

**Tyks-erityisvastuualueella vuosina 2014–2017  
hoidettujen glioblastoomapotilaiden ennuste ja  
siihen vaikuttavat tekijät**

Turun yliopisto  
Lääketieteellinen tiedekunta, kliininen laitos  
Neurokirurgia

Laatija:  
Suvi Sajakorpi

Ohjaajat:  
LT, osastonylilääkäri Jussi Posti  
LT, neurokirurgian erikoislääkäri Anna Kotkansalo

16.6.2022  
Turku

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

Syventävien opintojen tutkielma, lääketieteen lisensiaatin tutkinto

**Oppiaine:** Neurokirurgia

**Tekijä:** Suvi Sajakorpi

**Otsikko:** Tyks-erityisvastuualueella 2014–2017 hoidettujen glioblastoomapotilaiden ennuste ja siihen vaikuttavat tekijät

**Ohjaajat:** Jussi Posti, Anna Kotkansalo

**Sivumäärä:** 57 sivua + liite 5 sivua

**Päivämäärä:** 16.6.2022

Glioomat ovat aivojen tukisoluista peräisin olevia kasvaimia. Pahanlaatuisimmilla glioomilla, glioblastoomilla on lääketieteen kehittymisestä huolimatta edelleen huono ennuste. Ennusteeseen voidaan kuitenkin vaikuttaa oleellisesti valitsemalla potilaan ja kasvaimen ominaisuudet huomioiden optimaalisin hoito. Korkea ikä, huono yleistila ja miessukupuoli liittyvät huonompaan ennusteeseen. IDH1-mutaatio ja MGMT-promoottorin metylaatio liittyvät suotuisampaan ennusteeseen, kasvaimen korkea proliferaatioaste puolestaan huonoon ennusteeseen. Laajalla kasvaimen poistolla, sädehoidolla ja solunsalpaajilla voidaan parantaa ennustetta.

Glioblastoomien ennustetta koskeva tutkimus perustuu pitkälti yli 10 vuoden takaiseen potilasdataan, ja tietojen päivittäminen nykyisiä hoitokäytäntöjä vastaavaksi on tarpeen. Tämän tutkimuksen tarkoitus olikin tutkia Tyks-erityisvastuualueella vuosina 2014–2017 leikattujen potilaiden elinajanennustetta ja siihen vaikuttavia tekijöitä. Tutkimusaineisto koostui 71 potilaasta, joiden osalta määritettiin keskimääräinen sairastumisikä, ensioireet ja kasvaimen sijainti. 58 potilaan kohdalla tieto kuolinpäivästä oli saatavilla tutkimushetkellä. Heidän osaltaan määritettiin elinajanennuste sekä tutkittiin demografisten tekijöiden, kasvaimen ominaisuuksien ja annettujen hoitojen vaikutusta ennusteeseen. Elinajanennusteen määrittämisessä hyödynnettiin Kaplan-Meier-menetelmää ja Cox-regressiota. Tilastollisen merkitsevyyden rajana oli  $p < 0.05$ .

Keskimääräinen sairastumisikä oli 63,5 vuotta ja keskimääräinen elinajanennuste 14,7 kk. Miehet sairastuivat nuorempina kuin naiset. Yleisimmät kasvainten sijainnit aineistossa olivat otsalohko, ohimolohko ja päälakilohko. Ensioireista tavallisimpia olivat motorinen oireisto, kognitiivinen oireisto, puheoireet ja epilepsia. Mediaanielinaika oli 9,1 kk. Se on pidempi kuin vastaavan glioblastoomapotilasmäärän vuodessa hoitavissa sairaaloissa vuosina 2000–2006 (7,8 kk) ja samaa tasoa kuin mediaanielinaika em. sairaaloissa vuosina 2007–2013. Yhden vuoden (48 %), kolmen vuoden (12 %) ja viiden vuoden (5,2 %) elossaololuvut olivat selkeästi suurempia kuin vuosina 2007–2013 hoidetuista suomalaisista glioblastoomapotilaista koostuvassa aineistossa.

Korkea ikä huononsi ennustetta tilastollisesti merkitsevästi. Sukupuoli ja kasvaimen sijainti vaikuttivat ennusteeseen, mutta ei tilastollisesti merkitsevästi. Korkea MGMT-promoottorin metylaatioaste, matala proliferaatioaste ja IDH1-mutaatio liittyivät parempaan ennusteeseen tilastollisesti merkitsevästi. P53-mutaatio liittyi huonompaan ennusteeseen, muttei tilastollisesti merkitsevästi. Resektio liittyi tilastollisesti merkitsevästi parempaan elinajanennusteeseen kuin biopsia. Sädehoito ja solunsalpaajahoito liittyivät kumpikin parempaan ennusteeseen tilastollisesti merkitsevästi. Hoidoista sädehoito ja solunsalpaajat liittyivät parempaan ennusteeseen itsenäisesti, muista hoidoista riippumatta.

Tutkimuksen rajoitteena ovat useiden muuttujien osalta pieni otoskoko ja saatavilla olevien kuolinpäivätietojen painottuminen tutkimusjakson alkupään potilaisiin. Tämä rajaa tutkimuksen tilastollista voimaa eivätkä tulokset välttämättä täysin vastaa uudemmilla hoitokäytännöillä saavutettavaa elinajan ennusteen kohenemistä. Tästä huolimatta tulokset vastasivat pitkälti kirjallisuuden perusteella tehtyjä oletuksia.

**Avainsanat:** glioblastooma, glioblastoma multiforme, gliooma, ennuste, elinaika

Lyhenteet:

5-ALA – 5-aminolevuleenihappo

ATRX –  $\alpha$ -thalassemia/mental retardation syndrome, X-linked

BNCT – boorineutronikaappaussädehoito (boron neutron capture therapy)

CDKN2A/B – sykliiniriippuvainen kinaasi-inhibiittoriproteiini 2A/B (cyclin dependent kinase inhibitor)

DCC – deleted in colon carcinoma, tuumorisuppressorigeeni

EGFR – epidermaalisen kasvutekijän reseptori (epidermal growth factor receptor)

fMRI – toiminnallinen magneettikuvaus (fMRI)

IDH – isositraattidehydrogenaasi

IMRT - intensiteettimuokattu sädehoito (intensity modulated radiotherapy)

LOH – heterosygootisuuden muutos (loss of heterozygosity)

MDM2 - E3 proteiini-ubikitiiniligaasi (/mouse double minute 2 homolog), p53:n negatiivinen säätelijä

MGMT – O<sup>6</sup>-metyyliiguanini-DNA-metyylitransferaasi

MRI – magneettikuvaus (magnetic resonance imaging)

nTMS - transkraniaalinen magneettistimulaatio

PDGF - verihiutaleiden kasvutekijä (platelet derived growth factor)

PDGFR – verihiutaleiden kasvutekijän reseptori (platelet derived growth factor receptor)

PET – positroniemissiotomografia

PTEN - fosfataasi- ja tensiinihomologi (phosphatase and tensin homolog)

RB - retinoblastoomageeni

TP53 - tuumoriproteiini p53

TERT – telomeraasikänteistranskriptaasi (telomerase transverse scriptase)

TT – tietokonetomografia

TTF – tumor treating field, matalan intensiteetin sähkökenttiin perustuva hoitomuoto

UÄ -ultraääni

WHO – World Health Organization

# Sisällysluettelo

<b>1</b>	<b>Johdanto</b>	<b>6</b>
<b>2</b>	<b>Kirjallisuuskatsaus</b>	<b>7</b>
2.1	Yleistä glioomista	7
2.2	Glioomien epidemiologia	7
2.3	Etiologia	8
2.4	Glioomien luokittelut WHO:n mukaan	8
2.4.1	Yleistä	8
2.4.2	Taustaa	9
2.4.3	Vuosien 2016 ja 2021 luokitukset	10
2.5	Glioomien ensioireet	11
2.6	Glioblastooma	12
2.7	Glioblastooman kirurginen ja onkologinen hoito	14
2.7.1	Kirurginen hoito	14
2.7.2	Onkologinen hoito	15
2.8	Glioblastooman ennuste	18
2.8.1	Hoidot ja ennuste	18
2.8.2	Molekyylipatologiset tekijät ja ennuste	19
2.8.3	Tulevaisuudennäkymiä	20
<b>3</b>	<b>Tutkimuksen tarkoitus</b>	<b>21</b>
<b>4</b>	<b>Materiaalit ja menetelmät</b>	<b>22</b>
4.1	Materiaalit	22
4.2	Menetelmät	22
<b>5</b>	<b>Tulokset</b>	<b>25</b>
5.1	Taustatekijät ja sairastumisikä	25
5.2	Kasvaimen sijainti	26
5.3	Ensioireet	26
5.4	Ennuste ja elossaololuku eri ajankohtina	27
5.5	Taustatekijät ja ennuste	29
5.5.1	Ikä ja ennuste	29
5.5.2	Sukupuoli ja ennuste	30

5.5.3	Kasvaimen sijainti ja ennuste	31
5.5.4	Taustatekijöiden ja ennusteen monimuuttuja-analyysi	32
<b>5.6</b>	<b>Molekyylipatologiset tekijät ja ennuste</b>	<b>32</b>
5.6.1	Proliferaatioindeksi Ki-67	32
5.6.2	P53-mutaatio	34
5.6.3	IDH1-mutaatio	35
5.6.4	MGMT-metylaatiostatus	36
5.6.5	Histo- ja molekyylipatologisten tekijöiden monimuuttuja-analyysi	37
<b>5.7</b>	<b>Hoidot ja ennuste</b>	<b>38</b>
5.7.1	Kirurginen hoito	38
5.7.2	Sädehoito	39
5.7.3	Solunsalpaajat	41
5.7.4	Leikkaustyyppi, sädehoito, solunsalpaajat ja ennuste	42
<b>6</b>	<b>Päätelmät</b>	<b>44</b>
<b>6.1</b>	<b>Taustatekijät ja sairastumisikä</b>	<b>44</b>
<b>6.2</b>	<b>Kasvaimen sijainti</b>	<b>46</b>
<b>6.3</b>	<b>Oireet</b>	<b>46</b>
<b>6.4</b>	<b>Ennuste ja elossaololuku eri ajankohtina</b>	<b>47</b>
6.4.1	Elinajan mediaani ja keskiarvo	48
6.4.2	Elossaololuku	49
6.4.3	Yhteenveto elinajan ennusteen muutoksista	50
<b>6.5</b>	<b>Ikä ja ennuste</b>	<b>50</b>
<b>6.6</b>	<b>Sukupuoli ja ennuste</b>	<b>50</b>
<b>6.7</b>	<b>Sijainti ja ennuste</b>	<b>51</b>
<b>6.8</b>	<b>Molekyylipatologiset tekijät ja ennuste</b>	<b>51</b>
6.8.1	Proliferaatio	51
6.8.2	p53-mutaatio	52
6.8.3	IDH1-mutaatio	52
<b>6.9</b>	<b>Hoidot ja ennuste</b>	<b>54</b>
6.9.1	Kirurginen hoito	54
6.9.2	Sädehoito	55
6.9.3	Solunsalpaajahoito	55
<b>7</b>	<b>Yhteenveto</b>	<b>56</b>
<b>8</b>	<b>Lähteet:</b>	<b>58</b>

## 1 Johdanto

Glioomat ovat aivojen tukisoluista alkunsa saavia kasvaimia. Pahanlaatuisimpia glioomia ovat glioblastoomat, joiden elinajanennuste nykyisilläkin hoidoilla on huono. Ennusteeseen vaikuttavat mm. potilaan ikä, toimintakyky ja sukupuoli sekä kasvaimen sijainti ja ominaisuudet. Vaikka yhdenkään glioblastoomapotilaan ennuste ei olekaan hyvä, siihen voidaan kuitenkin oleellisesti vaikuttaa valitsemalla hoidot potilaan ja kasvaimen ominaisuudet huomioiden optimaalisiksi.

Glioblastoomien ennustetta koskeva tutkimus perustuu osin vanhoihin, yli 10 vuoden takaisiin potilasaineistoihin. Siten tuoreempaan potilasmateriaaliin perustuvaa tutkimusta tarvitaan tiedon päivittämiseksi nykyisiä hoitoja paremmin vastaavaksi. Tähän syventävien opintojen tutkielmaan liittyvän tutkimuksen tarkoituksena on siksi tutkia potilaan demografisten tietojen, kasvaimen sijainnin ja molekyylipatologisten ominaisuuksien sekä hoitojen vaikutusta ennusteeseen Tyks-erityisvastuualueella vuosien 2014–2017 aikana leikatuilla glioblastoomapotilailla.

## 2 Kirjallisuuskatsaus

### 2.1 Yleistä glioomista

Primaareista aivokasvaimista 50 % on peräisin aivokudoksesta ja 50 % aivokudoksen ulkopuolisista rakenteista (Laakso ym. 2017). Noin 40 % primaareista aivokasvaimista on gliomia (keskushermoston tukisolukasvaimia) (Jääskeläinen ym. 2013), jotka WHO luokittelee neljään erilaistumisasteeseen (pahanlaatuisuusasteen, gradukseen).

Pahanlaatuisuusasteen II-IV diffuusit gliomat ovatkin aikuisten tavallisimpia pahanlaatuisia kallonvälisiä kasvaimia (Laakso ym. 2017, Laakso ym. 2020, Minn ym. 2020). Ne saavat alkunsa keskushermoston tukisoluista (gliasoluista) eli astrozyyteistä, oligodendrosyyteistä tai ependymisoluista (Posti ja Sipilä 2015).

### 2.2 Gliomien epidemiologia

Uusi gliomadiagnoosi asetetaan Suomessa noin 7/100 000 henkilölle vuodessa (Syöpärekisteri). Pahanlaatuisen glioman riski lisääntyy iän myötä (Jääskeläinen ym. 2013, Laakso ym. 2017). Erilaistumisasteen II gliomat ovat tavallisimpia nuorilla potilailla, näitä pahanlaatuisempia erilaistumisasteen III-IV gliomat yleistyvät iän myötä (Laakso ym. 2020). Erilaistumisasteen II astrozytoomaan sairastuneiden potilaiden keski-ikä on 35 vuotta, erilaistumisasteen III astrozytoomaan sairastuneiden puolestaan 45 vuotta (Jääskeläinen ym. 2013). Erilaistumisasteen II-III oligodendroglioomiin taas sairastutaan tyypillisesti 40–50 vuoden iässä (Jääskeläinen ym. 2013). Erilaistumisasteen IV glioman (glioblastooman, glioblastoma multiformen) sairastumisiän mediaani primaarissa glioblastoomassa on niin suomalaisessa kuin kansainvälisessäkin aineistossa 62 vuotta (Tynninen ym. 2020, Kanderi ja Gupta 2021). Myös erilaistumisasteen II tai III glioman malignisoitumisen myötä syntyvässä sekundaarisessa glioblastoomassa sairastumisikä kansainvälisesti näyttäisi vastaavan suomalaista – 45 vuotta (Kanderi ja Gupta 2021). Tämä vastaa em. erilaistumisasteen III astrozytooman ja oligodendrogliomien keskimääräistä sairastumisikää. Miehillä gliomien ilmaantuvuus on noin 1.4 kertaa naisten ilmaantuvuuden suuruinen (7.14/100 000, 5.06/100 000) (Ostrom ym. 2013) ja miehillä on myös naisia enemmän primaarista glioblastoomaa (Ohgaki ym. 2004). Gliomien ikävakioitu ilmaantuvuus on viisivuotiskausina 2006–2010, 2011–2015 ja 2016–2020 tarkasteltuna kasvanut miehillä ajan myötä arvosta 6.6/100 000

arvoon 8.81/100 000, naisilla ilmaantuvuus vastaavalla aikavälillä on pysynyt välillä 5.51–5.91/100 000 (Syöpärekisteri).

## 2.3 Etiologia

Gliooman etiologia jää yleensä tuntemattomaksi (Laakso ym. 2017). Aiemman keskushermoston alueen sädehoidon seurauksena voi olla sädekentän diffuusi gliooma 10–40 vuoden kuluttua hoidosta (Hodges ym. 1992, Jääskeläinen ym. 2013, Laakso ym. 2017). Gliooman kehittymisen riski 10–40 vuoden kuluttua aiemmasta sädehoidosta on yli 20 % (Laakso ym. 2017). Glioblastooman riski on joissakin tutkimuksissa liitetty vähäisempään alttiuteen allergioille liittyviin yhden nukleotidin polymorfismeihin (Wrensch ym. 2009). Vastaavasti allergisilla ja atoopikoilla on pienempi riski glioomille (Brenner ym. 2002). Matkapuhelinten käytön ei ole todettu lisäävän riskiä aivokasvaimille (Jääskeläinen ym. 2013), joskin pitkäaikaiskäytön näyttöä ei vielä riittävästi ole (Herrlinger ym. 2016).

## 2.4 Gliomien luokittelut WHO:n mukaan

### 2.4.1 Yleistä

Gliomien diagnoosi perustuu WHO:n keskushermoston kasvainten luokitukseen (Tynnenen ym. 2020). Aikuisten diffuusit gliomat jaetaan astrozytomiin ja oligodendrogliomiin (Tynnenen ym. 2020) ja näistä astrozytomaat pahanlaatuisuusasteisiin II-IV ja oligodendrogliomat pahanlaatuisuusasteisiin II-III (Louis ym. 2016, Haapasalo ym. 2014). Pahanlaatuisuusaste määritetään mm. histologisten tekijöiden kuten mitoosien määrän ja nekroosin perusteella (Louis ym. 2016, Haapasalo ym. 2014).

Erilaistumisastetta I ovat hyvänlaatuiset, hitaasti kasvavat kasvaimet mm. pilosyyttinen astrozytoma ja osa ksantoastrozytomaista, erilaistumisastetta II-III usein ajan myötä malignisoituvat diffuusit gliomat, erilaistumisastetta IV pahanlaatuisimmat, esim. glioblastooma. Pahanlaatuisuusasteen II-IV gliomat eivät ole parannettavissa kirurgisella poistolla. (Laakso ym. 2017)



## 2.4.2 Taustaa

WHO:n on laatinut luokituksen keskushermoston kasvaimille ensimmäisen kerran vuonna 1979 ja alkuun luokitus oli puhtaasti histologinen (Louis ym. 2021, Nandakumar ym. 2017). Lääketieteen kehittyessä myös WHO:n luokitus on kehittynyt: vuonna 1993 luokituksen kriteereihin otettiin mukaan immunohistokemia ja vuonna 2000 kasvainten geneettinen profiili. Vuonna 2007 uutta oli diffuusien gliomien tyypitys astrozytomaan, oligodendrogliomaan ja oligoastrozytomaan (eli sekatyypin gliomaan) ja näiden alaluokkien sisällä jako pahanlaatuisuusasteen I-IV mukaan (Nandakumar ym. 2017).

Molekyylidiagnostiikan tarkennuttua lähes kaikki oligoastrozytomaat on mahdollista luokitella joko astrozytomiksi tai oligodendrogliomiksi (Sahm ym. 2014). Luokituksen neljännessä ja viidennessä versiossa (2016 ja 2021) huomioidaan myös molekylaariset tekijät (Louis ym. 2016, Louis ym. 2021). Moderni diagnostiikka perustuu kasvaimen histologiseen tyyppiin, pahanlaatuisuusasteeseen ja molekylaarisiin muutoksiin (Tynnenen ym. 2020). Molekyyliprofilointi on tarkentanut paitsi aivokasvainten luokittelua myös hoidon valintaa (Laakso ym. 2017).

WHO:n vuoden 2016 luokituksessa pahanlaatuisuusaste määritellään kasvaimen molekyyliprofiilin ja histologisen tyypin perusteella asteikolla I-IV (Laakso ym. 2017). Genotyypin ja fenotyypin yhdistävän ns. integroidun diagnoosin tavoitteena on tunnistaa entistä paremmin biologiselta käyttäytymiseltään samankaltaisia kasvainryhmiä (Tynnenen ym. 2020).

Gliomien osalta molekylaaristen muutosten huomiointi tarkoittaa mm. glioblastoomien luokittelua isositraattidehydrogenaasi (IDH)-mutaation suhteen IDH-mutatoitumattomiin ja IDH-mutatoituneisiin (Louis ym. 2016). Myös diffuusit astrozytomaat voidaan IDH-mutaation perusteella luokitella suotuisan ennusteen IDH-mutatoituneisiin ja huonomman ennusteen IDH-mutatoitumattomiin (Tynnenen ym. 2020). Muita astrozytomaan luokittelussa keskeisiä molekylaarisia muutoksia ovat mm. ATRX( $\alpha$ -thalassemia/mental retardation syndrome, X-linked)- ja TP53(tuumoriproteiini p53)-geenien mutaatiot (Louis ym. 2016). Oligodendrogliomissa on tyypillisesti IDH-mutaatio ja kromosomikäsivarsien 1p- ja 19q-deleetiot (1p/19q-kodeleetio), mutta ei yleensä ATRX- tai p53-mutaatioita (Tynnenen ym. 2020).

Molekyylidiagnostiikan tarkennuttua (1p/19q-kodeleetio, ATRX-mutaatio, p53-mutaatio) lähes kaikki histologisesti piirteiltään sekä astrosyyttiset että oligodendrogliaaliset kasvaimet, jotka aiemmin luokiteltiin oligoastrozytoomiksi eli ns. sekatyypin glioomiksi (Kros ym. 2007), on mahdollista luokitella joko astrozytoomiksi tai oligodendroglioomiksi (Sahm ym. 2014). Molekyylitekniset menetelmät ovatkin siten tarkentaneet gliomien diagnostiikkaa.

### 2.4.3 Vuosien 2016 ja 2021 luokitukset

Genotyypin ja fenotyypin yhdistävän ns. integroidun diagnoosin tavoitteena on tunnistaa entistä paremmin biologiselta käyttäytymiseltään samankaltaisia kasvainryhmiä (Tynnenen ym. 2020). Vuoden 2016 luokituksessa glioman pahanlaatuisuusaste määritellään kasvaimen molekyyliprofiilin ja histologisen tyypin perusteella asteikolla I-IV (Laakso ym. 2017).

Uusimmassa luokituksessa numeroinnissa käytetään arabialaisia numeroita 1-4 roomalaisten numeroiden sijaan. Aivokasvainten pahanlaatuisuusasteen määrittämisessä hyödynnetään metylomiprofilointia ja painotetaan aiempaa enemmän kasvaimen biologista käyttäytymistä. Metylomiprofiloinnista saadaan tietoa paitsi geenien promoottorialueiden metylaatiosta myös kopiokuprofiilista - mm. kromosomikäsivarsien 1p- ja 19q-deleetiosta (1p/19q-kodeleetiosta), +/-10-kopiokuvun muutoksista, monistumista, homotsygooteista deleetioista sekä fuusioista. (Louis ym. 2021).

