

Maria Gardberg ja Olli Tynnenen

Keskushermoston kasvainten diagnostiikka WHO 2021 -luokituksen aikakaudella – molekyyliprofiloinnin rooli kasvaa

Molekyyli diagnostiikan aikakausi on muuttanut aivokasvainten diagnostista työprosessia. WHO:n vuoden 2021 keskushermoston kasvainten luokituksen perusteella diagnoosit asetetaan yhdistämällä histopatologiset piirteet molekyyli diagnostiikan tuloksiin. Monissa kasvaintyypeissä diagnostisiin kriteereihin on liitetty kasvaintyyppille ominaisen molekyyli muutoksen toteaminen. DNA:n metylaatioprofilointi ja DNA/RNA-sekvensointi ovat aivokasvainten diagnostiikassa tarvittavia keskeisiä menetelmiä, joiden tuloksia patologin on osattava tulkita. Ne mahdollistavat tarkan ja toistettavan kasvainten luokittelun, uusien kasvaintyyppien tunnistamisen ja spesifisen diagnoosin asettamisen biologisesti ja ennusteellisesti heterogeenisissa kasvainryhmissä, kuten medulloblastoomassa ja ependymoomassa. Molekyyli muutosten, kuten yksittäisten nukleotidimuutosten eli niin sanottujen pistemutaatioiden, kopiolumuutosten ja geenifuusioiden, tunnistaminen tukee sekä diagnoosia että hoidon suunnittelua.

Vuonna 2021 julkaistu WHO:n keskushermoston kasvainluokituksen viides painos (CNS5) toi merkittäviä muutoksia aivokasvainten diagnostiikkaan (1,2). Uudistuksessa korostetaan entistä vahvemmin kasvainten molekyylibiologisia ja epigeneettisiä ominaisuuksia, mikä mahdollistaa tarkemman diagnoosin. Esimerkiksi *IDH* (isositraattidehydrogenaasi) -geenin mutaatio, *TERT* (telomeraasi-käänteistranskriptiäsi) -promootorin muutos ja *EGFR* (epidermaalisen kasvutekijän reseptorin) -geenin monistuma ovat nyt keskeisiä tekijöitä gliomien ja glioblastoomien määrittelyssä.

Luokituksessa otettiin käyttöön diagnoosimalli, jossa histologiset ja geneettiset piirteet yhdistetään kerroksittain rakennetuksi kokonaisuudeksi, integroiduksi diagnoosiksi, mikä tarkoittaa potilaan ennusteen arviointia ja hoidon kohdentamista.

Kuvaamme aikuisten ja lasten tavallisimpien keskushermoston kasvainten, kuten gliomien ja meningeomien molekyyli diagnostiikkaa CNS5-luokituksen mukaisesti, täydennettynä cIMPACT-NOW:n suosituksilla.

Mitä uutta WHO-luokituksessa

Kasvainten erilaistumisaste eli WHO-gradus määritellään nyt kasvaintyyppin sisällä eikä enää yleispevävästi. Kasvaimen aggressiivisuutta ja hoitovastetta voidaan arvioida tarkemmin. Terminologiaa on myös selkeytetty – esimerkiksi *IDH*-mutatoituneet gliomat eivät mahdollisen progression yhteydessä vaihda nimeä, ainoastaan WHO-gradusta. Lisäksi DNA-metylaatioprofilointi on noussut muiden molekyyli patologisten menetelmien rinnalle keskeiseksi työkaluksi erityisesti harvinaisempien tai epätyypillisten kasvainten luokittelussa, ja se tukee entistä tarkempaa alatyypitystä neuropatologiassa diagnostiikassa.

CNS5-luokitus toi merkittäviä uudistuksia lasten aivokasvainten diagnostiikkaan. Yksi keskeisimmistä muutoksista on pediatrien gliomien erottaminen omaksi ryhmäkseen. Lasten gliomat käyttäytyvät eri tavoin, ja niillä on omat molekyyli profilinsa. Ependymoomien luokitukseen liitettiin molekyyli muutosten lisäksi kasvaimen anatomisen sijainti. CNS5-luokitus toi mukanaan myös uusia kas-

Ydinasiat

- ▶ Keskushermoston kasvainten luokitus kehittyy jatkuvasti, erityisesti molekyyli-diagnostiikan myötä
- ▶ Aivokasvaimen täsmällinen diagnoosi edellyttää usein useiden menetelmien yhdistämistä
- ▶ Käytössä olevia menetelmiä ovat mm. immunohistokemia, DNA/RNA-sekvensointi ja DNA-metylaatioprofilointi
- ▶ Molekyyli-työkalut on aina tulkittava yhdessä kliinis-radiologisten tietojen ja histologisen löydöksen kanssa
- ▶ Integroitu diagnoosi mahdollistaa hoidon ja seurannan optimoinnin potilaskohtaisesti

vaintyyppijä, joita esiintyy erityisesti lapsilla.

WHO:n keskushermoston kasvainten luokitusten päivitysväli on pitkä, tyypillisesti 5–6 vuotta. Tämän vuoksi syntyi tarve päivittää diagnostiikkaa myös julkaisujen välillä, mikä johti cIMPACT-NOW-työryhmän (Consortium to Inform Molecular and Practical Approaches to CNS Tumor Taxonomy) perustamiseen. Kyseessä on kansainvälinen asian- tuntijakonsortio, joka toimii sillanrakentajana tutkimuksen ja kliinisen käytännön välillä sekä nopeuttaa WHO:n kasvainten luokituksen kehitystä (3). cIMPACT-NOW julkaisee päivityksiä, joita on tähän mennessä julkaistu 11 kappaletta. Uusimmassa suosituksessa ehdotetaan täsmennyksiä *IDH*- ja histoni 3 (*H3*)-mutatoitumattomien malignien gliomien ja takakuopan ependymoomien diagnostiisiin kriteereihin (4).

