

Nopeakasvuisten B-solulymfoomien hoitosuositus

Sisältö

	sivu
Diagnostiikka	2
Levinneisyyselvittely	3
Ennustetekijät	4
IPI-luokittelu	4
Muita ennustetekijöitä	5
Hoidot	5
Yleistä	5
Fit potilaan ensilinjan hoito	5
Frail potilaan ensilinjan hoito	6
Sädehoito	7
Keskushermostoprofylaksia	7
High grade lymfooma, jossa <i>BCL2</i> ja <i>MYC</i> uudelleenjärjestymät (double hit (DH) lymfoomat)	7
Primaari mediastinaalinen B-solulymfooma	7
HIV+ aggressiiviset lymfoomat	8
Burkitt lymfooma	8
Relapsin lääkehoito	8
Vastearvio	8
Seuranta	9
Viitteet	9

Diagnostiikka

Aggressiiviset B-solulymfoomat muodostavat heterogeenisen tautiryhmän. Esimerkkejä tähän kategoriaan kuuluvista WHO- ja ICC luokitusten mukaisista lymfoomatyypeistä on listattu taulukossa 1²⁻⁶. Potilaiden keski-ikä on 70 vuotta.

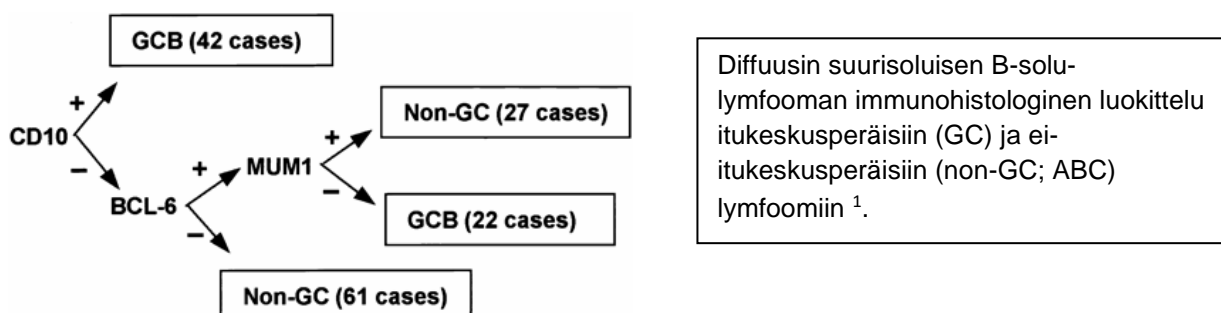
Taulukko 1. WHO-luokituksen mukaisia aggressiivisia B-solulymfoomia

Tarkemmin määrittämätön diffuusi suurisolainen B-solulymfooma (DLBCL NOS)	
	Itukeskussoluperäinen (Germinal centre B-cell subtype; GC)
	Aktivoituneen B-solun kaltainen (Activated B-cell like; ABC)
Muita suurisoluisia B-solulymfoomia	
	T-solurikas B-solulymfooma
	Primääri mediastinaalinen B-solulymfooma
	EBV+ tarkemmin määrittämätön diffuusi suurisolainen B-solulymfooma
	Intravaskulaarinen B-solulymfooma
	Krooniseen tulehdukseen liittyvä diffuusi suurisolainen B-solulymfooma
	Folikulaarinen lymfooma gradus 3B
	ALK+ suurisolainen B-solulymfooma
	Suurisolainen B-solulymfooma, jossa <i>IRF4</i> uudelleenjärjestymä
High grade B-solulymfoomat, jossa <i>MYC</i> ja <i>BCL2</i> uudelleenjärjestymät	
Tarkemmin määrittämätön high grade B-solulymfooma	
Burkittin lymfooma	
Plasmablastinen lymfooma	

