,3
60–69 v	97	37	7,2
70–79 v	50	19	4,5
80–89 v	4	2	8,1
Yht.	262	100,0	8,2

5 vuoden jaksoihin jaettuna, diagnoosiajankohdan mukaan, potilaiden mediaanielinajat vaihtelivat 6,1 - 9,2 kk. Taulukosta 2 näkyvät potilaiden lukumäärät ja elinajat.

TAULUKKO 2. Potilaiden lukumäärät ja mediaanielinaika diagnoosivuositain

Diagnoosivuosi	n	%	Mediaanielinaika kk
1986–1990	49	19	8,8
1991–1995	54	21	8,1
1996–2000	63	24	8,0
2001–2005	58	22	9,2
2006–2008	38	14	6,1
Yht.	262	100,0	8,2

Kukaan potilaista ei elänyt yli 5 vuotta diagnoosista. Puolen vuoden kuluttua diagnoosista 98 potilasta (37 %), vuoden kuluttua 175 potilaista (67 %) ja kahden vuoden kuluttua 244 potilasta (93 %) oli kuollut. Kuolinsyy oli 254 potilaalla glioblastooma. Neljä potilasta kuoli muuhun syyhyn kuin aivosyöpään.

4.2 Aivokasvaimen paikka

Tutkimuksen potilaiden aivokasvain sijaitsi useimmiten ohimolohkossa, 91 potilaalla (35 %) (taulukko 3). Otsalohkossa aivokasvain sijaitsi 55 potilaalla (21 %). Takaraivolohkokasvainpotilaiden mediaanielinaika oli pisin, 12,2 kk. Potilaiden elinaika oli lyhyin (6,5 kk) mikäli syöpä sijaitsi muualla aivoissa kuin isoaivojen lohkoissa.

TAULUKKO 3. Aivokasvaimen paikan vaikutus elinaikaan

Paikka	n	%	Mediaanielinaika kk
otsalohko	55	21	8,3
ohimolohko	91	35	8,7
päälakilohko	51	20	7,2
takaraivolohko	19	7	12,2
eri aivoalueisiin ulottuva	26	10	7,8
muu	20	7	6,5
Yht.	262	100,0	8,2

4.3 Potilaan toimintakyky

Toimintakyky (Karnofsky-asteikko, liite 2) oli merkitty sairauskertomuksiin 188 potilaalle. Toimintakyky vaihteli 30–90 %. Eniten potilaita, 48, oli toimintakykyluokassa 90 % eli he kykenivät normaaliin toimintaan. Vain 6 potilaalla (3 %) toimintakyky oli 30 % eli he olivat vakavasti toimintakyvyttömiä. Taulukossa 4 esitetään myös potilaiden elinaika suorituskyvyn mukaan. Mediaanielinaika oli pisin 11,3 kk toimintakykyluokan 90 % potilailla. Vastaavasti potilaiden, joiden toimintakykyluokka oli 30 %, mediaanielinaika oli 2,5 kk.

TAULUKKO 4. Potilaiden elinaika toimintakyvyn mukaan (Karnofsky-asteikko)

Toimintakyky %	n	%	Mediaanielin aika kk
90	48	26	11,3
80	31	16	10,2
70	41	22	9,2
60	25	13	8,8
50	21	11	3,9
40	16	9	3,4
30	6	3	2,5
Yht.	188	100,0	10,8

4.4 Leikkaus, oligodendrosyyttikomponentti ja geenihoito

Glioblastoomapotilaat leikattiin KYSissä. Yleisin leikkaustapa oli osittaispoisto, joka tehtiin 109 potilaalle (42 %) (taulukko 5). Kokopoisto tehtiin 102 potilaalle (39 %) ja koepala otettiin 49 potilaalta (19 %). Kahta potilasta ei leikattu, koska he menehtyivät ennen leikkausta. Potilaiden, joille tehtiin kokopoisto, mediaanielinaika oli 8,8 kk. Osittaispoistopotilaiden mediaanielinaika oli 10,3 kk ja potilaiden, joilta otettiin koepala, mediaanielinaika oli 5,0 kk.

