

Elina Turkia

Aivotuumorien päivystyksellinen erotusdiagnostiikka magneettikuvantamisella

Syventävien opintojen kirjallinen työ
Syyslukukausi 2023

Elina Turkia

Aivotuumorien päivystyksellinen erotusdiagnostiikka magneettikuvantamisella

Kliininen laitos

Syyslukukausi 2023

Vastuhenkilö: Jussi Hirvonen

*Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin
OriginalityCheck -järjestelmällä.*

TURUN YLIOPISTO
Lääketieteellinen tiedekunta

TURKIA, ELINA: Aivotuumorien päivystyksellinen erotusdiagnostiikka magneettikuvantamisella
Syntävien opintojen kirjallinen työ, 18 s
Radiologia
Elokuu 2023 Lisensiaatintutkielma

Tutkielman aihe on aivokasvaimien päivystyksellisistä magneettikuvista tehtävä erotusdiagnostiikka. Tutkimuksen tarkoitus on selvittää kuinka osuvia päivystyksessä magneettikuvien pohjalta annetut diagnoosit ovat yleisimpien solitaaristen aivokasvaimien eli gliomien, muiden syöpien metastaasien sekä aivoista peräisin olevien lymfoomien kohdalla, kuinka usein ennen magneettikuvantamista (MRI:tä) tehtiin tietokonetomografiatutkimus (TT-tutkimus) sekä kuinka usein päivystyksellisessä MRI:ssä löydetään aivokasvain, joka ei aiemmin ollut tiedossa. Näiden diagnoosien osuvuus on tärkeää, sillä tarvittavat jatkotutkimukset ja hoidot vaihtelevat merkittävästi eri kasvaimien välillä. Kuvantamismenetelmistä tarkastelun aiheena oli MRI, sillä sen avulla voidaan erottaa aivojen ja niiden kasvaimien kudosten eroja paremmin kuin esimerkiksi röntgensäteisiin perustuvista TT-kuvista.

Tutkimuksessa tarkasteltiin takautuvasti 4/2014–1/2019 välisenä aikana Turun yliopistollisen keskussairaalan päivystysradiologian osastolla tehtyjä pään MRI-tutkimuksia. Näiden tutkimusten lausunnoista seulottiin ne, joissa mainittiin aivokasvaimiin liittyviä sanoja, ja näistä aineistoon valittiin ne, joissa kyse oli intra-aksiaaliseen eli aivokudoksen sisäisestä solitaarisesta aivokasvaimesta. 2x2 ristiintaulukoinnin avulla eri tuumorien MRI-kuviin perustuvia diagnooseja vertailtiin niiden oikeisiin, PAD-vahvistettuihin diagnooseihin, jotka perustuvat mikroskooppitutkimuksiin. Ristiintaulukoista laskettiin MRI-kuvauksen diagnoosien sensitiivisyys, spesifisyys, positiivinen ennustearvo, negatiivinen ennustearvo sekä tarkkuus.

Aineiston analyysin perusteella intra-aksiaalisten aivokasvaimien MRI-diagnooseista 80 % oli joko gliomia tai metastaaseja. Aineiston MRI-diagnoosit osoittautuivat oikeiksi gliomista 94 %:lla, metastaaseista 63 %:lla ja lymfoomista 100 %:lla. Lymfooman tunnistaminen MRI-kuvista oli erityisen tarkkaa. Glioman ja metastaasin erottamisessa toisistaan ilmeni, että osa metastaaseista muistutti MRI-kuvissa gliomia. Kokonaisuudessaan intra-aksiaalisten aivokasvaimien MRI-diagnostiikka on varsin tarkkaa.

Avainsanat: aivokasvain, glioma, primaarinen aivolymfooma, aivometastaasi, MRI, magneettikuvantaminen

Sisällys

1	Johdanto	1
1.1	Aivokasvaimet	1
1.1.1	Yleisimmät aivojen kasvaintyytit	1
1.1.2	Aivokasvaimien oireet ja hoito	3
1.2	Magneettikuvantaminen	4
1.3	Miltä aivokasvain näyttää MRI-kuvassa	5
2	Tavoitteet	7
3	Menetelmät	8
4	Tulokset	9
5	Pohdinta	13
	Lähteet	17

1 Johdanto

1.1 Aivokasvaimet

1.1.1 Yleisimmät aivojen kasvaintyyppit

Yleisimpiä pahanlaatuisia aivokasvaimia ovat malignantit astrozytoomat (glioomat), muiden syöpien metastaasit sekä primaariset aivolymfoomat. (1) Aivokasvaimet diagnosoidaan yleensä magneettikuvauksella (MRI, magnetic resonance imaging). (2)

Keskushermoston valkean aineen tukisoluista lähtöisin oleviin astrozytoomiin (glioomiin) kuuluvat hyvänlaatuiset, tarkkarajaiset ja tyypillisesti lapsilla ja nuorilla esiintyvät pilosyyttiset astrozytoomat (gradus I) sekä diffuusit astrozytoomat. Glioomat muodostavat noin puolet primaarisista keskushermostokasvaimista, ja niistä yleisimpiä ovat diffuusit astrozytoomat. Diffuusit astrozytoomat voidaan jakaa karkeasti kolmeen pääryhmään, jotka eroavat pahanlaatuisuudeltaan: astrozytooma (gradus II), anaplastinen astrozytooma (gradus III) sekä glioblastooma (gradus IV). (3)