Patologis anatominen diagnoosi perustuu kasvainkudoksen morfologiaan, immunofenotyyppiin, syto- ja molekyylogeneettisiin tutkimuksiin sekä kliiniseen kuvaan lymfooma luokitusten mukaan²⁻⁶. Edustavan koepalan saamiseen ja oikeaan käsittelyyn on kiinnitettävä riittävää huomiota. Ohutneulanäyte ei riitä diagnoosin tekoon. Ensisijaisesti toivotaan kokonaista imusolmuketta tuorenäytteenä, mutta paksuneulanäyte voi myös olla riittävä. Immunofenotyyppiin lisäksi määritetään mahdolliset *BCL2*, *MYC*, *BCL6* ja *IRF4* uudelleenjärjestymät ja 11q aberratit. Täydentävinä tutkimuksina voidaan käyttää virtaussytometriaa ja sytomolekyylogeneettisiä tutkimuksia. Virtaussytometriseen pintamerkkitutkimukseen tarvitaan tuorenäyte.

Tarkemmin määrittämätön diffuusi suurisolainen B-solulymfooma (DLBCL NOS) on yleisin lymfoomatyypin. Sen diagnostisena kriteerinä on blastityyppinen kromatiini (HE-värijäys), sytoplasminen basofilia (MGP ja Giemsa värijäykset), ja immunohistokemiassa B-soluantigeenien positiivisuus (CD20+, CD19+, CD79a+). Morfologia ja geneettiset muutokset ovat monimuotoisia. Immunofenotyyppi ja proliferaatioaktiiviteetti vaihtelevat.

DLBCL NOS jaetaan itukeskusperäiseen (germinal centre, GC) ja aktivoituneista B-soluista peräisin olevaan (ABC) alaryhmään. GC- ja ABC-alaryypit voidaan erottaa toisistaan geeniekspressioprofiilin perusteella tai immunohistokemiallisesti (GC vs. non-GC)¹ (kuva). Geeniekspressioprofilointi ei ole kliinisessä käytössä. Alaryhmällä voi olla ennusteellista vaikutusta mutta se ei vaikuta hoidon valintaan.



Immunohistokemialliset värjäykset:

CD20, CD3, CD5, CD10, BCL-6, MUM-1/IRF-4, BCL-2, Ki-67/MIB-1, MYC, CD30, CD19.

Lisäksi EBER in situ hybridisaatio.

Uudelleenjärjestymätutkimukset:

Burkittin lymfooman diagnoosin tarvitaan *MYC* uudelleenjärjestymätutkimus (FISH/CISH). DH high grade B-solulymfoomien diagnoosiin tarvitaan lisäksi *BCL2* ja *BCL6* uudelleenjärjestymätutkimukset. *IRF4* uudelleenjärjestymä tarvitaan uuden entiteetin (suurisoluinen B-solulymfooma, jossa *IRF4* uudelleenjärjestymä diagnosoimiseksi).

Relapsiepäily pyritään varmentamaan histologisesti.

Hoitoratkaisut perustuvat taudin levinneisyyteen ja kliiniseen riskiluokitukseen

Levinneisysselvittely

Taudin levinneisyys kartoitetaan kliinisesti ja radiologisesti.

Anamneesissa kiinnitetään huomiota erityisesti B-oireisiin. Statuksessa selvitetään palpoitavat imusolmukkeet ja niiden koko, pernan ja maksan koko sekä mahdolliset muut tuumorit. Nenä- ja nieluoireisille tehdään tarvittaessa korvalääkärin tutkimus, ja vatsaoireisille gastro- ja/tai kolonoskopia.

Vartalo kuvataan varjoainetehosteisella TT:lla kallon pohjasta symfyysiin ja koko kehon positroniemissiotomografia (FDG-PET)-TT kuvauksella. Suurentuneet imusolmukkeet mitataan. Jos FDG-PET tutkimusta ei saada, otetaan luuydinbiopsia. Keskushermosto- ja/tai hermokompressio-oireisille tehdään aivojen ja/tai selkärangan MRI.

