

# **GLIOBLASTOOMAN KEMOSÄDEHOITO**

Henriikka Nykänen  
Opinnäytetyö  
Lääketieteen koulutusohjelma  
Itä-Suomen yliopisto  
Lääketieteen laitos  
Syöpätaudit  
Tammikuu 2012

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO

Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen koulutusohjelma

Nykänen, Henriikka E.: Glioblastooman kemosädehoito

Opinnäytetyö, 33 sivua ja 2 liitettä (3 sivua)

Ohjaajat: LT Kristiina Tyynelä-Korhonen ja erikoislääkäri Eero Kumpulainen

Tammikuu 2012

Avainsanat: maligni gliooma, GBM, hoito, kemosädehoito, temotsolomidi

Glioomat ovat aivojen gliasoluista alkunsa saavia kasvaimia. Niitä todetaan Suomessa 300 potilaalla vuosittain. Pahanlaatuisin glioomakasvain glioblastooma on yleisin primaarinen aivokasvain. Glioblastoomapotilaan keskimääräinen elinaika diagnoosin jälkeen on 10–14 kk. Standardihoitona on leikkaus ja sen jälkeen yhtäaikainen säde- ja solunsalpaajahoido.

Tässä tutkimuksessa selvitettiin glioblastooman hoidon kehitystä ja hoidon ennusteeseen vaikuttavia tekijöitä Kuopion yliopistollisessa sairaalassa vuosina 1986–2008 diagnosoiduilla glioblastoomapotilailla. Tutkimus toteutettiin kesällä 2010 keräämällä sairauskertomuksista hoitotiedot ja analysoimalla niitä kvantitatiivisesti.

Tutkimuksessa oli mukana 262 potilasta, 59 % oli miehiä. Potilaiden sairauskertomuksista kerättiin diagnoosi- ja kuolinpäivät, kuolinsyy, aivokasvaimen paikka, toimintakyky Karnofskyn asteikolla mitattuna, leikkaustiedot, mahdollinen geenihoido, kasvaimen oligodendrosyyttikomponenttihakinto, solunsalpaaja- ja sädehoitotiedot sekä kasvaimen tai oireiden etenemispäivämäärät. Potilaiden mediaanisairastumisikä oli 62 vuotta ja mediaanielinaika oli 8,2 kk. Yleisin kasvaimen sijaintipaikka oli ohimolohko (34,7 %). Elinaika potilailla, joiden toimintakykyluokka oli 90, oli 11,3 kk. Toimintakykyarvolla 30 elinaika oli 2,5 kk. Temotsolomidia saaneiden potilaiden elinaika oli 12,3 kk. Pitkäsädehoidon saaneiden elinaika oli 10,0 kk. Etenemisvapaan ajan mediaani oli 8 kk.

Tutkimuksen tulosten perusteella voidaan todeta, että glioblastoomapotilaiden elinaika ei ole lisääntynyt merkittävästi 20 vuodessa. Hyvä toimintakyky ennen sädehoidon aloitusta, sekä osittais- tai kokonaispoistoleikkaus paransivat potilaan ennustetta. Temotsolomidihoito pidensi elinaikaa noin 4 kk, mutta tulos ei ole tilastollisesti merkittävä hoidettujen ja verrokkien vähäisen määrän vuoksi.

## Sisältö

LYHENTEET .....	5
1 JOHDANTO .....	6
2 KIRJALLISUUSKATSAUS .....	7
2.1 Yleistä maligneista glioomista.....	7
2.1.1 Oireet ja diagnosointi .....	7
2.1.2 Histologinen luokitus.....	8
2.1.3 Hoito .....	9
2.2 Glioblastooman kemoterapia .....	10
2.2.1 Yleistä.....	10
2.2.2 Kemoterapian vaikutusmekanismit .....	10
2.2.3 Solunsalpaajat.....	11
2.2.4 Käytetyt sädehoitomallit.....	13
2.2.5 Nykyinen hoitomalli .....	13
2.2.6 Tulevaisuuden hoitomuodot .....	15
3 AINEISTO JA MENETELMÄT .....	16
4 TULOKSET .....	17
4.1 Potilaat .....	17
4.2 Aivokasvaimen paikka .....	18
4.3 Potilaan toimintakyky.....	19
4.4 Leikkaus, oligodendrosyyttikomponentti ja geenihoido .....	20
4.5 Kemoterapia .....	21
4.6 Sädehoito .....	24
4.7 Kasvaimen eteneminen.....	25
5 POHDINTA.....	26
LÄHTEET .....	30

LIITTEET .....	35
Liite 1. Keräyslomake.....	35
Liite 2. Karnofskyn asteikko .....	37

## LYHENTEET

BCNU: karmustiini, nitrosoourea-solunsalpaaja

CCNU: lomustiini, nitrosoourea-solunsalpaaja

5-FU: fluorourasiili, kapesitabiinin aktiivinen muoto solussa

MGMT: o-alkyyliгуаниini-DNA-alkyyliуranferaasi, DNA:ta korjaava entsyymi, joka korjaa temotsolomidin aiheuttaman DNA:n гуаниinin alkyloitumisen

MTIC: monometyyliуriatsenoimidatsolikarboksiamidi, temotsolomidin aktiivinen muoto verenkierrossa

SN-38: 7-etyyli-10-hydroksikamptotesiini, irinotekaanin aktiivinen metaboliitti

## 1 JOHDANTO

Glioblastooma on yleisin ja pahanlaatuisin aivokasvain. Glioblastoomapotilaan keskimääräinen elinaika on 1–2 vuotta. Glioblastooman standardihoito on leikkaus ja sen jälkeen sädehoito yhdistettynä solunsalpaajahoitoon (Stupp ym. 2005). Glioblastoomaan on yritetty kehittää jo pitkään hoitomuoto, jolla pystyttäisiin pidentämään potilaiden elinaikaa mahdollisimman paljon huonontamatta elämänlaatua. Parantavaa hoitoa kasvaimen ei ole.

