

Suomen Lymfoomaryhmä

KESKUSHERMOSTOLYMFOOMIEN HOITOSUOSITUS

Laatinut: Outi Kuittinen, KYS; Hanne Kuitunen, OYS; Taina Reunamo, TYKS; Susanna Mannisto, HYKS; Marjukka Pollari, TAYS

Työryhmä:

TYKS: Erika Alanne, Sirkku Jyrkkiö, Eija Korkeila, Maria Lapela, Taina Reunamo

TAYS: Tiina Lyly-Yrjänäinen, Marjukka Pollari, Kaisa Sunela

OYS: Hanne Kuitunen

KYS: Annikki Aromaa-Häyhä, Outi Kuittinen, Katja Marin

HYKS: Micaela Hernberg, Sirpa Leppä, Susanna Mannisto, Annika Pasanen, Riikka Rätty, Pia Suonpää, Kaija Vasala

Johdanto

Primaari keskushermostolymfooma (primary central nervous system lymphoma, PCNSL) on harvinainen imukudossyöpä, joka rajoittuu aivoihin, silmiin, aivoselkäydinkalvoihin tai selkäyttimeen. Se käsittää 2-4 % kaikista keskushermoston kasvaimista ja 4-6 % imusolmukealueiden ulkopuolisista eli ekstrapodaalisista lymfoomista, ja sen ennuste on muita lymfoomia huonompi [1, 2]. Ilmaantuvuus on noin 4.7/1 000 000 ja kasvussa erityisesti yli 75-vuotiaassa väestössä ja teollistuneissa maissa [3].

Keskushermostolymfooman kasvutapa on invasiivinen, ja tautimuutokset sijaitsevat koko aivoston alueella kasvaen pieniä ja keskisuuria verisuonia ympäröiden. Valtaosa tapauksista, yli 95 %, edustaa diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa, joka keskushermostossa esiintyessään on oma tautientiteettinsä ja eroaa systeemisestä lymfoomasta kliiniseltä käyttäytymiseltään että molekyylogeneettisiltä ominaisuuksiltaan [4-7]. Se on lääke- ja sädehoitoherkkä tauti, ja hoidoilla voidaan päästä pitkäkestoiseen remissioon. Veriaivoeste rajoittaa kuitenkin potentiaalisesti muutoin tehokkaiden lääkeaineiden pääsyä keskushermostoon [8, 9].

Tämä hoitosuositus koskee primaaria keskushermoston diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa, eikä käsittele harvinaisempia keskushermostossa esiintyviä lymfoomia.

Keskushermostolymfooman riskitekijöitä ovat hankittu ja synnynnäinen immuunivaje, kuten HIV, vaikkakin valtaosa uusista tapauksista todetaan immunitetiltään normaaleilla potilailla. Elinsiirron jälkeinen lymfoproliferaatio (post-transplant lymphoproliferative disease, PTLD) lisää keskushermostolymfooman riskiä, riskin ollessa pienin (2 %) munuaissiirtopotilailla ja korkein sydän, keuhko- ja maksansiirtopotilailla (7 %) [10].

Ennustetekijät

Keskushermostolymfoomapotilaan ennusteen määrittelyssä voidaan käyttää joko International Extranodal Lymphoma Study Groupin (IELSG) tai Memorial Sloan-Kettering Cancer Centerin (MSKCC) riskipisteytystä, Taulukot 1 ja 2 [11, 12]. Yleisemmin käytetään IELSG pisteytystä, mutta riskiluokitus ei ainakaan toistaiseksi vaikuta hoitopäätöksiin.

Taulukko 1.

Riskipisteet	2-v elossaolo-osuus (%)
0-1	80
2-3	48
4-5	15

IELSG riskipisteytys. Pisteytyksessä huomioidaan viisi muuttujaa: ikä > 60v, kohonnut seerumin laktaattidehydrogenaasi (LDH), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) suorituskykyluokka ≥ 2 , affisio syvällä aivojen rakenteessa ja kohonnut aivoselkäydinnesteen proteiinipitoisuus (kustakin tekijästä 1 piste).

Taulukko 2.

Riskiluokka	Keskimääräinen elossaolo-aika (vuosia)	Keskimääräinen relapsivapaa-aika (vuosia)
1 (ikä alle 50-v)	8.5	2.0
2 (ikä ≥ 50 -v, Karnofsky ≥ 70)	3.2	1.8
3 (ikä ≥ 50 -v ja Karnofsky <70 v)	1.1	0.6

MSKCC riskipisteytys. Pisteytys huomioi ainoastaan potilaan iän ja yleistilan Karnofskyn luokittelua apuna käyttäen.