Likvorin sytologisen tutkimuksen indikaatioita ovat keskushermosto-oireet, silmän sisäinen lymfooma, kallonpohjan, orbitan tai testiksen lymfooma, ja HIV-positiivisuus. Virtausytometrinen immunofenotyyppitys auttaa lymfoomasolujen tunnistamisessa. Huom! sytologia -/virtausytometria + löydöksen kliininen merkitys on epäselvä, eikä löydöstä tule tulkita lymfooman keskushermostoaaffisioksi.

Levinneisysselvittelyn perusteella määritetään levinneisyysaste ja IPI (International prognostic index).

Levinneisyyden Ann Arbor -luokitus

Luokittelussa lymfaattista kudosta ovat imusolmukkeet, perna, thymus, Waldeyerin rengas ja Peyerin imukudos suolessa.

Aste I:

Lymfooma yhdellä imusolmukealueella tai yhdessä lymfaattisessa elimessä.

Aste II:

Lymfooma kahdella tai useammalla imusolmukealueella samalla puolella palleaa. Affisioituneiden alueiden lukumäärä voidaan osoittaa alaindeksillä, esim. II₃.

Aste III:

Lymfooma imusolmukkeissa molemmin puolin palleaa. Levinneisyysaste III jaetaan kahteen alaryhmään. III₁ asteessa lymfoomaa todetaan vain ylävatsalla coeliaca-suonten alueella, pernan portissa, pernassa tai maksan portin alueella. Muualla pallean alapuolella (mm. para-aortaalisissa, parakavaalisissa, iliakaalisissa tai mesenteriaalisissa imusolmukkeissa) oleva tauti luokitellaan III₂:ksi.

Aste IV:

Lymfooma disseminoituneena yhdessä tai useammassa ekstralymfaattisessa elimessä tai kudoksessa muuten kuin E-lesiona. Lisäksi lymfooma voi olla imusolmukkeissa. Rajanveto E-lesion ja stage IV:n välillä on joskus ongelmallista. Suoraa kasvua imusolmukkeesta ympäristön ekstralymfaattiseen

kudokseen (esim. lihas, iho, luu) pidetään E-leesiona. Maksassa tai luuytimessä todettu lymfooma muuttaa levinneisyysluokan aina IV:ksi.

Lisämääreet:

A: Ei yleisoireita

B: Yleisoireet, joiksi luetaan selittämätön yli 38°C kuume, merkittävä yöhikoilu tai yli 10 % painon lasku 6 kuukauden kuluessa. Lyhytaikainen infektiin liittyvä kuume ei ole B-oire.

X: Suuri tuumori, imusolmukemassan suurin läpimitta yli 10 cm tai mediastinumien leveneminen yli 1/3 thoraxin läpimitasta mitattuna pystyasennossa otetusta kuvasta 5.-6. rintanikaman korkeudelta.

E: Yksittäisen ekstralymfaattisen elimen infiltraatio imusolmukeaffisioin vieressä.

Ennustetekijät

IPI-luokittelu

Suurisoluisen B-solulymfooman ennuste riippuu monista kliinisistä ja solubiologisista tekijöistä sekä annetusta hoidosta. Vaikka uusia ennustetekijöitä on löytynyt ja uusia luokitteluita on esitetty, niiden validointia riittävän laajoissa aineistoissa ei ole toistaiseksi tehty ja käytännön hoitoratkaisut tehdään edelleen perinteisen IPI-luokituksen mukaan ^{7,8}.

IPI-luokituksen riskitekijät: Stage III-IV, LD koholla, ikä \geq 61-v., WHO \geq 2, ekstranodaaliset elimet $>$ 1

Riskiluokat	Pisteet	3-v elossaolo-osuus
Pieni	0-1	91 (89–94)
Kohtalaisen pieni	2	81 (73–86)
Keskikorkea	3	65 (58–73)
Korkea	4-5	59 (49–69)

R-IPI laskuri: https://www.qxmd.com/calculate/calculator_64/diffuse-large-b-cell-lymphoma-prognosis-r-ipi