Oligodendroglioomissa on tyypillisesti IDH-mutaatio ja 1p/19q-kodeleetio, mutta ei yleensä ATRX- tai p53-mutaatioita (Weller ym. 2017, Tynnenen ym. 2020). Astrozytoomissa puolestaan 1p/19q-kodeleetiota ei ole (Weller ym. 2017). Ne voidaan jakaa ATRX- ja IDH-mutaatioiden perusteella alaryhmiin, joiden ennuste ja hoidot poikkeavat jossakin määrin toisistaan (Weller ym.2017).

Edellä mainittujen molekyylipatologisten tekijöiden määrittäksen mukaisia gliomien ryhmiä ovat: oligodendrogliooma, diffuusi tai anaplastinen IDH-mutatoitumaton astrozytooma, diffuusi tai anaplastinen IDH-mutatoitunut astrozytooma, IDH-mutatoitumaton glioblastooma, IDH-mutatoitunut glioblastooma. Lisäksi aivojen keskilinjassa esiintyy diffuuseja keskilinjan gliomia, joille sijainnin lisäksi on tyypillistä H3-K27M-mutaatio (Weller ym. 2017)

Vuoden 2021 luokittelussa aikuisten glioomat ovat omana alaluokkana gliomien, glioneuronaalisten tuumorien ja neuronaalisten tuumorien luokassa. Em. luokka jaetaan 6 perheeseen, jotka ovat biologisesti ja ennusteellisesti selkeästi erillisiä ryhmiä. Aikuistyyppin diffuuseja glioomia on 3 tyyppiä: 1) IDH-mutatoitunut astrozytooma, 2) IDH-mutatoitunut ja 1p/19q-kodeletoitunut oligodendrogliooma sekä 3) IDH-mutatoitumaton glioblastooma. (Louis ym. 2021)

## 2.5 Gliomien ensioireet

Aivokasvaimille spesifiä oirekuvaa ei ole olemassa (Posti ja Sipilä 2015, Laakso ym. 2017). Oireisiin vaikuttavat kasvaimen sijainti, kasvunopeus ja kasvutapa (Posti ja Sipilä 2015). Tyypillisimmät oireet ovat sekavuus ja kouristuskohtaus (Posti ja Sipilä 2015). Kuvantamistutkimusten kehittyminen ei ole muuttanut diagnoosiin johtavien oireiden tyyppiä (Posti ja Sipilä 2015).

Tavallisin diagnoosiin johtava oire on epileptinen kohtaus, jota tavataan noin 50–70 %:lla potilaista (Laakso ym. 2017, Laakso ym. 2020). Glioomapotilailla esiintyy niin paikallisin oirein tai tajuttomuus-kouristuskohtaukseksi yleistyen oireileviä epileptisiä kohtauksia (Laakso ym. 2017). Tyypillisesti glioomiin liittyvä epilepsia on paikallisalkuinen (Laakso ym. 2020). Etenkin erilaistumisasteen II glioomissa epilepsia on tyypillinen ensioire (Laakso ym. 2020), sillä matala-asteiset glioomat kasvavat valkean aineen radastoja pitkin ja tämä johtaa epileptogeneesiin (Ruda ym. 2004, Posti ja Sipilä 2015).

Melkein yhtä yleinen oire ovat muutamassa viikossa kehittyneet kognitiiviset oireet kuten sekavuus, hidastuneisuus, muisti- ja hahmottamishäiriöt sekä persoonallisuuden muutokset (Laakso ym. 2020). Kognitiiviset oireet yleisempiä erilaistumisasteen III-IV glioomissa (Posti ym. 2015, Rasmussen ym. 2017), jotka kasvavat aggressiivisesti infiltroiden aivokudokseen (Taphoorn ja Klein 2004, Posti ja Sipilä 2015). Kognitiivinen taantuminen voi infiltroivasta kasvutavasta johtuen tapahtua viikoissa (Posti ja Sipilä 2015).

Päänsärky on yleinen (20–30 %), mutta hyvin harvoin ainoa oire (Posti ym. 2015, Rasmussen ym. 2017). Aivokasvaimiin liittyvä päänsärky johtuu joko kovakalvon ärsytyksestä tai kallonsisäisen paineen noususta – itse aivokudos ei tunne kipua (Laakso ym. 2017). Kallonsisäisen paineen nousu johtuu joko kasvaimen kasvusta, kasvainta ympäröivän aivokudoksen turvotuksesta tai kasvaimen aiheuttamasta aivo-selkäydinnestekierron häiriöstä

(Laakso ym.2017). Epäilyn kallonsisäisen paineen noususta herättää pitkittynyt, potilaalle poikkeuksellinen aamupainotteinen päänsärky (Laakso ym. 2020).

Tavallisia ovat myös erilaiset neurologiset paikallisoireet (Laakso ym. 2017). Motoriset ja aivorunko-oireet on helppo paikantaa, mutta muiden oireiden paikantaminen on haasteellista johtuen aivojen toiminnasta kokonaisuutena, hermoverkkona (Posti ja Sipilä 2015). Pienelläkin kasvaimella voi olla dramaattiset oireet, jos se sijaitsee aivojen toiminnallisella alueella (Posti ja Sipilä 2015).

Glioomien oirekuva on yleensä etenevä (Posti ja Sipilä 2015). Etenemisnopeus riippuu kasvaimen sijainnista ja ominaisuuksista (Posti ja Sipilä 2015). Verenvuoto tai aivokudoksen turvotus voivat aiheuttaa hyvinkin äkillisiä oireita (Posti ja Sipilä 2015). Nopeasti kehittyneiden oireiden vuoksi alustava diagnoosi tehdään usein erikoissairaanhoidon päivystyksessä (Laakso ym. 2020).

## 2.6 Glioblastooma

Glioblastooma eli pahanlaatuisuusasteen IV gliooma on aikuisilla yleisin aivokudoksen primaarinen kasvain (Tynninen ym. 2020, Kanderi ja Gupta).

Glioblastoomia syntyy kahdella tavalla (Mäenpää ym. 2014). Niin sanotut primaariset eli de novo -glioblastoomat syntyvät neuraalisten kantasolujen esiasteista, sekundaariset puolestaan kypsistä hermoston soluista kuten astrozyyteistä (Stoyanov ym. 2018). Sekundaariset glioblastoomat kehittyvät malignisoitumalla matalamman pahanlaatuisuusasteen kasvaimesta kuten astrozytoomasta tai oligodendroglioomasta (Mäenpää ym. 2014, Kanderi ja Gupta 2021).

Suurimmassa osassa (yli 90 %) glioblastoomista ei ole IDH-mutaatiota (glioblastooma, IDH-mutatoitumaton gradus IV). Pienessä osassa glioblastoomia kuitenkin on IDH-mutaatio, ja nämä ovat yleensä sekundaarisia glioblastoomia. (Tynninen ym. 2020)

IDH-mutatoitumattomassa glioblastoomassa tyypillisiä geenimuutoksia ovat EGFR (epidermaalisen kasvutekijän reseptori) -geenin monistumat sekä TERT (telomeraasikäänneistranskriptaasi)-geenin mutaatiot samanaikaisina kromosomi 7 monistuman ja kromosomi 10:n deletion (+7/-10) kanssa (Tynninen ym. 2020). MGMT (O6-metyyliguanini-DNA-metyylitransferaasi) -geenin promoottorin metylaatioaste on puolestaan

ennusteellisesti ja hoidon valinnan kannalta tärkeä tieto (Tynninen ym. 2020, Hegi ym.2005), mitä käsitellään tarkemmin hoitoa ja ennustetta koskevissa luvuissa.

Niin primaaristen kuin sekundaaristen gliomien syntyyn liittyy useita molekyylytason muutoksia (tulevissa) kasvainsoluissa (Mäenpää ym. 2014). Primaarisiin glioblastoomiin johtavia muutoksia ovat: EGFR-amplifikaatio tai yli-ilmentymä, tuumorisuppressori p53:n negatiivista säätelijää koodaavan MDM2(E3 proteiini-ubikitiiniligaasi)-geenin amplifikaatio tai yli-ilmentymä, tuumorisuppressori p16-geenin deletio, LOH (LOH, loss of heterozygosity) 10p tai 10q, kasvunestäjäfosfataasin geenin PTEN(fosfataasi- ja tensiinihomologi)-mutaatio ja RB(retinoblastoomageeni)-muutos (Mäenpää ym. 2014).

Sekundaaristen glioblastoomien kohdalla molekulaariset muutokset etenevät seuraavasti: p53-mutaatio, ATRX- mutaatio, PDGF-A-(verihiutaleiden kasvutekijä-A) tai PDGF- $\alpha$ -yli-ilmentymä johtavat astrosyyttien muuttumiseen pahanlaatuisuusasteen II astrozytoomasoluiksi (Mäenpää ym. 2014). LOH 19q ja RB-muutos aiheuttavat niiden muuntumisen pahanlaatuisuusasteen III soluiksi (Mäenpää ym. 2014, Nandakumar ym 2017). 10q:n heterotsygotian menetys, PTEN-mutaatio, DCC:n (deleted in colon carcinoma) ilmentymättömyys ja/tai PDGFR- $\alpha$ -(verihiutaleiden kasvutekijän reseptori)-amplifikaatio johtavat niiden malignisoitumiseen pahanlaatuisuusasteen IV soluiksi (Mäenpää ym. 2014).

Histopatologisesti glioblastoomille tavanomaisia ovat tyypilliset pahanlaatuisen kasvaimen piirteet kuten atyyppiset solut, tuman hyperkromasia, lisääntynyt mitoottinen aktiivisuus, angiogeneesi ja nekroosi (Linkous ym. 2011). Primaarissa glioblastoomassa nekroottinen alue on tyypillisesti kasvaimen keskellä (Urbanska ym. 2014). Varjoainetehosteisessa magneettikuvassa kasvaimen reunat latautuvat varjoaineella, keskellä on nähtävillä em. nekroosissa oleva osa ja usein kasvaimet ovat toteamisvaiheessa kookkaita (Mäenpää ym. 2014).

Glioblastoomat metastasoivat yleensä kallon sisälle ja selkäydinkanavaan (Laakso ym. 2017), eivät juurikaan muualle elimistöön (Jääskeläinen ym. 2013). Uusiutuneet kasvaimet sijaitsevat tyypillisesti resektio-ontelon reunoilla.

## 2.7 Glioblastooman kirurginen ja onkologinen hoito

Glioblastoomien hoito toteutetaan moniammatillisessa neuro-onkologiaryhmässä, johon kuuluvat neurokirurgi, syöpälääkäri, neurologi, neuroradiologi ja neuropatologi (Minn ym. 2020). Hoidon valinnassa geenien ilmentymiseen ja molekyyli muutoksiin perustuva vuonna 2016 uudistunut WHO:n luokitus on keskeinen (Louis ym. 2016, Minn ym. 2020). Kullekin potilaalle valitaan hänelle sopivimmat hoitomuodot iän, perussairauksien, kasvaimen sijainnin ja hoidon tavoitteiden mukaan (Kanderi ja Gupta 2021).

### 2.7.1 Kirurginen hoito

Kirurginen hoito on yleensä hoidon ensimmäinen vaihe (Minn ym. 2020). Sen tavoitteena on lisätä taudin etenemättömyysaika ja siten parantaa elinajan ennustetta (Minn ym. 2020). Leikkausta edeltävästi kasvain paikannetaan suhteessa anatomisiin rakenteisiin kuten aivokudokseen, aivohermoihin, aivojen verisuoniin ja laskimosinuksiin magneettikuvausta hyödyntäen (Laakso ym. 2017). Ratojen paikantamisessa voidaan tarvittaessa hyödyntää diffuusiotensorikuvausta, luisten rakenteiden 3D-mallintamisessa puolestaan tietokonetomografiaa (Laakso ym. 2017). Leikkausta suunniteltaessa toiminnallisten alueiden paikantamiseen käytetään transkraniaalista magneettistimulaatiota (nTMS) ja toiminnallista magneettikuvausta (fMRI) (Laakso ym. 2017, Minn ym. 2020). Positroniemissiokuvausta (PET) ja fMRI-kuvausta käytetään erottamaan sädereaktio metabolisesti aktiivisesta tuumoriresidiivistä (Minn ym. 2020).

Resektiossa (osapoistossa) poistetaan magneettikuvauksessa varjoaineella latautuva osa ja kasvaimeksi tulkittava osa (Laakso ym. 2017). Ympäröivään aivokudokseen infiltroivan kasvutavan vuoksi gliomasoluja kuitenkin jää leikkausontelon ympärille ja siksi diffuusisti kasvavien gliomien kokonaispoisto ei ole mahdollinen (Urbanska ym. 2014, Laakso ym. 2017). Leikkauksessa pyritäänkin siten maksimaaliseen turvalliseen poistoon eli sen laajuiseen resektioon, jolla sekä neurologisten toimintojen säilyttäminen että parempi elinajanennuste toteutuisivat (Kanderi ja Gupta 2021).

Leikkauksen aikana on tärkeää suojella ympäröivää aivokudosta, aivoverisuonia ja aivohermoja (Laakso ym. 2017). Neurokirurgilla on tähän apuna useita leikkauksenaikaisia työkaluja (Minn ym. 2020). Neuronavigaattoria käytettäessä kasvaimen ja leikkausinstrumenttien sijainti kallon sisällä paikannetaan leikkauksen aikana leikkausta

edeltävän magneettikuvan perusteella (Minn ym. 2020). Menetelmän rajoitteena ovat resektion ja likvorin poistumisen aiheuttamat aivojen anatomian nopeat muutokset leikkausta edeltävään kuvaan verrattuna (Minn ym. 2020). Neuronavigaattorin kuvantamisdataa on kuitenkin mahdollista päivittää joko leikkauksenaikaisen magneettikuvauksen tai leikkausontelon kaikukuvauksen avulla; menetelmistä jälkimmäisenä mainittu on kustannustehokkaampi (Minn ym.2020).

Aggressiivisten gliomien kuten glioblastooman operatiivisessa hoidossa hyödynnetään kasvaimen paikantamisen suhteen myös 5- aminolevuleenihappoa (5-ALA) (Laakso ym. 2017, Minn ym.2020). Ennen leikkausta potilaalle annetaan suun kautta 5-ALA:a, joka metaboloituu protoporfyrini IV:ksi ja hakeutuu kasvainsoluihin (Minn ym.2020). Leikkausmikroskoopin 400–410 nm sinisellä valolla stimuloitaessa 5-ALA emittoi fluoresoivaa valoa (Minn ym.2020). 5-aminolevuleenihapon käytön on todettu parantavan gliomien poistotuloksia (Stummer ym. 2006).

Motoristen ja sensoristen alueiden sijainti voidaan paikantaa leikkauksen aikana stimulaatiokartoituksella ja somatosensoristen herätepotentiaalien avulla (Minn ym. 2020). Kognitiivisten toimintojen testaus edellyttää valveilla tehtävää leikkausta ja tyypillisin aihe tälle on puheen prosessointiin osallistuvien alueiden kartoitus (Minn ym. 2020). Neuropsykologin testatessa potilaan kielellisiä toimintoja aivokudoksen toimintaa häiritään heikolla sähkövirralla (Minn ym. 2020). Testattu alue voidaan poistaa, jos sähkövirta ei aiheuta kielellisten toimintojen muutoksia (Laakso ym. 2018)

## 2.7.2 Onkologinen hoito

Onkologisten hoitojen tavoitteena on elinajan lisääminen ja toimintakyvyn säilyttäminen - mahdollisimman normaali elämä mahdollisimman vähin haitoin (Minn ym. 2020). Sekä sädehoito että solusalpaajat ovat glioblastooman ensilinjan hoitoja, joita potilas tavallisimmin saa leikkauksen jälkeen (Minn ym. 2020). Onkologisia hoitoja on kuitenkin mahdollista antaa ainoana hoitona, jos leikkaus joko potilaasta tai kasvaimesta johtuen ei ole mahdollinen (Minn ym. 2020).

Glioblastooman kultaisena standardina on kemosädehoito eli temotsolomidiherkisteinen sädehoito, joka parantaa ennustetta pelkkään sädehoitoon verrattuna (Stupp ym. 2005). Kemosädehoito onkin suositeltava ensilinjan hoito alle 70-vuotiaille, joiden toimintakyky on

hyvä (Weller ym. 2017). Iäkkäille tai huonokuntoisille potilaille voidaan riskien minimoimiseksi harkita annettavaksi vain joko sädehoitoa tai solunsalpaajia (Zarnett ym.2015). Mikäli alle 70-vuotiaalla potilaalla on huono toimintakyky, suositeltava ensilinjan hoito on hypofraktioitu (lyhennetty) sädehoito (Weller ym. 2017).

Hoito pelkästään sädehoidolla tai pelkästään solunsalpaajalla on vanhimmilla potilailla perusteltua sikäläkin, että iäkkäiden potilaiden kohdalla kemosaädehoidon vaste ei eroa ainoana hoitona annetun sädehoidon tai temotsolomidin vasteesta (Hart ym. 2013). Valittaessa sädehoidon ja solunsalpaaja temotsolomidin välillä tiedosta kasvaimen MGMT-metylaatiostatuksesta voi olla hyötyä (Zarnett ym. 2015). Hypofraktioitu sädehoito on ensisijainen valinta 70-vuotiaille tai vanhemmille potilaille, joiden glioblastooma on MGMT-metyloitumaton (Weller ym. 2017). Myös 70-vuotiaiden tai vanhempien potilaiden kohdalla kemosaädehoito on hyvä valinta ensilinjan hoidoksi, mikäli MGMT-metylaatioaste on korkea (Weller ym. 2017). Mikäli potilaan toimintakyky on hyvin heikko, palliatiivinen hoitolinja onärkevin iästä tai MGMT-metylaatiostatukseltaan riippumatta (Weller ym. 2017)

#### *2.7.2.1 Sädehoito*

Sädehoidon toteutus suunnitellaan tietokoneavusteisesti käyttäen apuna monileiketutkimusten kuvantamisdataa (Jääskeläinen ym. 2013, Minn ym. 2020). Uusiutumien vähentämiseksi sädehoito kohdistetaan tuumoriin 1–3 cm marginaalilla, yleensä kokonaisannokseen 45–60 Gy IMRT(intensiteettimuokattu sädehoito)-tekniikkaa hyödyntäen ( Jääskeläinen ym. 2013, Chang 2016, Kanderi ja Gupta 2021). IMRT-tekniikalla kasvaimen kohdistetaan yksilöllisen anatomian mukaan suunniteltu hoitoannos siten, että kasvaimen kohdistuva annos on riittävän suuri, mutta ympäröivien rakenteiden säderasitus vähäinen (Jääskeläinen ym. 2013). Kerta-annoksen eli fraktion ja hoidon keston valintaan vaikuttavat kasvaimen tyyppi, koko ja sijainti sekä hoidon tavoite (Minn ym. 2020). Iäkkäille tai huonokuntoisille sädehoito voidaan toteuttaa lyhennettynä (Perry ym. 2017).

Mahdollisia sädehoidon aikaisia haittoja ovat väsymys, kudosturvotuksen aiheuttama päänsärky ja pahoinvointi (Minn ym.2020). Sädehoidon pidempiaikaisina haittoina voi tulla säteilydermatiittia, neurokognitiivisia haittoja ja endokrinopatioita (Kanderi ja Gupta 2021).



### 2.7.2.2 Solunsalpaajat

Ensisijainen solunsalpaaja glioomien hoidossa on temotsolomidi sekä ensilinjan lääkkeenä että uusiutuneissa glioomissa (Minn ym. 2020). Temotsolomidi on suun kautta otettava alkyloiva solunsalpaaja, joka läpäisee veri-aivoesteen (Minn ym. 2020). Suurin hyöty temotsolomidista on potilaille, joilla MGMT-promoottori on metyloitunut (Kanderi ja Gupta 2021). Sen mahdollisia haittoja ovat uupumus, pahoinvointi, valkosolujen väheneminen (leukopenia), verihiutaleiden väheneminen (trombosytopenia) ja maksa-arvojen suureneminen (Minn ym. 2020, Kanderi ja Gupta 2021). Lisäksi se altistaa Pneumocystis jirovecii-pneumonialle ja siksi temotsolomidia saavilla potilailla onkin Pneumocystis-infektioita ennaltaehkäisevä lääkitys (Minn ym. 2020, Kanderi ja Gupta 2021).

Kemosädehoito muodostuu 6 viikon mittaisesta sädehoitojaksosta, jonka ajan potilas saa päivittäisen temotsolomidiannoksen (Minn ym. 2020). Kemosädehoidossa temotsolomidin annos on  $75\text{mg}/\text{m}^2$  (Jääskeläinen ym. 2013). Haittoja kemosädehoidossa on jonkin verran pelkkää sädehoitoa tai pelkkää solunsalpaajahoitoa enemmän, ja mahdollisia haittoja ovat leukopenia, trombosytopenia, sekä maksatoksisuus (Kanderi ja Gupta 2021).

Kemosädehoidon tai sädehoidon jälkeisenä liitännäislääkityksenä temotsolomidia annetaan neljän viikon sykleissä viitenä peräkkäisenä päivänä puolen vuoden ajan (Minn ym.2020), yleensä annoksella  $150\text{--}200\text{ mg}/\text{m}^2$  (Jääskeläinen ym. 2013).

Uusineen glioblastooman solunsalpaajahoitona käytetään temotsolomidia, jos siitä on ollut hyötyä aiemmin ja jos uusiutuminen tapahtuu kohtalaisen pitkän seuranta-ajan jälkeen (Minn ym. 2020). Jos glioblastooma uusii pian, käytetään toisen linjan solunsalpaaja lomustiinia (Minn ym. 2020), joka on nitrosureoihin kuuluva solunsalpaaja (Perry ym. 2005). Lomustiinia voidaan käyttää yksinään tai yhdistää se verisuonikasvutekijää estävään vasta-aineeseen bevasitsumabiin (Taal ym. 2014). Lomustiini annetaan suun kautta 6–8 viikon välein (Minn ym. 2020).

Bevasitsumabilla ei ole vaikutusta elinajanennusteeseen, mutta se lievittää aivokudoksen turvotuksen aiheuttamia oireita kortikosteroideja vähäisemmin haitoin. Sen mahdollisina haittoina ovat verenpaineen nousu ja verenvuotoriski, mutta huolella valikoiduilla potilailla sillä voidaan saavuttaa merkittävä elämänlaadun koheneminen. (Minn ym.2020)

## 2.8 Glioblastooman ennuste

Keskushermoston kasvainten ennusteeseen yleisesti ottaen vaikuttavat kasvaimen anatomia - sijainti ja kasvutapa ympäröiviin kudoksiin- sekä kasvainkudoksen luonne - histologiset ja molekyylipatologiset tekijät sekä kasvunopeus (Jääskeläinen ym. 2013, Laakso ym. 2017). Kasvunopeutta voidaan arvioida MIB-indeksin eli Ki-67-antigeenin histologisen värjäyksen avulla määritetyn proliferaatioindeksin avulla; proliferaatioindeksi kertoo aktiivisessa kasvuvaiheessa olevien solujen osuuden (Jääskeläinen ym. 2013).