TAULUKKO 5. Leikkaustapa ja elinaika

leikkaustapa	n	%	Mediaanielinaika kk
koko poisto	102	39	8,8
osittaispoisto	109	42	10,3
koepala	49	19	5,0
Yht.	260	100,0	

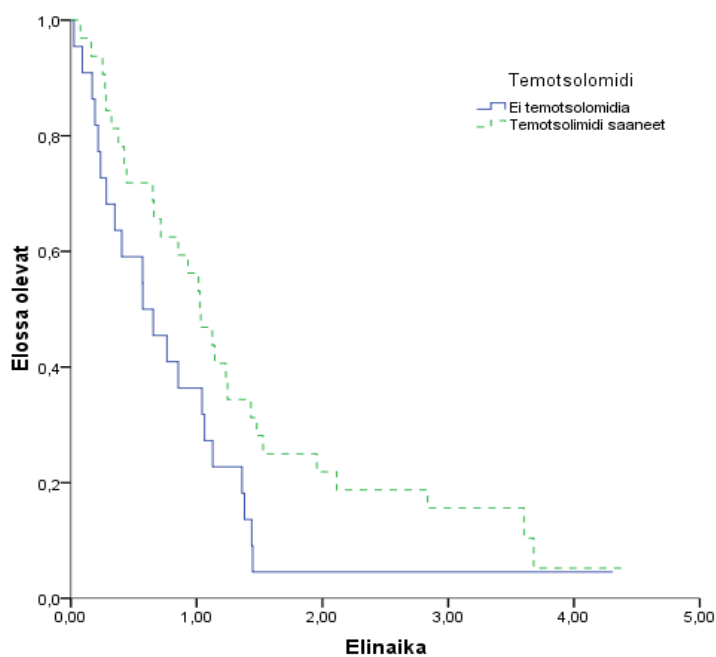
Geenihoitoa sai 18 potilasta (7 %). Potilaiden mediaanielinaika oli 12,7 kk ja kontrollipotilaiden elinaika oli 8,0 kk.

Oligodendrosyyttikomponentti todettiin 20 potilaalla. Näiden potilaiden mediaanielinaika oli 11,0 kk, muiden potilaiden oli 8,0 kk.

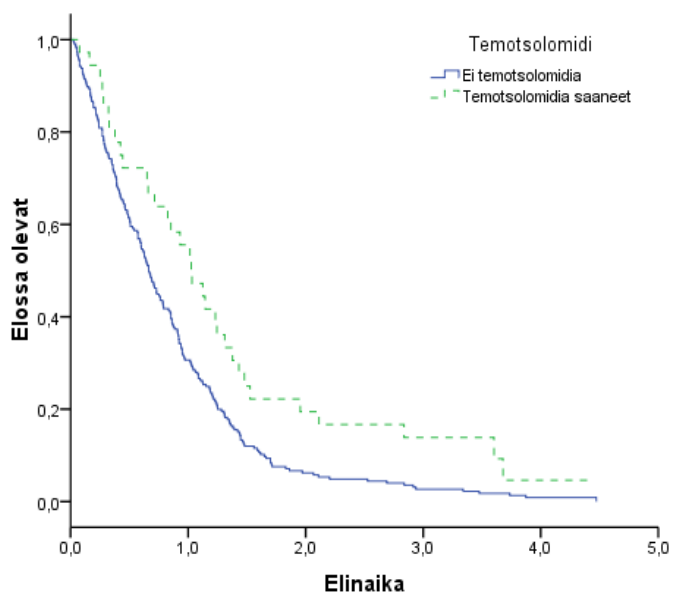
4.5 Kemosädehoito

Vuosina 2005–2008 diagnosoitiin 54 glioblastoomaa. Potilaista 35 (65 %) sai temotsolomidia sädehoidon aikana, 22 (41 %) koko ajan ja 13 (24 %) osittain sädehoidon aikana. Temotsolomidia ei annettu 19 potilaalle (35 %:lle), ja yhden potilaan tiedot puuttuivat (kuvaaja 1 ja 2).

Potilaiden, jotka saivat temotsolomidia osittain sädehoidon aikana, mediaanielinaika oli noin 12,9 kk, ja potilaiden, jotka saivat temotsolomidia koko sädehoidon ajan, elinaika noin 10,7 kk. Muut potilaat elivät 8,0 kk (taulukko 6). Kemosädehoidetuista kahden vuoden kohdalla elossa oli 4 potilasta (11 %) ja ei-kemosädehoidetuista vuoden 2005 jälkeen diagnosoiduista 1 potilas (5 %). Koko seuranta-ajalla ei-kemosädehoidetuista 13 potilasta (5 %) eli yli 2 vuotta (taulukko 6).



KUVAAJA 1. Vuosina 1986 – 2008 diagnosoitujen potilaiden Kaplan-Meier-eloonjäämiskuvaajat temotsolomidin mukaan, $P=0,006$.