Molekyyli-geeni- ja metylointimenetelmät

Useat aivokasvaintyyppit määritellään molekyyli-geenitieteellisten muutosten perusteella. Kasvaimen geenimutaatioiden, geenifuusioiden ja kromosomien kopyolukumuutosten tutkiminen on välttämätöntä tarkkaan diagnoosiin pääsemiseksi. Molekyyli- ja metylointimenetelmät ohjaa

aivokasvaintilaa jatkohoitoa ja seurantaan sekä tarjoaa joissakin tapauksissa mahdollisuuden täsmälääkehoitoihin.

Pistemutaatioiden (esimerkiksi *IDH1/2*-, *H3*-, *BRAF*-geenit) tutkimiseen soveltuvat parhaiten NGS-geenipaneelit (next generation sequencing), joilla voidaan analysoida useita aivokasvainten tyypillisiä geenimuutoksia samanaikaisesti. Geenifuusioita esiintyy monissa aivokasvaintyypeissä, ja eräät fuusiot ovat diagnostisia (ependymooman *ZFTA*-fuusio) tai tyypillisiä (pilosyyttisen astrozytooman *BRAF::KIAA1549*-fuusio) tietyille kasvaimelle. Geenifuusioita voidaan osoittaa fluoresenssi in situ -hybridisaatiotutkimuksella (FISH) kudosten kudosleikkeistä tai lähetti-RNA:sta paneelisekvensoinnilla. Geenimonistumat (*EGFR*, *MYC*), geenideleetiot (*CDKN2A/B*) ja kromosomien kopyolukumuutokset (+7/–10) ovat aivokasvainten diagnostisia ja ennusteellisia markkereita. Niiden osoittamiseen voidaan käyttää kudosleikkeiden FISH-tutkimusta tai sirupohjaisia menetelmiä (vertaileva genomisen hybridisaatio eli array CGH, metylointiarra), joilla voidaan tutkia koko genomien kopyolukumuutokset.

Sekvensointimenetelmien lähtömaterialiksi soveltuu parafiiniin valettu kasvainkudos. Aivokasvainten geenimutaatioita voidaan tutkia immunohistokemiallisella tekniikalla kudosleikkeistä mutaatiotespessifisillä vasta-aineilla (mm. *IDH1 R132H*, *H3 K27M*, *BRAF V600E*). Proteiini-ilmentymän häviäminen kasvaimessa voi myös paljastaa geenimutaation (mm. *ATRX*, *INI-1*). Immunohistokemiallisesti mutaatio voidaan diagnosoida nopeasti pienestäkin kudosmaterialista, ja samalla on mahdollisuus korreloida mutaatiolöydös histologiseen näkymään.

Genomin metylointiprofilointi aivokasvainten diagnostiikassa

Genomin metylointiprofilointi on DNA:n epigeneettisiin muutoksiin ja koneoppimiseen perustuva menetelmä, joka on parantanut merkittävästi aivokasvainten diagnostiikan tarkkuutta. Sen avulla on voitu tunnistaa uusia, biologisesti toisistaan eroavia kasvaintyyppijä, jotka saatta-

vat näyttää histologisesti samankaltaisilta. Osa näistä uusista kasvaintyypeistä on sellaisia, joita ei toistaiseksi voida diagnosoida muilla menetelmillä. Lisäksi menetelmä tunnistaa joissain diagnooseissa alaryhmiä, joilla on ennusteellinen merkitys (5,6).

Menetelmä perustuu siihen, että eri kudoksilla – aivokasvaimet mukaan lukien – on omat tunnusomaiset metylaatioprofiilinsa. DNA:n metylaatio säätelee geenien toimintaa muuttamatta itse DNA-sekvenssiä. Profiloinnissa hyödynnetään mikroarray-teknologiaa, jolla analysoidaan satojen tuhansien CpG-saarekkeiden metylaatiotilanne koko genomissa. Saatu data syötetään luokittelualgoritmiin, joka vertaa näytettä laajaan aivokasvainten referenssitietokantaan. Tietokanta sisältää tuhansia aiemmin diagnosoituja tapauksia, joista on muodostettu hierarkkisia ryhmiä metylaatioprofiililtaan samankaltaisista kasvaimista eli metylaatio-perheitä, ja näiden sisällä metylaatioluokkia. Tietokannassa oli alun perin 82 metylaatioluokkaa, jotka useimmiten vastasivat WHO:n kasvainluokitusta. Jatkokehityksen ansiosta tietokannassa on jo 184 metylaatioalaluokkaa. Osa uusista luokista on vielä vailla vastaavaa diagnoosia WHO:n luokituksessa (6).

Analyyisin tuloksena saadaan tieto siitä, mihin metylaatioluokkaan eli kasvaintyyppiin näytteen metylaatioprofiili parhaiten sopii, sekä kalibraatioluku, joka kuvaa tuloksen luotettavuutta. Samalla saadaan kasvaimen kopia-lukuprofiili, joka voi tukea diagnoosia ja antaa viitteitä kasvaimen käyttäytymisestä. Raportissa nostetaan esiin *MGMT*-geenin (O6-metyyliguanini-DNA-metyylitransferaasi) metylaatiostatus, jolla on glioblastoomassa sekä ennusteellinen että hoitovasteen kannalta merkittävä rooli.

Metylaatioprofilointi on yleensä suoraviivainen ja tehokas menetelmä, joka tarjoaa arvokasta diagnostista tietoa. Sen tulkinta tulee kuitenkin aina tehdä kokonaisvaltaisesti yhdistäen kliiniset tiedot sekä histologiset, immunohistokemialliset ja muut molekyylipatologiset tutkimukset. Menetelmää kannattaa harkita monissa diagnostisissa tilanteissa (**TAULUKKO 1**).