Eri pahanlaatuisuuden asteen glioomissa voi olla ns. oligodendroglioomalle tyypillinen 1p/19q kodelektio (4). Glioblastooma on yleisin gliooma, erittäin maligni ja diagnoosihetkellä usein infiltroitunut syväälle ympäröivään aivokudokseen. Glioblastooma voi kehittyä joko asteittain astrozytoomiin kuuluvista matalamman graduksen kasvaimista tai, kuten 90 %:ssa tapauksista, astrozyyteistä ilman välimuotoja (*de novo*). Graduksen lisäksi glioomien luokituksessa ovat oleellisia solutyypin ja vuodesta 2016 alkaen myös tietyt kromosomimuutokset, mutaatiot (erityisesti IDH1-mutaatio) ja muut ennustetekijät. Diffuusit glioomat kasvavat tyypillisesti mukailleen valkean aineen radastoja. (5)

Uusimmassa, vuoden 2021, WHO:n keskushermoston tuumoreiden luokituksen viidennessä painoksessa (WHO CNS5) glioomat jaetaan neljään alaluokkaan: 1) Aikuistyyppin diffuusit glioomat 2) Lapsuustyyppin diffuusit matalan graduksen glioomat 3) Lapsuustyyppin diffuusit korkean graduksen glioomat 4) Rajoittuneet (eli ei-diffuusit) astrozyttiset glioomat. Näihin alaluokkiin on jaettu 17 eri kasvaintyyppiä. (4)

Ennen WHO CNS5:tä keskushermostotuumoreiden (CNS-tuumoreiden) gradeeraus on eronnut muiden tuumoreiden gradeerauksesta. WHO CNS5:ssä on CNS-tuumoreiden gradeeraus tehty muiden tuumorien gradeerauksia paremmin vastaavaksi, esimerkiksi gradus merkitään sen mukaan nyt arabialaisilla numeroilla roomalaisten numeroiden sijaan. Osalle gliooman kasvaintyypeistä on hyväksytty gradus (esim. IDH-wildtype gliooma kuuluu gradukseen 4) tai graduksen skaala (esim. IDH-mutatoitunut astrozytooma kuuluu gradukseen 2, 3 tai 4.) Gradus perustuu taudinkulkuun, mutta osalla kasvaintyypeistä lopullisia gradeerauskriteereitä sekä taudinkulkua ei vielä tunneta. (4)

Aivokudoksen lymfooma primaarinen aivolymfooma tai systeemisen lymfooman etäpesäke. Primaarisen aivolymfooman osuus primaarisista aivokasvaimista on noin 2–4 %. (6) Se esiintyy tyypillisimmin isoaivoissa ja on lähtöisin B-imusoluista. Primaarisilla aivolymfoomilla ei ole uudissuonimuodostusta, vaan ne kasvavat suonikeskeisesti (angiosentrisesti). Tavallisesti aivolymfooma muodostaa aivokammion viereen sijoittuvia kookkaita tuumorimassoja. (5)

Muiden syöpien metastaasit on yleisin kallonsisäisten kasvaimien luokka (7). Kaikista syöivistä keskimäärin noin 25 % lähettää etäpesäkkeitä aivoihin, mutta riski vaihtelee merkittävästi syöpätyypin mukaan (3). Aivometastaasin riski on suurin melanoomassa, keuhkosyövässä, munuaissyövässä ja rintasyövässä. Joissain tapauksissa aivometastaasi voi aiheuttaa syövän ensioireet (7).

1.1.2 Aivokasvaimien oireet ja hoito

Aivokasvaimien merkittävin oireisiin vaikuttava tekijä on kasvaimen sijainti. Myös kasvaimen laatu ja kasvutapa vaikuttavat oirekuvaan. Aikuisten tavallisin aivokasvaimen ensioire on epileptiakohtaus, joka voi olla joko paikallinen tai paikallisalkuisesta yleistynyt. Aivokasvaimet voivat aiheuttaa sijainnilleen tyypillisiä neurologisia paikallisoireita, kuten henkisen suorituskyvyn muutoksia, motorisia oireita ja näkökenttäpuutoksia. Aivokasvain voi aiheuttaa päänsärkyä ärsyttämällä aivojen kovakalvoa tai suurten suonten kipureseptoreita tai kohottamalla kallonsisäistä painetta. Aivokasvaimen aiheuttama päänsärky usein eroaa potilaan aiemmista särkyistä. Kasvain voi nostaa kallonsisäistä painetta viemällä tilaa, tukkimalla likvorkiertoa tai aiheuttamalla aivoturvotusta veri-aivoesteen vaurioittamisen myötä. Tyypillisesti aivokasvaimien oireet kehittyvät viikkojen, kuukausien tai vuosien aikana riippuen kasvaimesta. Kasvaimeen voi liittyä myös aivoverenvuoto, jolloin oireet voivat alkaa äkillisesti. (3,8)