Diagnostiikka

Keskushermostolymfooman ensioireet riippuvat affisioalueesta ja voivat olla monimuotoiset. Tyypillisiä ovat äkilliset/nopeasti etenevät oireet, kuten kouristukset, tajuttomuus ja voimakkaat päänsäryt, mutta yhtä hyvin muistivaikeudet, kognition heikkeneminen/toiminnanohjauksen häiriöt tai persoonallisuuden muutokset voivat olla merkki keskushermostolymfoomasta. Silmä-affisiossa näkö-oireet voivat olla toispuoleisia, ja herättää alkuun epäilyn myös hyvänlaatuisesta prosessista. Myös toistuvat iriitit voivat olla oire keskushermostolymfooman silmäaffisiossa. Keskushermostolymfooman ilmentyessä selkäytimen alueella ovat oireet tasakohtaisia.

Keskushermostolymfooma ei aina erotu TT-kuvissa, ja diagnostiikka edellyttää varjoainetehosteisen pään (+ tarvittaessa selkäytimen) MRI-kuvantamisen sekä kiireellisen histologisen ja/tai aivoselkäydinnesteen/lasiasien sytologisen diagnoosin varmentamisen. Keskushermostolymfooma vaatii usein viiveettömän hoidon aloituksen. Koska pelkkä kortikosteroidihoito voi johtaa nopeaan hoitovasteeseen ja histologisen lymfoomalöydöksen menetykseen, on tärkeää ottaa koepala aina välittömästi lymfoomaepäilyn herättyä, ennen kortikosteroidihoidon aloitusta.

Aivoselkäydinnesteestä tutkitaan proteiinipitoisuus, solukkuus, sytologia (mahdollinen blastien esiintyminen, mieluiten tuorenäyte) sekä pintamerkkiaineet (virtaussytometria). Silmälääkärin kliinistä tutkimusta suositellaan kaikille, ja tarvittaessa otetaan lasiasinäytteet. Näytteet tulkitsee hematopatologi [13, 14]. Mikäli aivoselkäydinnesteen pintamerkkiainetutkimuksesta tai lasiasinäytteistä saadaan yhdessä kuvantamislöydösten kanssa riittävä osoitus keskushermostolymfoomasta eikä kudospäätteenotto välittömällä aikataululla onnistu, voidaan siitä moniammatillisella päätöksellä luopua.

Lymfooman mahdollinen systeemilevinneisyys poissuljetaan muiden aggressiivisten B-solulymfomien tapaan varjoainetehosteisella TT-kuvauksella ja tarvittaessa FDG-PET –kuvauksella, minkä lisäksi suositellaan miesten kohdalla kivesten ultraäänitutkimusta. Luuydinnäytteitä suositellaan, mikäli tähdätään isoannoshoitoon ja kantasolusiirtoon. HIV sekä hepatiitit B ja C poissuljetaan serologialla kaikilta potilailta. Koska hoidot vaativat runsasta nesteytystä ja altistavat infektioille, suositellaan potilaan kokonaistilanteen mukaan harkitsemaan sydämen UÄ-tutkimusta ja/tai keuhkojen toimintakokeita. Ajokykyyn on otettava myös kantaa.

Hoidot

Keskushermostolymfomien hoito koostuu pääasiassa lääkehoidosta. Diagnostiikkaa lukuun ottamatta kirurgialla ei ole roolia keskushermostolymfomien hoidossa. Aivoselkäydinnesteeseen annostellulla lääkehoidolla ei vaikuttaisi olevan yksiselitteistä ennusteellista arvoa [15-18].

Infektioiden hallinta on tärkeä osa hoitoja, ja antibioottiprofylaksia, kuten *Pneumocystis jirovecii* -profylaksia, on usein tarpeellinen hoitojen aikana. Intensiivisten immunokemoterapiahoitojen aikana käytetään yleisesti valkosolukasvutekijätukea. Diagnostisten näytteiden ottamisen jälkeen usein aloitettava kortikosteroidihoito tulisi pyrkiä lopettamaan asteittain mahdollisimman nopealla aikataululla. Fertiliiteettikäisille tarjotaan tarvittaessa fertiliiteettineuvontaa.

Primaarihoito

Keskushermostolymfoomien mahdollisimman tehokas primaarihoito on potilaan ennusteen kannalta oleellinen, ja uusiutuneen taudin ennuste on huomattavan huono. Myös potilaan yleisen suorituskyvyn ja kognitiivisen selviytymisen palautuminen ovat uusineessa taudissa usein huonompia.