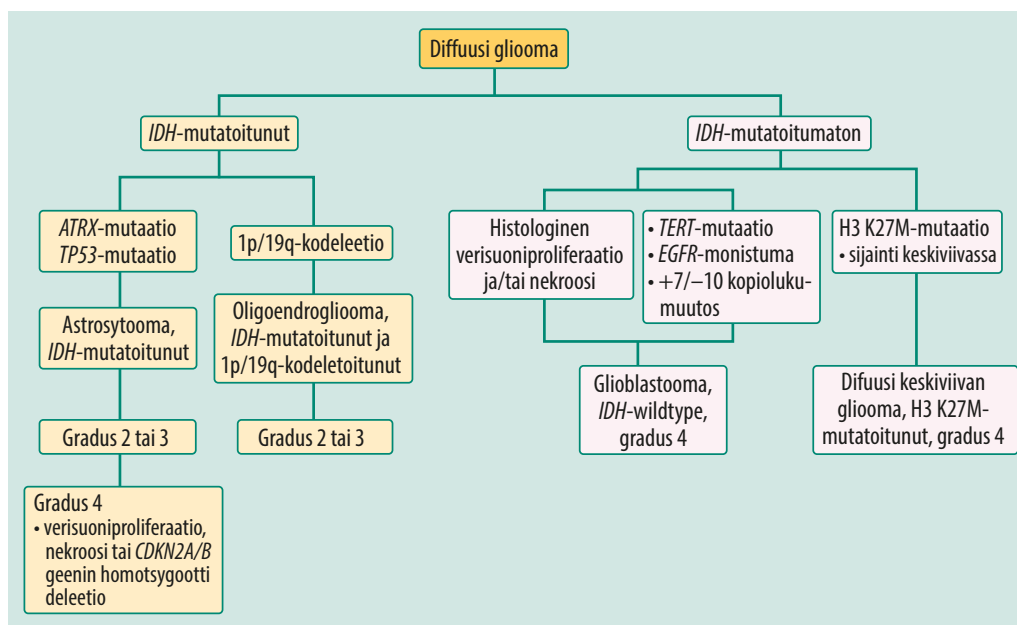
Metylaatioprofiloinnin onnistumiseen vaikuttavat sekä näytteen tekninen laatu että

TAULUKKO 1. Kliinisiä ja histopatologisia tilanteita, joissa DNA-metylaatioprofilointi voi tukea aivokasvaimen diagnostiikkaa (9).

- Lasten aivokasvaimet
- Epätavallinen tai epäselvä histologinen löydös
- Ependymoomaan sopiva histologinen kuva
- Odottamaton taudinkulku aiemmin diagnosoidussa tapauksessa
- Epäily kasvaimesta, joka voidaan tunnistaa vain metylaatioprofiloinnin avulla

kasvaimen biologiset ominaisuudet. Menetelmän luotettavuutta voivat heikentää esimerkiksi pieni kasvainsolupitoisuus tai runsas tulehdussolujen määrä. Silti metylaatioluokka saadaan määritettyä valtaosassa tapauksista (7). Epäonnistumisen taustalla voi olla myös kasvaintyyppi, jota ei ole mukana referenssitietokannassa – esimerkiksi vielä kuvaamaton entiteetti. Tietyt toistuvat ongelmatilanteet on kuvattu kattavasti menetelmän kehittäjien, Heidelbergin tutkijoiden, julkaisemassa artikkelissa (8).

Metylaatioprofilointi voidaan tehdä formaliinifiksoidusta, parafiiniin valetusta kudoksenäytteestä, joka soveltuu lähetettäväksi huoneenlämmössä. Suomessa tutkimusta tarjoaa Tyks Laboratoriot, Genomiikka, ja tutkimus tehdään tällä hetkellä kahden viikon välein. Näytteiden keskittäminen epigeneettisiin ja muihin molekyyli-testauksiin on resurssien kannalta välttämätöntä mutta aiheuttaa väistämättä viiveitä diagnostiikassa. Tähän voidaan lähitulevaisuudessa saada ratkaisu, sillä seuraava kehitysaskel on nanopore-sekvensointi, joka voidaan aloittaa tuoreesta kasvainkudoksesta jo leikkauksen aikana. Alustava metylaatioprofilointiin perustuva diagnoosi voidaan saada jo kahdessa tunnissa. Nanopore-sekvensointi mahdollistaa nopean ja kattavan molekyylianalyysin, mukaan lukien metylaatioprofiloinnin, mutaatioiden ja geenifuusioiden tunnistamisen sekä kopia-lukuprofiilin samanaikaisesti (9). Kun menetelmä saadaan Suomessa käyttöön, on mahdollista, että aivokasvainten molekyylianalyysi voidaan toteuttaa paikallisesti pikaleikkien tapaan.



KUVA 1. Diffuusien gliomien diagnostinen algoritmi histologisten ja molekyyli muutosten perusteella.

Gliomien molekyyli diagnostiikka

Diffuusit gliomat ovat aivokudoksen yleisin kasvaintyyppi. Ne luokitellaan *IDH1/2*-geeni-mutaatioiden perusteella *IDH*-mutatoituneisiin ja *IDH*-mutatoitumattomiin (*IDH*-wildtype) gliomoihin (**KUVA 1**). *IDH*-mutaatio määrittää kasvaimen biologisia ominaisuuksia ja on myös ennusteellinen markkeri. *IDH*-mutatoitumaton glioblastooma on aggressiivinen ja huonoennusteinainen aivokasvain.