Pahanlaatuisien aivokasvaimien hoito vaihtelee merkittävästi kasvaintyypeittäin. Aivometastaasin hoito riippuu alkuperäisestä kasvaimesta. Glioomissa on tyypillisesti kirurginen hoito, kun taas primaarisessa aivolymfoomassa hoitomuotoja ovat sädehoito ja kemoterapia. (3) On havaittu, että aivoissa ilmenevillä kasvaintyypeillä on tyypillisiä kuvantamislöydöksiä, kuten sijainti, ympäröivän kudoksen ödeema, kudoksen nekroosi, kuvantamisessa tehostuminen sekä tehostumisen heterogeenisyys. Päivystyksellisessä MRI-tutkimuksessa voi kuitenkin olla haastavaa erottaa yksittäisen leesio kasvaintyyppi. (5,9)

1.2 Magneettikuvantaminen

Magneettikuvantaminen (MRI) perustuu alkuaineiden, tyypillisesti vedyn, ydinten virittymiseen ja relaksaatioon ulkoisessa magneettikentässä. Vety-ytimellä on sen spinin takia magneettinen pohjois- ja etelänapa, joten se käyttäytyy ulkoisessa magneettikentässä pienen sauvamagneetin tavoin. MRI:ssä ei käytetä ionisoivaa säteilyä. (10,11)

MRI-tutkimuksella on hyvä pehmytkudosten erottelukyky, joka perustuu siihen, että eri kudosten vetyatomien ytimet käyttäytyvät hieman eri lailla ulkoisessa magneettikentässä. Ulkoisella magneettikentällä ja radiotaajuisella elektromagneettisella säteilyllä (RF-pulssi) vaikutetaan vety-ydinten magnetisaation suuntaan. Ulkoinen magneettikenttä kääntää tutkittavan kudoksen nettomagnetoituman magneettikentän myötäiseksi, pitkittäiseksi magnetoitumaksi. RF-pulsseilla vaikutetaan vetyatomien ydinten spinien, ja siten magneettikentän, kallistuskulmaan ja vaiheeseen (epävaiheistuminen). Eri kudoksissa pitkittäisen ja poikittaisen magnetisaation relaksaatiot (T1- ja T2-relaksaatiot) tapahtuvat eri nopeuksilla, ja niiden eroja havainnoitaessa saadaan vastaavasti T1- ja T2-painotteisia kuvia (sekvenssejä). (10,11)

MRI:n rutiinisekvenssejä ovat T1, T2, FLAIR, gadoliniumilla tehostettu T1 sekä diffuusiokuvaus (DWI). T1-painotteisissa kuvissa anatomiset rakenteet näkyvät hyvin ja neste näkyy tummana, kun taas T2-painotteisissa kuvissa neste näkyy kirkkaana. Molemmissa T1- ja T2-kuvissa rasva näkyy kirkkaana. Pitkittäistä relaksaatioaikaa voidaan pidentää preparaatiopulssilla, joka kääntää tutkittavan kohteen vety-ydinten nettomagnetoitumaa 180° . Tämä mahdollistaa sen, että tietyn T1-ajan omaava kudos voidaan sekvenssissä asettaa joko kirkkaaksi tai tummaksi. FLAIR (fluid attenuation

inversion recovery) on sekvenssi, missä vapaa neste nollataan, eli asetetaan tummaksi.

(10)

Gadolinium lyhentää vety-ydinten T1-relaksaatioaikaa, minkä takia gadoliniumilla tehostetussa T1-sekvenssissä lyhyen T1-ajan kudosten kirkkaus lisääntyy. Diffuusiokuvauksessa (DWI, diffusion weighted imaging) pulssisekvenssin eri vaiheisiin lisätään kaksi vastakkaista gradienttipulssia. Gradienttipulssien vaikutus kumoutuu paikallaan olevien vetyatomien ytimissä, mutta ne edistävät T2-relaksaatiota (poikittaisen magnetoituman epävaiheistumista) liikkeessä olevissa ytimissä. Tämän seurauksena DWI:ssä protonien liike (diffuusio) aiheuttaa signaalikatoa. (10)

MRI:n edistyneempiin menetelmiin kuuluvat mm. MRI-perfuusiokuvaus (PWI, perfusion weighted imaging) sekä MRI-spektroskopia (MRS, magnetic resonance spectroscopy.) PWI:llä voidaan tutkia kudoksen mikroverenkiertoa. Siinä laskimoon ruiskutettu gadolinium-tehosteaine aiheuttaa T2-kuvissa signaalin aleneman, jolloin heikentyneen kapillaarikierron alueet erottuvat voimakkaammalla signaalilla. MRS:llä puolestaan voidaan tunnistaa tutkittavasta alueesta kemiallisia komponentteja, joiden resonanssitaajuus tunnetaan. Tuloksena saadaan spektri, joka kertoo tutkittavan kudoksen aineenvaihduntatuotteiden pitoisuuksista. MRS-tuloksia voidaan analysoida vertaamalla niitä normaalin verrokin tuloksiin. (12)

1.3 Miltä aivokasvain näyttää MRI-kuvassa

MRI-tutkimuksella on hyvä pehmytkudosten erottelukyky, minkä takia MRI on TT-kuvantamista parempi työkalu aivokasvainten erotusdiagnoosissa. (13)

MRI- ja TT-tutkimuksissa aivometastaasin kuvantamislöydöksenä on tyypillisesti tarkkarajainen ja tehostuva tuumori sekä sitä ympäröivä aivokudoksen turvotus (ödeema).