Vuonna 2005 julkaistussa Stuppin kumppaneineen tekemässä randomisoidussa faasi 3-tutkimuksessa glioblastoomaa hoidettiin leikkauksen jälkeisellä temotsolomidikemosädehoidolla ja sädehoidon jälkeen seuranneilla kuudella temotsolomidijaksolla. Vertailuryhmän hoitona olivat leikkaus, sädehoito ja plasebo. Kemosädehoidolla tarkoitetaan hoitomuotoa, jossa sädehoidon kanssa samanaikaisesti annetaan solunsalpaajahoitoa. Kemosädehoito lisäsi tutkimuksessa mediaanielinaikaa 4 kk verrattuna pelkän sädehoidon saaneisiin. Kahden vuoden eloonjäämisaste oli kemosädehoidetuilla 26,5 % ja sädehoidetuilla 10,4 %. Tutkimustulos oli merkittävä ja hoitoa alettiin toteuttaa glioblastooman standardihoitona.

Tämä opinnäytetyö koostuu kirjallisuuskatsauksesta sekä tutkimusosiosta. Kirjallisuuskatsaus käsittelee glioblastoomaa ja glioblastooman kemosädehoitoa. Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää glioblastooman hoidon kehitystä ja potilaiden ennusteeseen vaikuttavia tekijöitä Kuopion yliopistollisessa sairaalassa (KYS) aikavälillä 1986–2008. Erityisesti haluttiin selvittää vuonna 2005 käyttöön otetun temotsolomidikemosädehoidon vaikutusta potilaiden elinaikaan.

## **2 KIRJALLISUUSKATSAUS**

### **2.1 Yleistä maligneista glioomista**

Suomessa todetaan noin 1000 uutta keskushermoston kasvainta vuodessa. Näistä kasvaimista noin 300 eli noin 30 % on glioomia. (Sankila Risto, henkilökohtainen tiedonanto). Glioomat ovat aivojen glia- eli tukisoluista alkunsa saavia kasvaimia. Ne infiltroivat aivokudosta eli kasvavat aivokudoksen sisällä niin, että kasvainsolukon ja terveen kudoksen rajaa ei pystytä määrittämään tarkasti (Louis ym. 2007).

Glioomat luokitellaan pahanlaatuisuuden mukaan neljään asteeseen eli graduksiksi 1–4. Ensimmäisen asteen glioomia esiintyy lähinnä lapsilla ja nuorilla, eivätkä ne yleensä muutu pahanlaatuisiksi ajan kuluessa. Gradus 2:n-kasvaimet etenevät yleensä hitaasti ja niiden viiden vuoden eloonjäämisaste on 47 % (See ja Gilbert 2007). Tyypillistä glioomalle on, että toisen ja kolmannen asteen glioomat uusiutuessaan muuttuvat korkeampaan gradukseseen (Mäenpää ym. 2006). Gradus 3:n-kasvaimen saaneiden potilaiden viiden vuoden eloonjäämisaste on 30 % (See ja Gilbert 2007). Gradus 4:n-glioomaan eli glioblastoomaan sairastuneiden keskimääräinen elinaika diagnoosin jälkeen on noin vuosi (Van Meir ym. 2010). Suomessa glioblastoomia todetaan noin 130 vuosittain (Sankila Risto, henkilökohtainen tiedonanto).

Glioblastooma on etenevä sairaus, joka johtaa potilaan menehtymiseen. Uusia hoitomuotoja kehitellään koko ajan, mutta parantavaa hoitoa ei vielä ole saatavilla, vaikkakin taudin ennuste on viime vuosien aikana parantunut (Mäenpää ym. 2006).

#### **2.1.1 Oireet ja diagnosointi**

Gliooman oireet vaihtelevat kasvaimen sijainnista, laadusta ja kasvunopeudesta riippuen. Ne voidaan jakaa ei-paikallistaviin oireisiin, kohonneen kallonsisäisen paineen aiheuttamiin oireisiin ja paikallistaviin oireisiin (Kallio ym. 2006).

Ei-paikallistavia oireita ovat epilepsia, päänsärky ja psyykkiset oireet. Epileptinen kohtaus on nuoren aikuisen aivokasvaimen yleisin ensioire (Chamberlain ja Kormanik 1998). Päänsärkyä aivokasvain voi aiheuttaa ärsyttämällä aivokalvon tai suurten verisuonten kipureseptoreita tai kohottamalla kallonsisäistä painetta. Kohonnut kallonsisäinen paine lisää aivoverenkierron vastusta ja vähentää näin aivoverenkiertoa ja aivokudoksen hapensaantia. Oireina ovat päänsärky, pahoinvointi ja oksentelu tyypillisesti aamuun painottuen (Kallio ym. 2006). Paikallistavat oireet syntyvät, kun aivojen liike- ja tuntoaivokuoren tai kielellisten alueiden läheisyydessä sijaitseva kasvain painaa aivon pintaa aiheuttaen kullekin aivoalueelle tyypillisiä oireita (Chamberlain ja Kormanik 1998).

Glioblastooman diagnosointi on joskus vaikeaa, sillä spesifisiä aivokasvainoireita ei ole. Potilaan ennusteen kannalta on kuitenkin tärkeää, että maligni gliooma onnistutaan toteamaan mahdollisimman varhaisessa vaiheessa. Aivokasvaine epäilyn herätessä on tehtävä aivojen tietokonetomografia (CT) ja magneettikuvaus (MRI). Diagnoosi tehdään kasvaimesta otetun näytteen histologisen tutkimuksen perusteella (Jääskeläinen ym. 2007).