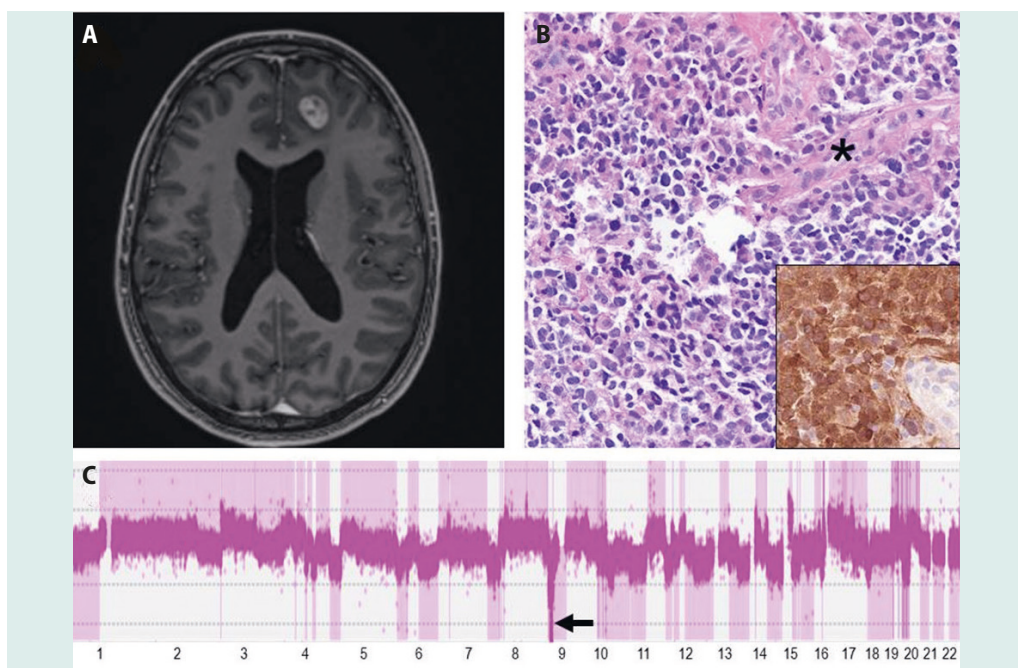
IDH-mutatoituneet gliomat jakautuvat kromosomialueiden 1p ja 19q samanaikaisen deleetion (1p/19q-kodeleetio) perusteella astrosytoomiin ja oligodendrogliomiin. Oligodendrogliooman diagnostinen markkeri on 1p/19q-kodeleetio. Astrosytoomassa diagnostisia molekyyli markkereita ovat *ATRX*- ja *TP53*-geenin mutaatiot, mutta 1p/19q-kodeleetio puuttuu. *IDH*-mutatoituneet gliomat jaetaan histologisten piirteiden ja *CDKN2A/B*-deleetion perusteella erilaistumisasteisiin (gradus) 2–4 (**KUVAT 1 ja 2**).

Diffuuseille gliomille on tyypillistä muuntuminen pahanlaatuiseimmiksi ajan mittaan (progressio), ja molekyyli muutosten kertyminen kasvainsoluihin. Progressio näyttäytyy kasvaimissa myös histologisesti solu tyypin,

mitoosien, verisuoniproliferaation ja nekroosin lisääntymisenä. Progressioon liittyy usein kasvaimen kasvun kiihtyminen ja sen muuntuminen yhä vastustuskykyisemmäksi säde- ja solunsalpaajahoidolle. *IDH*-mutatoituneiden gliomien lääkahoitoon on tulossa *IDH1*- ja *IDH2*-entsyymien estäjä vorasidenibi, jonka on todettu pidentävän hyvin erilaistuneiden gliomien etenemättömyysaikaa (10).

Glioblastooma (*IDH*-wildtype) on yleisin aivojen syöpä kasvain. Glioblastooman histologisten tunnusmerkkien (solu tyypia, mitoosikuviot, verisuoniproliferaatio, nekroosit) lisäksi diagnostiikassa on suljettava pois *IDH*-mutaatio immunohistokemiallisella tutkimuksella (yleisin *IDH1* R132H-mutaatio) tai laajemmalla DNA-sekvensoinnilla (kaikki *IDH1/2*-mutaatiot). Yli 55-vuotiailla *IDH*-mutatoituneet gliomat ovat harvinaisia, jolloin tavallisperäisen *IDH1*-mutaation sulkeminen pois immunohistokemiallisesti riittää glioblastooman kaltaisessa histologiassa.

Glioblastooman biopsianäyte voi histologisessa tutkimuksessa näyttäytyä hyvin erilaistuneena kasvaimena, jolloin kaikki pahanlaatuisen gliooman kriteerit eivät täyty. Glioblastooman molekyyli markkereina voidaan käyttää *TERT*-geenin promoottorialueen mutaatiota, *EGFR*-geenimonistumaa tai kromosomien



KUVA 2. Esimerkki diffuusin gliooman molekyylipatologisesta diagnostiikasta. **A.** Aivojen magneettikuvauksessa todettiin otsalohkossa tehosteaineella korostuva kasvain. **B.** Histologisessa tutkimuksessa kyseessä on runsassoluinen huonosti erilaistunut gliooma, jossa on verisuoniproliferaatiota (asteriski). Immunohistokemiallisesti kasvaimessa on *IDH1* R132H -mutaatio (kuvaupotus). **C.** Molekyylikaryotyypitys osoittaa kasvaimessa runsaasti kopiolumuutoksia. DNA:n kopiomäärän vähenemä kromosomissa 9 (nuoli) sopii *CDKN2A/B*-geenin homotsygoottiseen deleetioon, 1p/19q-kodeleetiota ei ole nähtävissä. Kasvaimen molekyylipatologiseksi diagnoosiksi muodostui astroosytooma, *IDH*-mutatoitunut, WHO gradus 4.