Alle tai yli 60-vuotiaille voidaan käyttää myös ikävakiotua indeksiä

aaIPI-luokituksen riskitekijät: Stage III-IV, LD koholla, WHO \geq 2

aaIPI 0	Pisteet	3-v elossaolo-osuus
Pieni	0	98 (96–100)
Kohtalaisen pieni	1	92 (87–95)
Keskikorkea	2	75 (66–82)
Korkea	3	

NCCN IPI ⁹ laskuri: https://www.qxmd.com/calculate/calculator_311/diffuse-large-b-cell-lymphoma-prognosis-nccn-ipi

CNS-lymfoomarelapsin riskin arvioimisessa huomioidaan IPI-riskitekijöiden lisäksi mahdolliset munuais- ja/tai lisämunuaisaffisiot ¹⁰. CNS-IPI-laskuri: https://qxmd.com/calculate/calculator_428/cns-international-prognostic-index-in-diffuse-large-b-cell-lymphoma-cns-ipi

Muita ennustetekijöitä

Kasvaimen suuri koko (yli 10 cm)¹¹ ja tautitaakka eli kasvaimen metabolinen volyyymi (tumor metabolic volume) diagnoosivaiheessa ovat huonon ennusteen tekijöitä¹²⁻¹⁴. Kookkaan tuumorin alueelle annettu sädehoito kuitenkin parantaa hoitotuloksia ja hävittää kasvaimen koon ennusteellisen merkityksen¹⁵.

FDG-PET-TT:llä todennettu hoitojen jälkeinen metabolinen vaste toimii ennustetekijänä¹⁶. Myös PET-positiivisuus kahden hoidon jälkeen ennakoii korkeaa uusiutumiseriskiä, mutta PET-positiivisten ryhmässä väärien positiivisten löydösten mahdollisuus on huomattava ja vaatii histologisen varmistuksen¹⁶⁻¹⁸. Ryhmien ennusteelliset erot tarkentuvat, jos visuaalisen määrittämisen lisäksi mitataan aktiivisuuden (SUV, standardized uptake value) prosentuaalista muutosta lähtötilanteesta (Δ SUVmax)¹⁸.

Lukuisat laboratorioparametrit sekä lymfoomasolun erilaistumiseen, solusykliin tai apoptoosiin liittyvät tekijät vaikuttavat ennusteeseen ja tulevat eri hoidoissa ja eri tutkimuksissa esiin vaihtelevasti. Tämä osoittaa, että kuhunkin IPI-ryhmään kuuluu erilaisia ja eri ennusteisia tauteja. High grade lymfoomat, joissa on sekä *BCL2* että *MYC* uudelleenjärjestymä (DH), ja/tai näiden proteiinien yliekspressio sekä lymfoomat, joissa on p53 geenin deleetio tai mutaatiota ovat erityisen huonoennusteisia¹⁹⁻²². Intensiivinen immunoterapia kuitenkin parantaa hoitotuloksia ja hävittää esim. DH:n ennusteellisen merkityksen {Leppä, 2021 #2448}. Vakiintunutta hoitovalintoja ohjaavaa järjestelmää näistä mittareista ei toistaiseksi ole kehittynyt.

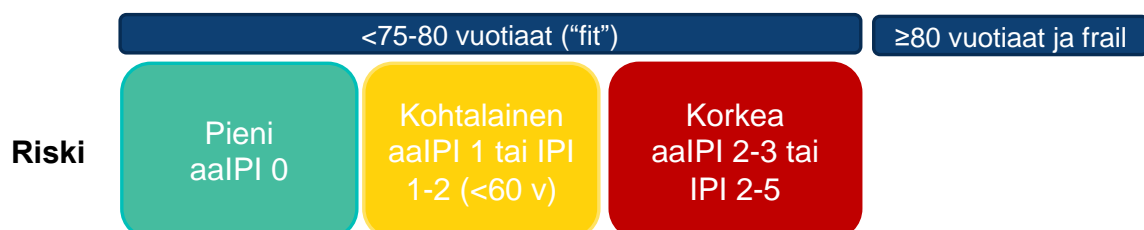
Hoidot

Yleistä

Ensilinjan hoidon tavoite on ensisijaisesti kuratiivinen. Mikäli mahdollista, suositellaan hoitoa kliinisissä lääketutkimuksissa. Jos tutkimushoito ei ole vaihtoehto, hoidon pohjana on immunokemoterapia (rituksimabi (R) ja antrasykliinipitoinen solunsalpaajahoito). Antrasykliinien käytön edellytyksenä on riittävä sydämen vasemman kammion pumppuvoima. Jos vasemman kammion ejektiofraktio on alle 50 %, on tarkkaan harkittava, voiko antrasykliinejä käyttää.