Primaarihoito koostuu induktiohoidosta, jolla pyritään mahdollisimman hyvään hoitovasteeseen, sekä täydentävästä konsolidaatiohoidosta, jonka tavoitteena on mahdollisimman pitkä remissio. Hoidon tavoite on ensisijaisesti kuratiivinen. Potilaiden hoito suunnitellaan yksilöllisesti huomioiden potilaan ikä, perussairaudet ja elintoiminnot. Mikäli mahdollista, potilaat suositellaan hoidettavaksi ensisijaisesti kliinisissä lääketutkimuksissa.

- 1) *Nuoremmat (alle 70-75 -vuotiaat) potilaat, joilla ei ole merkittäviä muutoksia elintoiminnoissa:*
 - a) Induktiohoitona HD-metotreksaattipohjainen immunokemoterapia, jossa ensisijainen suositus on MATRix x 4 [19]. HD-metotreksaattihoito ja siihen liittyvä runsas nesteytys edellyttävät hyvää sydämen ja munuaisten toimintaa.
 - b) Optimaalisesta konsolidaatiohoidosta ei ole yksiselitteistä tutkimusnäyttöä. Konsolidaatiohoitona käytetään yleisimmin karmustiini-tiotepa isoannoshoitoa (HD-BCNU-tiotepa) autologisen kantasolusiirron turvin [20-22]. MATRix-kuurien jälkeen annetulla konsolidaatiosädehoidolla hoidettujen potilaiden 2 vuoden PFS-osuudessa ei todettu merkittävää eroa verrattuna intensiivihoidettuihin potilaisiin [20]. Kokoavoston sädehoidon ei ole kuitenkaan todettu pidentävän potilaiden OS-aikaa, ja siihen yleisesti liittyvien neurologisten myöhäishaittojen vuoksi sitä ei pidetä ensisijaisena konsolidaatiohoitona [23, 24].
- 2) *Iäkkäämmät (yli 70-75 -vuotiaat) potilaat, joilla ei ole merkittäviä muutoksia elintoiminnoissa:* Vertailevaan tutkimusnäyttöön perustuvaa hoitosuositusta iäkkäämpien, ei kantasolusiirtohoitoikäisten, potilaiden hoidosta ei voida antaa.
 - a) Induktiohoitona suositellaan HD-metotreksaattipohjaista immunokemoterapiaa, kuten R-MT, R-MPV, R-MBVP tai pohjoismaisen lymfoomaryhmän iäkkäiden hoitotutkimuksen mukaista hoitoa, tarvittaessa potilaskohtaisesti modifioituna [25-32].
 - b) Konsolidaatiohoitona voidaan käyttää p.o. sytostaattihoitoa, kuten ylläpito-temotsolomidia [26, 27].
- 3) *Potilaat, joka eivät kuntonsa/elintoimintojensa vuoksi siedä HD-metotreksaattipohjaista hoitoa:* Näiden potilaiden hoidon tavoite on oireiden lievitys, taudin etenemisen hidastaminen sekä elämänlaadun kohentaminen ja ylläpito. Hoitona voidaan käyttää esimerkiksi deksametasonia ja kokoavoston sädehoitoa [33].

Silmäaffisioin hoito

Intraokulaarinen lymfooma voi olla ensimmäinen ilmentymä keskushermostolymfoomasta. Hyvin suurella osalla potilaista tauti etenee muualle keskushermostoon myöhemmässä vaiheessa [34]. Noin 20-30 %:lla potilaista tauti todetaan samanaikaisesti silmien ja muun keskushermoston alueella [35].

Keskushermostolymfooman silmäaffisioin harvinaisuudesta johtuen selkeää kansainvälistä hoitosuositusta ei ole. Silmiin rajoittuneen taudin hoidossa systeemisten suuriannossytostaattihoitojen käytöstä ei ole riittävää näyttöä, ja hoidon perustana pidetään intravitrealisia metotreksaatti- ja/tai rituksimabi-injektioita, joita jatketaan vielä kaksi kertaa lasiaisen sytologisen löydöksen puhdistumisen jälkeen [36-38]. Rituksimabia käytettäessä voidaan metotreksaatti-injektioiden frekvenssiä harventaa, ja rituksimabia on käytetty yksittäisaineena myös metotreksaatile refraktaareissa taudeissa. Sädehoitoa voidaan käyttää silmälymfooman hoidossa joko yksin tai yhdistettynä paikallishoitoihin. Sen käyttöä rajaavat kuitenkin sekä lukuisat akuutit ja viivästyneet haittavaikutukset, että potilaalle mahdollisesti myöhemmin aiheutuva

metotreksaattihoitoon liittyvä retinane kroosi, jos silmien alueelle sädehoitoa saaneelle potilaalle annetaan myöhemmin metotreksaattia taudin edetessä muualle keskushermostoon. Intraokulaarisen lymfooman intensiivisempienkään paikallishoitujen tehosta estää taudin etenemistä muualle keskushermostoon ei ole vakuuttavaa näyttöä. Keskushermostolymfooman silmärelapsissa sekä tilanteissa, joissa tautia todetaan primaaristi silmien lisäksi muualla keskushermostossa, kombinoidaan silmien paikallishoito muuhun systeemihoitoon.