7 ja 10 kopiolumuutosta (+7/–10). Tuoreimman cIMPACT-NOW suosituksen mukaan pelkkä *TERT*-mutaatio ei kuitenkaan riitä *IDH*-mutatoitumattoman glioblastooman diagnoosiin, mikäli muita diagnoosia tukevia (histologia, *EGFR*-monistuma, +7/–10, metylaatioprofilointi, radiologia) piirteitä ei ole (4).

Glioblastooman ennusteellisista tekijöistä tärkein on *MGMT*-geenin hiljentyminen geenin promootorialueen metyloitumisen seurauksena. *MGMT* on DNA:n korjausentsyymi, jonka metyloituminen merkitsee suotuisampaa ennustetta ja parempaa vastetta temotsolomidiolunsalpaajahoidolle (11).

Diffuusi keskiviivan gliooma (diffuse midline glioma, DMG) on aggressiivisesti käyttäytyvä huonoennusteinen kasvain, jonka tavallisin molekyyligeneettinen muutos on histoni 3-geenin (*H3F3A*) mutaatio K27M (1). DMG luokitellaan lapsuusiän glioomaksi, mutta se esiintyy harvinaisena myös aikuisilla. Kasvain sijaitsee tavallisimmin talamuksessa, aivorun-

gossa tai selkäytimessä, eikä sen kirurginen poisto ole mahdollinen. Lapsilla kasvaimen tyypillinen sijainti on aivosillassa. DMG:n diagnoosi tehdään biopsianäytteestä, ja se vaatii histologisen löydöksen lisäksi H3 K27M -mutaation varmentamisen sekä H3 K27me3 -histonimarkkerin puutoksen osoittamisen immunohistokemiallisesti (**KUVA 1**). Diagnoosi voidaan varmentaa myös metylaatioprofiloinnilla. Harvinaisissa tapauksissa histoni H3 -geenimutaatio puuttuu ja DMG:n ajurina on *EGFR*-mutaatio tai EZHIP-proteiinin yli-ilmentyminen.

Pilosityttinen astroosytooma on hidaskasvuinen ja yleensä hyvänlaatuisesti käyttäytyvä gliooma, joka tyypillisesti esiintyy lapsilla takakuopan alueella. Kasvain voi esiintyä myös suprasellaarialueella, aivorungossa tai isoaivohemisfääreissä. Yleisimmät molekyylipatologiset muutokset pilosityttisessä astroosytoomassa ovat KIAA1549::*BRAF*-geenifuusio (n. 60 % kasvaimista) ja *BRAF* V600E -mutaatio (1). Aktivoiva mutaatio tai geenifuusio voi esiintyä

TAULUKKO 2. Kliinisiä ja histopatologisia tilanteita, joissa kannattaa harkita meningeooman molekyyli-diagnostiikkaa

- Histologiset piirteet sijoittuvat gradus 1/2/3 väli-maastoon
- Histologisesti epäilty aivoinvaasio muuten morfologi-sesti hyvänlaatuisessa kasvaimessa
- Gradus 1 meningeooma, joka kuvantamisessa käyt-täytyy poikkeavan aggressiivisesti
- Gradus 2 histologisesti
- Tietty histologiset alatyypit: kordoidi, kirkassoluinen, rabdoidi ja papillaarinen

myös muissa MAPK-signaalintireitin geeneissä (mm. *FGFR1*, *NF1*, *KRAS*).

Ependymoomat jakautuvat anatomisen sijainnin (isot aivot, takakuoppa ja selkäydin) ja molekyyli- ja histopatologian perusteella useisiin alatyyppeihin. Supratentoriaalisista ependymoomista suurin osa esiintyy lapsilla ja nuorilla. Niiden diagnostisia molekyyli- ja histopatologisia muutoksia ovat geenifuusiot *ZFTA*- tai *YAP1*-geeneissä (1,12). Takakuopan ependymoomien molekyyli- ja histopatologia eroaa muista aivokasvaimista, sillä geenimutaatiot ovat niissä harvinaisia. Epigeneettisten muutosten ja DNA:n kopio-lukumutosten ajatellaan olevan keskeisiä takakuopan ependymoomien patogeenisissä (1). Sen vuoksi DNA:n metylaatioprofilointi on tärkeä menetelmä niiden diagnostiikassa. Selkäytimessä voi esiintyä klassinen ependymooma, aggressiivinen *MYCN*-monistunut ependymooma ja myksopapillaarinen ependymooma.

Molekyyli- ja histopatologian rooli meningeoomien WHO-luokituksessa

Meningeoomien WHO-luokituksen mukainen syöpäarvio kolmeen erilaistumisasteluokkaan (gradus 1–3) on perustunut histologisiin piirteisiin, kuten solu- ja kudosmuutoksiin, mitotoisien määrään ja nekroosiin. Viimeisimmät päivitykset, erityisesti cIMPACT-NOW Update 8, ovat tuoneet mukaan molekyyli- ja histopatologisia parametreja, jotka voivat vaikuttaa luokitukseen riippumatta histologisesta arviosta (13).

Suosituksessa todetaan, että molekyyli- ja

histologinen erilaistumisaste (gradus) on epäselvä, kliininen kulku poikkeava odotetusta tai kyseessä on histologinen alatyyppi, jonka tunnetaan käyttäytyvän aggressiivisesti (13) (**TAULUKKO 2**).