Fertiliteetti-ikäisillä arvioidaan infertiliteetin riski. Miespotilaille suositellaan ennen hoitoa siemennesteen talteenottoa ja naispotilaille fertilitettineuvontaa ja tapauskohtaisesti munasolujen tai alkion pakastusta.

Potilaat luokitellaan hoidon suunnitteluvaiheessa iän ja yleiskunnon perusteella hyväkuntoisiksi (=fit) tai hauraksi (=frail) (kuva). Kategorisointi on liukuva. Luokittelussa voi tarvittaessa konsultoida geriatria tai käyttää apuna geriatria arviota. Hyväkuntoiset potilaat jaetaan lisäksi pienen, kohtalaisen ja korkean uusimisriskin ryhmiin:



Fit potilaan ensilinjan hoito

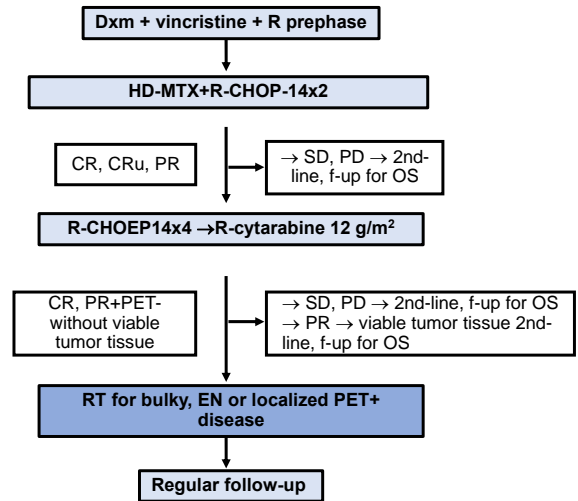
Pieni uusimisriski: Ensisijainen lääkehoitosuositus (aalPI 0 ilman bulk- (>7,5 cm) tuumoria) on R-CHOP21 x 4+Rx2²³ ja muille R-CHOP21x6²⁴.

Kohtalainen tai korkea uusimisriski (>65 v): Ensisijainen lääkehoitosuositus on R-CHOP21x6^{25, 26}.

Kahdeksalla kuurilla, hoidon annostelulla kahden viikon välein kolmen viikon sijaan tai intensiivisemmällä hoidolla (esim. da-EPOCH-R) ei saavuteta lisätehoa²⁶⁻³⁰. Biologisen lääkkeen yhdistämisellä (ibrutinibi, lenalidomide, obinututsumabi, entsastauriini) ei myöskään saavuteta lisätehoa³¹⁻³⁴.