KUVAAJA 2. Vuosina 2005-2008 diagnosoitujen potilaiden Kaplan-Meier-eloonjäämiskuvaajat temotsolomidin mukaan, $P = 0,077$.

TAULUKKO 6. Temotsolomidipotilaiden elinajat

Temotsolomidi	n	Mediaanielinaika kk
ei	227	8,0
osittain sädehoidon aikana	13	12,9
koko sädehoidon ajan	22	10,7
joko osittain tai koko sädehoidon ajan	35	12,3

Kolme temotsolomidipotilasta oli elossa kesäkuussa 2010. Kaksi potilasta sai suunnitellut solunsalpaajahoidot, kolmas potilas sai temotsolomidia osittain sädehoidon aikana. Koko temotsolomidihoidon saaneiden potilaiden diagnoosit oli tehty tammikuussa 2006 ja elokuussa 2007. Osittain sädehoitoa saaneen kesällä 2010 elossa olleen potilaan diagnoosi oli tehty kesäkuussa 2007.

Sädehoidon jälkeen temotsolomidia sai 11 potilasta. Taulukossa 7 kerrotaan, kuinka kauan sädehoidon jälkeen potilaat saivat hoitoa.

TAULUKKO 7. Potilaiden lukumäärät sädehoidon jälkeen solunsalpaajahoidoaikojen mukaan

Hoitoaika kk	Potilaat
1	1
4	1
5	3
6	5
7	1
Yhteensä	11

11 potilasta joutui keskeyttämään solusalpaajahoidon erilaisten syiden vuoksi. Yleisin keskeytyssyy (4) oli taudin eteneminen, muita olivat trombosytopenia (1), maksa-arvojen nousu (2), potilaan heikentynyt vointi (2) sekä ihoreaktio (2).

4.6 Kuratiivinen pitkäsädehoito ja palliatiivinen kokoaiosädehoito

Kuratiivista pitkäsädehoitoa sai 216 potilasta (83 %). Palliatiivista kokoaiosädehoitoa sai 21 potilasta (8 %), 18 potilasta (7 %) 30 Gy:tä ja 3 potilasta (1 %) 20 Gy:tä. 25 potilasta (10 %) ei saanut sädehoitoa. Kuratiivista sädehoitoa saaneiden potilaiden mediaanielinaika oli 10,0 kk, 30 Gy:tä saaneiden potilaiden noin 3,1 kk ja 20 Gy:tä saaneiden 2,3 kk. Glioblastoomapotilaat pääsivät sädehoitoon 21–27 päivän kuluttua diagnosoinnista (taulukko 8). Sädehoitoon pääsyaika ei ole olennaisesti muuttunut tutkittujen vuosien aikana.

TAULUKKO 8. Sädehoitoon pääsy diagnosoivuosittain

Diagnosoivuosi	Sädehoitoon pääsy päivinä, mediaani
1986–1990	27
1991–1995	29
1996–2000	23
2001–2005	24
2006–2008	27

Sädehoito jouduttiin keskeyttämään 31 potilaalla (13 %). Yleisin keskeytyssyy oli potilaan heikentynyt vointi (16 potilasta). Kuusi potilasta (3 %) kuoli ennen kuin hoito saatiin

päätökseen, neljälle (2 %) hoito oli hyödytöntä ja kolmella potilaista (1 %) kasvain oli uusiutunut jo hoidon aikana. Kahden potilaan (1 %) hoito lopetettiin toteuttamisvaikeuksien vuoksi.

4.7 Kasvaimen eteneminen

Sairauskertomuksista taudin etenemisen ajankohta voitiin todeta yhteensä 123 potilaalla, joista 92 potilaan (75 %) progressio todettiin oireesta ja 31 potilaan (25 %) progressio todettiin magneettikuvasta. Taudin etenemisvapaa-ajan mediaani oli 8 kk.

Etenemisen jälkeen temotsolomidia sai kuusi potilasta (5 %) ja jotakin muuta solunsalpaajaa 18 potilasta (15 %). Näistä nimustiinie-sisplatiinia sai kymmenen, lomustiinia (CCNU) kaksi, CCNU-sisplatiinia yksi ja prokarbatsiini–vinkristiini–lomustiini-yhdistelmää (PVC) viisi potilasta. Geenihoitoa taudin uusiutumisen jälkeen sai kuusi potilasta. Potilaiden mediaanielinaika etenemisen jälkeen oli 4,4 kk.