### **2.1.2 Histologinen luokitus**

Keskushermoston kasvaimet nimetään ja luokitellaan WHO:n luokituksen mukaisesti. Nimeäminen perustuu siihen, mistä solusta kasvaimen oletetaan lähteneen. Aivokudoksen tuki- eli gliasoluista alkunsa saaneet kasvaimet nimetään glioomiksi. Glioomat nimetään vielä sen gliasolutyyppin perusteella, josta ne ovat saaneet alkunsa. Astrosyyteistä alkunsa saaneet kasvaimet ovat astrozytoomia ja oligodendrosyyteistä oligodendrogliomia. Kasvain, joissa on molempia solutyyppijä, on oligoastrozytooma (Louis ym. 2007).

WHO:n histologinen pahanlaatuisuusluokitus jaottelee keskushermoston kasvaimet gradus 1–4:n-kasvaimiin. Luokittelu kuvaa kasvaimen ennustetta. Kriteereinä käytetään mm. mitoosien lukumäärää, tuma-atypiaa, verisuonten uudismuodostusta, nekrooseja ja aivokudoksen infiltraatiota (Louis ym. 2007).

Gradus 1:n-glioomat ovat hyvänlaatuisia. Gliooma luokitellaan gradus 2, jos siinä todetaan solutypiaa ja se infiltroi ympäristöönsä. Gradus 3:n-glioomassa todetaan lisäksi anaplasiaa ja mitoottista aktiivisuutta. Glioomista pahanlaatuisin, gradus 4:n-kasvain, on



glioblastooma (GBM). Siinä todetaan edellä mainittujen lisäksi verisuoniuudismuodostusta ja nekrooseja (Louis ym. 2007). Glioblastooma voi syntyä de novo eli primaaristi tai malignisoitumalla matala-asteisimmista glioomista (Adamson ym. 2009).

### 2.1.3 Hoito

Gliooman hoito perustuu suurelta osin gliooman pahanlaatuisuusluokitukseen. Saman pahanlaatuisuusluokan glioomien taudinkuva saattaa kuitenkin vaihdella suuresti. Tärkeäksi tekijäksi hoidossa on noussut jako astrozytaarisiin ja oligodendrogliaalisiin glioomiin. Tulevaisuudessa glioomakudoksen molekyylogeneettisellä profiloinnilla pystytään tarkentamaan luokittelua ja sopivan hoidon valintaa. Glioomakudoksesta voidaan löytää mm. sädehoidon ja solunsalpaajahoidon herkkyyttä lisääviä geenimutataatioita, jotka parantavat potilaan ennustetta (Mäenpää 2010).

Gradus 2:n-gliooman ensisijainen hoito on mahdollisimman tarkka leikkaus. Sädehoitoa voidaan antaa leikkauksen jälkeen mutta sen ei ole todettu pidentävän elinaikaa. Se voi kuitenkin siirtää kasvaimen uusintaa myöhemmäksi (van den Bent ym. 2005). Gradus 3:n-gliooman hoitona on leikkaus ja sädehoito. Solunsalpaajahoidon hyödyistä hoidossa ei ole selvää tutkimustulosta.

Glioblastooman hoitona on leikkaus ja sädehoito yhdistettynä solunsalpaajahoitoon (Stupp ym. 2005, 2009). Glioblastooman hoidon tarkoituksena on oireiden lievittäminen ja elinajan lisääminen. Kasvaimen infiltratiifisesta kasvusta johtuen sitä ei voida poistaa täydellisesti. Se uusiutuu yleensä paikallisesti. Suurin osa uusivista kasvaimista todetaankin 2 cm:n etäisyydellä alkuperäisen kasvaimen sijainnista (Hart ym. 2008).

Kasvaimen uusiutumisen jälkeen hoitoon kuuluu pahanlaatuisuusasteesta riippuen uusi leikkaus, säde- ja solunsalpaajahoito (See ja Gilbert 2007). Leikkaus on yleensä osittainen kasvaimen poisto. Kasvaimesta voidaan ottaa koepala, jos leikkausta ei pystytä suorittamaan potilaan huonon kunnon tai kasvaimen hankalan sijainnin vuoksi (Wen ja Kesari 2008). Palliatiivista sädehoitoa annetaan potilaille, joiden hoidon ennuste on huono, eikä radikaaleja hoitoja pystytä antamaan. Palliatiivinen sädehoito on lyhyt ja sen tarkoitus on lieventää oireita (Brada 2006).

## **2.2 Glioblastooman kemosädehoito**

### **2.2.1 Yleistä**

Glioblastoomaa on hoidettu kolmen vuosikymmenen ajan leikkauksella ja sen jälkeisellä sädehoidolla (Stupp ym. 2009). Leikkaus on joko mahdollisimman täydellinen kasvaimen poisto tai näytepalanotto kasvaimen sijainnista ja potilaan kunnosta riippuen. Leikkaus on välttämätön histologisen diagnoosin saamiseksi (Hart ym. 2008). Sädehoidon vaikutus elinaikaan on suurin. Se lisää mediaanielinaikaa kolmesta neljästä kuukaudesta yhdeksään kymmeneen kuukauteen (Walker ym.1978 ).

Glioblastooman hoidossa on käytetty myös erilaisia solunsalpaajia leikkauksen ja sädehoidon lisäksi. Tutkimuksissa sädehoidon jälkeen annettavia solunsalpaajia ovat pääosin olleet nitrosoureat, kuten karmustiini (BCNU) ja lomustiini (CCNU) (Adamson ym. 2009).