Lisäksi löydöksenä on usein tuumorin reunalla reaktiivista gliosia (glia-solujen poikkeuksellisen suuri määrä)(5). Solitaariset aivometastaasit saattavat MRI:ssä muistuttaa glioomia. Lukuisat tuumorit viittaavat veriteitse levinneisiin etäpesäkkeisiin, mutta myös solitaariset eli yksittäiset aivometastaasit ovat yleisiä. Aikuisella ihmisellä yksittäinen aivokudoksen sisäinen kasvainmuutos on tilastollisesti hieman todennäköisemmin metastaasi kuin gliooma. (5,7)

Glioomat näkyvät MRI-kuvista parhaiten T2- ja FLAIR-kuvissa runsassignaalina. Gliooma voi olla varsin paikallisen näköinen (kuten pilosyyttinen astrozytoma) tai diffuusi eli laajalti aivokudoksen sekaan infiltroiva (kuten diffuusi gliooma). (5) Matalasteisesti maligni gliooma voi olla tehostumaton, kun taas usein korkea-asteisesti maligni gliooma tehostuu ja sen keskellä voi olla tehostumatonta nekroosia (14). Nykytiedon valossa MRI-löydös ei kuitenkaan tarkkaan pysty luokittelemaan hyvän ja huonon ennusteen glioomia (15). Käytännön työssä gliooma yritetään erottaa metastaasista juuri sillä, että gliooma infiltroi aivokudoksen sisään eikä välttämättä aiheuta laajaa ympäröivää ödeemaa, kun taas metastaasi on tarkkarajaisempi ödeeman ympäröimä muutos. Tämä sääntö on kuitenkin karkea, eikä sen tarkkuus ole täydellinen.

Primaarinen aivolymfooma näkyy kontrastiainetehosteisissa MRI-kuvissa kontrastiaineella latautuvana ja monimuotoisena massana. Kuvantamislöydös voi muistuttaa malignia glioomaa tai metastaasia. Primaarisen aivolymfoomat yleisiä sijainteja ovat isoaivojen syvät osat, tyvitumakkeet, aivokammioita ympäröivät (periventrikulaariset) alueet ja aivokurkiaisien (corpus callosumin) alue. (16)

2 Tavoitteet

Tämän takautuvan rekisteritutkimuksen tavoitteena oli selvittää: 1) miten usein päivystyksellisessä pään MRI-kuvauksessa nähdään aivotuumori, joka ei ole ollut tiedossa; 2) miten usein näissä tapauksissa on tehty edeltävästi TT-tutkimus, ja miten usein näissä on epäilty tuumorin mahdollisuutta; 3) mikä on ollut näiden MRI-lausuntojen ensisijainen diagnoosiehdotus; ja 4) mikä on päivystyksellisten MRI-lausuntojen osuvuus tuumorin luonteesta suhteessa lopulliseen PAD-lausuntoon.

3 Menetelmät

Tutkimuksessa tarkasteltiin takautuvasti Tyksin päivystysradiologian osastolla tehtyjä pään MRI-tutkimuksia ajanjaksolla 4/2014–1/2019. Takautuvaan rekisteritutkimukseen haettiin sairaalan tutkimuslupa (T66/2019). Tutkimuksen takautuvan luonteen takia potilaiden kirjallista suostumusta ei olla tarvittu.

Alustavan haun perusteella otoskoko oli 8,772 tutkimusta. Näiden tutkimusten lausunnoista seulottiin tietokantaohjelmalla aivokasvaimiin liittyviä sanoja kuten “tuumori” ja “kasvain”. Näiden potilaiden esitiedot, laboratoriokokeet, muut tutkimustulokset, asiakirjamerkinnot, kuvantamistulokset, hoidot ja diagnoosit katsottiin potilastietojärjestelmästä. Lausunnoista tarkistettiin, onko kyseessä yksittäinen (solitaarinen) kasvain ja onko kasvaimen ympärillä aivokudoksen ödeemaa-

Aineistosta valittiin tapaukset, joissa tuumori oli intra-aksiaalinen. Näistä verrattiin 2x2 ristiintaulukoiden avulla PAD-varmistettujen tuumorien MRI-diagnoosin osuvuutta erikseen gliomien, metastaasien ja lymfoomien kohdalla suhteessa muihin intra-aksiaalisiin tuumoreihin. MRI-diagnoosia verrattiin PAD-vahvistettuun oikeaan diagnoosiin. Lisäksi verrattiin gliomien ja metastaasien välistä MRI-diagnoosin osuvuutta ristiintaulukoissa, joista ensimmäiseen otettiin vain PAD-vahvistetut tuumorit ja toiseen metastaaseista myös ne, joista ei PAD-vastausta saatu. Näistä ristiintaulukoista laskettiin MRI-kuvauksen diagnoosien sensitiivisyys, spesifisyys, positiivinen ennustearvo, negatiivinen ennustearvo sekä tarkkuus.