5 POHDINTA

Tässä tutkimuksessa selvitettiin vuosina 1986–2008 KYSissä syöpätautien klinikassa hoidettujen glioblastoomapotilaiden hoitotiedot ja potilaiden elinajat. Tutkittin, lisääkö kemosädehoito glioblastoomapotilaiden elinaikaa. Tutkittin myös säde- ja solunsalpaajahoidon onnistumista ja keskeytyssyytiä sekä miten sairastumisikä, diagnoosiajankohta, leikkaustapa, aivokasvaimen paikka ja potilaan toimintakyky vaikuttivat elinaikaan. Tärkeimpänä tavoitteena oli selvittää, onko hoitojen kehitys vuosien aikana parantanut potilaiden ennustetta 20 vuoden aikana.

Tulosten mukaan potilaiden mediaanielinaika oli 8,2 kk. Glioblastoomapotilaiden sairastumisikä vaikuttaa elinaikaan. Pisimpään elivät 30–39-vuotiaat (16,5 kk), ja 70–79-vuotiaat elivät lyhyimmän ajan (4,5 kk). Mediaanielinaikojen ero näiden kahden ryhmän välillä oli 12 kk. 30–39-vuotiaat ovat usein hyväkuntoisia ja elävät yleensä pitempään kuin vanhemmat. Vanhusten lyhyt elinaika voi johtua potilaiden huonosta kunnosta ja liitännäissairauksista.

Diagnoosiajankohdalla ei ollut suurta merkitystä elinaikaan. 1990-luvulla diagnosoitujen potilaiden elinaika oli lyhyempi kuin 1980-luvulla diagnosoitujen, mutta ei merkittävästi. Syynä tähän voi olla, että nykyään huonokuntoisimpiakin potilaita leikataan, heistä otetaan kudosnäytteitä ja potilaita lähetetään helpommin säde- ja solunsalpaajahoitoihin. Leikkaustekniikka on parantunut ja uusia hoitomuotoja on tullut käyttöön, joten on yllättävää, ettei elinaika ole parantunut merkittävästi. Glioblastoomadiagnoosien lukumäärä on pysynyt lähes muuttumattomana 20 vuoden aikana.

Glioblastooman yleisin sijaintipaikka oli ohimolohko (35 %), mutta myös otsa- ja päälakilohkossa oli paljon kasvaimia. Jos kasvain sijaitsi takaraivolohkossa, elinaika oli pisin (12,2 kk). Mikäli kasvain sijaitsi muualla aivoissa kuin isoaivojen lohkoissa, elinaika oli lyhyin (6,5 kk). Glioblastooman sijainnin perusteella potilaiden elinajat vaihtelivat lähes kuusi kuukautta. Glioblastooman sijainti vaikuttaa elinaikaan merkittävästi, koska paikka vaikuttaa leikkauksen onnistumiseen. Tietyissä aivojen osissa sijaitsevat kasvaimet ovat vaikeita, jopa mahdottomia leikata (Mineo 2007). Kasvaimen paikalla on merkitystä myös sen aiheuttamiin oireisiin. Kasvaimet, jotka aiheuttavat vakavia oireita varhain, löytyvät varhaisemmassa vaiheessa. Erään tutkimuksen mukaan vain 7 %:lla

glioblastoomapotilaista oli ollut oireita kauemmin kuin vuoden ajan ennen kuin diagnoosi tehtiin (Schneider ym. 2010). Tässä tutkimuksessa ei voitu laskea aikaa potilaan oireista diagnoosiajankohtaan sairauskertomusmerkintöjen puuttumisen vuoksi.

Toimintakyky ja elinaika olivat suorassa yhteydessä toisiinsa. Toimintakykyluokan 90 % elinaika oli pisin (11,3 kk), toimintakykyluokan 30 % elinaika oli lyhyin (2,5 kk). Tämä voi johtua siitä, että huonokuntoiselle potilaalle hoidot voivat olla liian rankkoja tai hoidot voidaan joutua keskeyttämään, leikkauksen tilalla voidaan ottaa vain koepala tai leikkaus ei ole onnistunut. Lisäksi kasvain voi olla jo pitkälle edennyt, jos potilaan toimintakyky on heikko. Potilaat olivat leikkauksen jälkeen melko hyväkuntoisia. Yli 63 %:lla hoidetuista potilaista toimintakykyluokka oli yli 70 %.