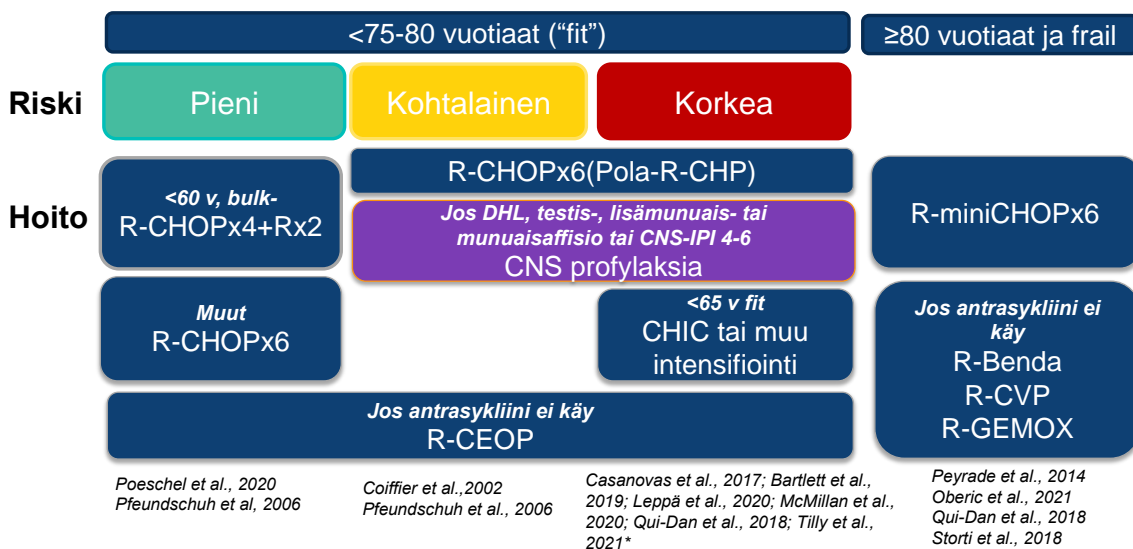
Korkea uusimisriski, <65 v: Lääkehoitosuositus on CHIC protokollan mukainen (kuva) tai muu vastaava intensiivinen immunokemoterapia³⁵⁻³⁷. Veriaivoesteen läpäisevien solunsalpaajien yhdistäminen immunokemoterapiaan (varhainen HD-Mtx x2 ja HD-sytarabiini konsolidaationa) parantaa systeemitaudin kontrollia ja pidentää progressiovapaata elinaikaa^{35, 37}. Intensiivisemmällä MEGA-CHOEP-R hoidolla ei saavuteta lisätehoa³⁸. Prefaasihoito parantaa potilaan yleistilaa.

Polatutsumabivedotiinin yhdistäminen R-CHP-hoittoon (pola-R-CHP) pidentää 2-v. progressiovapaata elinaikaa (76.7 % vs. 70.2 %) mutta ei kokonaiselinaikaa R-CHOP-hoittoon verrattuna. PFS-hyöty on suurin iäkkäillä, korkean IPI:n ja ABC-fenotyypin potilailla ja miespotilailla²². Hoito ei kuulu palveluvalikoimaan, mutta sitä voidaan harkita tapauskohtaisesti korkean uusimisriskin potilaille (<75-80 v), jotka eivät sovellu R-CHOP-21-hoittoa intensiivisempään ensilinjan hoitoon ja joilla ei ole tehokasta salvagehoitoa tarjolla lymfooman uusiutuessa.



Frail potilaan ensilinjan hoito

Hoidon suunnittelussa suositellaan käyttämään apuna geriatrasta arviota (esim. sGA)³⁹. Osalle iäkkäistä potilaista tavanomainen R-CHOP-hoito soveltuu huonosti. Yli 80-vuotiaiden potilaiden on todettu hyötyvän R-mini-CHOP-^{40, 41}. Jos antrasykliini ei sovi, suosituksena on muu immunokemoterapia, esim R-bendamustiini⁴².



Ensilinjan hoidolle refraktaariksi taudiksi määritellään progressio hoidon aikana tai PET+ histologisesti varmennettu jäännöstauti immunokemoterapian jälkeen tai taudin uusiutuminen <6 kk hoidon päättymisestä.

Refräktäärin taudin hoidoksi suositellaan hyväkuntoisille potilaille (WHO 0-1) randomisoidun faasi III näytön perusteella CART-soluhoidoa (aksikabtageenisiloleuseeli)². CART-soluhoidoa käsitellään erikseen relapsikappaleessa. CART hoitoon soveltumattomille potilaille suositellaan platinapohjaista immunokemoterapiaa (esim. R-ICE, R-DHAP, R-GDP tai R-GEMOX)⁴³⁻⁴⁵.