1900-luvulla kemosädehoitoa ei ole käytetty Suomessa, sillä satunnaistetun, julkaisemattoman suomalaisen tutkimuksen mukaan hoidon ei todettu pidentävän elinaikaa (Eero Kumpulainen, henkilökohtainen tiedonanto). Kemosädehoidossa käytettyjä solunsalpaajia ovat dibromodulsitoli (Afra ym. 1983, Elliott ym. 1997), temotsolimidi (Stupp ym. 2005, 2009), irinotekaani (Jaeckle ym. 2010) ja kapesitabiini (Grunda ym. 2010). Myös nitrosoureasolunsalpaajia (BCNU ja CCNU) on kokeiltu kemosädehoidossa. Niiden ei todettu lisäävän elinaikaa ja niiden käyttö lisäsi sädehoidon aikaisia haittavaikutuksia (Trojanowski ym. 1988). Kemosädehoidossa on kokeiltu myös sisplatiinia (Silvani ym. 2009), mitomysiini-C:tä (Halperin ym. 1996), 5-fluorourasiilia (5-FU) (Krishnasamy ym. 1995) ja hydroksiureaa (Prados ym. 1998).

### **2.2.2 Kemosädehoidon vaikutusmekanismit**

Kasvainten sädehoidon hyöty perustuu ionisoivan säteilyn kykyyn aiheuttaa solukuolema. Solukuoleman aiheuttaa pääasiassa solun DNA-molekyylin vaurioituminen niin, että sen kaksoisjuoste katkeaa. Säteilyn vaikutus DNA:han jaetaan suoraan ja epäsuoraan vaikutukseen. Suorassa vaikutuksessa säteily aiheuttaa muutoksia suoraan DNA:han niin,

että sen rakenne muuttuu. Epäsuorassa vaikutuksessa säteily aiheuttaa soluissa vapaiden radikaalien muodostumista hajottamalla vesimolekyylejä. Nämä reagoivat solun muiden aineiden kanssa aiheuttaen niiden rakenteeseen muutoksia. Syntyneet yhdisteet pystyvät vaurioittamaan DNA:ta. Vapaan hapen läsnäolo solussa voimistaa epäsuoraa vaikutusta, koska happi reagoi vapaiden radikaalien kanssa muodostaen solulle myrkyllisiä peroksideja (Ojala ym. 1996).

Solunsalpaajat, joita käytetään sädehoidon kanssa samanaikaisesti, tehostavat sädehoidon vaikutusta tai herkistävät kasvainta sädehoidolle (Chamberlain ja Kormanik 1998). Solunsalpaajan sädehoitoa tehostava vaikutus perustuu solunsalpaajan kykyyn estää sädehoidon aiheuttamien muutosten korjausta solussa. Solunsalpaajat voivat myös vaurioittaa solua niin, että se on herkempi sädehoidolle. Vaikutus perustuu solunsalpaajasta riippuen kykyyn vahingoittaa DNA:ta, vaikuttaa DNA:n korjausmekanismeihin, vaikuttaa solusykliin, estää solujen lisääntymistä tai tehostaa apoptoosia (Wilson ym. 2006).

### **2.2.3 Solunsalpaajat**

Karmustiini (BCNU) eli 1,3-bis(2-kloorietyyli)-1-nitrosourea ja lomustiini (CCNU) eli 1-(2-kloorietyyli)-3-sykloheksyyli-1-nitrosourea ovat nitrosourea-solunsalpaajia. Niistä muodostuu kloorietyylidiatsonihydroksidia, joka aiheuttaa DNA-säikeiden risticsidoksia guaniinin ja sytosiinin välille. Nitrosoureoiden haittavaikutuksia ovat luuydinsuppressio ja pahoinvointi. BCNU:ta sädehoidon kanssa yhtä aikaa saaneiden mediaanielinaika oli 41 viikkoa vuonna 1997 julkaistussa Elliotin ja kumppaneiden tutkimuksessa.

Dipromodulsitoli on halogenoitu heksitoli, joka otetaan suun kautta. Se kiinnittyy seerumin albumiiniin, läpäisee helposti veriaivoesteen ja kertyy kasvainkudokseen. Sen vaikutus kasvaimeen on sama kuin alkyloivilla aineilla eli se pystyy alkyloimaan DNA:ta häiriten näin DNA:n kahdentumista. Dipromodulsitolin haittavaikutuksia ovat luuydinsuppressio, pahoinvointi, anoreksia, hengenahdistus sekä maksan toiminnan häiriöt (Elliott ym. 1997). Elliottin ja kumppaneiden tutkimuksessa 1997 dipromodulsitolia sädehoidon kanssa yhtä aikaa saaneiden gradus 3:n ja 4:n-glioomaa sairastaneiden potilaiden mediaanielinaika oli 41 viikkoa.

Sisplatiini on platinan, ammoniumin ja kloridin muodostama yhdiste. Solun sisällä se aiheuttaa ristsidoksia DNA-säikeiden ja DNA:n ja proteiinien välillä johtaen solun apoptoosiin. Silvanin ja kumppaneiden tutkimuksessa 2009 sisplatiinia ja BCNU:ta sädehoitoon yhdistettynä saaneiden potilaiden mediaanielinaika oli 15,6 kk (Silvani ym. 2009).

Temotsolomidi on alkyloiva aine, joka otetaan suun kautta. Verenkierrossa se muuttuu aktiiviseksi monometyylitriatsenoimidatsolikarboksiamidiksi (MTIC) (Adamson ym. 2009). Temotsolomidi läpäisee hyvin veriaivoesteen (Osterman ym. 2004). Temotsolomidin teho perustuu sen guaniinia alkyloivaan vaikutukseen DNA:n kahdentuessa (Stupp ym. 2009). Sen on todettu tehoavan parhaiten sellaisten potilaiden kasvaimiin, joiden kasvainsoluissa o-alkyyliiguaani-DNA-alkyyli transferaasi (MGMT) geeni on metyloitu ja siten vaimennettu. Temotsolomidin haittavaikutuksia ovat mm. leukopenia, neutropenia, trombosytopenia, anemia ja maksa-arvojen nousu (Stupp ym. 2005).