Tuumorikudoksen poisto lisäsi elinaikaa. Koko kasvaimen poiston jälkeen potilaan elinaika oli 8,8 kk ja pelkän koepalan oton jälkeen vain 5 kk. Vaikka tekniikka ja laitteet ovat parantuneet, glioblastoomaa on mahdoton poistaa täydellisesti. Jos potilasta ei voi leikata, pyritään ottamaan kasvaimen koepala. Nämä potilaat ovat yleensä huonokuntoisia ja luultavasti muutenkin menehtyisivät nopeasti. Koepalan oton toisena syynä voi olla kasvaimen hankala sijainti.

Tässä tutkimuksessa geenihoido lisäsi elinaikaa noin viisi kuukautta verrattuna kontrollipotilaiden elinaikaan. Tulokseen voi vaikuttaa geenihoidettujen potilaiden pieni määrä (18 potilasta). Tässä tutkimuksessa potilaiden, joiden kasvaimessa oli oligodendrosyyttikomponentti, mediaanielinaika oli pidempi verrattuna muiden potilaiden elinaikaan (11,0 kk vs. 8,0 kk). Myös muissa tutkimuksissa on saatu samansuuntaisia tuloksia (Kraus 2001).

Tässä tutkimuksessa selvitettiin, paransiko hoitomuotojen kehittyminen glioblastoomapotilaiden ennustetta 20 vuoden aikana. 1980-luvulla on tehty prospektiivinen satunnaistettu solunsalpaajahoitotutkimus (alle 100 potilasta), mutta tutkimusta ei ole julkaistu. Solunsalpaajahoito (sisplatiini + nitrosourea) ei parantunut elinaikaa. Aiemmin ei ole ollut tapana käyttää kemosädehoitoa, koska sen ei todettu pidentävän elinaikaa (Eero Kumpulainen, henkilökohtainen tiedonanto). Temotsolomidihoito on sen sijaan antanut lupaavia tuloksia. Stuppin yhteistyökumppaneineen vuonna 2005 julkaisemassa tutkimuksessa kemosädehoito pidentäsi

potilaiden elossaoloaikaa 2,5 kuukautta eli kemosädehoitopotilaat elivät 14,6 kk ja kontrollipotilaat 12,1 kk. van Genugten kumppaneineen 2010 julkaisemassa tutkimuksessa oli mukana 125 potilasta, joista 67 potilasta sai kemosädehoitoa. Solunsalpaajapotilaat elivät 12 kk ja kontrollipotilaat 8 kk.

Tässä tutkimuksessa joko osittain tai koko sädehoidon ajan saatu temotsolomidi lisäsi elinaikaa noin 4 kuukautta. Tulos ei ole kuitenkaan merkittävä, koska temotsolomidihoitoa saaneita potilaita oli vain 35 ja samaan aikaan hoidettuja potilaita, jotka eivät saaneet temotsolomidihoitoa, oli vain 19. Van Genugtenin julkaisemassa tutkimuksessa (2010) temotsolomidi lisäsi elinaikaa samoin 4 kuukautta, mutta tutkimuksen potilasmäärä oli suurempi. Tutkimuksessamme selvitettiin retrospektiivisesti kliinisiä hoitotuloksia ja ainoastaan hyväkuntoiset potilaat saivat kemosädehoitoa. Noin kolmasosa temotsolomidia saaneista potilaista joutui keskeyttämään hoidon. Kemosädehoidon hyödyt ovat suurempia kuin haitat, koska kaksi kolmasosaa jatkoi hoitoa loppuun, ja he vielä elivät pidempään. Yleisin kemosädehoidon keskeytyssyy oli taudin eteneminen. Kahden vuoden kuluttua diagnoosista elossa oli 4 kemosädehoidettua potilasta (11 %) ja 13 ei-kemosädehoidettua potilasta (5 %), joten kemosädehoidon ansiosta suurempi osuus potilaista eli pidempään.

Tutkimuksessa suurin osa potilaista sai sädehoitoa. Radikaalisädehoitopotilaat elivät pidempään kuin palliatiivista sädehoitoa saaneet potilaat, koska huonokuntoiset potilaat valitaan palliatiiviseen hoitoon. Sädehoito lopetettiin kesken joka kuudennelta potilaalta sen aiheuttamien sivuvaikutuksien vuoksi. Yleisin keskeytyssyy oli potilaan heikentynyt vointi (52 %). Pitkäsädehoidosta oli selvää hyötyä, varsinkin kun sädehoito yhdistettiin solunsalpaajahoitoon. Sädehoitoon pääsyssä ei ole tapahtunut olennaisia muutoksia vuodesta 1986 lähtien.