4 Tulokset

Tutkimuksessa todettiin MRI-kuvauksen keinoin yhteensä 277 potilaalla aivoissa tuumori. Näistä tuumoreista 168 (61 %) oli intra-aksiaalisia (aivokudoksen sisäisiä), ja näiden muodostamaa aineistoa tarkastellaan seuraavassa täsmällisemmin. Aineiston potilaiden ikä MRI-kuvauksen hetkellä oli keskimäärin 62 vuotta (vaihteluväli 4–93 vuotta). Potilaista miespuolisia oli 51 % ja naispuolisia 49 %.

Potilastekstien perusteella selvitettiin aivokasvaimen aiheuttamien oireiden määrä ja nimettiin ensimmäiset kolme potilaalle ilmaantunutta oiretta. Nimettyjen oireiden joukossa yleisimpiä olivat päänsärky (30 %), puhehäiriö (23 %), raajaheikkous (18 %), huimaus (14 %) sekä muistivaikeus (13 %). Epileptiformisiksi oireiksi sopivia oireita oli yhteensä 15 %. Epileptiformisiksi oireluokiksi luimme oireluokat epileptinen kohtaus (2 %), kouristelu (11 %), määrittelemätön kohtaus (1 %) ja poissaolokohtaus (1 %). AVH-oireiksi sopivia oireluokkia olivat puhehäiriö (23 %), raajaheikkous (18 %) ja huimaus (14 %), mitkä yhdessä muodostivat 55 %.

TT-kuvaus oli tehty 140:ssä (83 %:ssa) tapauksessa ennen MRI:tä saman käynnin yhteydessä, ja näistä TT-tutkimuksista 134:n (96 %) perusteella epäiltiin aivotuumoria.

Tämän tutkimuksen aineistossa intra-aksiaalisista solitaarisista tuumoreista yleisin MRI-kuvauksen diagnoosi oli gliooma (74 tapausta, 44 %) ja toiseksi yleisin metastaasi (61 tapausta, 36 %). Yleisimmistä aivokasvaimista pienemmän osan muodostivat lymfoomat (12 tapausta, 5 %). Muita kasvaimia oli 22 tapausta (13 %). (Taulukko 1).

Taulukko 1. MRI-kuvien perusteella ehdotetut diagnoosit intra-aksiaalisista aivokasvaimista.

Epäilyt	Määrä	Osuus (%)
gliooma	74	44
metastaasi	61	36
lymfooma	11	7
muut	22	13
yhteensä	168	100

Tutkimuksen aineistosta saatiin PAD-vahvistukset 183 potilaalta (66 %), ja intra-aksiaalisista tuumoreista PAD-vahvistukset saatiin 117 potilaalta (70 %). MRI-kuvien ehdotetuista diagnooseista oikeiden diagnoosien osuus oli glioomilla 94 %:lla, metastaaseilla 63 %:lla ja lymfoomilla 100 %:lla. Metastaaseilla oikeiden diagnoosien osuus (PPV 63 %) sekä sensitiivisyys (68 %) olivat matalimmat. PPV oli glioomilla (94 %) sekä lymfoomilla (100 %) toisaalta korkea. Negatiivinen ennustearvo (NPV) eli diagnoosin poissulun paikkansa pitävyys oli matalin glioomilla (67 %.) Lymfoomilla sensitiivisyys, spesifisyys, PPV, NPV sekä tarkkuus olivat joko korkeammat tai yhtä korkeat kuin metastaaseilla ja lymfoomilla.

Taulukko 2. Intra-aksiaalisten aivotuumorien MRI-kuvauksen diagnoosien sensitiivisyys, spesifisyys, positiivinen ennustearvo, negatiivinen ennustearvo sekä tarkkuus glioomille, metastaaseille sekä lymfoomille.

	Gliooma vs. muut	Metastaasi vs. muut	Lymfooma vs. muut
Sensitivity	0.80	0.68	0.80
Specificity	0.89	0.89	1.00
PPV	0.94	0.63	1.00
NPV	0.67	0.91	0.98
Accuracy	0.83	0.85	0.98

Taulukossa 3 on vertailtu MRI-kuvaukseen perustuvaa diagnoosiehdotusta PAD-lausuntoon nähden gliomien sekä metastaasien välillä. Gliomia suhteutetaan kahteen eri tavoin määriteltyyn metastaasiryhmään, joista toinen on PAD-vahvistetut metastaasit ja toinen PAD-vahvistetut sekä ilman PAD:n ottoa metastaasiksi epäillyt metastaasit.

Taulukko 3. MRI-kuvaukseen perustuvan diagnoosiehdotuksen osuvuus PAD-lausuntoon nähden.

	PAD	MRI-ehdotus	
		Gliooma	Metastaasi
PAD-vahvistetut metastaasit	glioomat	65	10
	metastaasit	1	17
Myös oletetut metastaasit	glioomat	65	10
	metastaasit	1	56

Ristiintaulukoista laskettu diagnostinen tarkkuus on PAD-vahvistettujen metastaasien ja gliomien välillä matalampi (88 %) kuin gliomien ja myös oletettujen metastaasien välinen tarkkuus (92 %.) PAD-vahvistettujen metastaasien spesifisyyttä ja NPV:tä heikensi gliomaepäilyjen oikeiden negatiivisten väheneminen 56:sta 17:ään, kun oletettuja metastaaseja ei luettu mukaan. (Taulukko 4)

Taulukko 4. Intra-aksiaalisten aivotuumorien MRI-kuvauksen diagnostinen tarkkuus gliomien ja metastaasien välillä.