Histologisesti graduksen 2/3 rajalle sijoittuvien kasvainten tapauksessa kannattaa harkita lisätutkimuksia *TERT*-promootorin mutaation sekä *CDKN2A/B* homotsygoottisen deleetion selvittämiseksi, jotta voidaan tunnistaa potilaat, joilla on suurentunut uusiutumisen- ja etenemisen riski. Jos toinen näistä todetaan, kyseessä on anaplastinen meningeooma WHO-gradus 3. Muissakin **TAULUKKOSSA 2** esitetyissä tilanteissa kasvaimen kopiokilokuprofilin analyysi voi tarjota merkittävää lisätietoa, joka tukee tarkempaa gradusmäärittäystä ja hoidon suunnittelua. Molekyyli- ja histopatologiset lisätyypit meningeoomassa progression yhteydessä. Molekyyli- ja histopatologian rooli meningeoomien diagnostiikassa kannattaa kohdentaa näytteessä alueeseen, jossa on atyyppisin histologia tai suurin proliferatioindeksi.

c-IMPACT-NOW-työryhmä suosittelee, että mikäli meningeoomassa todetaan 1p-deleetio (myös osittainen) yhdessä 22q-deleetion kanssa, WHO-gradus määritetään vähintään tasolle 2. **TAULUKKOSSA 3** on esitetty yhteenvedo suosituksista, jotka koskevat histologisten ja molekyyli- ja histopatologian yhdistämistä WHO-graduksen arvioinnissa aikuisten sporadisissa meningeoomissa. Pediatriassa meningeoomista, sädehoitoon liittyvistä meningeoomista sekä tyypin 2 neurofibromatoosiin liittyvistä meningeoomista ei ole vielä riittävästi tietoa, jotta voitaisiin antaa vastaavia suosituksia.

DNA:n metylaatiomuutokset voivat tarjota arvokasta lisätietoa meningeooman biologisesta käyttäytymisestä. Tutkimuksissa on tunnistettu meningeoomien metylaatioperheen alla kuusi metylaatioluokkaa, jotka korreloivat kasvaimen uusiutumisen riskin kanssa: benigni 1–3, intermediate A/B ja maligni. Metylaatioluokat voivat toimia lausunnossa molekulaarisina indikaattoreina kasvaimen käyttäytymisestä, mutta yksin niiden perusteella ei toistaiseksi suositella WHO-graduksen muuttamista. **TAULUKKOSSA 4** esitetään suositus päätelmistä, jotka voidaan tehdä, kun metylaatioluokka poikkeaa histolo-

TAULUKKO 3. Histologisen löydöksen ja molekyyli muutosten yhdistäminen WHO:n erilaistumisasteluokan (gradus) määrittämisessä aikuisten sporadisissa meningeoomissa.

Histologinen luokka	Molekyyli muutokset	Suosittelut WHO-luokka	Kommentti
Gradus 1	Ei merkittäviä	WHO gradus 1	Klassinen hyvänlaatuinen meningeooma
Gradus 1	1p-deleetio + 22q-deleetio	WHO gradus 2	Molekyyli muutokset nostavat gradusta
Gradus 2	Ei merkittäviä	WHO gradus 2	Histologiset kriteerit gradukselle 2 täyttyneet
Gradus 2	TERT-promootorimutaatio tai <i>CDKN2A/B</i> -homotsygoottinen deleetio	WHO gradus 3	Molekyyli muutokset nostavat gradusta
Epäilty aivoinvaasio, muuten hyvänlaatuinen (Gradus 2)	Ei olennaisia lisämuutoksia	WHO gradus 1	Molekyyli muutosten puuttumisen laskee gradusta
Epäilty aivoinvaasio, muuten hyvänlaatuinen (Gradus 2)	1p-deleetio + 22q-deleetio	WHO gradus 2	Molekyyli muutokset vahvistavat korkeamman graduksen

CNS5:n mukaan aivoinvaasio yksinään riittää WHO gradukselle 2. C-IMPACT-NOW suosituksessa 8 on lisäksi ehdotettu, että mikäli aivoinvaasiota epäillään, mutta löydös on epävarma, kopyolukuprofiili vaikuttaa WHO-graduukseen (13).

TAULUKKO 4. Suositeltu tulkinta tilanteissa, jossa **TAULUKKOSSA 3** mainittuja, gradusta suurempia kopyolukumuutoksia ei ole havaittu mutta histologisen graduksen ja metylaatioluokan välillä on ristiriita. WHO-luokka ei muutu, mutta uusiutumisen riskiin vaikuttava molekyyli muutos tuodaan lausunnossa esiin.

Histologinen luokka	Metylaatioluokka	Kopyolukumuutos	WHO gradus ja kommentti
Gradus 1	Keskivaikea (intermediate)	Vähintään kaksi käsivarren puutosta kromosomeissa 6/10/14/18	WHO gradus 1, johon liittyy keskimääräistä suurempaa riskiä osoittavia molekyyli muutoksia
Gradus 2	Hyvänlaatuinen	Ei olennaisia	WHO gradus 2, johon liittyy keskimääräistä pienempää riskiä osoittavia molekyyli muutoksia

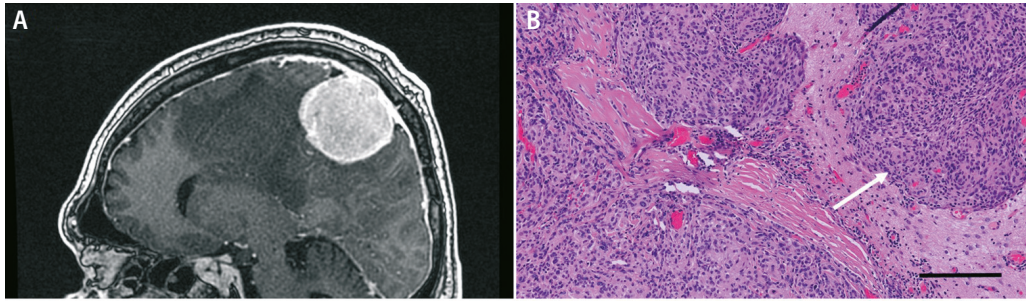
gisesta gradusarviosta ilman, että **TAULUKKOSSA 3** mainittuja, gradukselle vaikuttavia muutoksia olisi tavattu. **KUVASSA 3** esitetään meningeooma, jonka diagnostiikassa hyödynnettiin metylaatioprofiilointia.