Mediaanielinajaksi mainitaan kirjallisuudessa lähteestä riippuen 12 kk- 15kk (Lam ja Chambers 2012, Johnson ja O'Neill 2012, Thakkar ym. 2014, Stupp ym. 2014, Delgado-Lopez ja Gorrales-Garcia 2016). Keskimääräinen elossaololuku 2 vuoden kohdalla on 27 % (Stupp ym. 2014). Nuori ikä sairastuessa ja hyvä yleistila liittyvät parempaan ennusteeseen (Rao ym. 2018). Iän lisäksi neurologisilla ja kognitiivisilla puutosoireilla sekä kasvaimen radiologisella diagnoosilla tiedetään olevan merkitystä ennusteen kannalta (Lacroix ym. 2001)

### 2.8.1 Hoidot ja ennuste

Glioblastooman resektio parantaa ennustetta verrattuna pelkkään biopsiaan tai operatiivisista interventioista pidättäytymiseen (Kanderi ja Gupta 2009, Revilla-Pacheco ym. 2021). Toki leikkauksiin valikoituneilla potilailla lienee usein lähtökohtaisestikin paremmat edellytykset yleistilan, iän ja kasvaimen toteamishetkisen koon suhteen kuin potilailla, joiden kohdalla resektiosta joudutaan pidättäytymään.

Revilla-Pachecon ym. (2021) meta-analyysiin sisältyneissä tutkimuksissa maksimaalisella turvallisella poistolla saavutettiin parempi elinajan ennuste sekä 12kk että 24kk kohdalla. Näin oli siitä huolimatta, että maksimaaliselle turvalliselle poistolle ei ole yksiselitteistä yleistä määritelmää (poistettu tuumorimassa vaihteli ko. aineistossa välillä 86 %-100 % tuumorista) - vaikkakaan korrelaatio paremman ennusteen ja maksimaalisen poiston välillä ei ollut vahva. Kaikista aineiston tutkimuksista ei ollut saatavilla tietoa, oliko operaatioissa hyödynnetty neuronavigaattoria, 5-ALA:a tai muita kasvaimen paikantamista helpottavaa ja siten turvallisen poiston laajuutta parantavaa -menetelmää.

Temotsolomidiherkisteinen sädehoito parantaa ennustetta pelkkään sädehoitoon verrattuna (Stupp ym. 2005). Kemosädehoidolla on pelkkää sädehoitoa parempi kokonaiselinajan

ennuste ja pidempi etenemisestä vapaa aika (Hart ym. 2013). Temotsolomiditehosteista sädehoitoa saaneet potilaat elävät noin 2,5 kuukautta pidempään kuin pelkkää sädehoitoa saaneet (Stupp ym. 2005). Uusineessa gliomassa kemosaädehoidolla ei ole selkeää vastetta kokonaiselinajan ennusteeseen sen sijaan etenemisestä vapaaseen aikaan kyllä (Hart ym 2013). Kemosädehoito yhdistettynä sen jälkeiseen temotsolomidiliitännäishoitoon liittyy parempiin 2 ja 5 vuoden elossaololukuihin (Stupp ym 2005, Stupp ym 2009).

## 2.8.2 Molekyylipatologiset tekijät ja ennuste

MGMT-metylaatio liittyy parempaan ennusteeseen ylipäänsä (Rao ym. 2018), ja se ennustaa parempaa vastetta hoidettaessa glioblastoomaa alkyloivilla solunsalpaajilla (Hegi ym. 2005, Sledzinska ym. 2021). Kokonaiselinajan lisäksi etenemisestä vapaa aika on pidempi potilailla, joilla MGMT-promoottorialue on metyloitu (Limam ym. 2019). Potilailla, joilla MGMT-promoottorialue on metyloitumaton, esiintyy myös enemmän uusineita kasvaimia (Limam ym. 2019). Iäkkäillä potilailla, joiden glioblastoomassa MGMT-promoottori on metyloitumaton, on satunnaistetuissa tutkimuksissa saavutettu parempia tuloksia hoidettaessa glioblastoomaa pelkällä sädehoidolla kuin hoidettaessa sitä pelkällä temotsolomidilla (Malmström ym. 2012, Wick ym. 2012).

Gliomien luokituksessa keskeisistä molekyylipatologisista tekijöistä IDH1-mutaatio on merkityksellinen myös ennusteen kannalta. IDH1- mutatoituneella glioblastoomalla on parempi ennuste kuin IDH1-mutatoitumattomalla (Kanderi ja Gupta 2021, Rao ym. 2019). Kolmas parempaan ennusteeseen liittyvä molekyylimarkkeri on 1p/19q-kodeleetio (Zhao ym. 2013)

CDKN2A/-deleetio liittyy merkittävästi huonompaan kokonaiselinajanennusteeseen ja etenemisestä vapaaseen aikaan (Korshunov ym. 2015, Manuel ym. 2016, Shirahata ym. 2018, Appay ym.2019, Yang ym. 2019, Lu ym. 2020, Ma ym. 2020, Wu ym. 2020, Wang ym. 2021). CDKN2A/B-homotsygootilla deleetiolla on yhteys huonompaan elinajanennusteeseen etenkin IDH-mutatoituneissa gliomissa (Louis ym. 2021). EGFR-amplifikaatioiden on osoitettu liittyvän aggressiivisempaan kasvainlatyyppiin (Bale ym. 2018). +7/-10-kopioluvun muutokset liittyvät huonompaan ennusteeseen (Sledzinska ym. 2021). Niin totaalinen kuin osittainenkin kromosomin 10 deleetio liittyy merkittävästi huonompaan elinajanennusteeseen kuin se, ettei kromosomin 10 poikkeavuuksia ole (Balesaria ym. 1999). EGFR-monistuman ja

+7/-10-kopioluvun muutosten lisäksi TERT-promoottorin mutaatiolla on vaikutusta IDH-mutatoitumattomien diffuusien astrozytoomien ennusteeseen (Louis ym. 2021).

### 2.8.3 Tulevaisuudennäkymiä

Glioblastooman elinajanennuste on siis edelleen melko lohduton kirurgisen hoidon ja onkologisen hoidon kehityksestä huolimatta. Ennusteen parantamiseksi tarvitaankin siksi uudenlaisia hoitomuotoja. Muun muassa glioblastooman molekyylogeneettisen profiilin parempaa tuntemusta voidaan hyödyntää yksilöllistetyn hoidon suunnittelussa ja toteuttamisessa. Mahdollisia tulevaisuuden menetelmiä ovat mm. geeniterapia, onkolyttinen viroterapia ja kasvainta vastaan herätettyyn immuunivasteeseen perustuvat menetelmät (Olsson ym. 2020). Geenihoito lisäsi faasin III tutkimuksessa mediaanielinaikaa myös potilailla, joiden kasvain oli MGMT-metyloitumaton (Westphal ym. 2013). Muiden edellä mainittujen menetelmien tutkimukset eivät ole vielä yhtä pitkällä kuin geeniterapian (Olsson ym. 2020). Solu- ja molekyylibiologisten menetelmien lisäksi voitaisiin hyödyntää boorineutronikaappaussädehoitoa (BNCT) tai matalan intensiteetin sähkökenttiin perustuvaa TTF (tumor treating field)- hoitoa (Olsson ym. 2020)

### 3 Tutkimuksen tarkoitus

Tämän tutkimuksen tarkoituksena on tutkia glioblastoomapotilaiden ennustetta sekä taustatekijöiden, kasvaimen histo- ja molekyylipatologisten ominaisuuksien sekä hoitojen vaikutusta siihen. Glioblastooman ennustetta suomalaisessa aineistossa on tutkittu pääosin melkein 10 vuotta sitten hoidetuista potilaista koostuvan datan perusteella ja siksi tiedot ennusteesta eivät välttämättä vastaa sitä, mikä ennuste uudemmilla hoitokäytännöillä on. Esimerkiksi Tyks-erityisvastuualueen (Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri, Vaasan sairaanhoitopiiri, Satakunnan sairaanhoitopiiri, Ahvenanmaa) glioblastoomapotilaiden ennustetta on tutkittu vuoteen 2013 asti – tuoreemmasta potilasdatasta tehdyn tutkimuksen tarve on siten ilmeinen. Siksi tutkimuksessa onkin hyödynnetty Tyks-erityisvastuualueen vuosina 2014–2017 ensimmäisessä toimenpiteessä (resektio tai biopsia) olleista potilaista koostuva aineisto.

## 4 Materiaalit ja menetelmät

### 4.1 Materiaalit

Tutkimukseen on otettu mukaan aikavälillä 1.1.2014-31.12.2017 Tyksissä (gliooman suhteen) ensimmäisen kerran operoidut potilaat (yhteensä 112 potilasta). Aikarajauksen alarajan perusteena oli, että tätä aiemmin leikatut ovat jo mukana aiemmassa glioblastoomapotilaita koskevassa tutkimuksessa. Yläraja puolestaan asetettiin useampi vuosi tutkimushetkestä taaksepäin, jotta elinajanennusteen määrittäminen kyseisestä aineistosta olisi mahdollista. Yllä mainitulla aikavälillä operoiduista poimittiin ensin ne potilaat, joiden diagnoosina oli jokin ICD-10:n gliooma gradus IV-diagnooseista eli Muualla kuin aivolohkoissa tai aivokammioissa sijaitseva isoaivojen syöpä IV asteen gliooma C71.03, Isoaivojen otsalohkon syöpä IV asteen gliooma C71.13, Isoaivojen ohimolohkon syöpä IV asteen gliooma C71.23, Isoaivojen päälakilohkon syöpä IV asteen gliooma C71.33, Isoaivojen takaraivolohkon syöpä IV asteen gliooma C71.43, pikkuaivojen syöpä IV asteen gliooma C71.63, aivorungon syöpä IV asteen gliooma C71.73, eri alueisiin ulottuva syöpä IV asteen gliooma C71.83 tai sijainniltaan määrittämätön syöpä IV asteen gliooma C71.93. Tätä kautta lopulliseen aineistoon soveltuvia potilaita löytyi yhteensä 52.

Lisäksi aineistosta käytiin läpi kyseisellä aikavälillä leikatuista potilaista: a) epätarkalle diagnoositasolle jääneet potilaat, jotta löydettäisiin ne, joiden lopulliseksi diagnoosiksi oli tarkentunut glioblastooma, b) graduksen II ja III glioomapotilaat, jotta löydettäisiin ne, joilla sairaus oli malignisoitunut glioblastoomaksi sekä c) potilaat, joiden leikkauspäivä ei alun perin ollut tiedossa, jotta löydettäisiin heistä tämän tutkimuksen aineistoon kuuluvat. Näin löytyi vielä 19 potilasta lisää. Tutkimuksen lopullinen aineisto koostuu siten yhteensä 71 potilaasta.

### 4.2 Menetelmät

Aineiston taulukoinnissa, potilaiden taustaan liittyvien muuttujien (sukupuoli, ikä) lukumäärien ja elossaololukujen (prosentteina) laskemisessa hyödynnettiin Microsoft Excel-ohjelmistoa, elinajan keskilukujen ja ennusteen määrittettiin SPSS-ohjelmistoa. Keskiluvuista on tulososiossa ilmoitettu keskiarvo normaalijakaumaa noudattavien muuttujien (ikä diagnosoidaessa) ja mediaani muiden osalta. Muuttujien jakaumatyyppi on määritetty Kolmogorov-Smirnov-testillä (raja-arvona normaalisuudelle  $p \geq 0.05$ ).

Ennusteen osalta ryhmien välinen vertailu kunkin analysoitavan muuttujan suhteen (sukupuoli, ikä diagnosoitaessa, kasvaimen sijainti, proliferaatioaste, p53-mutaatio, IDH1-mutaatio, MGMT-metylaatioaste, leikkaustyyppi, sädehoito, solunsalpaajahoito) suoritettiin Kaplan-Meier-menetelmällä. Muuttujien välisen keskinäisen riippuvuuden arvioinnissa hyödynnettiin khiin neliö-testiä (riippuvana muuttujana ennuste, selittävänä muuttujana edellä suluissa listatut tekijät). Tilastollisen merkitsevyyden rajana pidettiin p-arvoa 0.05.

Monimuuttuja-analyysissä (taustatekijät ryhmänä, hoidot ryhmänä, histo- ja molekyylipatologiset tekijät ryhmänä) hyödynnettiin Cox-regressiota. Monimuuttuja-analyysiin valittiin kustakin edellä luetellusta ryhmästä ne muuttujat, jotka yksimuuttujaisen Cox-regressioanalyysin perusteella olivat tilastollisesti merkitseviä (p-arvo >0.05). Lisäksi mukaan otettiin kirjallisuuden perusteella ennusteen kannalta merkitseviä muuttujia, vaikka niiden vaikutus ennusteeseen olisikin tämän tutkimuksen aineistossa jäänyt tilastollisesti merkitsemättömäksi. Myös monimuuttuja-analyysien osalta tilastollisen merkitsevyyden rajana pidettiin p-arvoa 0.05. Tilastolliset sekä ennusteeseen liittyvät analyysit suoritettiin IBM SPSS Statistics 28.0-ohjelmistoa hyödyntäen.

Sukupuoli oli Excel- ja SPSS-analyyseja varten numerisoitu seuraavasti: mies (1), nainen (2). Sairaanhoidopiirien numerisointi puolestaan oli: Varsinais-Suomen sairaanhoidopiiri (1), Satakunnan sairaanhoidopiiri (2), Ahvenanmaa (3), Vaasan sairaanhoidopiiri (4). Iän ja ennusteen välisen mahdollisen yhteyden selvittämiseksi aineistossa potilaat jaettiin 13 ikäluokkaan (40 tai alle, 41–45, 46–50, 51–55, 56–60, 61–65, 66–70, 71–75, 76–80, 81–85, 86–90, yli 90). Elinajanennusteen keskiluvut määritettiin myös karkeammalla ikäluokkajaolla yli 70-vuotiaat ja enintään 70-vuotiaat, koska 70 vuoden ikä on mm. hoitovalintojen osalta oleellinen ikäraja (Weller ym. 2017). Lisäksi tämä mahdollisti tarkemman vertailun aiempaan suomalaiseen glioblastoomapotilaiden ennusteita koskevaan tutkimukseen. Oireet taas oli luokiteltu ja numerisoitu seuraavasti: sattumalöydös (0), epilepsia (1), motorinen oire (2), kognitiivinen oire (3), päänsärky (4), sensorinen oire (5), muu aistioire (6), kollapsi (7), vuoto (8), puheoire (9), huimaus (10).

Histologiset ja molekyylipatologiset tekijät oli luokiteltu ja numerisoitu seuraavaan tapaan: IDH1-mutatoitumaton (1), IDH1-mutatoitunut (2) ja IDH-mutaatiosta ei tietoa (0), MGMT-metylaatiostatus matala (1), MGMT-metylaatiostatus korkea (2) ja MGMT-metylaatiostatuksesta ei tietoa (0) sekä P53-mutaatio (1) ja p53-mutatoitumaton (0).

Proliferaatioindeksi Ki67 ilmoitettiin patologin lausunnon mukaisina prosentteina. Mikäli patologi oli lausunut proliferaatioindeksin jollekin välille (esim. 20–30 %) valittiin taulukoitavaksi ja analysoitavaksi välin yläraja. Lisäksi SPSS-analyysia varten proliferaatioindeksit jaettiin 5 luokkaan, jotka olivat 1–20 % (1), 21–40 % (2), 41–60 % (3), 61–80 % (4) ja 81–100 % (5).

Hoidot taas luokiteltiin ja numerisoitiin analyyseja varten seuraavasti: Kirurgisen hoidon osalta biopsia (0) ja resektio (1). Sädehoidon osalta taulukoitiin kunkin potilaan saama kokonaisuus Gray-yksikköinä ilmaistuna. Ennusteen osalta muodostettiin myös dikotominen muuttuja; potilas on saanut sädehoitoa (1) tai potilas ei ole saanut sädehoitoa (0). Sytostaattien osalta taulukoitiin potilaan kullakin hoitokaudella saama annos. Mikäli potilas oli saanut osan solunsalpaajista redusoidulla annoksella sytopenioiden tai maksa-arvojen nousun vuoksi, taulukoitavaksi valittiin annos, jota oli käytetty useimmilla hoitokerroilla. Myös solunsalpaajahoidoista muodostettiin dikotominen muuttuja; potilas on saanut solunsalpaajia (1) tai potilas ei ole saanut solunsalpaajia (0).

Hoitojen osalta puolestaan taulukoitiin kunkin toimenpiteen päivämäärä sekä onkologisten hoitojen aloituspäivämäärät. Lisäksi potilaiden kuolinpäivämäärät taulukoitiin, mikäli ne oli kirjattu Tyksissä käytössä olevaan potilasjärjestelmään Uranukseen. Näiden potilaiden elinaika vuorokausina laskettiin ensimmäisen toimenpiteen (diagnoosin varmistuminen biopsiasta) päivämäärästä kuolinpäivään. Lisäksi ennusteen ja elossaololukujen määrittämistä varten muodostettiin dikotomiset muuttujat 3 kuukauden, 6 kuukauden, vuoden, 1,5 vuoden, 2 vuoden, 3 vuoden, 4 vuoden ja 5 vuoden aikapisteisiin (0 exitus, 1 elossa).



## 5 Tulokset

### 5.1 Taustatekijät ja sairastumisikä

Aineiston 71 potilaasta miehiä on 42 (59 % aineiston potilaista) ja naisia 29 (41 % aineiston potilaista) kappaletta (Taulukko 3). Kokonaisseuranta-aika tutkimuksessa oli 5 vuotta diagnoosista. Keskimääräinen seuranta-aika oli  $441 \pm 451$  vuorokautta ( $14,7 \pm 15,0$  kk) määritettynä siitä osasta potilaita, joilla tieto kuolinpäivästä oli kirjattuna Uranukseen. Seurannan loppuessa elossa oli 5,2 % potilaista. Sairastumisikä vaihtelee välillä 32–93 vuotta. Sairastumisiän mediaani on 64,0 vuotta ja keskiarvo 63,5 vuotta. Miespotilaiden sairastumisiän mediaani on 64,0 vuotta ja keskiarvo 62,9 vuotta, naispotilaiden mediaani 65,0 vuotta ja keskiarvo 64,4 vuotta.

*Taulukko 1 Sairastumisikä (v) ja sukupuoli*

Sukupuoli	Keski-ikä diagnosoitaessa (v)	Lukumäärä	SD (v)
mies	62,95	42	10,12
nainen	64,38	29	13,09
kaikki	63,54	71	11,36

Potilaista 43 (61 % aineiston potilaista) on Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirin alueelta, 19 (27 % aineiston potilaista) Satakunnan sairaanhoitopiirin alueelta, 8 (11 % aineiston potilaista) Vaasan sairaanhoitopiirin alueelta ja 1 (1,4 % aineiston potilaista) Ahvenanmaalta. Aineiston potilailla Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirissä mediaanisairastumisikä on 62 vuotta ja keskiarvo 61,6 vuotta, Vaasan sairaanhoitopiirissä mediaanisairastumisikä 71,5 vuotta ja keskiarvo 71,2 vuotta, Satakunnan sairaanhoitopiirissä mediaanisairastumisikä 64 vuotta ja keskiarvo 63,2 vuotta. Ahvenanmaalaisia potilaita aineistossa on vain yksi.

*Taulukko 2 Sairastumisikä (v) ja sairaanhoitopiiri*

Sairanhoitopiiri	Keski-ikä diagnosoitaessa (v)	Lukumäärä	SD (v)
Varsinais-Suomi	61,58	43	11,20
Satakunta	63,16	19	10,25

<b>Ahvenanmaa</b>	93,00	1	
<b>Vaasa</b>	71,25	8	7,15

Suurimmalla osalla aineiston potilaista (67 kpl, 94 % aineiston potilaista) oli primaarinen glioblastooma. Sekundaaristen glioblastoomien sairastumisikä (ensimmäinen glioomadiagnoosi, gradus II tai III) vaihteli välillä 32–65 vuotta, primaaristen 39–93 vuotta. Primaaristen glioblastoomien sairastumisiän mediaani aineistossa on 64 vuotta ja keskiarvo 64,1 vuotta. Sekundaaristen glioblastoomien sairastumisiän mediaani aineistossa on 57 vuotta ja keskiarvo 53,7 vuotta.

## 5.2 Kasvaimen sijainti

Aineiston primaaristen glioblastoomakasvainten anatomiset sijainnit ICD-10-koodiston mukaan on listattu alla taulukossa 3. Yleisimmät sijainnit aineistossa olivat siten otsalohko, ohimolohko ja päälakilohko.

Sekundaaristen glioblastoomien sijainteina olivat otsalohko (1 kpl, 1,4 % aineiston potilaista ja 25 % aineiston malignisoitumalla syntyneistä glioblastoomista), ohimolohko (1 kpl, 1,4 % aineiston potilaista ja 25 % aineiston malignisoitumalla syntyneistä glioblastoomista) ja päälakilohko (2 kpl, 2,8 % aineiston potilaista ja 50 % aineiston malignisoitumalla syntyneistä glioblastoomista).

## 5.3 Ensioireet

Ensioireen motorisia oireisto oli tavallisin (67,6 % potilaista). Ensioireiden jakauma on listattu taulukossa 3. Kollapsia oli joidenkin potilaiden potilaskertomuksissa pohdittu tajuttomuuden syynä, mutta oireita oli kuitenkin pidetty enemmän epileptisinä ja siten kollapsiksi luokiteltavia oireita ei tässä potilasaineistossa ole. Yhden potilaan kasvain löydettiin pään traumaan liittyvien kuvantamistutkimusten yhteydessä, mutta hänellä oli kuitenkin jo traumaa edeltävästi esiintynyt gliooman aiheuttamiksi osoittautuneita oireita.