	Glioma vs. met. (PAD)	Glioma vs. met. (oletetut)
Sensitivity	0.87	0.87
Specificity	0.94	0.98
PPV	0.98	0.98
NPV	0.63	0.85
Accuracy	0.88	0.92

5 Pohdinta

Aineistossa glioomat ja metastaasit muodostivat yhdessä suurimman osuuden (80 %) intra-aksiaalisten aivokasvaimien MRI-diagnooseista. Intra-aksiaalisten aivokasvaimien päivystyksellinen MRI-kuviin perustuva diagnoosi osoittautui oikeaksi glioomista 94 %:lla, metastaaseista 63 %:lla ja lymfoomista 100 %:lla. Vertailtaessa eri diagnooseja muihin diagnooseihin tarkkuus oli yleisesti ottaen melko hyvä. Lymfooman tunnistaminen MRI-kuvista oli erityisen tarkkaa. Gliooman ja metastaasin erottamisessa toisistaan voi olla edelleen haasteita, sillä joskus metastaasit voivat muistuttaa glioomaa.

Tutkimuksen aineistossa yleisimmiksi oireiksi osoittautuivat päänsärky, puhehäiriö, raajaheikkous, huimaus ja muistivaikeus. Aineistosta kirjassimme ylös potilaan oireiden määrän sekä nimesimme kolme ensimmäistä oireita. Oireet jaettiin alaluokkiin, mistä useampi epileptisen kohtauksen lisäksi voi sopia epileptiformiseen oirekuvaan, kuten kouristelu, määrittelemätön kohtaus ja poissaolokohtaus. Kirjallisuudessa yleisin päivystykseen tulemisen syy työikäisillä aivokasvainpotilailla oli epileptiforminen tai aivoverenkiertohäiriötä muistuttava oireisto, kun taas iäkkäämmillä nopeasti kehittyvät kognitiiviset oireet (17). Meillä kognitiivisten oireiden yleisyys oli 42 %, kun niihin lasketaan mukaan oireluokat desorientaatio (1 %), kognitiivisen tilan lasku (9 %), käytösmuutos (1 %), luonteen muutos (1 %), muistivaikeus (13 %) ja tajunnan tason lasku (7 %). AVH:ta muistuttavia oireita oli 55 % ja epileptiformisiksi sopivia 15 %.

Yleisimpiä aivokasvainten kuvantamiskeinoja ovat MRI ja TT. Aineistosta 83 %:lle tehtiin TT ja niistä 95 %:ssa oli tuumoriepäily. TT:n avulla aivokasvaimesta voidaan nähdä tuumorin massavaikutus, ödeema hypodensina alueena ja tuumori voi tehostua jodivarjoaineella (3). TT:llä ei kuitenkaan voi karakterisoida tarkkaan oleellisia

kudoksia. MRI:llä on sen sijaan parempi pehmytkudoskontrasti, joten se on aivokasvainten diagnostisessa prosessissa parempi ja luotettavampi kuin TT. MRI:llä voidaan nähdä muun muassa kudoksen rasva- sekä vesipitoisuudet, rajautuuko tuumori vai leviääkö se diffuusisti ympäröivään kudokseen ja minkälaista tuumorin verenkierto on. (9) Tämän takia keskityimme MRI-kuvaukseen tässä tutkimuksessa.

Päivystyksellisen MRI:n heikkouksia ovat sen kallis hinta, saatavuuden puute paikasta riippuen sekä se, että potilaan pitää olla paikoillaan. Potilaskohtaisesti MRI-kuvauksen ongelmaksi voivat muodostua kehonsisäiset metalliset vierasesineet, klaustrofobia, korkea kuume, hengitysvaikeus tai levottoman potilaan vaikeus pysyä paikallaan. Kuitenkin päivystyksellinen MRI onnistuu useimmiten hyvin, jos se on saatavilla. (18)

MRI:n tarkkuus on aivokasvaindiagnostiikassa hyvä, mutta tarkkuus riippuu MRI-kuvan tulkitsejan kokemuksesta ja erikoistumisesta. MRI:n tarkkuutta voidaan parantaa tekoälyn avulla. Koneäly voi hyödyntää useita kuvantamisen modaliteetteja, kuten MRI, TT ja PET, sekä muuta potilaan terveysdataa. Aivotuumorien MRI-kuvauksen tarkkuuden kehittämiseksi on tehty tekniikoita, jotka hyödyntävät koneoppimista (ML), syväoppimista (DL) tai näitä yhdistäviä hybridimenetelmiä. Katsausartikkelissa tukivektorikone- eli SVM-luokitteluun perustuva malli todettiin ML-tekniikoista käytetyimmäksi ja tarkimmaksi aivotuumorien havaitsemisessa. (19) Artikkelissa, jossa käsiteltiin DL:n avulla aivojen MRI-kuvista annettujen diagnoosiehdotusten tarkkuutta, DL:n tuumorien erottelutarkkuus oli 87,7 %, kun verrokkina olleiden radiologien tarkkuus oli 87,4 %. Kyseisessä artikkelissa DL:n ja radiologien sensitiivisyydet olivat vastaavasti 90,2 % ja 90,0 %, sekä spesifisyydet olivat vastaavasti 81,6 % ja 81,4 %. (20) Artikkelissa, jossa verrattiin eri ML-mallien kykyä ennustaa gliomien MGMT-metylaatiostatuksen MRI-kuvien perusteella, käytettiin geneettiseen algoritmiin (GA)