Metylaatioprofiilointi ja sen mukana tuleva kopyolukuanalyysi mahdollistaa tarkemman riskiluokituksen, mikä voi vaikuttaa hoitopäätöksiin – esimerkiksi seurantavälin pituuteen tai sädehoidon tarpeeseen.

Molekyylidiagnostiikka hoitoa ohjaamassa

Kudosnäytteestä määritetty tarkka molekyylipatologinen diagnoosi tarkentaa potilaan ennustetta ja ohjaa jatkohoitoa. Edellytyksenä on edustava näyte kasvaimen neurokirurgisesta poistoleikkauksesta tai kudosnäytteestä. Gliomien onkologisia liitännäishoitoja määrittävät kasvaimen erilaistumisaste ja *IDH*-mutaatio.

Aggressiivisten *IDH*-mutatoitumattomien huonosti erilaistuneiden gliomien (glioblastooma) hoito on temotsolomidiherkisteen sädehoito eli kemosädehoito. Hyväennusteisten *IDH*-mutatoituneiden gliomien hoitona on tavallisesti sädehoito ja sen jälkeinen temotsolimidi (14). Hyvin erilaistuneiden *IDH*-mutatoitumattomien gliomien diagnostiikassa on syytä käyttää apuna metylaatioprofiilointia. Mikäli metylaatioprofiiloinnissa vahvistuu hyvin erilaistunut glioma (gradus 1), kirurginen hoito on riittävä. Tasmäläkehoitojen osuus keskushermoston kasvainten hoidossa on vielä pieni verrattuna muihin syöpiin, mutta tilanne on muuttumassa, kun *IDH*:n estäjä vorasidenibi tulee kliniseen käyttöön. Toistaiseksi kliinistä hyötyä on saatu *BRAF*:n estäjistä (dabrafenibi, trametinibi) ja gliomien *BRAF*-mutaatiotestaus onkin suositeltavaa kasvaintyyppissä, joissa *BRAF*-mutaatioita esiintyy (esimerkiksi glioblastooman epiteloidi variantti, pleomorfii-

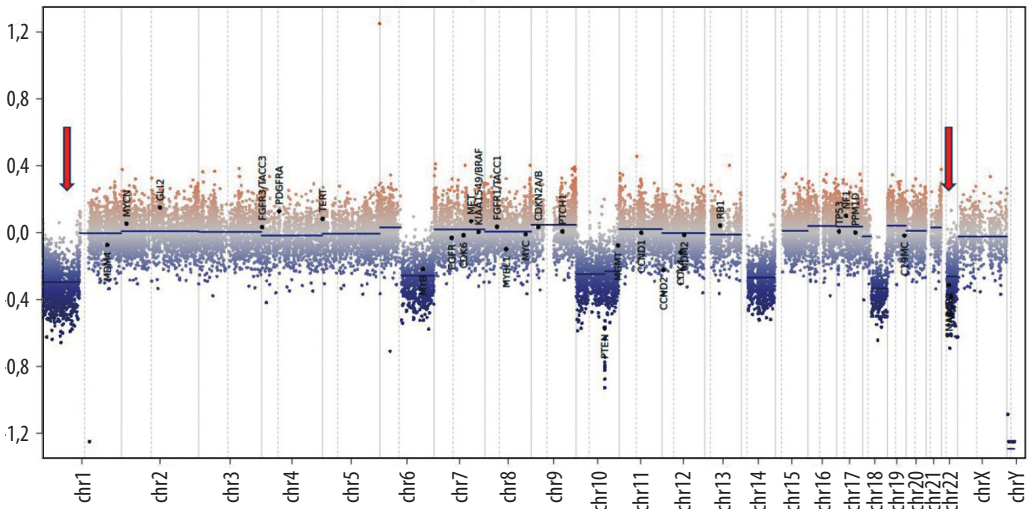


C

Ennusteet		Kalibraatioluku	Tulkinta	
Meningeooma		0,99291	Osuma	✓
	Meningeooma	0,99291	Osuma	✓
	Meningeooma, intermediate	0,81342	Ei osumaa	✗
	MC-meningeooma, alatyypin intermediate, alaluokka A (uusi)	0,81342	Ei osumaa	✗
	Meningeooma, benign	0,17727	Ei osumaa	✗

✓ Osuma (kalibraatioluku $\geq 0,9$) ✗ Ei osumaa (kalibraatioluku $< 0,9$): mahdollisesti edelleen relevantti tapauksissa, joissa kasvainpitoisuus on alhainen ja DNA:n laatu heikko