*Taulukko 3 Aineiston potilaiden sukupuoli, ikä, oireet ja kasvaimen sijainti (lukumäärä ja %)*

Demografinen tieto	N	%
<b>Sukupuoli</b>		
mies	42	59
nainen	29	41

<b>Ikä</b>		
-40	2	2,8
41-50	9	13
51-60	15	21
61-70	25	35
71-80	16	23
81-90	3	4,2
91-	1	1,4
<b>Sijainti</b>		
muualla isoavoissa kuin aivolohkoissa	1	1,4
otsalohko	23	32
ohimolohko	17	24
päälakilohko	10	14
takaraivolohko	6	8,4
pikkuaivot	1	1,4
aivorunko	1	1,4
eri alueisiin ulottuva	8	11
määrittämätön	1	1,4
<b>Oireet</b>		
epileptiset	23	32
motoriset	48	68
kognitiiviset	35	49
päänsärky	19	27
sensoriset	16	23
muut aistioireet	11	15
vuoto	1	1,4
puheoireet	25	35
huimaus	9	13

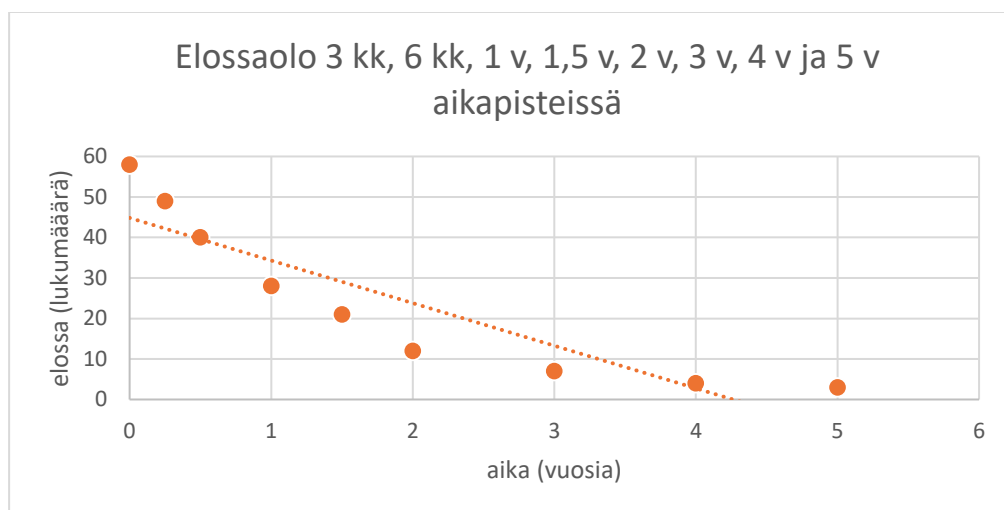
#### 5.4 Ennuste ja elossaololuku eri ajankohtina

Elosaololuvut ja ennuste on laskettu niiden potilaiden osalta, joiden kohdalla tieto mahdollisesta menehtymisestä oli kirjattu TYKS:ssä käytössä olevaan potilasjärjestelmään Uranukseen. Näitä potilaita on aineistossa yhteensä 58.

Elosaololuvut on määritetty 3 kuukauden, 6 kuukauden, 1 vuoden, 1,5 vuoden, 2 vuoden, 3 vuoden, 4 vuoden ja 5 vuoden aikapisteissä ja kuvattu alla taulukossa 4.

Taulukko 4 Elossa olevien määrä ja elossaololuku kussakin aikapisteessä

aikapiste	elossa	elossa (%)
0	58	100
3 kk	49	84,48
6 kk	40	68,97
1 v	28	48,28
1,5 v	21	36,21
2 v	12	20,69
3 v	7	12,07
4 v	4	6,9
5 v	3	5,17

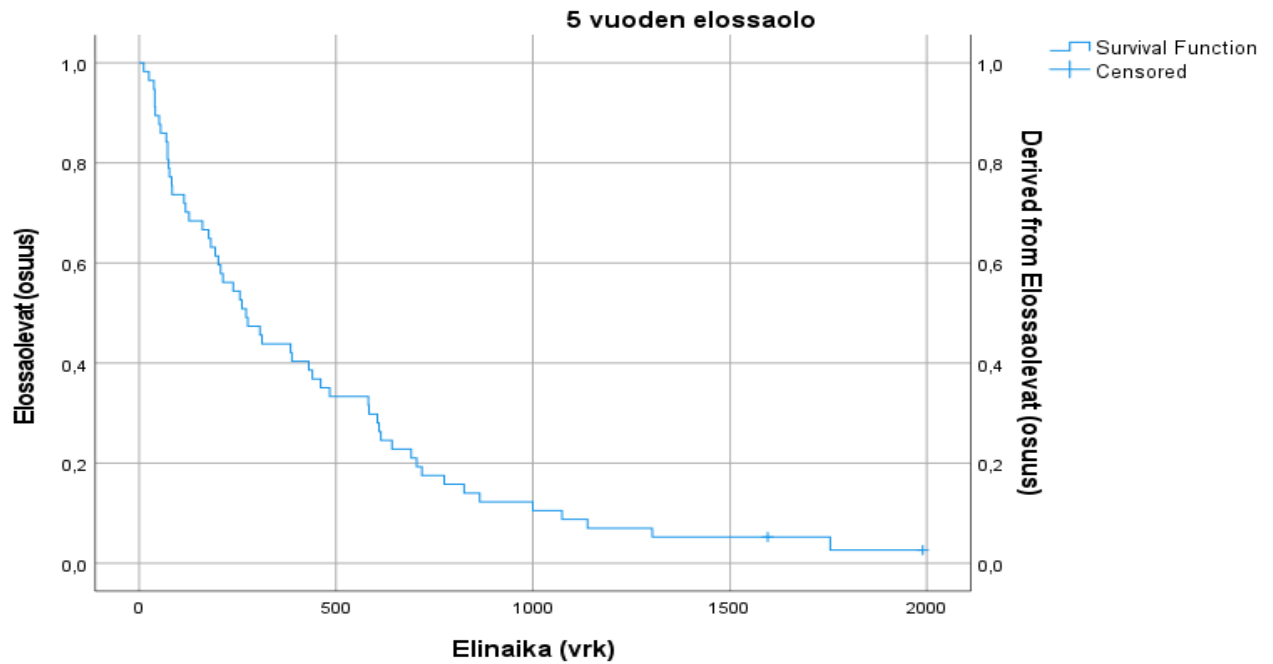


Kuva 1 Elossaoloiden potilaiden lukumäärä (n) kussakin aikapisteessä (3 kk, 6 kk, 1 v, 1,5 v, 2 v, 3 v, 4 v ja 5 v)

Elossaoloajan keskiarvon estimaatti on aineistossa  $14,8 \text{ kk} \pm 2,04 \text{ kk}$  ja mediaanin estimaatti  $9,07 \text{ kk} \pm 1,78 \text{ kk}$ . Taulukossa 5 on esitetty elossaoloajan keskilukujen estimaatit taulukoituna. 75 % potilaista oli elossa 84 vuorokauden, 50 % 272 vuorokauden kuluttua ja 25 % 614 vuorokauden kuluttua ensimmäisestä toimenpiteestä.

Taulukko 5 Elossaolon keskilukujen estimaatit (vrk) aineistossa elinajanennusteesta määritettynä

Elossaoloajan keskiarvon ja mediaanin estimaatti							
Keskiarvo				Mediaani			
Estimaatti	Keskivirhe	95% luottamusväli		Estimaatti	Keskivirhe	95% luottamusväli	
		Alaraja	Yläraja			Alaraja	Yläraja
445,395	61,171	325,499	565,290	272	53,380	167,375	376,625



## 5.5 Taustatekijät ja ennuste

### 5.5.1 Ikä ja ennuste

Sekä elinajan keskiarvo että mediaani aineistossa ovat pääosin sitä huonompia, mitä korkeampi ikäluokka on. Kahdessa alimmassa ikäluokassa (alle 41, 41–45) sekä kaikkein ylimmässä ikäluokassa on vain yksi potilas, ikäluokassa 86–90 ei yhtään potilasta. Elinajanennusteet ikäluokittain on kuvattu alla taulukossa 6. Ikäluokan ja elinajan keskilukujen välinen yhteys on tilastollisesti merkitsevä ( $\chi^2=20,357$ ,  $p < 0.001$ ).

*Taulukko 6 Keskimääräinen elinaika (vrk) ikäluokittain*

Ikäluokka	Keskimääräinen elinaika (vrk)	N	SD (vrk)
- 40	1990,00	1	.
41-45	1139,00	1	.
46-50	943,00	4	676,031
51-55	689,20	5	531,017
56-60	522,12	8	443,162
61-65	311,82	11	295,928
66-70	295,77	13	232,246
71-75	272,14	7	240,634

<b>76-80</b>	331,00	3	335,975
<b>81-85</b>	112,33	3	129,404
<b>90 -</b>	77,00	1	.
<b>Kaikki</b>	440,54	57	451,365

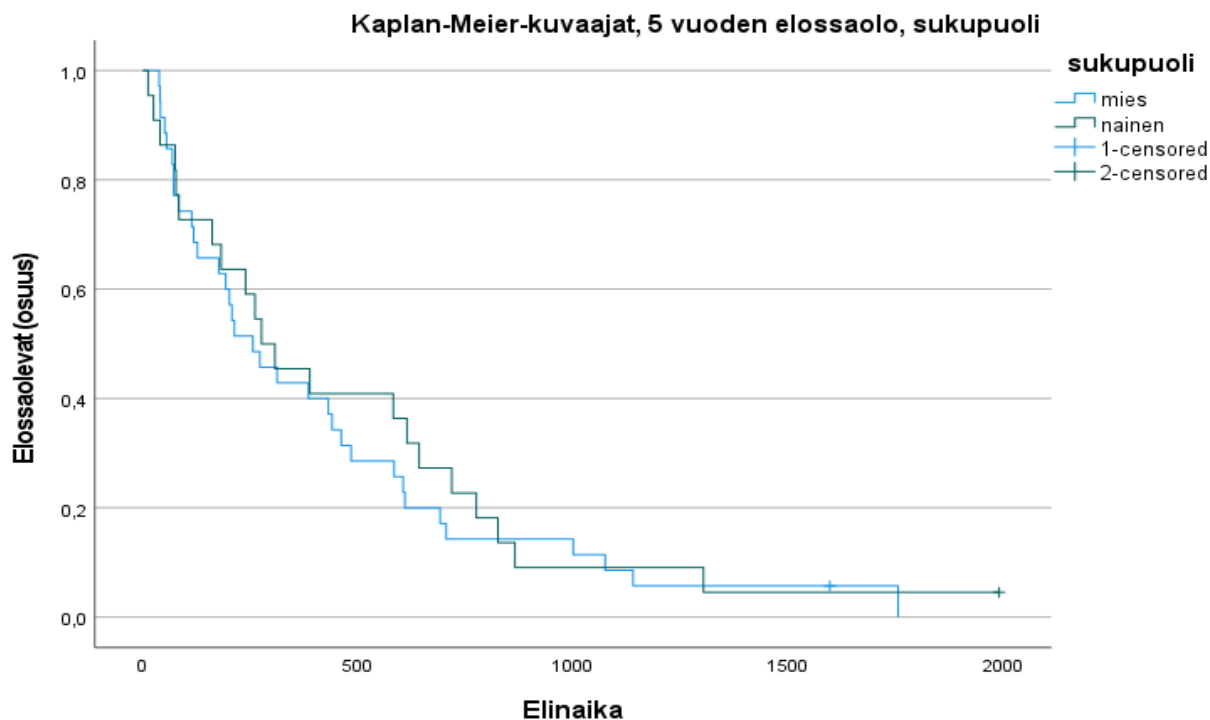
Tarkasteltaessa aineiston potilaita kahteen suurempaan ikäryhmään, yli 70-vuotiaisiin ja enintään 70-vuotiaisiin jaettuna, yli 70-vuotiaiden elinajan mediaani on 137 vrk (4,6 kk) ja keskiarvo 237 (7,9 kk), enintään 70-vuotiaiden elinajan mediaani puolestaan 312 vrk (10,4 kk) ja keskiarvo 507 vrk (16,9 kk).

### 5.5.2 Sukupuoli ja ennuste

Naispotilaiden elossaoloajan keskiarvon estimaatti aineistossa on 475 vuorokautta (15,8 kk) ja miespotilaiden puolestaan on 419 vuorokautta (14 kk) (Liite). Elinajan mediaani aineiston naispotilaille on 291 vuorokautta (9,7 kk, vaihteluväli 1978 vrk) ja miespotilaille 256 vuorokautta (8,5 kk, vaihteluväli 1717 vrk) (Taulukko 7). Sukupuolten välinen ero elinajan keskiluvuissa ei ole tilastollisesti merkitsevä ( $\chi^2=0.288$ ,  $p = 0.591$ ). Mies- ja naispotilaiden elossaoloa kuvaavat Kaplan-Meier-kuvaajat ovatkin melko lähellä toisiaan (Kuva 3).

*Taulukko 7 Elinajan mediaani sukupuolen mukaan*

<b>Sukupuoli ja elinajan mediaani</b>			
sukupuoli	N	Mediaani	Vaihteluväli
mies	35	256	1717
nainen	22	291,5	1978
Kaikki	57	272	1978



Kuva 2 Kaplan-Meier-kuvaajat, 5 vuoden elossaolo (vrk), sukupuoli

### 5.5.3 Kasvaimen sijainti ja ennuste

Keskimääräiset elinajan estimaatit pisimmästä lyhimpään ovat aineiston primaarisilla glioblastoomakasvaimilla seuraavat: C71.33 (päälakilohko) 586 vuorokautta, C71.13 (otsalohko) 516 vuorokautta, C71.23 (ohimolohko) 330 vuorokautta, C71.83 (eri alueisiin ulottuva) 304 vuorokautta, C71.63 (pikkuaivot) 257 vuorokautta, C71.73 (aivorunko) 201,0 vuorokautta, C71.43 (takaraivolohko) 159 vuorokautta, C71.93 (määrittämätön sijainti) 77 vuorokautta (Liite).

Elinajan mediaanit C71.13 (otsalohko) 461 vuorokautta (15,4 kk), C71.33 (päälakilohko) 401 vuorokautta (13,4 kk), C71.83 (eri alueisiin ulottuva) 272 vuorokautta (9,1 kk), C71.63 (pikkuaivot) 257 vuorokautta (8,6 kk), C71.23 (ohimolohko) 223 vuorokautta (7,4 kk), C71.73 (aivorunko) 201 vuorokautta (6,7 kk), C71.43 (takaraivolohko) 177 vuorokautta (5,9 kk), C71.93 (määrittämätön) 77 vuorokautta (2,6 kk) (Taulukko 8). Erot keskiluvuissa eivät ole tilastollisesti merkitseviä ( $\chi^2=0.023$ ,  $p=0.879$ ).

Taulukko 8 Kasvaimen sijainti ja elinajan mediaani (vrk)

<b>Kasvaimen sijainti ja ennuste</b>			
sijainti	N	Mediaani (vrk)	Vaihteluväli (vrk)
C71.13	19	461	1584
C71.23	14	223	1252
C71.33	8	401	1715
C71.43	3	177	251
C71.63	2	257,5	261
C71.73	1	201	0
C71.83	7	272	650
C71.93	1	77	0
sekundaarinen	2	1299,5	1381
Kaikki	57	272	1978

#### 5.5.4 Taustatekijöiden ja ennusteen monimuuttuja-analyysi

Vaikka sukupuoli ja kasvaimen sijainti eivät tässä aineistossa vaikuttaneetkaan ennusteeseen tilastollisesti merkitsevästi, kirjallisuuden perusteella ne kuitenkin vaikuttavat ennusteeseen ja siksi ne otettiin muuttujiksi monimuuttuja-analyysiin. Tarkasteltaessa sukupuolta, ikäluokkaa ja kasvaimen sijaintia kaikki nämä kolme muuttujaa sisältävällä mallilla Cox-regressioanalyysin avulla tulokset vastaavat pitkälti em. muuttujien Kaplan-Meier-menetelmällä saatuja tuloksia. Sukupuolella ja sijainnilla ei ole tilastollisesti merkitsevää yhteyttä elinaikaan (sukupuoli p-arvo=0.108 ja sijainti p-arvo=0.313) (Taulukko 9). Korkeampi ikä sen sijaan liittyy huonompaan ennusteeseen tilastollisesti merkitsevästi (riskisuhde=1.226 ja p-arvo <0.001) myös Cox-regressioanalyysin perusteella.

## 5.6 Molekyylipatologiset tekijät ja ennuste

### 5.6.1 Proliferaatioindeksi Ki-67

Elinajan keskiarvot ja mediaanit aineistossa ovat pääosin sitä lyhyempiä, mitä suurempi kasvaimen proliferaatioaste oli patologin lausumana. Elinajan mediaani Ki-67 proliferaatioasteella 1–20 % on mediaani 461 vuorokautta (15,4 kk) (vaihteluväli 1519 vrk), 21–40 %, mediaani 594 vuorokautta (19,8 kk) (vaihteluväli 1686 vrk), mediaani 258 vuorokautta (8,6 kk) (vaihteluväli 679 vrk) (Taulukko 10).

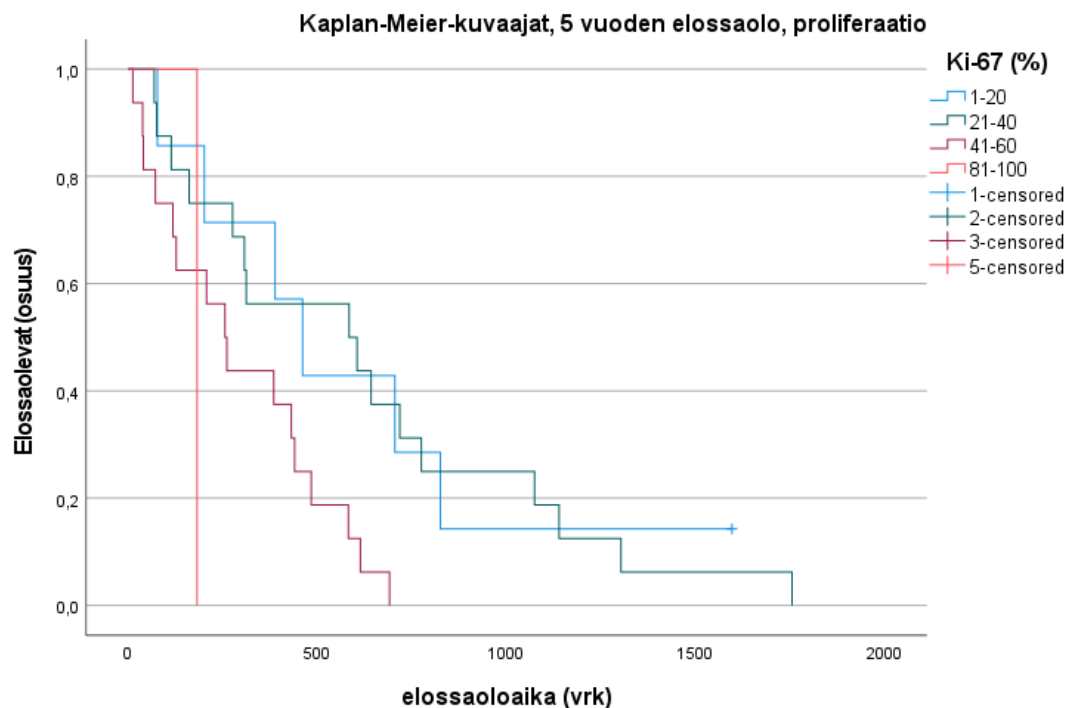


Keskimääräinen estimoitu elinaika proliferaatioasteella 1–20 % on 608 vuorokautta, proliferaatioasteella 21–40 % keskiarvo 619 vuorokautta ja proliferaatioasteella 41–60 % 297 vuorokautta (Liite). Yhdenkään aineiston potilaan kasvaimen proliferaatioaste ei ole välillä 61–80 %, välillä 81–100 % on vain yhden potilaan kasvaimen proliferaatioaste (elinaika 182 vuorokautta).

Ero keskiluvuissa on tilastollisesti merkitsevä ( $\chi^2=6.382$ ,  $p=0.012$ ).

Taulukko 9 Elinajan mediaani (vrk), histo- ja molekyylipatologiset tekijät

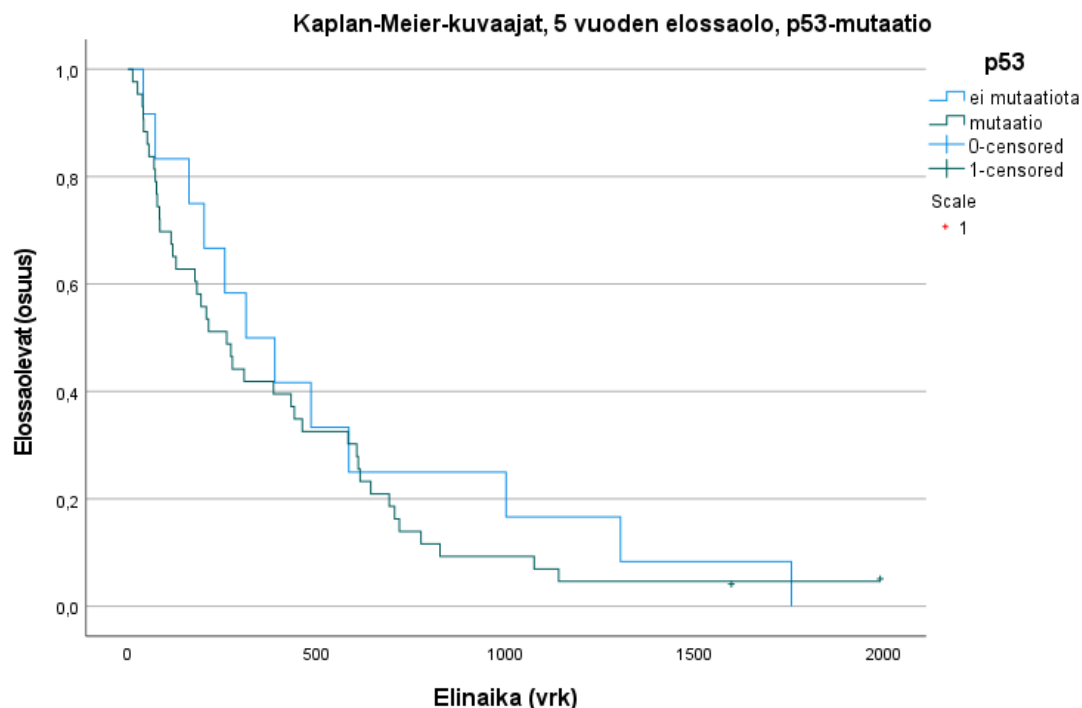
Molekyylipatologiset tekijät ja elinajan mediaani		
Ki-67 (%)	Mediaani (vrk)	Vaihteluväli (vrk)
1-20	461	1519
21-40	594,5	1686
41-60	258,5	679
80-100	182	0
<b>p53</b>		
ei mutaatiota	350	1715
mutaatio	261	1978
<b>IDH1</b>		
ei tietoa	521	688
ei mutaatiota	261	1743
mutaatio	1407,5	1165
<b>MGMT</b>		
ei tietoa	307	1952
matala	239	763
korkea	312	1715



*Kuva 3 Kaplan-meier-kuvaajat, 5 vuoden elossaolo (vrk) proliferaatioasteen mukaan*

### 5.6.2 P53-mutaatio

Elinajan mediaani on 350 vuorokautta (11,7 kk) (vaihteluväli 1715 vrk) niiden aineiston potilaiden osalta, joiden kasvaimessa ei ollut p53-mutaatiota. Mikäli kasvaimessa oli p53-mutaatio, mediaanielinaika on 261 vuorokautta (8,7 kk) (vaihteluväli 1978 vrk) (Taulukko 10). Keskimääräinen estimoitu elinaika p53-mutatoittumattomien kasvainten kohdalla on 546 vuorokautta ja p53-mutatoituneiden osalta 415 vuorokautta (Liite). Erot keskiluvuissa eivät ole tilastollisesti merkitseviä ( $\chi^2=0.431$ ,  $p=0.511$ )