Irinotekaani on solunsalpaaja, joka elimistössä muuttuu aktiiviseksi metaboliitiksi 7-etyyli-10-hydroksikamptotesiiniksi (SN-38). Se estää soluissa topoisomeeri 1:n toimintaa ja näin estää DNA:n säikeiden yhteen liittämistä. Haittavaikutuksia ovat mm. neutropenia, leukopenia ja tromboosit (Jaeckle ym. 2010). Jaecklen kumppaneineen 2010 tekemässä vaihe 2-tutkimuksessa glioblastoomapotilaita hoidettiin leikkauksen jälkeisellä yhtäaikaishoidolla, jota seurasi BCNU:n ja irinotekaanin yhdistelmä. Potilaiden mediaanielinaika oli 10,4 kk.

Kapesitabiini on suun kautta otettava solunsalpaaja, joka muuttuu soluissa aktiiviseksi fluorourasiiliksi (5-FU). Sen vaikutus on spesifimpi kuin 5-FU:n, sillä sen aktivoitumiseen 5-FU:ksi tarvittavaa tymidiinifosforylaasientsyymiä on kasvainsoluissa enemmän kuin terveissä soluissa (Grunda ym. 2010). Kapesitabiini estää soluissa DNA:n synteesiä ja RNA-molekyylien toimintaa (Elonen 2007). Grundan kumppaneineen (2010) tekemässä tutkimuksessa 18 glioblastoomapotilasta sai leikkauksen jälkeen yhdistetyn säde- ja kapesitabiinihoidon sekä sädehoidon loputtua 4 viikkoa kapesitabiinia. Potilaiden mediaanielinikä oli 370 päivää.

Glioblastooman solunsalpaajahoidon haasteena on kasvaimissa usein esiintyvä solunsalpaajaresistenttiys. Se johtuu yleensä kasvaimen kyvystä tuottaa solunsalpaajan vaikutusta estävää ainetta ylimäärin sekä estää apoptoosia (Wen ja Kesari 2008). Kasvainkantasolujen on myös todettu osallistuvan solunsalpaajaresistenttiyden syntyyn (Adamson ym. 2009). Temotsolomidiresistenttiyttä aiheuttaa kasvainsolun kyky tuottaa o-alkyyli-guaaniini-DNA-alkyyli-tranferaasia (MGMT). MGMT on DNA:ta korjaava entsyymi, joka korjaa temotsolomidin aiheuttaman DNA:n guaniinin alkyloitumisen (Hegi ym. 2005). Myös CD74-proteiinin yliesiintyminen kasvaimessa voi olla osasy syy temotsolomidiresistenttiyteen (Kitange ym. 2010).

#### **2.2.4 Käytetyt sädehoitomallit**

Kemosädehoidoissa käytetty sädehoitomalli on sama kuin glioblastooman hoidossa yleensäkin käytetty malli. Vakiintuneeksi sädehoitomalliksi on tullut konformaalinen kolmiulotteinen sädehoito leikkauksen jälkeen niin, että sädehoito annetaan kuuden viikon aikana. Päivittäinen fraktiokoko on 1,8–2 Gy ja kokonaisannos noin 60 Gy. Konformaalinen sädehoito kohdennetaan erisuunnista kasvaimen alueelle niin, että terveen aivokudoksen säteilyannos on mahdollisimman pieni (Croteau ja Mikkelsen 2001). Sädehoidettava alue kattaa yleensä kasvain alueen ympäriltä noin 2 cm:n tervekkudosmarginaalin (Van Meir ym. 2010).

#### **2.2.5 Nykyinen hoitomalli**

Vuonna 2005 Stupp kumppaneineen julkaisi randomisoidun vaihe 3:n-tutkimuksen, johon osallistui 573 potilasta. Potilaat sairastivat primaaria histologisesti varmistettua glioblastoomaa. Potilaat jaettiin satunnaisesti kontrolli- ja tutkimusryhmään. Kontrolliryhmässä oli 286 potilasta. He saivat 2 Gy:n fraktioissa kuuden viikon ajalle jaksetun aivokasvainalueen sädehoidon niin, että kokonaisannos oli 60 Gy. Tutkimusryhmässä oli 287 potilasta, joille annettiin kontrolliryhmän kanssa samanlainen sädehoito. Sädehoidon aikana he saivat lisäksi temotsolomidia suun kautta  $75 \text{ mg/m}^2$  seitsemänä päivänä viikossa sekä sädehoidon päättymisen jälkeen vielä kuusi erillistä temotsolomidijaksoa ( $150\text{--}200 \text{ mg/m}^2$ , viiden päivän ajan kerrallaan 28 päivän sykleissä).

Keskimääräinen seuranta-aika oli 28 kuukautta. Temotsolomidihoidon saaneiden potilaiden mediaanielinaika oli 14,6 kk ja pelkän sädehoidon saaneiden 12,1 kk ( $P < 0,001$ ). Kahden vuoden eloonjäämisaste oli 26,5 % temotsolomidihoitoa saanneilla ja 10,4 % pelkän sädehoidon saaneilla. Kemosädehoidon saaneista 7 % sai 3 tai 4 asteen hematologisia haittavaikutuksia.