Glioblastooma etenee yleensä nopeasti. Tämänkin tutkimuksen mukaan syöpä uusiutui keskimäärin 8 kuukaudessa. Van Genugtenin vuonna 2010 tekemässä tutkimuksessa glioblastooma uusiutui kemosädehoidetuilla potilailla keskimäärin 7 kk:ssa ja sädehoidetuilla 4 kk:ssa. Pieni osa potilaista joutui lopettamaan hoidot kesken uusiutumisen takia.

Tämän retrospektiivisen tutkimuksen heikkoutena on, että tutkimus tehtiin keräämällä hoitotiedot potilaskertomuksista. Kertomukset ovat kirjoittaneet eri potilailla eri lääkärit,

joten kaikkia tietoja ei löytynyt potilaskertomuksista. Esimerkiksi toimintakykyluokkaa ei löytynyt kaikista kertomuksista. Myös leikkaustyyppiä ei aina ollut selvästi ilmaistu. Oireiden ilmaantumisaikajankohtaan voi myös vaikuttaa potilaiden kontrolliajankohta.

Yhteenvetona voidaan todeta, että glioblastoomaan sairastuneen potilaan elinaika riippuu monesta tekijästä: potilaan ominaisuuksista sekä hoidoista. Aineiston perusteella seuraavat seikat pidensivät elinaikaa: tuumorin sijainti takaraivossa, hyvä toimintakyky, ikä 30–39 vuotta, leikkaustapana koko- tai osittaispoisto, siihen liitetty geenihoido, radikaalisädehoito ja kemosädehoito. Jos potilaita hoidetaan kemosädehoidolla, niin osa näistä glioblastoomapotilaista elää pidempään. Tämän tutkimuksen mukaan ei voitu osoittaa, että nykyinen hoitokäytäntö olisi parantanut potilaiden ennustetta selvästi verrattuna aikaisempaan. Tutkimuksen mukaan glioblastoomapotilaiden elinaika ei ole lisääntynyt merkittävästi 20 vuodessa. Uusia hoitomuotoja kuitenkin kehitellään jatkuvasti ja pyrkimyksenä on hoitotulosten parantaminen.

LÄHTEET

Aronen H, Lundbom N, Haapamäki S. Aivokasvainten toiminnallinen magneettikuvaus. *Duodecim* 2000;116:431-42.

Barth RF, Coderre JA, Vicente MG, Blue TE. Boron neutron capture therapy of cancer: Current Status and Future Prospects. *Clinical Cancer Research* 2005;11:3987-4002.

Brada M. Radiotherapy in malignant glioma. *Annals of Oncology* 2006;17:183-5.

Buckner JC, Brown PD, O'Neill BP, Meyer FB, Wetmore CJ, Uhm JH. Central nervous system tumors. *Mayo Clinic Proceedings* 2007;82:1271-86.

Caloglu M, Yurut-Caloglu V, Karagol H, Bayir-Angin G, Turan FN, Uzal C. Prognostic factors other than the performance status and age for glioblastoma multiforme: a single-institution experience. *J BUON* 2009;14:211-8.

Chamberline MC, Kormanik PA. Practical guidelines for the treatment of malignant gliomas. *Western Journal of Medicine* 1998;168:114-20.

Chandana SR, Movva S, Arora M, Singh T. Primary brain tumors in adults. *American Family Physician* 2008;77:1423-30.

Chen W. Clinical applications of PET in brain tumors. *J Nucl Med.* 2007;48:1468-81.

Furnari FB, Fenton T, Bachoo RM ym. Malignant astrocytic glioma: genetics, biology and paths to treatment. *Genes and Development* 2007;21:2683-710.

Färkkilä M. Aivokasvainten oireet, diagnostiikka ja hoidon porrastus. *Suomen Lääkärilehti* 1994;49:3297-330.

Gladson CL, Prayson RA, Liu WM. The pathobiology of glioma tumors. *Annu Rev Pathol.* 2010;5:33-50.

Hart MG, Grant R, Metcalfe SE. Biopsy versus resection for high grade glioma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 2.

Helén, P. Aivokasvainpotilaan seuranta. Duodecim, 2001;117:1555-9.

Jacobs AH, Kracht LW, Gossman A ym. Imaging in neurooncology. NeuroRx 2005;2:333-47.

Jyrkkiö S, Nuutinen J, Minn H. PET-tutkimus syövän hoidon suunnittelussa ja hoitovasteen seurannassa. Suomen Lääkärilehti 2003;58:775-8.