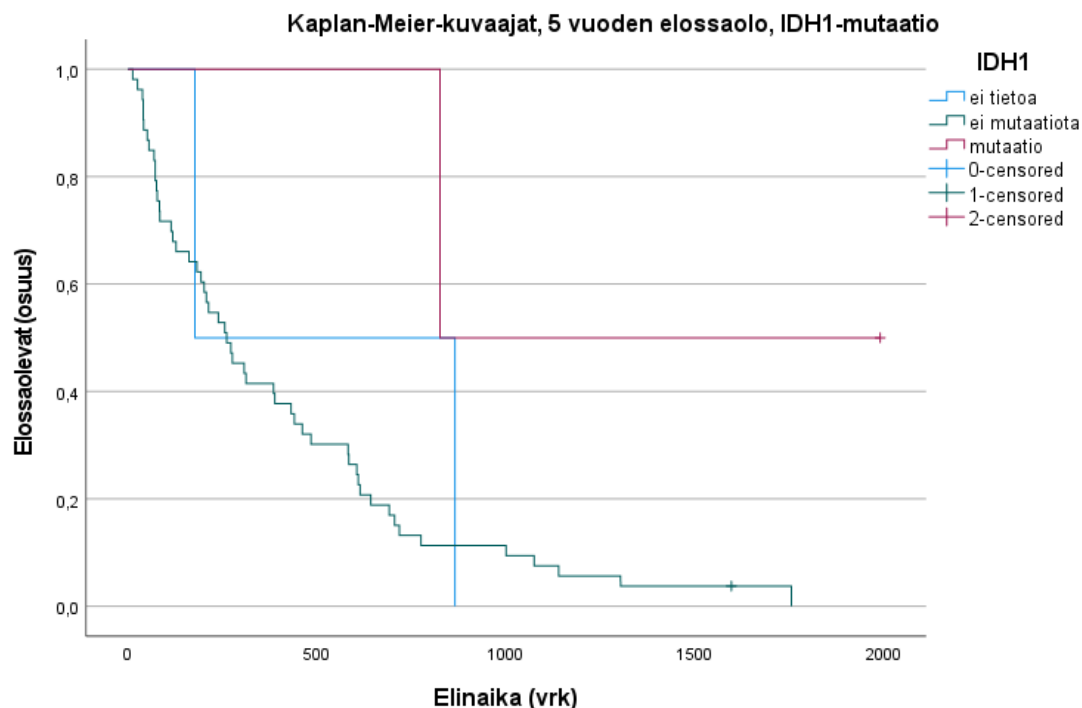


Kuva 4 Kaplan-Meier kuvaajat, 5 vuoden elossaolo (vrk), p53-mutaatio

### 5.6.3 IDH1-mutaatio

Elossaoloajan mediaani IDH1-mutatoitumattomien kasvainten kohdalla aineistossa on 261 vuorokautta (8,7 kk) (vaihteluväli 1743 vrk). IDH1-mutatoituneiden kasvainten osalta elossaoloajan mediaani on 1407,5 vuorokautta (46,9 kk) (vaihteluväli 1165 vrk) (Taulukko 10). Niiden potilaiden kohdalla, joilla IDH-mutaation tilanne ei ollut tiedossa elossaoloajan mediaani on 561 vuorokautta (18,7 kk) (vaihteluväli 688 vrk).

Estimoitu keskimääräinen elinaika IDH1-mutatoitumattomien kasvainten kohdalla on 404 vuorokautta, IDH1-mutatoituneiden 1407 vuorokautta ja 521 vuorokautta, mikäli tietoa IDH1-mutaatiosta ei ole (Liite). Erot keskiluvuissa kaikkia kolmea luokitusta (mutaatio, ei mutaatiota, ei tietoa mutaatiosta) tarkasteltaessa ei ole tilastollisesti merkitsevää ( $\chi^2=1.954$ ,  $p=0.162$ ). Verrattaessa IDH1-mutatoituneita ja IDH1-mutatoitumattomia kasvaimia parina niiden välisen eron voidaan kuitenkin todeta olevan tilastollisesti merkitsevää ( $\chi^2=4,128$ ,  $p=0.042$ ).



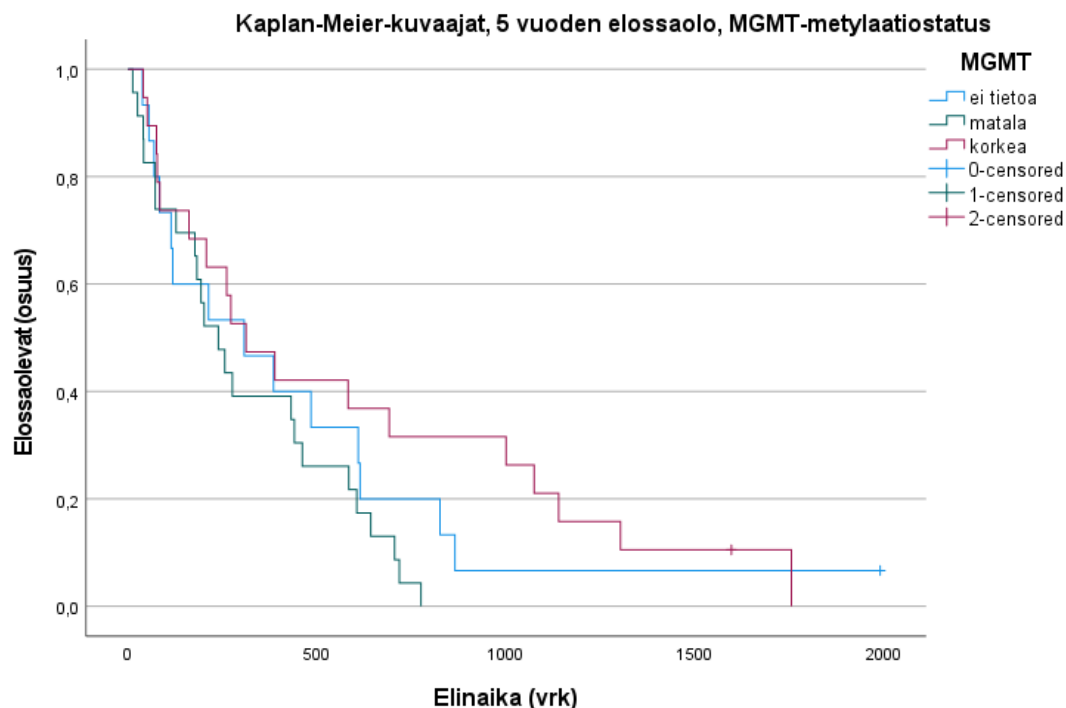
Kuva 5 Kaplan-Meier-kuvaajat, 5 vuoden elossaolo (vrk), IDH1-mutaatio

#### 5.6.4 MGMT-metylaatiostatus

MGMT-metylaatioasteeltaan korkeiden kasvainten osalta aineiston potilaiden elinajan mediaani 312 vuorokautta (10,4 kk) (vaihteluväli 1715 vrk). Matalan MGMT-metylaatioasteiden kasvainten kohdalla aineiston potilaiden elinajan mediaani on 239 vuorokautta (8,0 kk) (vaihteluväli 763 vrk) (Taulukko 10). Potilailla, joiden kasvaimen MGMT-metylaatioaste ei ole tiedossa mediaani on 307 vuorokautta (10,2 kk) (vaihteluväli 1952 vrk).

Keskimääräiset elinajan estimaatit korkean MGMT-metylaatioasteen kasvaimille on 591 vrk, matalan metylaatioasteen 316 vrk ja metylaatioasteeltaan tuntemattomien 451 vrk (Liite). Erot keskiluvuissa eivät ole tilastollisesti merkitseviä ( $\chi^2=0.378$ ,  $p=0.390$ ).

Kaplan-Meier-kuvaajia tarkasteltaessa havaitaan matalan MGMT-metylaatioasteen kuvaajan ja korkean MGMT-metylaatioasteen kuvaajien eron kasvavan ajan funktiona. Verrattaessa korkean MGMT-metylaatioasteen ja matalan MGMT-metylaatioasteen kasvaimia parina havaitaan niiden keskilukujen välisen eron olevan tilastollisesti merkitsevä ( $\chi^2=4,130$ ,  $p=0.042$ ).



Kuva 6 Kaplan-Meier-kuvaajat, 5 vuoden elossaolo, MGMT-metylaatioaste

### 5.6.5 Histo- ja molekyylipatologisten tekijöiden monimuuttuja-analyysi

Monimuuttuja-analyysiin valittiin molekyylipatologisista tekijöistä yksimuuttujaisen Cox-regressioanalyysin perusteella tilastollisesti merkitsevät ( $p < 0.05$ ) proliferaatioaste, IDH1-mutaatio ja MGMT-metylaatio. Tulokset on esitetty taulukossa 12. MGMT-metylaatiolla on tilastollisesti merkitsevä yhteys parempaan ennusteeseen ( $p$ -arvo=0.048, riskisuhde=0.610). Korkealla proliferaatioasteella on yhteys huonompaan ennusteeseen (riskisuhde=1.566), mutta yhteys ei ole tilastollisesti merkitsevä ( $p=0.057$ ). IDH1-mutaatiolla on yhteys parempaan ennusteeseen (riskisuhde=0.399), mutta yhteys ei ole tilastollisesti merkitsevä ( $p=0.419$ ).

Taulukko 10 Monimuuttuja-analyysi, molekyylipatologiset tekijät (proliferaatioaste, IDH1-mutaatio, MGMT-metylaatio)

<b>Monimuuttuja-analyysi, proliferaatio, IDH1-mutaatio ja MGMT-metylaatio</b>					
	Regressio-kerroin B	p-arvo	riskisuhde	95,0% luottamusväli	
				Alaraja	Yläraja
proliferaatio	0,449	0,057	1,566	0,986	2,487
IDH1-mutaatio	-0,918	0,419	0,399	0,043	3,697
MGMT-metylaatio	-0,493	0,048	0,610	0,374	0,995

## 5.7 Hoidot ja ennuste

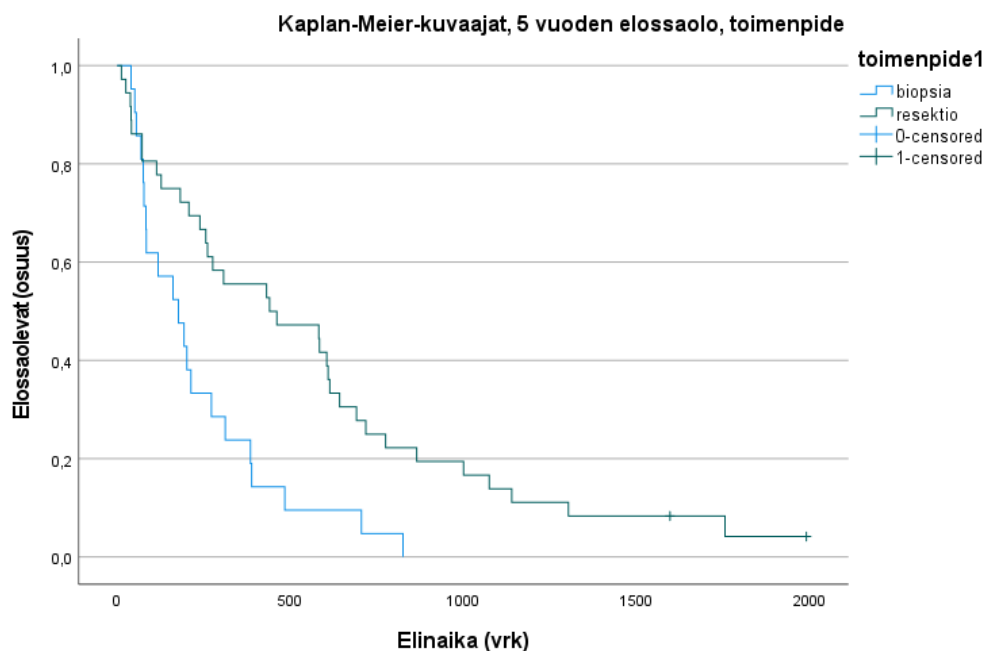
### 5.7.1 Kirurginen hoito

Annetut hoidot on kuvattu taulukossa 13. Elinajan mediaani aineiston biopsiapotilaille (21 kpl) on 177 vuorokautta (5,9 kk) (vaihteluväli 785 vrk). Resektiopotilaille (36 kpl) mediaani 450,5 vuorokautta (15,0 kk) (vaihteluväli 785 vrk). Keskimääräinen elinajan estimaatti biopsiapotilaille on 237 vrk ja resektiopotilaille 567 vrk. Ero keskiluvuissa on tilastollisesti merkitsevä ( $\chi^2=8.924$ ,  $p=0.003$ ).

75 % biopsiapotilaista oli elossa 77 vuorokauden ja resektiopotilaista 127 vuorokauden kuluttua toimenpiteestä. Biopsiapotilaista 50 % oli elossa 177 vuorokauden ja resektiopotilaista 440 vuorokauden kuluttua. 25 % elossaolon ajankohta oli biopsiapotilailla 312 vuorokautta ja resektiopotilailla 718 vuorokautta.

Taulukko 11 Hoidot ja elinajan mediaani (vrk)

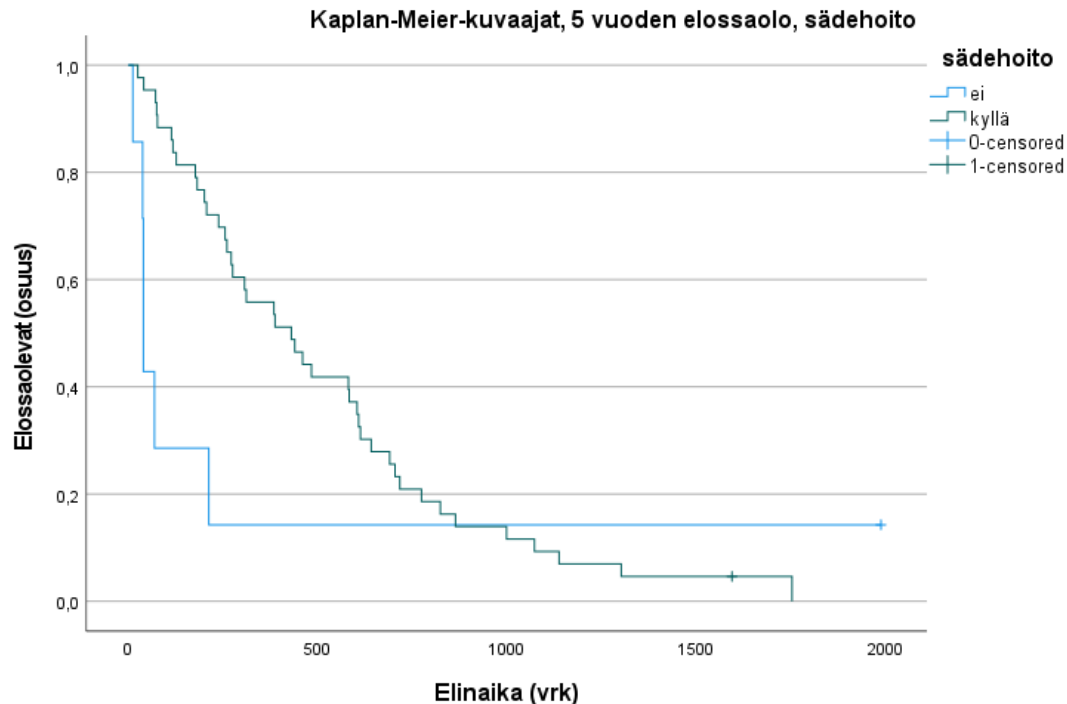
Hoidot ja elinajan mediaani			
toimenpide	N	Mediaani (vrk)	Vaihteluväli (vrk)
biopsia	21	177	785
resektio	36	450,5	1978
<b>sädehoito</b>			
ei	7	40	1978
kyllä	43	431	1730
<b>solunsalpaaja</b>			
ei	14	95,5	706
kyllä	35	484	1965



*Kuva 7 Kaplan-Meier-kuvaajat, 5 vuoden elossaolo (vrk), leikkaustyyppi*

### 5.7.2 Sädehoito

Sädehoitoa saaneiden aineiston potilaiden (43 kpl) elinajan mediaani on 431 vuorokautta (14,4 kk) (vaihteluväli 1730 vrk) (Taulukko 13). Sädehoitoa saamattomien potilaiden (7 kpl) elinajan mediaani puolestaan 40 vuorokautta (1,3 kk) (vaihteluväli 1978 vrk) (Taulukko 13). Keskimääräinen elinajan estimaatti sädehoitoa saaneille on 516 vuorokautta ja sädehoitoa saamattomille 343 vuorokautta. Erot keskiluvuissa eivät ole tilastollisesti merkitseviä ( $\chi^2=1.119$ ,  $p=0.290$ ).

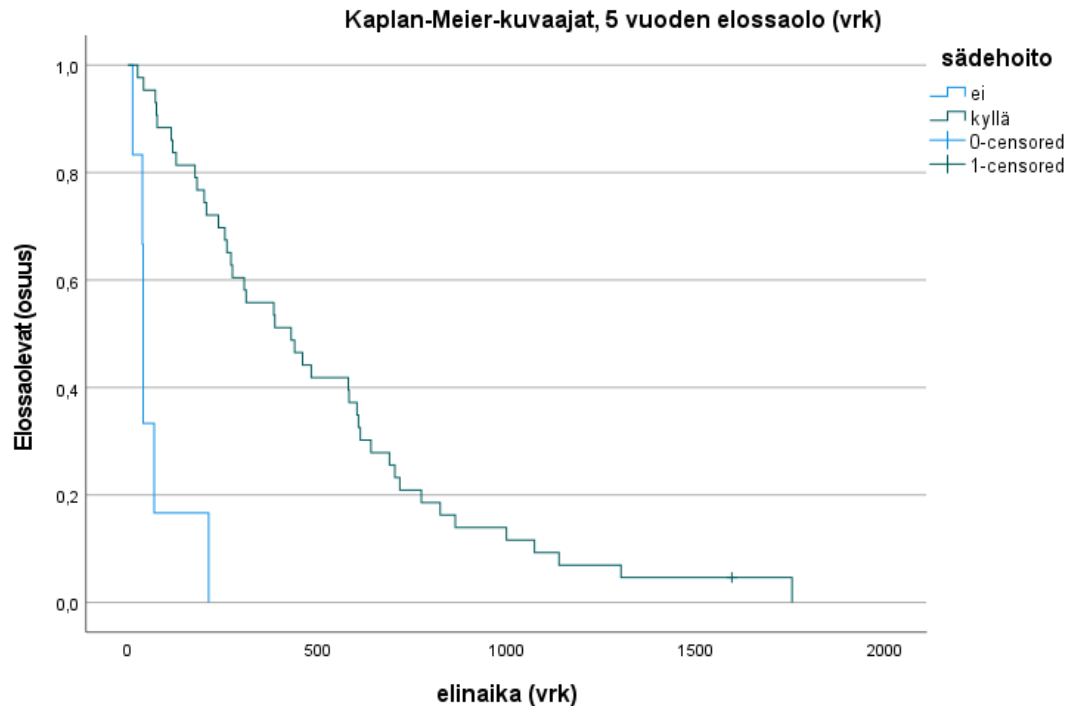


*Kuva 8 Kaplan-Meier-kuvaajat, 5 vuoden elossaolo (vrk), sädehoito*

Kaplan-Meier-kuvaajia tarkasteltaessa voidaan havaita sädehoitoa saaneiden ja sädehoitoa saamattomien kuvaajien leikkaavan noin 1000 vuorokauden kohdalla. Lisäksi sädehoitoa saamattomien Kaplan-Meier-kuvaaja jatkuu seuranta-ajan loppuun samalla tasolla kuin se on n. 200 vrk:n kohdalla. Seitsemän sädehoitoa saamattoman joukossa on siis hyvin huonoennusteisten potilaiden lisäksi erittäin hyväennusteinen potilas. Kuvaajan elossa olevien osuudesta voidaan päätellä, että kyse on yhdestä potilaasta.

Kun tämä potilas jätettiin poikkeuksena (outlier) pois analyysistä, Kaplan-Meier analyysin tulokset muuttuivat oleellisesti. Sädehoidon yhteys parempaan ennusteeseen on tilastollisesti selkeästi merkitsevä ( $\chi^2=31.353$ ,  $p<0.001$ ). Elinajan mediaani on edelleen 40 vuorokautta, mutta keskimääräinen elinajan estimaatti vain 69 vuorokautta. Kaplan-Meier-kuvaajat jättäen analyysistä pois poikkeava potilas on esitetty kuvassa 10.





*Kuva 9 Kaplan-Meier-kuvaajat, 5 vuoden elossaolo (vrk), ilman poikkeusta (outlieria)*

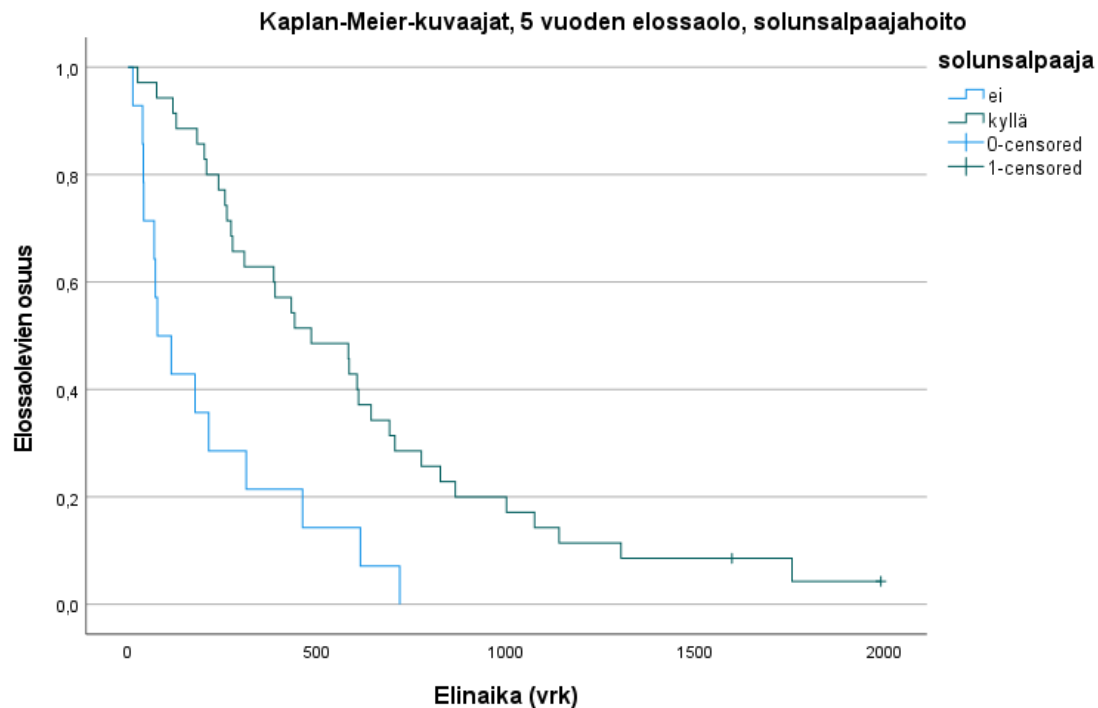
75 % sädehoitoa saaneista potilaista oli elossa 201 vuorokauden, 50 % 431 vuorokauden ja 25 % 705 vuorokauden kuluttua toimenpiteestä. 75 % sädehoitoa saamattomista potilaista oli elossa 38 vuorokauden 50 % 40 vuorokauden ja 25 % 213 vuorokauden kuluttua toimenpiteestä. Kun analyysistä poistettiin poikkeus sädehoitoa saamattomista 25 % oli elossa 69 vuorokauden kuluttua toimenpiteestä.