Keväällä 2005 Anthonassoiu tutkimusryhmineen julkaisi randomisoidun vaihe kahden tutkimuksen glioblastooman kemosädehoidosta temotsolomidilla. Tutkimuksessa oli mukana 110 primaaria, histologisesti varmistettua glioblastoomaa sairastavaa potilasta. Kemosädehoitoryhmään kuului 57 ja sädehoitoryhmään 53 potilasta. Aivokasvainalueen sädehoito toteutettiin 30 fraktiossa kokonaisannokseen 60 Gy. Kemosädehoidetut saivat sädehoidon lisäksi temotsolomidia sädehoidon ajan  $75 \text{ mg/m}^2$  joka päivä sekä kuusi jaksoa sädehoidon jälkeen ( $150 \text{ mg/m}^2$  5 päivän ajan 28 päivän välein). Kemosädehoidettujen potilaiden mediaanielinaika oli 13,4 kk ja vain sädehoidettujen 7,7 kk ( $P < 0,0001$ ). Hematologisia haittavaikutuksia, 3 ja 4 asteen leukopeniaa ja trombosytopeniaa, oli noin 9:llä %:lla kemosädehoidetuista.

Tutkimusten jälkeen kemosädehoidosta ja kuudesta liitännäislääkehoidosta on tullut Stuppin mukainen rutiinihoito.

Stuppin saamia tuloksia vahvistaa 2010 julkaistu van Genugten kumppaneineen tekemän 3 vuoden kliininen tutkimus, johon kuului 125 glioblastoomapotilasta. Potilaat saivat leikkauksen jälkeen joko Stuppin standarditemotsolomidihoidon yhdistettynä sädehoitoon tai vain sädehoidon. Temotsolomidipotilaiden mediaanielinaika oli 12 kk ja kontrollipotilaiden 8 kk ( $P < 0,000$ ), liitännäishoito pidensi elinaikaa 4 kk.. Kahden vuoden eloonjäämisaste oli kemosädehoidetuilla 18 % ja vain sädehoidetuilla 4 %. Hematologisia haittavaikutuksia tuli 9 %:lle kemosädehoidetuista.

Glioblastooman hoidossa käytetään myös BCNU:ta sisältäviä vohveleita, jotka asetetaan leikkauksen yhteydessä leikkausonteloon. Leikkauksen jälkeen annetaan sädehoito vakiintuneen sädehoitomallin mukaan niin, että kokonaisannos on 60 Gy. Vohveleiden on todettu lisäävän elinaikaa 2–3 kk verrattuna lumevohveleihin primääriin glioblastooman hoidossa (Hart ym. 2011).

### **2.2.6 Tulevaisuuden hoitomuodot**

Lisääntyvä ymmärrys glioblastooman synnystä ja molekyylibiologiasta tuovat tulevaisuudessa uusia mahdollisuuksia glioblastooman hoitoon. Uusia ennustuksellisia tekijöitä löydettyä yksilölliset hoidot potilaan kasvaingenotyypin mukaan tulevat mahdollisiksi. Uusia solunsalpaajia pystytään kehittämään yhä spesifimmin kasvainsoluja tuhoaviksi (Van Meir ym. 2010).

Kokeellisten tutkimusten kohteena tällä hetkellä olevia hoitoja ovat pienistä molekyyleistä koostuvat täsmälääkkeet, verisuonten uudismuodostuksen estäjät, geeni-, immuuniterapia ja solunsalpaajaresistenssin estäjät (Adamson ym. 2009). Yhdistelemällä erilaisia vaikutuksia sisältäviä solunsalpaajia pystytään lisäämään hoidon tehoa (Wen ja Kesari 2008).

### 3 AINEISTO JA MENETELMÄT

Tutkimusaineiston muodostivat Kuopion yliopistollisen sairaalan (KYS) syöpätautien klinikassa hoidetut gradus 4 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). Potilaista tallennettiin seuraavat tiedot: leikkaustiedot, leikkauksen yhteydessä annettu geenihoido, mahdollisen oligodendrosyyttikomponentin esiintyminen kudoksenäytteessä, solunsalpaaja- ja sädehoitotiedot, hoitojen keskeytyssyyt ja 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 välillä 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. 4 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 välillä 30 ja 90 %. Eniten potilaita, 48, oli toimintakykyluokassa 90 % eli he kykenivät normaaliin toimintaan. Vain 6:lla potilaalla (3 %) Karnofsky 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	%	Mediaanielinaika 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 geenihoido**

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.

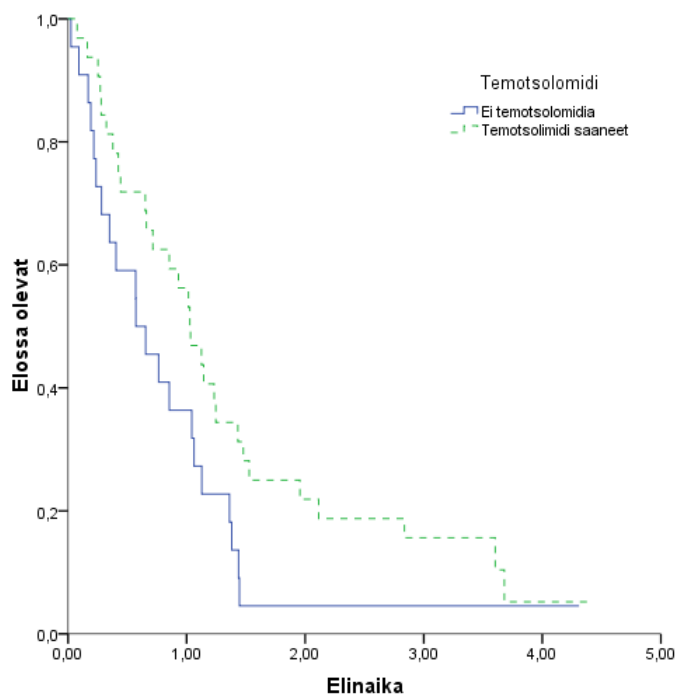
Oligodendrosyyttikomponentti todettiin 20 potilaalla. Näiden potilaiden mediaanielinaika oli 11,0 kk, muiden potilaiden oli 8,0 kk.