Uusiutunut keskushermostolymfooma

Primaarin keskushermostolymfooman uusiutumisen riski on suuri. Riippumatta valitusta ensilinjan hoidosta, tauti uusii noin puolella potilaista ja 10-15 % taudeista on refraktaareja ensilinjan hoidolle. Keskimääräinen aika taudin uusiutumiseen on 10-18 kk, mutta myös myöhäiset relapsit ovat mahdollisia [39, 40]. Uusiutuneen tai ensilinjan hoidolle vastaamattoman keskushermostolymfooman ennuste on huono, ja erityisen huono ennuste on potilailla, joiden tauti uusiutuu alle vuoden sisään ensilinjan hoidoista [9]. Tutkimusnäyttö optimaalisesta uusiutuneen taudin hoidosta on puutteellista, minkä vuoksi uusiutunutta tautia sairastavat potilaat suositellaan ensisijaisesti hoidettavaksi kliinisten lääketutkimusten puitteissa. Uusiutuneen taudin hoidon valintaan vaikuttavat potilaan aiemmin saamat hoidot, potilaan ikä ja yleiskunto uusiutumisen hetkellä sekä se, kuinka nopeasti tauti uusiutui.

Jos metotreksaattipohjaisesta ensilinjan hoidosta on kulunut yli 6 kuukautta, on metotreksaattipohjainen hoito ensisijainen hoitovaihtoehto keskushermostolymfooman uusiessa. Jopa 90–100 % potilaista, jotka olivat ensilinjassa saaneet täydellisen hoitovasteen pelkälle metotreksaattihoidolle, saivat tutkimuksessa uudelleen vähintään osittaisen hoitovasteen metotreksaatile taudin uusiutuessa ensimmäisen tai toisen kerran [41, 42]. Muina solunsalpaajina on käytetty mm. isoannos-sytarabiinia, tiotepaa, etoposidia ja temotsolomidia yhdessä rituksimabin kanssa [43-45].

Autologisen kantasolusiirron turvin toteutettua isoannoshoitoa suositellaan niille hoitoon soveltuville potilaille, jotka eivät ole saaneet tätä hoitoa ensilinjassa. Allogeenisestä kantasolusiirrosta on vain yksittäisiä tapauselostuksia [46].

Puhtaasti oireenmukaisena hoitona voidaan käyttää deksametasonia. Oleellista ovat myös mahdollisten kouristuskohtausten ennaltaehkäisy ja hoito, pahoinvoinnin ja sekavuuden hoito, sekä muu hyvä palliatiivinen hoito.

Sädehoito

Kokoaivoston sädehoitoa suositellaan harkittavaksi vain niille potilaille, jotka eivät ikänsä, peruskuntonsa, tai perussairauksiensa vuoksi sovellu hoidettavaksi solunsalpaajahoidolla tai eivät saa vastetta solunsalpaajahoidolle. Suurin osa potilaista vastaa sädehoidolle, mutta tauti uusii useimmiten nopeasti, alle vuoden kuluessa. Selkeimmin sädehoidosta ovat tutkimuksissa hyötäneet alle 60-vuotiaat potilaat [47]. Sädehoitoon liittyy huomattava neurotoksisuuden riski, erityisesti, jos potilas on yli 60-vuotias, saanut edeltävästi metotreksaattihoitoa viimeisen kuuden kuukauden aikana ennen sädehoitoa, kokonaissädehoitoannos on yli 36 Gy tai kertaissädehoitoannos yli 1.5 Gy [47, 48]. Mikäli sädehoitoon edetään, katetaan myös selkäydin kahden ylimmän kaulanikaman alueelta sekä silmien takaosa (näköhermon pää sekä verkkokalvo) [49]. Yleisin kokoaivoston sädehoidon aiheuttama neurologinen haitta on väsymys, joka voi kestää kuukausia.