### 5.7.3 Solunsalpaajat

Solunsalpaajaa saaneiden aineiston potilaiden elinajan mediaani on 484 vuorokautta (16,1 kk) (vaihteluväli 1965 vrk) (Taulukko 13). Solunsalpaajaa saamattomien potilaiden elinajan mediaani 95 vrk (3,2 kk) (vaihteluväli 706 vrk). Solunsalpaajaa saaneiden potilaiden keskimääräinen estimoitu elinaika on 620 vuorokautta, solunsalpaajaa saamattomien puolestaan 211 vuorokautta (Liite). Ero keskiluvuissa on tilastollisesti merkitsevä ( $\chi^2=12,750$ ,  $p < 0.001$ ).

Solunsalpaajaa saaneista potilaista 75 % oli elossa 256 vuorokauden, 50 % 484 vuorokauden ja 25 % 825 vuorokauden kuluttua toimenpiteestä. Solunsalpaajaa saamattomista potilaista 75

% oli elossa 4 vuorokauden, 50 % solunsalpaajaa saamattomista 77 vuorokauden ja 25 % 312 vuorokauden kuluttua toimenpiteestä.



Kuva 10 Kaplan-Meier-kuvaajat, 5 vuoden elossaolo (vrk), solunsalpaajahoido

#### 5.7.4 Leikkaustyyppi, sädehoito, solunsalpaajat ja ennuste

Yksimuuttujaisen Cox-regressioanalyysin perusteella kaikkien hoitojen yhteys elinajan ennusteeseen on tilastollisesti merkitsevää. Siksi ne otettiin kaikki mukaan monimuuttujanalyysiin. Monimuuttujaisen Cox-regressioanalyysin avulla, tulokset ovat pitkälti yhtenevät Kaplan-Meier-analyysin kanssa.

Resektio liittyy biopsiaa parempaan ennusteeseen, mutta ei tilastollisesti merkitsevästi ( $b = -0.496$ , riskisuhde=0.609,  $p$ -arvo=0.181). Sädehoidon saaminen liittyy parempaan ennusteeseen tilastollisesti merkitsevästi ( $b = -1.385$ , riskisuhde=0.250,  $p$ -arvo=0.031), samoin kuin solunsalpaajahoidon saaminen ( $b = -0.820$ , riskisuhde=0.440,  $p$ -arvo=0.037).

Taulukko 12 Monimuuttujanalyysit, leikkaus, sädehoito, solunsalpaajat

	<b>Monimuuttujanalyysi, hoidot</b>			95,0% luottamusväli	
	regressio- kerroin B	p-arvo	riskisuhde	Alaraja	Yläraja
toimenpide	-,496	,181	,609	,294	1,259
sädehoito	-1,385	,031	,250	,071	,884
solunsalpaaja	-,820	,037	,440	,204	,951



## 6 Päätelmät

Tässä tutkimuksessa tutkittiin keskimääräistä sairastumisikää ja elinajanennustetta koko potilasaineistossa yleisesti. Keskimääräinen sairastumisikä oli 63,5 vuotta ja keskimääräinen elinajanennuste 14,7 kk. Lisäksi keskimääräinen sairastumisikä määritettiin erikseen primaarisille ja sekundaarisille glioblastoomille, miehille ja naisille sekä eri sairaanhoitopiiriin potilaille. Primaarisiin glioblastoomiin sairastuttiin vanhempana kuin sekundaarisiin. Miehet sairastuivat hieman nuorempina kuin naiset. Potilasdatasta määritettiin myös ensioireiden ja kasvainten sijainnin jakaumat. Yleisin ensioire oli motorinen oireisto, yleisimmät sijainnit otsalohko, ohimolohko ja päälakilohko.

Elinajan ennusteen osalta selvitettiin sukupuolen, iän, kasvaimen sijainnin, kasvaimen molekyylipatologisten ominaisuuksien (proliferaatioaste, p53-mutaatio, IDH1-mutaatio, MGMT-metylaatio) sekä hoitojen (toimenpide, sädehoito, solunsalpaajat) vaikutusta. Taustatekijöistä iällä, kaikilla hoidoilla, IDH1-mutaatiolla, MGMT-metylaatiolla ja proliferaatioasteella oli yksimuuttuja-analyysissä tilastollisesti merkitsevä vaikutus ennusteeseen. Taustatekijöistä iällä, hoidoista sädehoidolla ja solunsalpaajilla sekä molekyylipatologisista tekijöistä MGMT-metylaatiostatuksella oli myös monimuuttuja-analyysissä tilastollisesti merkitsevä vaikutus ennusteeseen.

### 6.1 Taustatekijät ja sairastumisikä

Miehiä (59 %) oli tutkimuksen potilasaineistossa jonkin verran enemmän kuin naisia (41 %). Sukupuolijakauma on vastaavan kaltainen kuin esim. Rajn ym. 2020 tutkimusaineistossa. Kirjallisuuden perusteella glioblastooman tiedetään olevan miehillä yleisempi kuin naisilla ja se näkyy tässäkin aineistossa. Aineiston glioblastoomapotilaiden sukupuolijakauma (miehiä 1,45 kertaa naisten määrä) on hyvin lähellä kirjallisuudessa mainittua ilmaantuvuuden sukupuolijakaumaa (miehillä 1,4 kertaa yleisempi) (Ostrom ym. 2013). Tulos sukupuolijakauman suhteen vastaa siten kirjallisuuden perusteella tehtyjä oletuksia.

Sairastumisiän keskiarvo 63,5 vuotta ja mediaani 64 vuotta koko aineistossa ovat hieman kirjallisuudessa mainittua korkeampia (Tynninen ym. 2020, Kanderi ja Gupta 2021), mutta kuitenkin lähellä sitä. Miehet aineistossa ovat sairastuneet hieman naisia nuorempina (miesten sairastumisiän keskiarvo 62,9 v ja mediaani 64 v, naisten keskiarvo 64,4 v ja mediaani 65 v). Mahdollisesti naisilla voi olla enemmän glioblastoomilta suojaavia tekijöitä,

miehillä enemmän glioblastoomille altistavia tekijöitä tai molempia ja tämä näkyy naisten vähäisempänä ilmaantuvuutena ja hieman myöhäisempänä sairastumisikäenä.

Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirin mediaanisairastumisikä 62 vuotta ja keskiarvo 61,6 vuotta (Taulukko 2) vastaavat kirjallisuudessa mainittuja (Tynninen ym. 2020). Satakunnan sairaanhoitopiirin ja Vaasan sairaanhoitopiirin potilaiden keskiluvut ovat kirjallisuudessa mainittuja korkeampia (Taulukko 2). Kahden jälkimmäisenä mainitun sairaanhoitopiirin otoskoot ovat kuitenkin pieniä ja syynä lienee tästä johtuva sattuma. Kuten jo tulososiossa todettiin, ahvenanmaalaisia potilaita oli aineistossa vain yksi eikä päätelmien tekeminen nimenomaan ahvenanmaalaisten potilaiden osalta tämän vuoksi ole mielekäästä.

Pienen otoskoon lisäksi satakuntalaisten ja vaasalaisten glioblastoomapotilaiden osalta korkeamman diagnosointi-ikäen osalta voi toki pohtia diagnostiikan nopeutta yliopistosairaanhoitopiirissä verrattuna muihin sairaanhoitopiireihin, joista glioblastoomapotilaat lähetetään hoidon aloitusta varten yliopistosairaalaan, vaikka jatkohoitoon lähettämisen kriteerit varmasti Tyks-erityisvastuualueen sairaaloissa vastaavatkin toisiaan. Lisäksi merkitystä voi olla eri alueiden välisillä eroilla suojaavien ja altistavien tekijöiden välillä.

Suurin osa (94 %) aineiston glioblastoomista on primaarisia, mikä on tuloksena odotettava (Tynninen ym. 2020) – suurin osa glioblastoomista ylipäänsä todetaan primaarisina. Primaaristen glioblastoomien sairastumisiän keskiluvut aineistossa olivat 64,1 vuotta ja mediaani 64 vuotta eli pari vuotta kirjallisuudessa (Tynninen ym. 2020) mainittua korkeampia. Syiden osalta yllä esitetty pohdinta sairastumisiästä glioblastoomien suhteen ylipäänsä pätee myös aineiston primaarisiin glioblastoomiin. Lisäksi ero on vain 2 vuotta ja mahtunee siten keskivirheeseen. Toisaalta kaikkien viiden sairaanhoitopiirin glioblastoomapotilaita sisältävään potilasaineistoon perustuvissa tutkimuksissa mediaanisairastumisikä oli 63,2–63,3 vuotta eli melko lähellä tämän tutkimuksen mediaanisairastumisikää (Korja ym. 2019, Raj ym. 2020).

Sekundaaristen glioblastoomien osalta sairastumisiän mediaani tutkimuksen potilasaineistossa oli 57 vuotta ja keskiarvo 53,7 vuotta, jotka ovat korkeampia kuin gradus II tai III oligodendroglioomien tai gradus II tai III oligoastrozytoomien kirjallisuudessa mainitut keskiarvot (gradus II-III oligodendrogliooma 40–50 v, gradus II astrozytooma 35 v, gradus III

45 v) (Jääskeläinen ym. 2013). Otoskoko aineiston sekundaaristen glioblastoomien osalta on kuitenkin hyvin pieni (4 potilasta) ja siten otoksen tilastollinen voima rajallinen sekä yksittäisellä arvolla tulokseen suuri vaikutus.

## 6.2 Kasvaimen sijainti

Yleisimmät glioblastoomakasvainten sijainnit aineistossa olivat otsalohko (32 %), ohimolohko (24 %) ja päälakilohko (14 %). Myös Larjavaaran ym. 2007 tekemässä kaikkien Suomen viiden yliopistosairaalan potilasdataan perustuvassa tutkimuksessa gliomien yleisimmät sijainnit olivat otsalohko (47 %), ohimolohko (29 %) ja päälakilohko (14 %). Vaikka kyseinen tutkimus käsittelee kaikkien pahanlaatuisuusasteiden gliomia, voinee olettaa glioblastoomien yleisimpien sijaintien jossakin määrin olevan vastaavia kuin glioomilla yleisesti. Lienee myös todennäköistä, ettei glioblastoomien sijainnissa ole tapahtunut ajan myötä suurempi muutoksia – mahdolliset muutokset liittyvät ennemmin tarkentuneeseen diagnostiikkaan ja hoitojen kehittymiseen kuin sairauden luonteeseen. Siten glioblastoomien sijainnit tämän tutkimuksen potilasaineistossa vastaavat hyvin sijainteja laajemmassa suomalaisessa potilasaineistossa.

## 6.3 Oireet

Oireista yleisimpiä aineiston potilailla olivat motoriset oireet (68 %), kognitiiviset oireet (49 %) ja puheoireet (35 %). Yleisimmät oireet aineistossa vastaavat hyvin kasvainten yleisimpiä sijainteja aineistossa. Niin otsa-, ohimo- kuin päälakilohkon kasvaimiin tiedetään liittyvän kognitiivista oireilua (Posti ja Sipilä 2015). Toiminnallisista alueista Wernicken alue sijaitsee ohimolohkossa ja Brocan alue otsalohkossa, motorinen korteksi puolestaan otsalohkossa, joskin motorista oireilua voi aiheutua myös pyramidaaliradan tai pikkuaivojen (esim. ataktiset oireet) toimintaa häiritsevien kasvainten seurauksena.

Epilepsiaa aineiston potilaista esiintyi 32 %:lla (aineiston neljänneksi yleisin oire). Epilepsian tiedetään olevan yleisempi oire vähemmän aggressiivisilla matalamman pahanlaatuisuusasteen glioomilla (Posti ja Sipilä 2015) ja siten ei olekaan yllättävää, että epilepsia ei aineiston potilailla ollut kolmen yleisimmän oireen joukossa.

Glioblastoomapotilailla kognitiiviset oireet ovat yleisempiä kuin matalamman pahanlaatuisuusasteen gliomissa (Posti ja Sipilä 2015) ja niitä aineiston potilaista olikin lähes puolella.

Päänsärkyä potilaista oli hieman yli neljäsosalla (27 %), mikä vastaa kirjallisuudessa mainittua 20–30 %:a (Posti ym. 2015, Rasmussen ym. 2017). Päänsärlyn tiedetään olevan harvoin aivokasvainpotilaiden ainoa oire (Posti ym. 2015, Rasmussen ym. 2017) ja näin oli myös tutkimusaineiston potilailla – ainoastaan yhdellä potilaista päänsärky oli diagnostiikkavaiheen potilaskertomuksessa kirjattu potilaan ainoaksi tämän tutkimuksen luokitukseen sisältyväksi oireeksi.

#### **6.4 Ennuste ja elossaololuku eri ajankohtina**

Raj ym. 2019 ja Korja ym. 2020 ovat tutkineet elinajanennustetta suomalaisissa sairaaloissa vuosina 2000–2013 hoidettujen glioblastoomapotilaiden osalta. Rajn ym. tutkimuksessa suuremman tapausvolyymin todettiin liittyvän parempaan elinajanennusteeseen. Tyks kuului tutkimuksessa pienen tapausvolyymin sairaaloihin johtuen mm. pienemmästä glioblastoomien ilmaantuvuudesta kuin suuren tai keskisuuren tapausvolyymien alueilla. Koko tarkastelujaksolla mediaanielinaika pienen tapausvolyymin sairaaloissa oli 7,8 kk ja 1 vuoden elossaololuku 32 % (keskisuuren tapausvolyymin sairaaloissa 8,9 kk ja 38 %, suuren tapausvolyymin sairaaloissa 9,3 kk ja 39 %).

Elinajanennuste aineistossa parani ajan funktiona ja vuosina 2007–2013 1 vuoden elossaololuku oli 38 % pienen tapausvolyymin, 42 % keskisuuren tapausvolyymin ja 43 % suuren tapausvolyymin sairaaloissa (Raj ym. 2019). Mediaanielinaika kyseisellä ajanjaksolla oli 9,0 kk pienen tapausvolyymin, 10,1 kk keskisuuren ja 9,9 kk suuren tapausvolyymin sairaaloissa. Mediaanielinajat olivat nousseet etenkin enintään 70-vuotiaiden potilaiden osalta (8,6 kk 2000–2006 vrt. 11,2 kk 2007–2013), vaatimattomammin yli 70-vuotiaiden osalta (3,3 kk 2000–2006 vrt. 4,0 kk 2007–2013) (Raj ym. 2019). Korjan ym. tutkimuksessa 2020 puolestaan tutkittiin elinajan ennusteen muutosta ajan funktiona. Myös tässä tutkimuksessa elinajanennusteen todettiin nousseen ja samoin sen todettiin nousseen etenkin enintään 70-vuotiaiden potilaiden osalta (mediaanielinaika 2000–2006 3,6 kk ja 2007–2013 4,5 kk yli 70 v, 2000–2006 9,3 kk ja 2007–2013 11,7 kk enintään 70 v) (Korja ym. 2019). Parantunut ennuste näkyi myös 1, 3 ja 5 vuoden elossaololuissa – ajanjaksolla 2000–2006 nämä olivat 31 %, 5 % ja 2 % (vastaavassa järjestyksessä) ja ajanjaksolla 2007–2013 41 %, 8 % ja 3 % (Korja ym. 2020).

#### 6.4.1 Elinajan mediaani ja keskiarvo

Elinajan keskiarvo tämän tutkimuksen aineistossa oli 445 vuorokautta eli noin 14,8 kuukautta ja mediaani 272 vuorokautta eli n. 9,1 kuukautta. Elinajan keskiarvo potilasaineisossa osuu siten kirjallisuudessa mainittuun 12–15 kuukauden haarukkaan (Kanderi ja Gupta 2021), lähelle ylimpiä kirjallisuudessa mainittuja arvoja. Elinajan mediaani osuu sekin kirjallisuudessa mainittuun 6–12 kuukauden (Kanderi ja Gupta 2021) välille, sen keskivaiheille.

Verrattaessa Rajn tutkimusaineiston elinajan keskilukuja tämän opinnäytetyön potilasaineiston keskilukuihin mediaanelinajan 9,1 kk voidaan todeta olevan parempi kuin pienen tapausvolyymien sairaaloissa koko em. ajanjaksolla. Vuosien 2007–2013 mediaanelinaikaan 9,0 kk verrattuna se ei kuitenkaan ole juurikaan muuttunut. Tämän tutkimuksen ajanjakso 2014–2017 (4 vuotta) on kuitenkin lyhyempi kuin Rajn tutkimuksen 6 vuoden ajanjaksot ja voi olla, että sisällyttämällä aineistoon myös 2018–2019 leikatut potilaat mediaanelinaika olisi pidempi. Tämän tutkimuksen osalta tieto kuolinpäivästä ei myöskään ollut kirjattuna potilastietojärjestelmään kaikkien potilaiden osalta ja tietoja puuttuu todennäköisesti enemmän ajanjakson 2014–2017 loppupuolella leikatuilta potilailta. Siksi ajan funktiona mahdollisesti tapahtunut elinajan ennusteen paraneminen ei välttämättä ole tullut vielä tässä aineistossa esille mediaanelinajan nousuna.

Tarkasteltaessa yli 70-vuotiaiden (4,6 kk) ja enintään 70-vuotiaiden (10,4 kk) mediaanelinaikoja tämän opinnäytetyön potilasaineistossa, molempien voidaan todeta olevan parempia kuin sekä Rajn potilasaineiston mediaanelinajat vuosina 2000–2006 pienen tapausvolyymien sairaaloissa (3,3 kk yli 70 v ja 8,6 kk enintään 70 v) että Korjan ym. aineiston mediaanelinajat vastaavalla aikavälillä (3,6 kk yli 70 v ja 9,3 kk enintään 70 v). Vuosien 2007–2013 mediaanelinaikoihin verrattuna kuitenkin vain yli 70-vuotiaiden potilaiden mediaanelinaika on noussut (Rajn ym. aineistossa 4,0 kk yli 70 v ja 11,2 kk enintään 70 v) Korjan aineistossa 4,5 kk yli 70 v ja 11,7 v). Enintään 70-vuotiaiden potilaiden mediaanelinaika tämän opinnäytetyön aineistossa on jopa hieman matalampi, mutta osuu kuitenkin Rajn ym. tutkimusaineiston vuosien 2007–2013 mediaanelinajan 95 % luottamusvälille 9,9–12,4 kk. Korjan aineistossa taas ei ole huomioitu sairaaloiden tapausvolyymejä, joten Rajn matalan tapausvolyymien sairaaloiden ennusteeseen liittyvät luvut ovat vertailukelpoisempia Tyksissä hoidettujen glioblastoomapotilaiden osalta.



## 6.4.2 Elossaololuku

Elossaololuku aineistossa yhden vuoden kohdalla on 48 %, puolentoista vuoden kohdalla 36 % ja kahden vuoden kohdalla 21 %. ym. 2013). Vuoden elossaololuku 48 % oli selkeästi korkeampi kuin 1 vuoden elossaololuku koko 2000–2013 ajanjaksolla pienen tapausvolyymien sairaaloissa (32 %) tai jopa suuren tapausvolyymien sairaaloissa (39 %) (Raj ym.2019). Se on myös 10 prosenttiyksikköä suurempi kuin em. ajanjakson loppupään 2007–2013 pienen volyymin sairaaloiden 1 vuoden elossaololuku, 7 yksikköä suurempi kuin Korjan ym. kaikkien yliopistosairaaloiden 1 vuoden elossaololuku ja 5 prosenttiyksikköä suurempi kuin suuren volyymin sairaaloiden 1 vuoden elossaololuku. Vuoden elossaoloennusteen voikin siten todeta näiden tulosten perusteella Tyks-erityisvastuualueen glioblastoomapotilailla parantuneen ajan funktiona.

Kirjallisuudessa 2 vuoden elossaololuvuksi mainitaan 27 % (Stupp ym. 2014). Elossaololuku aineistossa 2 vuoden kohdalla oli siten jonkin verran matalampi kuin em. kirjallisuudessa mainittu arvo. Kirjallisuudessa mainittua 2 vuoden elossaololukua jonkin verran pienempää tämän tutkimuksen aineiston 2 vuoden elossaololukua voi selittää esim. pieni otoskoko – vain 58 potilaan osalta tieto kuolinpäivästä oli kirjattuna potilastietojärjestelmä Uranukseen tutkimusdataa kerättäessä. Koska elinajan mediaani on pienempi kuin elinajan keskiarvo, aineiston potilaiden elinajanennusteen kuvaajan voidaan päätellä olevan oikealle vino. Näin on toisaalta kirjallisuudessa mainittujen elinajan mediaanin ja keskiarvon keskimääräisistä arvoista päätelleen yleisemminkin (Kanderi ja Gupta 2021), mutta koska tämän tutkimusaineiston osalta elinajan keskiarvo on kirjallisuudessa mainittujen mediaanien korkeammasta päästä ja mediaani puolestaan keskitasoa, vinous oikealle lienee keskimääräistä suurempaa. Tämä mahdollisesti näkyy välillisesti em. 2 vuoden elossaololuvussa.

Tämän opinnäytetyön potilasaineiston 3 vuoden elossaololuku 12,1 % oli kuitenkin merkitsevästi parempi kuin Korjan ym. aineiston vuosien 2007–2013 3 vuoden elossaololuku 8 %. Tämän tutkimuksen potilasaineiston 5 vuoden elossaololuku 5,2 % oli samoin parempi kuin Korjan ym. aineiston vuosien 2007–2013 5 vuoden elossaololuku 3 % ja lähellä kansainvälisessä kirjallisuudessa mainittua 5,5 %:ia (Ostrom ym. 2016).