#### **4.5 Kemosädehoito**

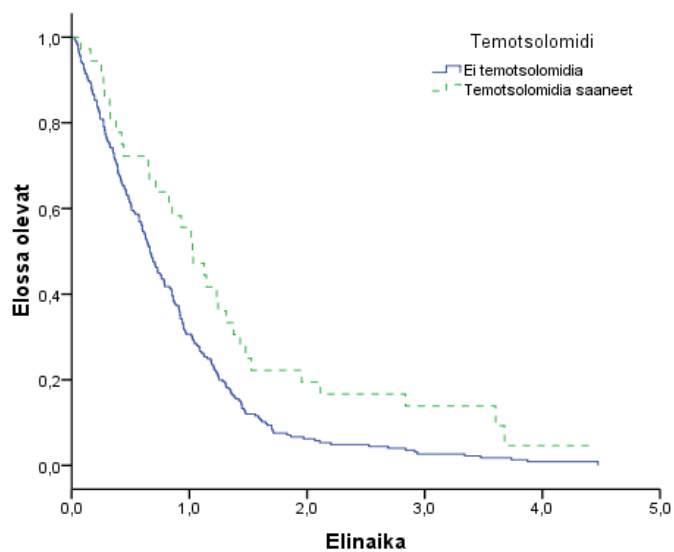
Vuosina 2005–2008 diagnosoitiin 54 glioblastoomaa. Potilaista 35 (65 %) sai temotsolomidia sädehoidon aikana, 22 (41 %) koko ajan ja 13 (24 %) osittain sädehoidon aikana. Temotsolomidia ei annettu 19 potilaalle (35 %:lle), yhden potilaan tiedot puuttuivat.

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 (kuvaaja 1 ja 2).

Kolme temotsolomidipotilasta oli elossa kesäkuussa 2010. Kaksi potilasta sai suunnitellutsolunsalpaajahoidot, 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.



**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

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

**TAULUKKO 7.** Sädehoidon jälkeen potilaiden lukumäärät solunsalpaajahoitoaikojen mukaan

Hoitoaika kk	Potilaat (n)
1	1
4	1
5	3
6	5
7	1
Yhteensä	11

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

#### 4.6 Sädehoito

Kuratiivista pitkäsädehoitoa sai 216 potilasta (83 %). Palliatiivista kokoavosädehoitoa 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 diagnoosivuosittain**

Diagnoosivuosi	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). 6 potilasta (3 %) kuoli ennen kuin hoito saatiin päätökseen, 4:lle (2 %) hoito oli hyödytöntä ja 3:lla potilaista (1 %) kasvain oli uusiutunut jo hoidon aikana. 2:n 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 6 potilasta (5 %) ja jotakin muuta solunsalpaajaa 18 potilasta (15 %). Näistä nimustiinie-sisplatiinia sai 10, lomustiinia (CCNU) 2, CCNU-sisplatiinia 1 ja prokarbatsiini-vinkristiini-lomustiini-yhdistelmää (PVC) 5 potilasta. Geenihoitoa taudin uusitumisen jälkeen sai 6 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. Tutkittiin, lisääkö kemoterapia glioblastoomapotilaiden elinaikaa. Tutkittiin 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 merkitsevästi. Syynä tähän voi olla, että nykyään huonokuntoisimpiakin potilaita leikataan, heistä otetaan kudokset 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 isoaijojen 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 parantanut elinaikaa. Aiemmin ei ole ollut tapana käyttää kemosädehoitoa, koska sen ei todettu pidentävän elinaikaa (Eero Kumpulainen, henkilökohtainen tiedonanto). Temotsolomidihoido 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. Tutkimuksessa 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 kontrolliajankohhta.

Yhteenvedon voidaan todeta, että glioblastoomaan sairastuneen potilaan elinaika riippuu monesta tekijästä, sekä potilaan ominaisuuksista että hoidoista. Seuraavat seikat pidensivät elinaikaa: tuumorin sijainti takaraivossa, hyvä toimintakyky, ikä 30–39 vuotta, leikkaustapana koko- tai osittaispoisto, siihen liitetty geenihoito, 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

Adamson C, Kanu OO, Mehta AI, ym. Glioblastoma multiforme: a review of where we have been and where we are going. *Expert Opin. Investig. Drugs* 2009;18:10611–083.

Áfra D, Kocsis B, Dobay J, Eckhardt S. Combined radiotherapy and chemotherapy with dibromodulcitol and CCNU in the postoperative treatment of malignant gliomas. *J Neurosurg.* 1983 Jul;59:106–10.

Athanassiou H, Synodinou M, Maragoudakis E ym. Randomized phase II study of temozolomide and radiotherapy compared with radiotherapy alone in newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2005;23:2372–2377.

Brada M. Radiotherapy in malignant glioma. *Annals of Oncology* 2006;17: 183–185.

Brada M, Stenning S, Gabe R, ym. Temozolomide versus procarbazine, lomustine, and vincristine in recurrent high-grade glioma. *Journal of Clinical Oncology* 2010;28:4601–4608.

Chamberlain MC. Temozolomide: therapeutic limitations in the treatment of adult high grade gliomas. *Expert Rev. Neurother* 2010;10:1537–44.

Chamberlain MC, Kormanik PA. Practical guidelines for the treatment of malignant gliomas. *West J Med.* 1998;168:114–20.

Croteau D, Mikkelsen T. Adults with newly diagnosed high-grade gliomas. *Current Treatment Options in Oncology* 2001;2:507–515.