Hoitovasteen arviointi

Keskushermostolymfooman hoitovastetta arvioidaan MRI-kuvin. Jos MRI-kuvaukselle on vasta-aiheita, voidaan käyttää TT-kuvausta. Primaarissa aivoselkäydinneste-affisiossa kontrolloidaan vastearviossa aivoselkäydinneste-äyhteet, ja primaarissa silmäaffisiossa oftalmoskooppinen tutkimus [50]. Ensisijaisesti käytetään The International PCNSL Collaborative Groupin (IPCG) laatimia vastearviokriteereitä [13]:

Täydellinen hoitovaste / Complete response (CR):

- 1) Varjoainetehosteisessa pään MRI-kuvassa ei todeta enää tehostuvia muutoksia.
- 2) Aivoselkäydinnesteen sytologiassa ei todeta enää maligneja soluja.
- 3) Silmän mikroskooppitutkimuksessa ei ole enää lasiaissolutusta, eikä retinan tai silmähermon infiltraatteja.
- 4) Vastearvion aikaan potilaalla ei saisi olla ollut kahteen viikossa käytössä kortikosteroideja, elleivät ne ole indisoitu jonkun muun sairauden, kuin keskushermostolymfooman vuoksi.

Varmentamaton täydellinen hoitovaste / Unconfirmed complete response (CRu):

- 1) Potilaat, jotka täyttävät muuten CR:n kriteerit, mutta heillä on käytössään kortikosteroidi.
- 2) Potilaat, joilla on MRI-kuvissa vähäinen tehostuva muutos, joka pienenee hitaasti ilman hoitoa tai kortikosteroideja.
- 3) Potilaat, joille jää silmätutkimukseen vähäinen muutos, joka ei todennäköisesti edusta lymfoomaa.

Osittainen hoitovaste / Partial response (PR):

- 1) 50 % tai suurempi pieneneminen MRI-kuvassa todettavassa varjoaineella latautuvassa muutoksessa.
- 2) Silmän mikroskooppitutkimuksessa lymfoomamuutokset ovat vähentyneet, mutta niitä on edelleen todettavissa.
- 3) Aivoselkäydinnesteessä voi olla vielä lymfoomasoluja, mutta MRI:ssä tehostuva muutos on pienentynyt. Jos primaaristi ollut vain aivoselkäydinkalvojen tauti, PR-termi ei ole sovellettavissa.
- 4) Ei uusia tautimuutoksia.

Stabiili tautitilanne / Stable disease (SD):

- 1) Alle 50 % pieneneminen ja alle 25 % suureneminen MRI-kuvassa todettavassa varjoaineella latautuvassa muutoksessa.
- 2) Ei uusia lymfoomamuutoksia silmissä.
- 3) Aivoselkäydinnesteessä edelleen lymfoomasoluja.

Etenevä tauti / Progressive disease (PD):

- 1) Yli 25 %:n kasvu MRI-kuvassa todettavassa varjoaineella latautuvassa muutoksessa.
- 2) Lymfooman eteneminen silmissä (säilyvät tai uudet lymfoomalöydökset).
- 3) Lymfooman eteneminen aivoselkäydinnesteessä (säilyvä tai uusi lymfoomasolulöydös).
- 4) Taudin ilmeneminen uudessa sijainnissa.
- 5) Uusi lymfoomamuutos.

Vaste	pään MRI	Kortikosteroidi	Silmästatus	Likvorin sytologia
CR	Ei tehostuvia muutoksia	Ei käytössä PCNSL indikaatiolla	Normaali (=ei lasiaissolutusta, ei retinan tai silmähermon infiltraatteja)	Ei maligneja soluja
CRu	Ei tehostuvia muutoksia	Saa olla käytössä	Normaali	Ei maligneja soluja
	Vähäinen tehostuva muutos, joka pienenee hitaasti seurannassa		Vähäinen muutos, joka ei todennäköisesti edusta lymfoomaa	
PR	≥ 50 % pieneneminen tehostuvassa muutoksessa	Ei merkitystä	Normaali, tai vähäinen muutos, joka ei todennäköisesti edusta lymfoomaa	Ei maligneja soluja
	Ei tehostuvia muutoksia		Lymfoomamuutokset vähentyneet, mutta edelleen todettavissa	Maligneja soluja tai niiden epäily*
SD	Tehostuvan muutoksen < 50 % pieneneminen ja < 25 % suureneminen	Ei merkitystä	Ei uusia muutoksia	Maligneja soluja
PD	> 25 % kasvu tehostuvassa muutoksessa	Ei merkitystä	Säilyvät tai uudet lymfoomamuutokset	Maligneja soluja (säilyvä tai uusi löydös)
	Uusi lymfoomamuutos / taudin ilmeneminen uudessa sijainnissa			
* Jos primaaristi vain meningeaalinen tauti, PR-termi ei ole sovellettavissa				

Etenkin CRu-vasteessa FDG-PET-TT:stä voi olla hyötyä vasteen arvioinnissa [51-54].

Vaste määritetään yleisimmin joka toiselle kuurille tullessa.