### 6.4.3 Yhteenveto elinajan ennusteen muutoksista

Yhteenvetona edellä olevasta voidaan todeta aiempaa suuremman osan potilaista olevan elossa vuoden kohdalla kuin aiemmin, samoin kolmen ja viiden vuoden kohdalla. Mediaanielinaika sen sijaan on vuosiin 2007–2013 verrattuna käytännössä pysynyt samalla tasolla. Pidemmän aikavälin ennusteen mahdollinen mediaanielinajassakin näkyvä paraneminen ei joko aineiston rajoitteiden (potilasaineisto lyhyemmältä aikaväliltä ja ei siten aivan vertailukelpoinen, käytettävissä olevien elinaikojen painottuminen aineiston alkuvuosille) vuoksi tule vielä esiin tai sitten sitä ei ole vuosina 2014–2017 vuosiin 2007–2013 verrattuna merkitsevästi tapahtunut. Kemosädehoito glioblastooman hoidon ns. kultaisena standardina on tullut käyttöön vuonna 2005 (Stupp ym. 2005, Raj ym. 2019) ja voi olla, että tämän ansiota oleva mediaanielinajan paraneminen on tapahtunut jo vuosien 2007–2013 aikana ja sen nostaminen lisää vaatisi uudenlaisia hoitoja nykyisten rinnalle. Iäkkäimpien (yli 70 v) potilaiden mediaanielinaika oli sairaalan tapausvolyyymi huomioiden noussut selkeästi, mahdollisesti hyväkuntoisten iäkkäiden aktiivisemmasta hoidosta johtuen. Koska kolmen ja viiden vuoden elossaololuvut olivat nousseet vuosiin 2007–2013 verrattuna, hyväennusteisimpien glioblastoomapotilaiden voi olettaa elävän aiempaa pidempään toimenpiteen jälkeen.

## 6.5 Ikä ja ennuste

Ikä ja elinaika tämän tutkimuksen potilasaineistossa korreloivat käänteisesti ja erot ikäluokkien välillä olivat selkeästi tilastollisesti merkitseviä ( $p < 0.001$ ). Cox-regressio-menetelmällä suoritettu monimuuttuja-analyysi taustatekijöiden osalta (iälle  $p < 0.001$  ja riskisuhde 1.226) vahvisti edellä mainittua Kaplan-Meier-menetelmällä saatua tulosta eli ikää voi tässä aineistossa melko luotettavasti pitää muista taustatekijöistä riippumatta ennusteeseen vaikuttavana tekijänä. Iän ja elinajan välinen käänteinen korrelaatio oli odotettavissa oleva tulos, sillä korkean iän tiedetään liittyvän huonompaan ennusteeseen (Rao ym. 2018).

## 6.6 Sukupuoli ja ennuste

Mitä tulee sukupuoleen ja elinaikaan aineistossa, miehillä elinajan keskiluvut olivat hieman huonompia kuin naisilla (mediaani miehillä 8,5 kk ja naisilla 9,7 kk). Glioblastoomaan yleisesti ottaen tiedetään liittyvän parempi ennuste naisilla kuin miehillä (Ostrom ym. 2018), joten ei ole yllättävää, että näin oli tässäkin aineistossa. Tässä aineistossa sukupuoli ei

itsenäisenä muuttujana vaikuttanut elinajan ennusteeseen, mahdollisesti pienestä otoskoosta johtuen.

## 6.7 Sijainti ja ennuste

Kasvaimen sijainnilla oli vaikutusta ennusteeseen, ei kuitenkaan tilastollisesti merkitsevällä tavalla. Kirjallisuudessa sijainnin mainitaan vaikuttavan ennusteeseen (Jääskeläinen ym. 2013, Laakso ym. 2017). Fyllingenin ym. 2021 tutkimuksessa tyvitumakkeissa tai aivokurkiaisessa sijaitsevien kasvainten todettiin olevan erityisen huonoennusteisia (elinajan mediaani < 6kk). Huono elinajanennuste liittyi myös vasemman ohimolohkon kasvaimiin, kun taas motorisella tai sensorisella korteksilla sijaitseviin kasvaimiin liittyi muita anatomisia sijainteja parempi elinajanennuste (Fyllingen ym. 2021). Etenkin iäkkäillä potilailla parempi ennuste liittyi myös suurempaan etäisyyteen 3.aivokammioista (Fyllingen ym. 2021).

Siten ei ole yllättävää, että tämän tutkimuksen potilasaineistonkin osalta eri sijaintien kasvaimilla keskimääräiset elinajat poikkeavat toisistaan. Fyllingenin ym. tuloksien kanssa yhtenevästi otsalohkon kasvaimilla (motorinen korteksi otsalohkossa ja otsalohko etäällä 3. aivokammioista) oli tämän tutkimuksen aineistossa pisin elinajan mediaani (17,4 kk) ja toiseksi pisin keskimääräinen elinajan estimaatti (17,2 kk). Aivorungon kasvaimet olivat huonoennusteisia (elinajan mediaani 6.7 kk), mikä myös vastaa Fyllingenin ym. tuloksia (3. aivokammio aivorungossa), vaikka elinajan mediaani olikin hieman korkeampi kuin Fyllingenin ym. tutkimuksessa. Ohimolohkon kasvainten elinajan mediaani tämän opinnäytetyön aineistossa oli 7,4 kk ja koko aineiston mediaanelinaikaa 9,1 kk huonompi vastaten sekin Fyllingenin ym. tuloksia.

Etenkin joidenkin sijaintien osalta kasvainten lukumäärät ovat kuitenkin niin pieniä, että tilastollinen voima on pieni ja yksittäisen arvon vaikutus tilastollisiin keskilukuihin suuri. Tämä selittää osaltaan sitä, että erot keskiluvuissa eivät olleet tilastollisesti merkitseviä.

## 6.8 Molekyylipatologiset tekijät ja ennuste

### 6.8.1 Proliferaatio

Ki-67-antigeenivärjäyksen perusteella määritetty kasvaimen proliferaatioaste vaikutti elinaikaan aineistossa siten, että korkeamman proliferaatioasteen kasvaimilla keskimääräinen elinaika oli lyhyempi, Kaplan-Meier-menetelmällä määritettynä tilastollisesti merkitsevästi

( $p=0.012$ ). Huonompi ennuste korkeamman proliferaatioasteen kasvaimilla on odotettavissa oleva tulos, sillä korkea proliferaatioaste on merkki kasvaimen aggressiivisuudesta ja kasvainsolujen suuremmasta jakautumisaktiivisuudesta. Korkean proliferaatioasteen kasvaimien tiedetään kasvavan matalan proliferaatioasteen kasvaimia nopeammin (Jääskeläinen ym. 2013).

Monimuuttuja-analysissä korkea proliferaatioaste liittyi huonompaan ennusteeseen (riskisuhde 1.566), mutta ei tilastollisesti merkitsevästi. Se ei siis vaikuttanut aineiston potilaiden elinajan ennusteeseen itsenäisesti MGMT-metylaatiosta ja IDH1-mutaatiosta riippumatta. Kasvainsolujen malignisoituminen onkin tyypillisesti useamman molekulaarisen muutoksen sisältävän tapahtumaketjun seurausta (Mäenpää ym. 2014), joten todennäköisesti aggressiivisemmässä kasvaimessa on samanaikaisesti useita huonoon ennusteeseen liittyviä molekyyli-tason muutoksia. Siten ei ole yllättävää, että tämän tutkimusaineiston osalta tutkittujen molekyyli-patologisten tekijöiden välillä on korrelaatiota.

### 6.8.2 p53-mutaatio

Elin aika oli jonkin verran pidempi niillä potilailla, joiden kasvaimessa ei ollut p53-mutaatiota (mediaani 350 vrk) kuin niillä, joiden kasvaimessa p53-mutaatio oli (mediaani 261 vrk). Ero ei ollut kuitenkaan tilastollisesti merkitsevä. p53 on kasvunrajoitegeeni, joka johtaa normaalisti toimiessaan DNA:ltaan vaurioituneen solun ohjelmoituun solukuolemaan (Alberts ym. 2008). Siten on loogista, että sen mutatoituessa kasvainsolut muuttuvat uusien kertyvien mutaatioiden myötä malignimmiksi ja käyttäytyvät aggressiivisemmin. Se, ettei ero keskimääräisessä elinajanennusteessa ollut tilastollisesti merkitsevä voi johtua mm. pienestä otoskoosta. Lisäksi p53-mutaation käynnistää tyypillisemmin sekundaarisen glioblastooman syntyyn johtavan molekulaaristen muutosten ketjun (Mäenpää ym. 2014), ja sekundaarisia glioblastoomia on tämän tutkimusaineiston kasvaimista vain pieni osa.

### 6.8.3 IDH1-mutaatio

Aineiston IDH1-mutatoitumattomien glioblastoomien elinajan mediaani 261 vrk oli selkeästi lyhyempi kuin IDH1-mutatoituneiden mediaani 1407 vrk. Näiden kahden ryhmän välisten elinajan keskilukujen erot olivat yksimuuttuja-analysissä tilastollisesti merkittäviä ( $p=0.042$ ).

IDH1-mutaation tiedetään liittyvän parempaan ennusteeseen (Kanderi ja Gupta 2021, Rao ym. 2019) eikä siten ollut yllättävää, että näin oli tämänkin tutkimuksen aineistossa.

Glioblastoomat ovat pääosin IDH1-mutatoitumattomia ja siten oli odotettavissa myös, että IDH1-mutatoitumattomia kasvaimia on valtaosa (94 %) myös tämän aineiston kasvaimista. Monimuuttuja-analyysin perusteella IDH1-mutaatiolla ei ollut tässä aineistossa itsenäistä, MGMT-metylaatiosta ja proliferaatioasteesta riippumatonta vaikutusta elinajanennusteeseen. Samoin kuin proliferaatioasteen kohdalla, myös IDH1-mutaation osalta tämä selittyy osin malignien piirteiden kertymisestä kasvainsoluihin niiden muuttuessa aiempaa malignimmaksi. Lisäksi IDH1-mutatoituneiden glioblastoomien määrä oli aineistossa varsin vähäinen ja siten tilastollinen voima rajallinen. Onkin mahdollista, että IDH1-mutaation vaikutus näyttää siksi tässä aineistossa vähäisemmältä kuin se olisi suuremmalla otoskoolla.

IDH1-mutaation osalta tuntemattomien kasvainten elinajan mediaani 521 vrk on parempi kuin IDH1-mutatoitumattomiksi tiedettyjen kasvainten 261 vrk, mutta huonompi kuin IDH1-mutatoituneiksi tiedettyjen mediaani 1407 vrk. IDH1-mutaation suhteen tutkimattomien kasvainten joukossa lienee sekä IDH1-mutatoituneita että mutatoitumattomia kasvaimia, mikä selittää mediaanin osumisen IDH1-mutatoituneiden ja IDH1-mutatoitumattomien kasvainten välille.

#### *6.8.3.1 MGMT-metylaatio*

Korkean MGMT-metylaatiostatuksen tiedetään liittyvän parempaan ennusteeseen kuin matalan MGMT-metylaatiostatuksen, mikä johtuu mm. alkyloivien solunsalpaajien paremmasta vasteesta korkean MGMT-metylaatioasteen kasvaimissa (Hegi ym. 2005, Sledzinska ym. 2021). Temotsolomidin vaikutusmekanismina on DNA:n alkylaatiosta seuraava solukuolema (Jansen ym. 2010). MGMT on DNA:n korjausmekanismeihin liittyvä entsyymi (Haapasalo ym. 2014), joka vähentää temotsolomidin vaikutusta. Siksi sen ilmentymisen vaimeneminen geenin promoottorialueen metylaation myötä johtaa parempaan temotosolomidin vasteeseen (Esteller ym. 2000).

Myös tämän tutkimuksen potilasaineistossa korkea MGMT-metylaatioaste liittyi parempaan ennusteeseen: elinajan mediaani oli pidempi korkean (312 vrk) kuin matalan MGMT-metylaatiostatuksen (239 vrk) kohdalla. Ero keskiluvuissa näiden kahden kasvainryhmän välillä yksimuuttuja-analyysissä oli tilastollisesti merkitsevä ( $p=0.042$ ). Monimuuttuja-

analyysin perusteella korkea MGMT-metylaatiostatus myös liittyi parempaan ennusteeseen itsenäisesti proliferaatioasteesta tai IDH1-mutaatiosta riippumatta. Tämän opinnäytetyö tutkimuksen puitteissa jää tutkimatta, kuinka suuresti tämä korreloi temotsolomidihoidon saamisen kanssa; aiempien tutkimusten perusteella (Kanderi ja Gupta 2021) voisi kuitenkin olettaa korrelaation olevan merkittävää.

MGMT-metylaatiostatukseltaan tuntemattomat kasvaimet asettuivat elinajan mediaanin (307 vrk) suhteen matalan MGMT-metylaatiostatuksen ja korkean MGMT-metylaatiostatuksen välille, joskin mediaani oli lähellä korkean metylaatiostatuksen kasvaimia. MGMT-metylaatiostatukseltaan tuntemattomien kasvainten joukossa lienee sekä matalan että korkean MGMT-metylaatiostatuksen kasvaimia ja siten elinajan keskiarvon osuminen näiden kahden ryhmän välille ei ole yllättävää.

## **6.9 Hoidot ja ennuste**

### **6.9.1 Kirurginen hoito**

Resektiopotilaiden elinajan mediaani 450 vrk oli pidempi kuin biopsiapotilaiden mediaani 177 vrk. Parempi ennuste näkyi myös biopsia- ja resektiopotilaiden 75 %, 50 % ja 25 % persentiilejä tarkasteltaessa, jotka olivat resektiopotilailla suurempia kuin biopsiapotilailla. Resektion tiedetään parantavan ennustetta eli siten tulos oli odotettava (Kanderi ja Gupta 2009, Revilla-Pacheco ym. 2021). Toisaalta resektioon myös valikoituu lähtökohtaisesti paremman ennusteen potilaita: mm. huono yleistila tai laajasti aivoihin infiltroinut kasvain voivat johtaa resektiosta pidättäytymiseen ja samat seikat liittyvät myös itsenäisesti huonompaan ennusteeseen.

Monimuuttuja-analyysissä kirurgisella hoidolla oli kyllä yhteys parempaan ennusteeseen (riskisuhde 0.609), mutta ei itsenäisesti potilaan saamasta sädehoidosta ja solunsalpaajahoidosta riippumatta ( $p=0.181$ ). Resektiopotilaat ovat todennäköisesti yleisiltään parempia ja siten säde- ja solunsalpaajahoitoon soveltuvia. Siksi osa resektiopotilaiden biopsiapotilaita paremmasta ennusteesta selittyneekin osin muiden hoitojen vaikutuksella.

### 6.9.2 Sädehoito

Sädehoitoa saaneiden potilaiden elinajan mediaani (431 vrk) oli pidempi kuin sädehoitoa saaneen potilaan joukosta poistettiin yksi poikkeus (outlier), ero elinajan keskiluvuissa oli vahvasti tilastollisesti merkitsevä ( $p < 0.001$ ). Kyseinen potilas sairasti jättisoluglioblastoomaa ja oli muutenkin glioblastoomapotilaaksi poikkeuksellinen (Posti JP, suullinen tiedonanto), minkä seurauksena tulokset vääristyivät sädehoidon osalta. Kyseisen potilaan poistaminen analyysistä oli siten perusteltua.

Sädehoitoa saamattomissa potilaissa on ollut persentiilien perusteella (75 % persentiili 38 vrk, 50 % persentiili 40 vrk ja 25 % persentiili 69 vrk) useita lähtökohtaisesti huonon ennusteen potilaita. Voisikin olettaa, että sädehoidosta on aineiston potilaiden osalta pidättäytytty lähinnä nimenomaan kaikkein huonoennusteisimpien potilaiden kohdalla.

Sädehoidolla oli tilastollisesti merkitsevä yhteys parempaan ennusteeseen myös kaikki hoitomuodot sisältävässä monimuuttuja-analyysissä (riskisuhde=0.250, p-arvo=0.031). Siten sädehoidolla oli tässä aineistossa itsenäinen vaikutus ennusteeseen riippumatta potilaan saamista muista hoidoista. Toki tuloksen tulkinnassa on huomioitava myös se, että sädehoitoa saamattomissa on todennäköisesti ennusteeltaan jo lähtökohtaisesti huonoja potilaita. Vaikka sädehoidon vaikutus aineistossa olikin muista hoidoista riippumaton, se ei liene potilaan yleisilasta riippumaton.

### 6.9.3 Solunsalpaajahoito

Solunsalpaajia saaneiden potilaiden elinajan mediaani (484 vrk) oli pidempi kuin solunsalpaajia saamattomien (95 vrk) ja ero oli tilastollisesti merkitsevä ( $p < 0.001$ ). Ero elinajanennusteessa näkyy hyvin selkeästi myös persentiilejä tarkasteltaessa. Solunsalpaajilla oli myös kaikki hoidot elinajanennustetta selittävinä muuttujina sisältävässä Cox-regressioanalyysissä tilastollisesti merkitsevä yhteys parempaan elinajanennusteeseen ( $p = 0.037$ , riskisuhde=0.440). Solunsalpaajahoidoilla lieneekin siten yhteys parempaan elinajanennusteeseen riippumatta potilaan mahdollisesti saamista muista hoidoista, vaikka varmasti senkin osalta aloitusta harkitaan tarkemmin huonokuntoisten potilaiden kohdalla.

## 7 Yhteenveto

Keskimääräinen sairastumisikä tämän tutkimuksen potilasaineistossa oli 63,5 vuotta. Miehet sairastuivat hieman nuorempina (62,9 v) kuin naiset (64,4 v). 94 %:lla aineiston potilaista oli primaarinen glioblastooma. Yleisimmät kasvainten sijainnit aineistossa olivat otsalohko, ohimolohko ja päälakilohko. Tavallisimpia ensioireita puolestaan olivat motorinen oireisto (68 %), kognitiivinen oireisto (49 %), puheoireet (35 %) ja epilepsia (27 %).

Keskimääräinen elinajan estimaatti oli 14,8 kuukautta. Mediaanielinaika oli 9,1 kuukautta, joka on pidempi kuin mediaanielinaika Tyksissä ja muissa pienen tapausvolyymin sairaaloissa vuosina 2000–2006 (7,8 kk) ja samaa tasoa kuin mediaanielinaika em. sairaaloissa vuosina 2007–2013 (9,0 kk) (Raj ym. 2019). Iäkkäiden potilaiden (yli 70 v) mediaanielinaika 4,6 kk on pidentynyt myös ajanjakson 2007–2013 mediaanielinaikaan (4,0kk) verrattuna (Raj ym. 2019). Yhden vuoden (48 %), kolmen vuoden (12 %) ja viiden vuoden (5,2 %) elossaololuvut olivat selkeästi suurempia kuin vuosina 2007–2013 hoidetuista suomalaisista glioblastoomapotilaista koostuvassa aineistossa (Korja ym. 2020).

Korkea ikä huononsi ennustetta tilastollisesti merkitsevästi ja myös itsenäisesti sukupuolesta tai kasvaimen sijainnista riippumatta. Naisilla oli parempi elinajanennuste (mediaanielinaika 9,7 kk) kuin miehillä (8,5 kk), mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevää. Ennusteessa oli kasvaimen sijainnista riippuvaa vaihtelua, mutta se ei ollut tilastollisesti merkitsevää. Hyväennusteisimpia kasvaimia tässä aineistossa olivat otsalohkon ja päälakilohkon glioblastoomat (mediaanielinaika 15,4 kk otsalohkon glioblastooma, 13,4 kk päälakilohkon glioblastooma).

Histo- ja molekyylipatologisista tekijöistä korkea proliferaatioaste liittyi huonompaan ennusteeseen tilastollisesti merkitsevästi. P53-mutaatio liittyi huonompaan ennusteeseen (mediaanielinaika 8,7 kk mutatoituneet, 11,7 kk mutatoitumattomat). IDH1-mutaatio liittyi parempaan ennusteeseen tilastollisesti merkitsevästi (mediaanielinaika 46,9 kk mutatoituneet, 8,7 kk mutatoitumattomat). Korkea MGMT-promoottorin metylaatioaste liittyi parempaan ennusteeseen tilastollisesti merkitsevästi (mediaanielinaika 10,4 kk korkea metylaatioaste, 8 kk matala metylaatioaste). Edellä mainituista tekijöistä korkea MGMT-metylaatio liittyi itsenäisesti, IDH1-mutaatiosta tai proliferaatioasteesta riippumatta parempaan ennusteeseen.



Resektio toimenpiteenä liittyi tilastollisesti merkitsevästi parempaan elinajanennusteeseen kuin biopsia (mediaanielinaika 15,0 kk resektio, 5,9 kk biopsia). Sädehoito (mediaanielinaika 14,4 kk sädehoidon saaneille, 1,3 kk sädehoitoa saamattomille) ja solunsalpaajahoido (mediaanielinaika 16,1 kk solunsalpaajia saaneille, 3,2 kk solunsalpaajia saamattomille) liittyivät kumpikin parempaan ennusteeseen tilastollisesti merkitsevästi parempaan ennusteeseen. Hoidoista sädehoito ja solunsalpaajat liittyivät parempaan ennusteeseen itsenäisesti, muista hoidoista riippumatta.

Tämän tutkimuksen rajoitteena on useiden muuttujien osalta pieni otoskoko. Siitä huolimatta tulokset vastasivat pitkälti vastaavien tutkimusten tuloksia kirjallisuudessa niin taustatekijöiden ja sairastumisiin, yleisimpien oireiden kuin taustatekijöiden ja ennusteen, kasvaimen ominaisuuksien ja ennusteen sekä hoitojen ja ennusteen osalta, vaikkakaan ei aina tilastollisesti merkitsevästi.

Tutkimusta varten kerätty data mahdollistaa paljon laajempia analyysejä kuin tämän opinnäytetyön laajuisen tutkielman puitteissa on mahdollista. Jatkossa siitä voi analysoida esim. taustatekijöiden tai kasvaimen molekyylipatologisten tekijöiden vaikutusta ennusteeseen tiettyyn hoitoon yhdistettynä, demografisten taustatekijöiden yhteyttä kasvaimen molekyylipatologisiin ominaisuuksiin, demografisten tekijöiden yhteyttä hoidon tehoon tai kasvaimen sijainnin ja oireiden välistä yhteyttä aineistossa. Laajentamalla aineistoa vuoden 2017 jälkeen operoituihin potilaisiin sekä täydentämällä sitä päivittyvien kuolinpäivätietojen osalta sen tilastollista voimaa voidaan kasvattaa ja saada luotettavampia tuloksia nyt tilastollisesti merkityksettömiksi jääneiden tulosten osalta.