D



KUVA 3. Esimerkki meningeooman diagnostiikasta metylaatioprofiilointia ja sen mukana saatua kopiokuprofilia hyödyntäen. Hieman alle 70-vuotias mies oli hakeutunut lääkäriin oikean raajaparin kiputunteisuuden ja kömpelyyden vuoksi. **A.** Tehosteaineella tehdyn pään magneettikuvauksen sagittaalisitaso. Vasemmalla parietaalisesti nähtiin kookas kasvain, joka sopi meningeoomaksi. Ympäriällä oli runsas edeemi. **B.** Histologinen löydös kraniotomiateitse poistetusta kasvaimesta. Todettiin gradus 1 meningeoomaksi sopiva kasvain, johon liittyi aivo-invaasion suhteen epäilyttävä kohta (nuoli). Jana: 200 mikrometriä. **C.** Näytteestä tehtiin genomin metylaatioprofiilointitutkimus, jossa saatiin osuma metylaatioperheeseen meningeooma (kalibraatioluku 0,99), mutta varsinaiseen metylaatioluokkaan saatiin vain viitteellinen tulos: meningeoma, intermediate (kalibraatioluku 0,81). **D.** Metylaatiotutkimuksen raportissa nähtiin kopiokuprofilia, jossa oli useita poikkeavuuksia, tärkeimpänä 1p ja 22p alimäärä (punaiset nuolet). Kopiokululöydöksen perusteella meningeooman WHO gradukseksi vahvistui 2. *CDKN2A/B* homotsygoottista deleetiota ei tullut esiin.

nen ksantoastroosytooma ja pilosyyttinen astroosytooma) (15).

Lopuksi

Aivokasvainten diagnostiikka on kehittynyt nopeasti, ja samalla kasvaintyyppien määrä on kasvanut merkittävästi. Monien kasvainten tarkka määrittely edellyttää nykyään histologian ja immunohistokemian lisäksi geenimuutosten tunnistamista ja joissain tapauksissa myös metylaatioprofilointia. Molekylidiagnostiikka vaatii monialaista osaamista ja tiivistä yhteistyötä eri sairaaloiden välillä.

Koska kehitys on jatkuvaa ja nopeaa, tieto- ja toimintamalleja on päivitettävä säännöllisesti. Tässä työssä apuna toimivat WHO:n luokitusten välillä julkaistavat suositukset. Tarkka diagnoosi ja erilaistumisasteen arvioin-

ti muodostavat perustan hoidon ja seurannan optimaaliselle suunnittelulle. Geenimuutoksen tunnistaminen voi lisäksi tarjota mahdollisuuden täsmälääkehoitoon, kuten vorasidenibin käyttöön *IDH*-mutatoituneessa glioomassa. ■

MARIA GARDBERG, LT, dosentti, osastonylilääkäri, patologian erikoislääkäri, neuropatologian erityispätevyys
Tyks Laboratoriot, Patologia

OLLI TYNNINEN, LT, dosentti, osastonylilääkäri, patologian erikoislääkäri, neuropatologian erityispätevyys
HUSLAB patologia

VASTUUTOIMITTAJA
Perttu Lindsberg

SIDONNAISUUDET

Maria Gardberg: Luottamustoimet (Finska Läkaresällskapet, apurahatoimikunnan jäsen), Muut sidonnaisuudet (Osakeomistus: Orion, Oriola)

Olli Tynnenen: Ei sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board, toim. Central nervous system tumours. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2021.
2. Louis DN, Perry A, Wesseling P, ym. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Neuro-Oncol* 2021;23:1231–51.
3. Louis DN, Aldape K, Brat DJ, ym. cIMPACT-NOW (the consortium to inform molecular and practical approaches to CNS tumor taxonomy): a new initiative in advancing nervous system tumor classification. *Brain Pathol* 2017;27:851–2.
4. Wesseling P, Capper D, Reifenberger G, ym. cIMPACT-NOW update 11: proposal on adaptation of diagnostic criteria for *IDH*- and *H3*-wildtype diffuse high-grade gliomas and for posterior fossa ependymal tumors. *Brain Pathol*, julkaistu verkossa 31.8.2025. DOI:10.1111/bpa.70035
5. Capper D, Jones DTW, Sill M, ym. DNA methylation-based classification of central nervous system tumours. *Nature* 2018;555:469–74.
6. Aldape K, Capper D, von Deimling A, ym. cIMPACT-NOW update 9: recommendations on utilization of genome-wide DNA methylation profiling for central nervous system tumor diagnostics. *Neuro-Oncol Adv* 2025;7:vdae228.
7. Jaunmuktane Z, Capper D, Jones DTW, ym. Methylation array profiling of adult brain tumours: diagnostic outcomes in a large, single centre. *Acta Neuropathol Commun* 2019;7:24.
8. Capper D, Stichel D, Sahm F, ym. Practical implementation of DNA methylation and copy-number-based CNS tumor diagnostics: the Heidelberg experience. *Acta Neuropathol* 2018;136:181–210.
9. Deacon S, Loose M, Smith S, ym. Nanopore-based brain tumour classification: the harbinger of near-patient, ultra-rapid tumour sequencing. *Diagn Histopathol* 2024;30:691–98.
10. Mellinghoff IK, Van Den Bent MJ, Blumenthal DT, ym. Vorasidenib in *IDH1*- or *IDH2*-mutant low-grade glioma. *N Engl J Med* 2023;389:589–601.
11. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, ym. *MGMT* gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352:997–1003.
12. Pajtler KW, Witt H, Sill M, ym. Molecular classification of ependymal tumors across all CNS compartments, histopathological grades, and age groups. *Cancer Cell* 2015;27:728–43.
13. Sahm F, Aldape KD, Brastianos PK, ym. cIMPACT-NOW update 8: clarifications on molecular risk parameters and recommendations for WHO grading of meningiomas. *Neuro-Oncol* 2025;27:319–30.
14. Minn H, Lahtela S, Palovaara S, ym. Aivokasvainten hoito ja moniammatillinen neuro-onkologiaryhmä. *Duodecim* 2020;136:1217–25.
15. Capper D, Reifenberger G, French PJ, ym. EANO guideline on rational molecular testing of gliomas, glioneuronal, and neuronal tumors in adults for targeted therapy selection. *Neuro Oncol* 2023;25:813–26.