perustuvaa teknologiaa yhdistettynä ML:n ohjatun oppimisen satunnaismetsä- eli RF-, XGBoost- sekä SVM-malleihin. Näillä ML-malleilla saavutetut tarkkuudet glioblastoma multiforme -ryhmän metylaatiostatuksen tunnistamisessa olivat GA-RF:llä 92,5 %, GA-XGB:llä 88,9 % ja GA-SVM:llä 62,8 %. Matalan asteen gliomien kohdalla tarkkuudet olivat vastaavasti 75,0 %, 71,8 % ja 71,8 %. (21)

Suuresta osasta metastaaseja ei saatu PAD-vahvistusta, ja vertasimme gliomien ja metastaasien MRI-diagnooseja, huomioiden myös ilman PAD-vahvistusta jääneet metastaasit. Näin gliooma- ja metastaasidiagnoosin NPV nousi 63 %:sta 85 %:iin, ja lisäksi spesifisyys ja tarkkuus nousivat kummatkin 4 %-yksiköllä. Keskityimme erityisesti tähän kysymykseen, koska päivystyksessä todettu aivometastaasi johtaa usein vartalon TT-kuvaukseen primaarituumorin havaitsemiseksi, kun taas gliomassa vartalon kuvausta ei tarvita.

Tutkimuksen vahvuuksia olivat, että kuvaukset tehtiin laadukkaalla 3 Teslan laitteella ja kaikki kuvaukset tehtiin yhdellä laitteella. Päivystyksessä, missä tutkimuksen kuvaukset tehtiin, on lähes aina erikoislääkäri sanelemassa MRI-tutkimuksia. Näiden lisäksi suurelta osalta potilaista saatiin PAD-vahvistus ja siten varma diagnoosi aivotuumorille. Yksi tutkimuksen heikkous oli, että emme vertailleet diagnostisen tarkkuuden tunnuslukuja millään tilastollisella testillä. Lisäksi otoskoko oli melko pieni, kun aineistosta otettiin vertailuun vain intra-aksiaaliset kasvaimet. Vain osasta metastaaseja oli otettu PAD-näyte, mikä entisestään pienensi otoskokoa, ja mikä lisäksi heikensi metastaasiepäilyjen diagnostista tarkkuutta. Tyypillinen syy näytteen ottamatta jättämiselle oli se, että PAD-tutkimuksen tulos ei vaikuttaisi potilaan syöpätaudin ennusteeseen tai hoitolinjaan. Tämä taas johti siihen, että useasta erityisen todennäköisestä aivometastaasista ei saatu varmaa diagnoosia. Näillä potilailla todettiin

kuitenkin useasti laajalle vartalon alueelle metastasoinut syöpä, joten erittäin todennäköisesti aivojen muutosten metastaasidiagnoosi on ollut oikea.

Yhteenvetona intra-aksiaalisten aivotuumorien MRI-diagnostiikka on varsin tarkkaa. Näistä aivolymfooman tunnistaminen on erityisen luotettavaa, joskin tämä tuumori on harvinainen. Yleisesti ottaen glioomat ja metastaasit erotetaan hyvin toisistaan, mutta osa metastaaseista muistuttaa gliomia heikentäen diagnostista tarkkuutta.