Jääskeläinen J, Mäntylä M. Keskushermoston kasvainten stereotaktinen sädehoito. Duodecim 1995;111:2028-37.

Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LF, Burchenal JH. The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. Cancer 1948;1:634-56.

Kraus JA, Lamszus K, Glesmann N ym. Molecular genetic alterations in glioblastomas with oligodendroglial component. Acta Neuropathol 2001;101:311-20.

Maher EA, Furnari FB, Bachoo RM ym. Malignant glioma: genetics and biology of a grave matter. Genes and Development 2001;15:1311-33.

Martínez-Bisbal MC, Celda B. Proton magnetic resonance spectroscopy imaging in the study of human brain cancer. Q J Nucl Med Mol Imaging 2009;53:618-30.

Miller CR, Perry A. Glioblastoma. Arch Pathol Lab Med 2007;131:397-4

Mineo JF, Bordron A, Baroncini M ym. Prognosis factors of survival time in patients with glioblastoma multiforme: a multivariate analysis of 340 patients. Acta Neurochir. 2007;149:245-52

Mäenpää H, Seppälä M, Kouri M, Kallio M, Kangasniemi M, Paetau A. Gliooman hoito kehittyy monialaisella yhteistyöllä. Suomen Lääkärilehti 2006;16:2109-13.

Nunez OM, Seol HJ, Rutka JT. The role of surgery in the management of intracranial gliomas: Current concepts. *Indian Journal of Cancer* 2009;46:120-6.

Ohgagi H, Kleihues P. Epidemiology and etiology of gliomas. *Acta Neuropathol* 2005;109:93-108.

Ohgagi H, Kleihues P. Genetic pathways to primary and secondary glioblastomas. *The American Journal of Pathology* 2007;170:1445-53.

Omay SB, Vogelbaum MA. Current concepts and newer developments in the treatment of malignant gliomas. *Indian Journal of Cancer* 2009;46:88-95.

Pang BC, Wan WH, Lee CK, Khu KJ, Ng WH. The role of surgery in high-grade glioma - Is surgical resection justified? A review of current knowledge. *Ann Acad Med Singapore* 2007;36:358-63.

Parlato C, Barbarisi M, Moraci M, Moraci A. Surgery, radiotherapy and temozolomide in treating high-grade gliomas. *Front Biosci* 2006;11:1280-3.

Prados MD, Scott C, Curran WJ ym. Procarbazine, lomustine, and vincristine (PCV) chemotherapy for anaplastic astrocytoma: a retrospective review of Radiation Therapy Oncology Group protocols comparing survival with carmustine or PCV adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999;17:3389-95.

Sarkar C, Jain A, Suri V. Current concepts in the pathology and genetics of gliomas. *Indian Journal of Cancer* 2009;46:108-19.

Sarkaria JN, Galanis E, Wu W ym. Combination of temsirolimus (CCI-779) with chemoradiation in newly diagnosed glioblastoma multiforme (GBM) (NCCTG trial N027D) is associated with increased infectious risks. *Clin Cancer Res.* 2010;16:5573-80.

See S-J, Gilbert M. Chemotherapy in adults with gliomas. *Ann Acad Med Signapore* 2007;36:364-9.

Schneider T, Mawrin C, Scherlach C, Skalej M, Firsching R. Gliomas in adults. *Dtsch Arztebl Int.* 2010;107:799–808

Seppälä M, Kallio M. Aivokasvainpotilas avoterveydenhuollon vastaanotolla. *Suomen Lääkärilehti* 2009;64:383-7.

Simpson JR, Horton J, Scott C ym. Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastoma multiforme: results of three consecutive Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;26:239-44.

Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ ym. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *The New England Journal of Medicine* 2005;352:987-96.

Tyynelä K. Gene Therapy of Malignant Glioma. Experimental and clinical studies. Kuopio University Publications G - A.I. Virtanen Institute for Molecular Sciences 47. 2006.

Van den Bent MJ. Adjuvant treatment of high grade gliomas. *Annals of Oncology* 2006;17:186-90.

Van Genugten JAB, Leffers B, Baumert BG, Tjon-a-Fat H, Twijnstra A. Effectiveness of temozolomide for primary glioblastoma multiforme in routine clinical practice. *J Neurooncol* 2010;96:249-57.

Van Meir EG, Hadjipanayis CG, Norden AD, Shu HK, Wen PY, Olson JJ. Exciting new advances in neuro-oncology: The avenue to a cure for malignant glioma. *CA Cancer J Clin* 2010;60:166-93.