Grunda JM, Fiveash J, Palmer CA, Cantor A, Fathallah-Shaykh HM, Nabors LB, Johnson MR. Rationally designed pharmacogenomic treatment using concurrent capecitabine and radiotherapy for glioblastoma; Gene expression profiles associated with outcome. *Clin. Cancer Res.* 2010;16:2890–2898.

Elliott TE, Dinapoli RP, O'Fallon JR ym. Randomized trial of radiation therapy (RT) plus dibromodulcitol (DBD) versus RT plus BCNU in high grade astrocytoma. *Journal of Neuro-Oncology* 1997;33: 239–250.

Elonen E. Kasvainten lääkehoito. Kirjassa Koulu M, Tuomisto J toim. *Farmakologia ja toksikologia*. Kuopio: Kustannusosakeyhtiö Medicina 2007, 951–986.

Halperin E, Herndon J, Schold SC, ym. A phase III randomized prospective trial of external beam radiotherapy, mitomycin-C, carmustine and 6-meckaptopurine for the treatment of adults with anaplastic glioma of the brain. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1996;34:4:793–802.

Hart MG, Grant R, Garside R, Rogers G, Somerville M, Stein K. Chemotherapy wafers for high grade glioma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;16;3:CD007294.

Hart MG, Grant R, Garside R, Rogers G, Somerville M, Stein K. Temozolomide for high grade glioma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4.

Hegi ME, Diserens A-C, Gorlia T ym. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352:997–1003.

Jaeckle KA, Ballman KV, Giannini C ym. Phase II NCCTG trial of RT + irinotecan and adjuvant BCNU plus irinotecan for newly diagnosed GBM. *J Neurooncol.* 2010;99:73–80.

Jääskeläinen J, Mäenpää H, Kouri M, Ilveskoski I, Paetau A. Keskushermoston kasvaimet. Kirjassa Joensuu H, Roberts P, Teppo L, Tenhunen M, toim. *Syöpätaudit*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2007, 570–606.

Kallio M, Jääskeläinen J, Kouri M. Keskushermoston kasvaimet. Kirjassa Soinila S, Kaste M, Somer H, toim. *Neurologia*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2006, 395–423.

Karnofsky D, Abelmann W, Craver L, Burchenal J. The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. *Cancer* 1948;1:634–656.

Kitange GJ, Carlson BL, Schroeder MA ym. Expression of CD74 in high grade gliomas: a potential role in temozolomide resistance. *J Neurooncol* 2010;100:177–186.

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

Krex D, Klink B, Hartmann C ym. Long-term survival with glioblastoma multiforme. *Brain* 2007;130:2596–2606.

Krishasamy S, Vokes EE, Dohrmann GJ ym. Concomitant chemoradiotherapy, neutron boost and adjuvant chemotherapy for anaplastic astrocytoma and glioblastoma multiforme. *Cancer Invest.* 1995;13(5):453–9.

Louis D, Ohgaki H, Wietler O ym. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2007;114:97–109.

Mineo JF, Bordron A, Baroncini M, Ramirez C, Maurage CA, Blond S, Dam-Hieu P. 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 lääkirilehti* 2006;16:2109–13.

Mäenpää H. Gliooma kuriin. *Duodecim* 2010;126:1669–75.

Ojala A, Pitkänen M, Kellokumpu-Lehtinen P. Mihin sädehoito perustuu? *Duodecim* 1996;112(18):1679.



Ostermann S, Csajka C, Buclin T, Leyvraz S, Lejeune F, Decosterd LA, Stupp R. Plasma and cerebrospinal fluid population pharmacokinetics of temozolomide in malignant glioma patients. *Clin Cancer Res.* 2004;1;10:3728–36.

Prados M, Larson D, Lamborn K ym. Radiation therapy and hydroxyurea followed by the combination of 6-thioguanine and BCNU for the treatment of primary malignant brain tumors. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1998;40:1:57–63.

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

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

Silvani A, Gaviani P, Lamperti E ym. Cisplatinum and BCNU chemotherapy in primary glioblastoma patients. *J Neurooncol.* 2009;94:57–62.

Stupp R, Mason WP, van den Bent M ym. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352:987–96.

Stupp R, Hegi ME, Mason WP ym. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 2009;10:459–66.

Trojanowski T, Peszynski J, Turowski K. Postoperative radiotherapy and radiotherapy combined with CCNU chemotherapy for treatment of brain gliomas. *Journal of Neuro-Oncology* 1988;6:285–291.

Van den Bent MJ, Afra D, de Witte O, ym. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet* 2005;366:985–90.

Van Genugten J. A. B, Leffers P, Baumert B. G, Tjon-a-Fat H, Twijnstra A. Effectiveness of temozolomide for primary glioblastoma multiforme in routine clinical practise. *J Neurooncol* 2010;96:249–257.

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.

.Walker MD, Alexander E, Hunt W, ym. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. *J Neurosurg* 1978;49:333–343.

Wen PY, Kesari S. Malignant gliomas in adults. *N Engl J Med*. 2008 Jul 31;359(5):492–507.

Wilson GD, Bentzen SM, Harari PM. Biologic basis for combining drugs with radiation. *Semin Radiat Oncol*. 2006;16(1):2–9.

## LIITTEET

### 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 histologisesti**

Gliooma 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 ennanaikaisesti, 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( kokoaivosädehoito): annos 3 Gy x 10 ad 30Gy  
  
 Palliativinen sädehoito (kokoaivosädehoito): annos 4 Gy x 5 ad 20 Gy  
  
 Keskeytetty palliativinen sädehoito, miksi? \_\_\_\_\_

---

### Milloin tauti edennyt eli progredionut?

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. Karnofskyn asteikko**

Karnofskyn luokitus	
<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 taudista	80
Ei kykene normaalin 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, laitushoito ja aktiivinen tukihoito välttämätöntä	20
Terminaalivaihe, elintoiminnot heikkenevät nopeasti	10