Lähteet

1. Chawla S, Zhang Y, Wang S, Chaudhary S, Chou C, O'Rourke DM, ym. Proton Magnetic Resonance Spectroscopy in Differentiating Glioblastomas From Primary Cerebral Lymphomas and Brain Metastases. *J Comput Assist Tomogr.* joulukuuta 2010;34(6):836.
2. Laakso A, Rahi M, Mäenpää H, Tynnininen O, Immonen A, Jääskeläinen JE. Kallonsisäisten kasvainten oireet ja diagnostiikka. Teoksessa: *Kirurgia [Internet]. Duodecim Oppiortti*; 2017 [viitattu 26. heinäkuuta 2023]. Saatavissa: <https://www.oppiortti.fi/op/kia20426/do>
3. Kallio M, Mäenpää H. Aivo- ja selkäydinkasvaimet. Teoksessa: *Lääkäriin käsikirja [Internet]. Duodecim*; 2020 [viitattu 28. heinäkuuta 2023]. Saatavissa: <https://www.terveysportti.fi/apps/dtk/ltk/article/ykt00934>
4. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, ym. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-Oncol.* 29. kesäkuuta 2021;23(8):1231–51.
5. Smirniotopoulos JG, Jäger HR. Differential Diagnosis of Intracranial Masses. Teoksessa: Hodler J, Kubik-Huch RA, von Schulthess GK, toimittajat. *Diseases of the Brain, Head and Neck, Spine 2020–2023: Diagnostic Imaging [Internet]. Cham (CH): Springer*; 2020 [viitattu 28. heinäkuuta 2023]. (IDKD Springer Series). Saatavissa: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554352/>
6. Kuittinen O, Kuitunen H, Reunamo T, Mannisto S, Pollari M. *Lääkärilehti.fi.* 2022 [viitattu 28. heinäkuuta 2023]. *Keskushermostolymfoomat: ensimmäinen kansallinen hoitosuositus.* Saatavissa: <https://www.laakarilehti.fi/tieteessa/katsausartikkeli/keskushermostolymfoomat-ensimmainen-kansallinen-hoitosuositus/?public=5e0d65d5db608ba56cb8f55e842f6ab1>
7. Laakso A, Rahi M, Mäenpää H, Tynnininen O, Immonen A, Jääskeläinen JE. Kallonsisäiset metastaasit. Teoksessa: *Kirurgia [Internet]. Duodecim Oppiortti*; 2017 [viitattu 28. heinäkuuta 2023]. Saatavissa: <https://www.oppiortti.fi/op/kia20432/do>
8. Mäenpää H, Kallio M, Jääskeläinen JE, Kouri M, Tynnininen O. Aivokasvainten oireet. Teoksessa: *Neurologia [Internet]. Duodecim Oppiortti*; 2014 [viitattu 29. heinäkuuta 2023]. Saatavissa: <https://www.oppiortti.fi/op/neu00068/do>
9. Parkkola R, Vanninen R. Aivokasvaimet. Teoksessa: *Kliininen radiologia [Internet]. Duodecim Oppiortti*; 2017 [viitattu 29. heinäkuuta 2023]. Saatavissa: <https://www.oppiortti.fi/op/krd00602/do>
10. Lammentausta E. Magneettikuvaus. Teoksessa: *Kliininen radiologia [Internet]. Duodecim Oppiortti*; 2017 [viitattu 29. heinäkuuta 2023]. Saatavissa: https://www.oppiortti.fi/op/krd01406/do?p_haku=flair#q=flair

11. Berger A. Magnetic resonance imaging. *BMJ*. 5. tammikuuta 2002;324(7328):35.
12. Valanne L, Soinila S. Aivojen magneettikuvaus (MK). Teoksessa: *Neurologia* [Internet]. Duodecim Oppiportti; 2015 [viitattu 29. heinäkuuta 2023]. Saatavissa: https://www.oppiportti.fi/op/neu00025/do?p_haku=perfuusiokuvaus#q=perfuusiokuvaus
13. Bendel S, Jäkälä P, Koivisto T, Tanskanen P. Pään kuvantamistutkimukset. Teoksessa: *Anestesiologia, teho-, ensi- ja kivunhoito* [Internet]. Duodecim Oppiportti; 2020 [viitattu 29. heinäkuuta 2023]. Saatavissa: https://www.oppiportti.fi/op/ajt00790/do?p_haku=perfuusiokuvaus#q=perfuusiokuvaus
14. Laakso A, Rahi M, Mäenpää H, Tynnin O, Immonen A, Jääskeläinen JE. Aivokudoksen kasvaimet. Teoksessa: *Kirurgia* [Internet]. Duodecim Oppiportti; [viitattu 29. heinäkuuta 2023]. Saatavissa: <https://www.oppiportti.fi/op/kia20430/do>
15. Harat M, Rakowska J, Harat M, Szyllberg T, Furtak J, Miechowicz I, ym. Combining amino acid PET and MRI imaging increases accuracy to define malignant areas in adult glioma. *Nat Commun*. 29. heinäkuuta 2023;14:4572.
16. Mäenpää H, Kallio M, Jääskeläinen JE, Kouri M, Tynnin O. Keskushermoston kasvaintyyppien hoito ja ennuste. Teoksessa: *Neurologia* [Internet]. Duodecim Oppiportti; 2014 [viitattu 2. elokuuta 2023]. Saatavissa: https://www.oppiportti.fi/op/neu00071/do?p_haku=aivolymfooma#s7
17. Posti JP, Sipilä JOT. Aikuispotilaan aivokasvaimen toteaminen päivystyksessä. *Lääkärilehti*. 7. syyskuuta 2018;2018(36):1944–7.
18. Nurminen J, Velhonoja J, Heikkinen J, Happonen T, Nyman M, Irjala H, ym. Emergency neck MRI: feasibility and diagnostic accuracy in cases of neck infection. *Acta Radiol Stockh Swed* 1987. kesäkuuta 2021;62(6):735–42.
19. Raghavendra U, Gudigar A, Paul A, Goutham TS, Inamdar MA, Hegde A, ym. Brain tumor detection and screening using artificial intelligence techniques: Current trends and future perspectives. *Comput Biol Med*. 1. syyskuuta 2023;163:107063.
20. Shin H, Park JE, Jun Y, Eo T, Lee J, Kim JE, ym. Deep learning referral suggestion and tumour discrimination using explainable artificial intelligence applied to multiparametric MRI. *Eur Radiol*. elokuuta 2023;33(8):5859–70.
21. Do DT, Yang MR, Lam LHT, Le NQK, Wu YW. Improving MGMT methylation status prediction of glioblastoma through optimizing radiomics features using genetic algorithm-based machine learning approach. *Sci Rep*. 4. elokuuta 2022;12(1):13412.