Liite 1. Keräyslomake**Glioblastooman kemosädehoitotutkimus****Hoitotietojen keräyslomake****Nimi** (klinikkarekisteristä) _____**Henkilötunnus** (klinikkarekisteristä) _____

Henkilötunnuksen tarkistus (klinikkarekisteristä) _____

Ammatti (klinikkarekisteristä) _____

Keskussairaala (klinikkarekisteristä) _____

Diagnoosipäivämäärä (klinikkarekisteristä) _____**Aivokasvaimen paikka:**

- | | |
|--------------------|--------------------------|
| otsalohko | <input type="checkbox"/> |
| ohimolohko | <input type="checkbox"/> |
| päälakilohko | <input type="checkbox"/> |
| ohimo-päälakilohko | <input type="checkbox"/> |
| takaraivolohko | <input type="checkbox"/> |
| muu | <input type="checkbox"/> |

Potilaan toimintakyky:

Karnofsky (100-0): _____

WHO-luokka (0-2): _____

Muu: _____

Ei tiedetä: _____

Leikkauspäivämäärä (klinikkarekisteristä) _____

Leikkauspaikka (klinikkarekisteristä) _____

Leikkaustapa:

- | | |
|----------------|--------------------------|
| Koko poisto | <input type="checkbox"/> |
| Osittaispoisto | <input type="checkbox"/> |
| Biopsia | <input type="checkbox"/> |

PAD : varmistettu histologisestiGliooma gradus 3-4: Gliooma gradus 4: Oligodendrosyyttikomponentti mainittu Ei ole PAD:ta **Kemosädehoito**Temotsolomidi koko sädehoidon ajan (2) Temotsolomidi osittain sädehoidon aikana (1) Temotsolomidia ei ollenkaan (0) Temotsolomidia myös sädehoidon jälkeen Temotsolomidi sädehoidon jälkeen kuukautta

Solunsalpaajan aloituspäivämäärä _____

Solunsalpaajan lopetuspäivämäärä _____

Mikäli solunsalpaajahoito lopetettu ennenaikaisesti,
syy? _____

Muu kemosädehoito (1980-luvulla on annettu, ACNU-sisplatiini/CBDCA)

Muu kemosädehoito koko sädehoidon ajan

Muu solunsalpaajahoito sädehoidon jälkeen

Sädehoito

Sädehoidon aloituspäivä _____

Kuratiivinen pitkäsädehoito eli annos yli 50Gy

(pitkä hoito on 1,8Gy 5 x/vko ad 59,6 Gy tai 2Gy ad 60Gy)

Keskeytetty pitkäsädehoito annokseen _____

Miksi

keskeytys? _____

Palliativinen sädehoito(kokoaiivosädehoito): annos 3 Gy x 10 ad 30Gy

Palliativinen sädehoito (kokoaiivosädehoito): annos 4 Gy x 5 ad 20 Gy

Keskeytetty palliativinen sädehoito,

miksi? _____

Milloin tauti edennyt eli progredioinut?

Etenemisen toteamispäivämäärä: _____

Progressio todettiin oireesta

Progressio todettiin kuvasta (CT, MRI)

Progression jälkeen potilas on saanut temotsolomidia

tai muuta solunsalpaajahoitoa

mitä solunsalpaajaa _____

Onko saanut muuta onkologista hoitoa (BNCT, geenihoito),

mitä? _____

Kuolinpäivä (klinikkarekisteristä)

Kuolinsyy GBM

Kuolinsyy muu

Liite 2. Karnofsky-luokitus (Karnofsky DA ym. 1948)

<i>Kriteerit</i>	<i>Luokka (%)</i>
Kykenee normaaliin toimintaan, ei oireita taudista	100
Kykenee normaaliin toimintaan, vähäisiä löydöksiä tai oireita taudista	90
Normaalitoiminta ponnistuksin, joitakin löydöksiä tai oireita	80
Ei kykene normaaliin toimintaan eikä työhön, pystyy huolehtimaan itsestään	70
Tarvitsee ajoittain apua, mutta kykenee huolehtimaan useimmista tarpeistaan	60
Tarvitsee huomattavaa apua ja usein lääkinnällistä hoitoa	50
Kykenemätön huolehtimaan itsestään, tarvitsee erityistä apua ja lääkinnällistä hoitoa	40
Vakavasti toimintakyvytön, sairaalahoito aiheellista	30
Hyvin sairas, laitoshoido ja aktiivinen tukihoido välttämätöntä	20
Terminaalivaihe, elintoiminnot heikkenevät nopeasti	10