Kuntoutus

Keskushermostolymfoopotilaiden kuntoutumispotentiaali onnistuneen hoidon jälkeen on merkittävä. Tämä tulee ottaa huomioon, kun arvioidaan potilaan hoitokuntoisuutta, jolloin hoidon aloittamisen kriteerinä tulee olla se vointi, johon potilaan arvioidaan voivan onnistuneen hoidon jälkeen kuntoutua, eikä potilaan vointi diagnoosihetkellä. Kuntoutuminen alkaa usein jo ensimmäisen hoidon aikana, jolloin tuumorin painevaikutus hoitovasteen myötä helpottaa. Hoidon edetessä kuntoutuminen hidastuu hoidon haittojen myötä, mutta nopeutuu taas hoitojen loputtua. Nopea kuntoutuminen jatkuu noin vuoden hoidoista, mutta pientä paranemista voi tapahtua tämän jälkeenkin, joillakin potilailla jopa vuosien ajan.

Useimmilla potilailla on merkittäviä neurologisia puutosoireita ja kuntoutus on oleellinen osa hoitoa. Fysioterapia, ja tarpeen mukaan toimintaterapia sekä puheterapia, tulee aloittaa samanaikaisesti

sytostaattihoitojen kanssa. On huomioitava, että vaikka tauti ei olisi aiheuttanut potilaalle motorisia heikkouksia, useimmat potilaat ovat saaneet pitkään kortikosteroidihoitoa, mikä aiheuttaa lihaskatoa, jonka korjaamiseksi tarvitaan aktiivista fysioterapiaa. Myös osteoporoosin esto/hoito on oleellista. Jos potilaalla on merkittäviä neurologisia haittoja, on hoitojen jälkeen syytä arvioida neurologisen laitoskuntoutuksen tarvetta. Neurologisesti näennäisen hyvin toipuneilla potilailla voi olla ongelmana aivovamman jälkitilana esiintyvä voimakas väsymys, joka rajoittaa täysipäiväisessä työssä selviytymistä. Työikäisillä potilailla lopullinen arvio työkyvystä voidaan joskus tehdä vasta noin vuosi hoitojen aloittamisesta. Rajatapauksissa suositellaan tutkimusjaksoa työlääkätieteen poliklinikalla. Kouristuslääkkeen jatkamisen tarpeesta ja tarvittaessa ajokykyasioista konsultoidaan hoitojen päättyessä neurologia.

Seuranta

Potilaat, joilla taudin uusiutuessa on mahdollisuus paranemiseen tähtäävään hoitoon, kuuluvat aktiiviseurannan piiriin. Oireiden seuranta ja kliininen tutkimus ovat seurannan kulmakiviä. Rutiinikuvantamisen hyödyistä seurannassa ei ole näyttöä. Kontrollikäynnit toteutetaan kahden ensimmäisen vuoden aikana 3-6 kk välein, ja sen jälkeen 12 kk välein. Kokonaisseuranta-ajaksi suositellaan 5 vuotta.

Viitteet:

1. Villano, J.L., et al., *Age, gender, and racial differences in incidence and survival in primary CNS lymphoma*. Br J Cancer, 2011. **105**(9): p. 1414-8.
2. Dolecek, T.A., et al., *CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009*. Neuro-oncology, 2012. **14 Suppl 5**(Suppl 5): p. v1-v49.
3. Shiels, M.S., et al., *Trends in primary central nervous system lymphoma incidence and survival in the U.S*. Br J Haematol, 2016. **174**(3): p. 417-24.
4. Braggio, E., et al., *Genome-Wide Analysis Uncovers Novel Recurrent Alterations in Primary Central Nervous System Lymphomas*. Clin Cancer Res, 2015. **21**(17): p. 3986-94.
5. Giannini, C., A. Dogan, and D.R. Salomão, *CNS lymphoma: a practical diagnostic approach*. J Neuropathol Exp Neurol, 2014. **73**(6): p. 478-94.
6. Montesinos-Rongen, M., et al., *Primary diffuse large B-cell lymphomas of the central nervous system are targeted by aberrant somatic hypermutation*. Blood, 2004. **103**(5): p. 1869-75.
7. Swerdlow, S.H., et al., *The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms*. Blood, 2016. **127**(20): p. 2375-2390.
8. Ferreri, A.J.M., *Therapy of primary CNS lymphoma: role of intensity, radiation, and novel agents*. Hematology, 2017. **2017**(1): p. 565-577.
9. Langner-Lemercier, S., et al., *Primary CNS lymphoma at first relapse/progression: characteristics, management, and outcome of 256 patients from the French LOC network*. Neuro Oncol, 2016. **18**(9): p. 1297-303.
10. Schabet, M., *Epidemiology of primary CNS lymphoma*. J Neurooncol, 1999. **43**(3): p. 199-201.
11. Ferreri, A.J., et al., *Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: the International Extranodal Lymphoma Study Group experience*. J Clin Oncol, 2003. **21**(2): p. 266-72.
12. Abrey, L.E., et al., *Primary central nervous system lymphoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center prognostic model*. J Clin Oncol, 2006. **24**(36): p. 5711-5.
13. Fox, C.P. and E.H. Phillips, *Guidelines for the diagnosis and management of primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma*. 2019. **184**(3): p. 348-363.
14. Hoang-Xuan, K., et al., *Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients: guidelines from the European Association for Neuro-Oncology*. Lancet Oncol, 2015. **16**(7): p. e322-32.
15. Ferreri, A.J., et al., *A multicenter study of treatment of primary CNS lymphoma*. Neurology, 2002. **58**(10): p. 1513-20.
16. Khan, R.B., et al., *Is intrathecal methotrexate necessary in the treatment of primary CNS lymphoma?* J Neurooncol, 2002. **58**(2): p. 175-8.
17. Pels, H., et al., *Early relapses in primary CNS lymphoma after response to polychemotherapy without intraventricular treatment: results of a phase II study*. J Neurooncol, 2009. **91**(3): p. 299-305.
18. Sierra Del Rio, M., et al., *Prophylactic intrathecal chemotherapy in primary CNS lymphoma*. J Neurooncol, 2012. **106**(1): p. 143-6.
19. Ferreri, A.J., et al., *Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial*. Lancet Haematol, 2016. **3**(5): p. e217-27.
20. Ferreri, A.J.M., et al., *Whole-brain radiotherapy or autologous stem-cell transplantation as consolidation strategies after high-dose methotrexate-based chemoimmunotherapy in patients with primary CNS lymphoma: results of the second randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 phase 2 trial*. Lancet Haematol, 2017. **4**(11): p. e510-e523.

21. Kasenda, B., et al., *Prognosis after high-dose chemotherapy followed by autologous stem-cell transplantation as first-line treatment in primary CNS lymphoma--a long-term follow-up study*. *Ann Oncol*, 2012. **23**(10): p. 2670-2675.
22. Illerhaus, G., et al., *High-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem cell transplantation for newly diagnosed primary CNS lymphoma: a prospective, single-arm, phase 2 trial*. *Lancet Haematol*, 2016. **3**(8): p. e388-97.
23. Korfel, A., et al., *Randomized phase III study of whole-brain radiotherapy for primary CNS lymphoma*. *Neurology*, 2015. **84**(12): p. 1242-8.
24. Herrlinger, U., et al., *Early whole brain radiotherapy in primary CNS lymphoma: negative impact on quality of life in the randomized G-PCNSL-SG1 trial*. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2017. **143**(9): p. 1815-1821.
25. Rubenstein, J.L., et al., *Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: CALGB 50202 (Alliance 50202)*. *J Clin Oncol*, 2013. **31**(25): p. 3061-8.
26. Glass, J., et al., *Phase I and II Study of Induction Chemotherapy With Methotrexate, Rituximab, and Temozolomide, Followed By Whole-Brain Radiotherapy and Postirradiation Temozolomide for Primary CNS Lymphoma: NRG Oncology RTOG 0227*. *J Clin Oncol*, 2016. **34**(14): p. 1620-5.
27. Pulczynski, E.J., et al., *Successful change of treatment strategy in elderly patients with primary central nervous system lymphoma by de-escalating induction and introducing temozolomide maintenance: results from a phase II study by the Nordic Lymphoma Group*. *Haematologica*, 2015. **100**(4): p. 534-40.
28. Morris, P.G., et al., *Rituximab, methotrexate, procarbazine, and vincristine followed by consolidation reduced-dose whole-brain radiotherapy and cytarabine in newly diagnosed primary CNS lymphoma: final results and long-term outcome*. *J Clin Oncol*, 2013. **31**(31): p. 3971-9.
29. Omuro, A., et al., *Methotrexate and temozolomide versus methotrexate, procarbazine, vincristine, and cytarabine for primary CNS lymphoma in an elderly population: an intergroup ANOCEF-GOELAMS randomised phase 2 trial*. *Lancet Haematol*, 2015. **2**(6): p. e251-9.
30. Fritsch, K., et al., *High-dose methotrexate-based immuno-chemotherapy for elderly primary CNS lymphoma patients (PRIMAIN study)*. *Leukemia*, 2017. **31**(4): p. 846-852.
31. Seidel, S., et al., *Twenty years follow-up of a pilot/phase II-trial on the Bonn protocol for primary CNS lymphoma*. *Neurology*, 2020.
32. Pels, H., et al., *Primary central nervous system lymphoma: results of a pilot and phase II study of systemic and intraventricular chemotherapy with deferred radiotherapy*. *J Clin Oncol*, 2003. **21**(24): p. 4489-95.
33. Kurzwelly, D., et al., *Primary CNS lymphoma in the elderly: temozolomide therapy and MGMT status*. *J Neurooncol*, 2010. **97**(3): p. 389-92.
34. Chan, C.-C. and H.N. Sen, *Current concepts in diagnosing and managing primary vitreoretinal (intraocular) lymphoma*. *Discovery medicine*, 2013. **15**(81): p. 93-100.
35. Chan, C.-C., et al., *Primary vitreoretinal lymphoma: a report from an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group symposium*. *The oncologist*, 2011. **16**(11): p. 1589-1599.
36. Huang, Y.C. and J.R. Jou, *Intravitreal injections of methotrexate in treatment of primary central nervous system lymphoma with intraocular involvement*. *Kaohsiung J Med Sci*, 2016. **32**(12): p. 638-639.
37. Itty, S., et al., *Treatment of primary intraocular lymphoma (PIOL) has involved systemic, intravitreal or intrathecal chemotherapy and/or radiotherapy*. *Retina*, 2009. **29**(3): p. 415-6.
38. Kitzmann, A.S., et al., *Intraocular use of rituximab*. *Eye (Lond)*, 2007. **21**(12): p. 1524-7.
39. Jahnke, K., et al., *Relapse of primary central nervous system lymphoma: clinical features, outcome and prognostic factors*. *J Neurooncol*, 2006. **80**(2): p. 159-65.