## 8 Lähteet:

- Alberts B, Johnson A, Lewis J ym., 2008, Molecular biology of the cell, 5<sup>th</sup> ed.
- Appay, R.; Dehais, C.; Maurage, C.-A ym. CDKN2A homozygous deletion is a strong adverse prognosis factor in diffuse malignant IDH-mutant gliomas. *Neuro-Oncology*, **2019**, *21*, 1519–1528.
- Bale, T.A.; Jordan, J.T.; Rapalino, O.; ym. Financially effective test algorithm to identify an aggressive, EGFR-amplified variant of IDH-wildtype, lower-grade diffuse glioma. *Neuro-Oncology* **2018**, *21*, 596–605
- Balesaria, S.; Brock, C.; Bower, M ym., 1999, Loss of chromosome 10 is an independent prognostic factor in high-grade gliomas. *Br. J. Cancer* **1999**, *81*, 1371–1377
- Brenner AV, Linet MS, Fine HA, Shapiro WR, Selker RG, Black PM, Inksip PD, 2002, History of allergies and autoimmune diseases and risk of brain tumors in adults, *Int J Cancer*, 2002 May 10;99(2):252-9
- Chang E, Radiation therapy for glioblastoma: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2016 Jul-Aug;6(4):217-225
- Delgado-Lopéz PD ja Corrales-García EM, 2016, Survival in glioblastoma: a review on the impact of treatment modalities, *Clin Transl Oncol*, 2016 Nov;18(11):1062-1071
- Fyllingen EH, Bø LE, Reinertsen I, 2021, Survival in glioblastoma in relation to tumor location: a statistical tumor atlas of a population-based cohort, *Acta Neurochirurgica* Volume 163, p 1895-1905
- Esteller M, Garcia-Foncillas J, Andion E ym. 2000, inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents, *N Engl J Med* 2000;343:1350-4
- Haapasalo J, Hyartt A, Salmi M ym. 2014, Gliomien diagnoosi ja ennuste – molekyyli diagnostiikan mahdollisuudet, *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 2014;130:893-901
- Hart MG, Garside R, Rogers G ym., Temozolomide for high grade glioma, *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4
- Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T ym. 2005, MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma, *N Engl J Med* 352:997-1003
- Herrlinger U, Schäfer N, Steinbach JP ym. 2016, Bevacizumab plus irinotecan versus temozolomide in newly diagnosed O6-methylguanine-DNA-methyltransferase nonmethylated glioblastoma: the randomized GLARIUS trial, *J Clin Oncol*, 2016 May 10;34(14):1611-9
- Hodges LC, Smith JL, Garrett A ym. Prevalence of glioblastoma multiforme in subjects with prior therapeutic radiation, *J Neurosci Nurs*, 1992 Apr 24(2):79-83-
- Håvik AB, Brandal P, Honne H ym., 2012, MGMT promoter methylation in gliomas – assessment by pyrosequencing and quantitative methylation-specific PCR, *J Transl Med* 2012;10:3
- Jansen M, Yip S, Louis DN, 2010, Molecular pathology in adult gliomas: diagnostic, prognostic and predictive markers, *Lancet Neurol* 2010, 9:717--26
- Johnson DR ja O'Neill BP, 2012, Glioblastoma survival in the United States before and during temozolomide, *J Neurooncol* 2012; 107:359-64
- Jääskeläinen JE, Kouri M. Paetau A, Kivivuori S ja Mäenpää H, 2013, Keskushermoston kasvaimet, teoksessa *Syöpätaudit*, Duodecim. toim. Joensuu H, Roberts OJ, Kellokumpu-Lehtinen P-L, Jyrkkiö S, Kouri M ja Teppo L Kanderi T ja Gupta V, Glioblastoma Multiforme, 2021, StatPearls

- Korja M, Raj R, Seppä K ym. 2019, Glioblastoma survival is improving despite increasing incidence rates: a nationwide study between 2000 and 2013 in Finland, *Neuro-oncology*, 2019 21(3), 370-379
- Korshunov, A.; Ryzhova, M.; Hovestadt, V ym. Integrated analysis of pediatric glioblastoma reveals a subset of biologically favorable tumors with associated molecular prognostic markers. *Acta Neuropathol.* **2015**, 129, 669–678.
- Kros JM, Gorlia T, Kouwenhoven MC ym., 2007, Panel review of anaplastic oligodendroglioma from European organization for research and treatment of cancer trial 26951: assessment of consensus in diagnosis, influence of 1p/19q loss, and correlations with outcome. *J Neuropathol Exp Neurol* 2007;65:645-54
- Laakso A, Rahi M, Mäenpää H, Tynnenen O, Immonen A ja Jääskeläinen JE, 2017, Kallonsisäiset kasvaimet, teoksessa *Kirurgia*, Duodecim, toim. Leppäniemi A; Kuokkanen H ja Salminen P
- Laakso A, Lehtinen H, Kirveskari E ym., Valveilla olevan potilaan aivokirurgia *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 2018:134:325-32
- Laakso A, Korvenoja A, Lehtiö K ja Rantanen K, 2020, Aivokasvainta sairastava potilas päivystyksessä, *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim*, 2020;136(10):1209-16
- Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR ym. 2001, A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival, *J Neurosurg* 2001;95:190-8
- Lam N ja Chambers CR, 2012, Temozolomide plus radiotherapy for glioblastoma in a Canadian province: efficacy versus effectiveness and the impact of O6-methylguanine-DNA-methyltransferase promoter methylation, *J Oncol Pharm Pract* 18:229-238
- Larjavaara S, Mäntylä R, Salminen T ym., Incidence of gliomas by anatomic location, *J Neuro-Oncol.* 2007 Jul; 9(3): 319–325.
- Lu, V.M.; O'Connor, K.P.; Shah, A.H ym. CDKN2A homozygous deletion in IDH-mutant lower-grade glioma and glioblastoma: A systematic review of the contemporary literature. *J. Neuro-Oncol.* **2020**, 148, 221–229
- Limam S, Missaoui N, Abdessayed N, ym., 2019, Prognostic significance of MGMT methylation and expression of MGMT, P53, EGFR, MDM2 and PTEN in glioblastoma multiforme, *Ann Biol Clin* 2019; 77(3):307-17
- Linkous AG, Yazlovitskaya EM. Angiogenesis in glioblastoma multiforme: navigating the maze. *Anticancer Agents Med Chem.* 2011 Oct;11(8):712-8.
- Louis DN, Perry A, Wesseling P, ym., 2021, The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary, *Neuro-Oncology* 23(8), 1231-1251, 2021
- Louis DN, Perry A, Reifenberger G, ym., The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary, *Acta Neuropathol* (2016) 131:803-820
- Ma, S.; Rudra, S.; Campian, J.L.; ym Prognostic impact of CDKN2A/B deletion, TERT mutation, and EGFR amplification on histological and molecular IDH-wildtype glioblastoma. *Neuro-Oncol. Adv.* **2020**, 2, vdaa126
- Malmström A, Grønberg BH, Marosi C yml. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 916–926.
- Manuel, J.M.; Ghosh, D.; Narasinga Rao, K.V.L.; ym. Role of Concurrent Methylation Pattern of MGMT, TP53 and CDKN2A Genes in the Prognosis of High Grade Glioma. *J. Carcinog. Mutagen.* **2016**, 7, 1.

- Minn H, Lahtela S-L, Palovaara S, Suilamo S, Gardberg M, Karhu J ja Posti JP, 2020, Aivokasvainten hoito ja moniammatillinen neuro-onkologiaryhmä, *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 2020;136(10):1217-25
- Mäenpää H, Kallio M, Jääskeläinen JE, Kouri M ja Tynnininen O, Keskushermoston kasvaimet, 2014, teoksessa *Neurologia*, Duodecim toim. Soinila S ja Kaste M
- Nandakumar P, Mansouri A ja Das S, 2017, The Role of ATRX in Glioma Biology, *Frontiers in Oncology* September 2017, Volume 236
- Ohgaki H, Dessen P, Jourde B ym., 2004, Genetic pathways to glioblastoma: a population based study, *Cancer Res*, 2004 Oct 01;64(19):6892
- Olsson V, Niittykoski M, Stedt H, Virsunen H, Ylä-Herttua S., 2020, Pahanlaatuisen gliooman hoidon tulevaisuuden näkymiä, *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 2020;136(10):1242-8
- Ostrom QT, Gittleman H, Farah P ym. CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006-2010 *Neuro-oncol* 2013 Nov;15 suppl 2:ii1-56
- Ostrom QT, Rubin JB, Lathia JD, Berens ME, Barnholtz-Sloan JS. Females have the survival advantage in glioblastoma. *Neuro Oncol* (2018) 20(4):576–7
- Posti JP ja Sipilä JOT, Aivokasvainten ensioireet aikuisilla, 2015, *Suomen Lääkärilehti* 38/2015 2401-2404
- Posti JP, Bori M, Kauko T ym., 2015, Presenting symptoms of glioma in adult patients, *Acta Neurol Scand* 2015;131:88-93
- Raj R, Seppä K, Luostarinen T ym., 2020, Disparities in glioblastoma survival by case volume: a nationwide observational study, *J Neuro Oncol* 2020n147:361-370
- Rao AM, Quddusi A, Shamim MS. 2018 The significance of MGMT methylation in Glioblastoma Multiforme prognosis. *J Pak Med Assoc.* 2018 Jul;68(7):1137-1139
- Rasmussen BK, Hansen S, Laursen RJ ym. 2017, Epidemiology of glioma: clinical characteristics, symptoms, and predictors of glioma patient grade I-IV in the Danish neuro-oncology registry, *J Neuro Oncol* 2017;48:89-93
- Revilla-Pacheco F, Rodriguez-Salgado P, Barrera-Ramirez M ym., 2021, Extent of resection and survival in patients with glioblastoma multiforme: systematic review and meta-analysis, *Medicine* 2021;100:25(e26432)
- Ruda R, Bello L, Duffau H ym. 2012, Seizures in low-grade gliomas: natural history, pathogenesis, and outcome after treatments, *Neuro Oncol* 2012;14 suppl 4:iv55-64
- Sahm F, Reuss D, Koelsche C ym., 2014, Farewell to astrocytoma: in situ molecular genetics favor classification as either oligodendroglioma or astrocytoma, *Acta Neuropathol* 2018;136:153-66
- Shirahata M., Ono T., Stichel D ym., 2018, Novel, improved grading system(s) for IDH-mutant astrocytic gliomas. *Acta Neuropathol.* **2018**, 136, 153–166.
- Sledzinska P, Bebyn MG, Furtak J, Kowalewski J ja Lewandowska JS, 2021, Prognostic and Predictive Biomarkers in Gliomas, *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22, 10373
- Stoyanov GS, Dzhankov D, Ghenev P ym. Cell biology of glioblastoma multiforme: from basic science to diagnosis and treatment. *Med Oncol.* 2018 Jan 31;35(3):27.
- Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T ym. 2006, Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma; a randomised controlled multicentre phase III trial, *Lancet Oncol* 2006; 392-401

- Stupp R, Mason WP, van den Bent MH ym., 2005, Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma, *N Engl J Med* 2005 Mar 10;352(10):987-96
- Stupp R, Hegi ME, Mason WP ym., 2009, Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma on a randomised phase III study: 5 year analysis of the EORTC-NCIC trial, *Lancet Oncol* 2009 May 10(5):459-66
- Stupp R, Brada M, van den Bent MJ, ym. 2014, High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology* 25 (Supplement 3): iii93–iii101, 2014
- Syöpörekisteri syöpörekisteri.fi/tilastot, Viitattu 12.6.2022
- Taphoorn MJ ja Klein M, 2004, Cognitive deficits in adult patients with brain tumors, *Lancet Neurol*, 2004;3:159-68
- Thakkar JP, Dolecek TA, Horbinski C ym. 2014, Epidemiologic and molecular prognostic review of glioblastoma, *Cancer Epidemiol Biomarker Prev* 2014 Oct;32(19):1985-96
- Tynninen O, Haapasalo H, Kytölä S ja Paetau A, Pahanlaatuisuusaste ei yksin riitä – molekyyliutkimukset tarkentavat gliomien diagnostiikkaa, *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim*, 2020;136(10):1202-8
- Urbanska K, Sokolowska J, Schmidt M ym. 2014, Glioblastoma multiforme – an overview, *Contemp Oncol* 2014;18(5):307-12
- Wang, H.; Wang, X.; Xu, L. ym. 2021 Analysis of the EGFR Amplification and CDKN2A Deletion Regulated Transcriptomic Signatures Reveals the Prognostic Significance of SPATS2L in Patients with Glioma. *Front. Oncol.* **2021**, *11*, 713.
- Weller M, van den Bent M, Tonn JC ym., European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas, *Lancet Oncol* 2017; 18: e315–29
- Westphal M, Ylä-Herttua S; Martin J ym. 2013, denovirus-mediated gene therapy with simitogene cerdenovec followed by intravenous ganciclovir for patients with operable high-grade glioma (ASPECT): a randomised, open-label, phase 3 trial, *Lancet Oncol*, 2013 Aug;14(9):823-33
- Wick W, Platten M, Meisner C et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 707–715.
- Wrensch M, Jenkins RB, Chang JS ym. 2009, Variants in CDKN2B and RTEL1 regions are associated with high-grade glioma susceptibility, *Nat Genet* 2009 Aug;41(8):905-8
- Wu, F.; Li, G.; Liu, H ym. Molecular subtyping reveals immune alterations in IDH wild-type lower-grade diffuse glioma. *J. Pathol.* **2020**, *251*, 272–283.
- Zarnett OJ, Sahgal A, Gosio J, Perry J, Berger MS, Chang S, Das S. Treatment of elderly patients with glioblastoma: a systematic evidence-based analysis. *JAMA Neurol.* 2015 May;72(5):589-96.
- Zhao, J.; Ma, W.; Zhao, H. Loss of heterozygosity 1p/19q and survival in glioma: A meta-analysis. *Neuro-Oncology* **2013**, *16*,103–112

Liite: Keskimääräisen elinajan ja mediaanin estimaatit, tilastollisen merkitsevyyden testit, hoitojen osalta persentiilit

Ikä ja ennuste:

### Kokonaisvertailu

	Khiin neliö	df	p-arvo
Log Rank (Mantel-Cox)	20,357	1	<,001

Sukupuoli ja ennuste:

Elinajan keskilukujen estimaatti, sukupuoli								
sukupuoli	Keskiarvo <sup>a</sup>				Mediaani			
	Estimaatti	Std. Error	95% luottamusväli		Estimaatti	Std. Error	95% luottamusväli	
			Alaraja	Yläraja			Alaraja	Yläraja
mies	423,686	75,982	274,76	572,611	256	65,642	127,342	384,658
nainen	474,591	100,637	277,343	671,839	276	87,359	104,776	447,224
Overall	445,395	61,171	325,499	565,29	272	53,38	167,375	376,625

a. Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.

### Kokonaisvertailu

	Khiin neliö	df	p-arvo
Log Rank (Mantel-Cox)	,288	1	,591

Sijainti ja ennuste:

### Elinajan keskiarvot ja mediaanit, kasvaimen sijainti

sijainti	Keskiarvo				Mediaani			
	Estimaatti	Keskivirhe	95 % luottamusväli		Estimaatti	Keskivirhe	95 % luottamusväli	
			Alaraja	Yläraja			Alaraja	Yläraja
C71.13	515,684	96,935	325,691	705,678	461,000	200,957	67,124	854,876
C71.23	330,429	89,392	155,220	505,637	207,000	53,319	102,496	311,504
C71.33	586,500	218,829	157,595	1015,405	161,000	395,273	,000	935,734
C71.43	159,333	72,994	16,265	302,401	177,000	124,107	,000	420,251
C71.63	257,500	130,500	1,720	513,280	127,000	.	.	.
C71.73	201,000	,000	201,000	201,000	201,000	.	.	.
C71.83	303,571	86,323	134,378	472,765	272,000	77,249	120,592	423,408
C71.93	77,000	,000	77,000	77,000	77,000	.	.	.
malignisoitunut	1299,500	488,257	342,516	2256,484	609,000	.	.	.
Kaikki	445,395	61,171	325,499	565,290	272,000	53,380	167,375	376,625

### Kokonaisvertailu

	Khiin neliö	df	p-arvo
Log Rank (Mantel-Cox)	,023	1	,879

Proliferaatioaste:

### Elinajan keskilukujen estimaatit, proliferaatio

Ki-67 (%)	Keskiarvo <sup>a</sup>				Mediaani			
	Estimaatti	Std. Error	95% luottamusväli		Estimaatti	Std. Error	95% luottamusväli	
			Alaraja	Yläraja			Alaraja	Yläraja
1-20	607,571	177,871	258,945	956,198	461,000	95,579	273,664	648,336
21-40	619,313	123,226	377,789	860,836	584,000	293,000	9,720	1158,280
41-60	297,375	56,090	187,438	407,312	256,000	54,000	150,160	361,840
81-100	182,000	,000	182,000	182,000	182,000	.	.	.
Overall	481,525	68,787	346,702	616,348	385,000	98,031	192,860	577,140

a. Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.

### Kokonaisvertailu

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	6,382	1	,012

The vector of trend weights is -3, -1, 1, 3. This is the default.

p53:

Elinajan keskilukujen estimaatit, p53								
p53	Keskiarvo <sup>a</sup>				Mediaani			
	Estimate	Std. Error	95% luottamusväli		Estimate	Std. Error	95% luottamusväli	
			Alaraja	Yläraja			Alaraja	Yläraja
neg	546,333	154,673	243,175	849,492	312	114,315	87,942	536,058
pos	415	69,509	278,761	551,239	261	54,412	154,352	367,648
Overall	441,518	62,821	318,39	564,647	272	55,612	163	381

a. Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.

### Kokonaisvertailu

	Khiin neliö	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,431	1	,511

The vector of trend weights is -1, 1. This is the default.

IDH1:

Elinajan keskilukujen estimaatit, IDH1-mutaatio								
IDH1	Keskiarvo <sup>a</sup>				Mediaani			
	Estimaatti	Std. Error	95% luottamusväli		Estimaatti	Std. Error	95% luottamusväli	
			Alaraja	Yläraja			Alaraja	Yläraja
ei tietoa	521	344	0	1195,24	177	.	.	.
ei mutaatioita	404,019	56,942	292,413	515,625	261	51,992	159,097	362,903
mutaatio	1407,5	411,89	600,196	2214,804	825	.	.	.
Overall	445,395	61,171	325,499	565,29	272	53,38	167,375	376,625

a. Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.

### Kokonaisvertailu

	Khiin neliö	df	p-arvo
Log Rank (Mantel-Cox)	1,954	1	,162

The vector of trend weights is -1, 0, 1. This is the default.

### Vertailu pareittain

	IDH1	ei tietoa		ei mutaatiota		mutaatio	
		khiin neliö	p-arvo.	khiin neliö	p-arvo	khiin neliö	p-arvo
Log Rank (Mantel-Cox)	ei tietoa			0,143	0,705	0,615	0,433
	ei mutaatioita	0,143	0,705			4,128	0,042
	mutaatio	0,615	0,433	4,128	0,042		

MGMT:

Elinajan keskilukujen estimaatit, MGMT-metylaatio								
MGMT-metylaatio	Keskiarvo <sup>a</sup>				Mediaani			
	Estimaatti	Std. Error	95% luottamusväli		Estimaatti	Std. Error	95% luottamusväli	
			Alaraja	Yläraja			Alaraja	Yläraja
ei tietoa	451,267	127,32	201,719	700,814	307	171,964	0	644,05
matala	316,261	52,512	213,337	419,184	239	50,309	140,395	337,605
korkea	590,895	132,353	331,482	850,307	312	92,135	131,414	492,586
Overall	445,395	61,171	325,499	565,29	272	53,38	167,375	376,625

a. Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.

### Kokonaisvertailu

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,738	1	,390

The vector of trend weights is -1, 0, 1. This is the default.



Vertailu pareittain							
	MGMT	ei tietoa		matala		korkea	
		Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	ei tietoa			1,353	0,245	0,426	0,514
	matala	1,353	0,245			4,13	0,042
	korkea	0,426	0,514	4,13	0,042		

Operatiivinen hoito:

Elinajan keskilukujen estimaatit, toimenpide								
toimenpide	Keskiarvo <sup>a</sup>				Mediaani			
	Estimaatti	Std. Error	95% luottamusväli		Estimatati	Std. Error	95% luottamusväli	
			Alaraja	Yläraja			Alaraja	Yläraja
biopsia	236,571	47,268	143,926	329,217	177	57,217	64,854	289,146
resektio	567,208	86,821	397,039	737,378	440	206,25	35,75	844,25
Overall	445,395	61,171	325,499	565,29	272	53,38	167,375	376,625

Persenttiit						
toimenpide	25,00 %		50,00 %		75,00 %	
	Estimaatti	Std. Error	Estimaatti	Std. Error	Estimaatti	Std. Error
biopsia	312	111,903	177	57,217	77	9,661
resektio	718	144,843	440	206,25	127	87,685
Overall	614	57,104	272	53,38	84	26,121

Vertailu pareittain					
toimenpide		biopsia		resektio	
		Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	biopsia			8,924	0,003
	resektio	8,924	0,003		

Sädehoito (ilman poikkeusta):

Elinajan keskiluvut, sädehoito								
sädehoito	Keskiarvo <sup>a</sup>				Mediaani			
	Estimaatti	Std. Error	95% Luottamusväli		Estimaatti	Std. Error	95% Luottamusväli	
			Alaraja	Yläraja			Alaraja	Yläraja
ei	68,667	29,792	10,274	127,059	40	1,155	37,737	42,263
kyllä	515,558	64,34	389,453	641,664	431	97,679	239,548	622,452
Overall	460,837	60,306	342,637	579,036	312	81,183	152,881	471,119
a. Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.								

Vertailu pareittain					
	sädehoito	ei		kyllä	
		Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	ei			31,353	<,001
	kyllä	31,353	<,001		

Persenttiit						
sädehoito	25,00 %		50,00 %		75,00 %	
	Estimaatti	Std. Error	Estimaatti	Std. Error	Estimaatti	Std. Error
ei	69	26,473	40	1,155	38	30,022
kyllä	705	89,203	431	97,679	201	64,089
Overall	642	56,692	312	81,183	127	55,113

solunsalpaajat:

### Elinajan keskilukujen estimaatit, solunsalpaaja

solunsalpaaja	Keskiarvo <sup>a</sup>				Mediaani			
	Estimaatti	Std. Error	95% Luottamusväli		Estimaatti	Std. Error	95% Luottamusväli	
			Alaraja	Yläraja			Alaraja	Yläraja
ei	211,286	61,476	90,792	331,779	77,000	39,287	,000	154,003
kyllä	619,729	83,887	455,310	784,147	484,000	115,908	256,821	711,179
Overall	503,031	67,614	370,508	635,554	385,000	108,477	172,384	597,616

a. Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.

### Kokonaisvertailu

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	12,750	1	<,001

The vector of trend weights is -1, 1. This is the default.

### Persenttiit

solunsalpaaja	25,0%		50,0%		75,0%	
	Estimate	Std. Error	Estimate	Std. Error	Estimate	Std. Error
ei	312,000	145,342	77,000	39,287	41,000	17,467
kyllä	825,000	108,064	484,000	115,908	256,000	42,017
Overall	691,000	83,282	385,000	108,477	177,000	63,870