40. Nayak, L., et al., *Late relapse in primary central nervous system lymphoma: clonal persistence*. *Neuro Oncol*, 2011. **13**(5): p. 525-9.
41. Pentsova, E., L.M. Deangelis, and A. Omuro, *Methotrexate re-challenge for recurrent primary central nervous system lymphoma*. *J Neurooncol*, 2014. **117**(1): p. 161-5.
42. Plotkin, S.R., et al., *Treatment of relapsed central nervous system lymphoma with high-dose methotrexate*. *Clin Cancer Res*, 2004. **10**(17): p. 5643-6.
43. Kasenda, B., et al., *High-dose chemotherapy with autologous haematopoietic stem cell support for relapsed or refractory primary CNS lymphoma: a prospective multicentre trial by the German Cooperative PCNSL study group*. *Leukemia*, 2017. **31**(12): p. 2623-2629.
44. Soussain, C., et al., *Intensive chemotherapy followed by hematopoietic stem-cell rescue for refractory and recurrent primary CNS and intraocular lymphoma: Société Française de Greffe de Moëlle Osseuse-Thérapie Cellulaire*. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(15): p. 2512-8.
45. Wong, E.T., et al., *Immunochemotherapy with rituximab and temozolomide for central nervous system lymphomas*. *Cancer*, 2004. **101**(1): p. 139-45.
46. Mika, T., et al., *Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for primary central nervous system lymphoma*. *Haematologica*, 2020. **105**(4): p. e160-e163.
47. Nguyen, P.L., et al., *Results of whole-brain radiation as salvage of methotrexate failure for immunocompetent patients with primary CNS lymphoma*. *J Clin Oncol*, 2005. **23**(7): p. 1507-13.
48. Hottinger, A.F., et al., *Salvage whole brain radiotherapy for recurrent or refractory primary CNS lymphoma*. *Neurology*, 2007. **69**(11): p. 1178-82.
49. Yahalom, J., et al., *Modern radiation therapy for extranodal lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015. **92**(1): p. 11-31.
50. Abrey, L.E., et al., *Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma*. *J Clin Oncol*, 2005. **23**(22): p. 5034-43.
51. Ahn, S.Y., et al., *Prognostic Significance of Interim 11C-Methionine PET/CT in Primary Central Nervous System Lymphoma*. *Clin Nucl Med*, 2018. **43**(8): p. e259-e264.
52. Karantanis, D., et al., *18F-FDG PET/CT in primary central nervous system lymphoma in HIV-negative patients*. *Nucl Med Commun*, 2007. **28**(11): p. 834-41.
53. Palmedo, H., et al., *FDG-PET in immunocompetent patients with primary central nervous system lymphoma: correlation with MRI and clinical follow-up*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2006. **33**(2): p. 164-8.
54. Birsan, R., et al., *Prognostic value of early 18F-FDG PET scanning evaluation in immunocompetent primary CNS lymphoma patients*. *Oncotarget*, 2018. **9**(24): p. 16822-16831.