Paikalliseen PET+ jäännöstautiin suositellaan sädehoitoa, jos ei ole mahdollista edetä toisen linjan lääkehoitoihin.

Sädehoito

Kiveslymfoomassa sädehoidetaan tai poistetaan jäljellä oleva kives.

Jos potilas ei siedä pitkää solusalpaajahoitoa, voidaan paikallisessa taudissa harkita kolmen R-CHOP-hoidon jälkeen affisioalueen sädehoitoa⁴⁶.

Paikalliseen PET+ jäännöstautiin suositellaan sädehoitoa, jos ei ole mahdollista edetä toisen linjan lääkehoitoihin.

Sädehoidon indikaatiot ja toteutus kuvataan tarkemmin erillisessä lymfoomien sädehoitosuosituksessa.

Keskushermostopropyfylaksia

CNS-relapsin riski on keskimäärin 5 %:n luokkaa, IPI 0-2 ryhmässä 1 % ja IPI 3-5 taudissa 12 %. Korkean IPI:n lisäksi CNS-relapsin riski on erityisen suuri potilailla, joilla on *BCL2* ja *MYC* uudelleenjärjestymät (DH), kives-, lisämunuais- tai munuaisaffisio^{10, 47}. Yhdistämällä kliininen CNS-IPI-luokitus¹⁰ molekyylärisen alatyypin (GC vs. non-GC) CNS-relapsiriskin ennustettavuus tarkentuu⁴⁸.

Näyttö CNS-propylaksian tehosta on ristiriitaista. Randomisoituun tutkimukseen perustuva suora näyttö propylaksian tehosta puuttuu. Nuoret korkean IPI:n potilaat saattavat hyötyä veriaivoesteen läpäisevien sytostaattien yhdistämisestä intensiiviseen immunokemoterapiaan^{35, 49, 50}. Keskushermostoon kohdistuvaa hoitoa suositellaan harkitsemaan nuorille korkean IPI:n potilaille sekä potilaille, joilla on muuten korkean CNS lymfooman riski, esim DH, testis-, munuais- tai lisämunuaisaffisio, Klanova luokka 2⁴⁸ tai CNS-IPI 4-6. Propylaksiana tulisi olla korkea-annos metotreksaatti 3 g/m² 3 tunnin infuusiona kalsiumfolinaattisuojaossa kaksi kertaa. Jos korkea-annos metotreksaatti on vasta-aiheinen, voidaan harkita sen tilalla hoidon lopussa konsolidaationa korkea-annos sytarabiinia (nuoremmille (<60 v) 12g/m² jaettuna neljään annokseen 12 tunnin välein, iäkkäämmille 8 g/m²).

High grade lymfooma, jossa *BCL2* ja *MYC* uudelleenjärjestymät (double hit (DH) lymfoomat)

Eri hoitojen paremmuudesta ei ole näyttöä. R-CHOP ei ole riittävän tehokas hoito. Hoidetaan kuten stage II-IV, korkean uusimisriskin ryhmä tai Burkittin lymfooma.

Primaari mediastinaalinen B-solulymfooma

DA-EPOCH-Rx6 ilman sädehoitoa, jos PET on lääkehoidon jälkeen neg.⁵¹ tai muu yhdistelmähoito kuten R-CHOP21x6, R-CHO(E)P14x6, R-MACOP-B ja sädehoito.

HIV+ aggressiiviset lymfoomat

Hoidetaan kuten HIV neg. lymfoomat.

Burkitt lymfooma

Faasi III näytön perusteella DA-EPOCH-R ja R-CODOX-M/R-IVAC hoidoilla ei ole tehossa eroa, mutta DA-EPOCH-R on paremmin siedetty⁵². Hoidoksi kyseeseen tulevat erilaiset intensiiviset immunokemoterapiayhdistelmät esim GMALL-B-ALL/NHL-, R-CODOX-M/R-IVAC tai DA-EPOCH-R⁵²⁻⁵⁵.

Relapsin lääkehoito

Ennen hoidon aloitusta pyritään varmistamaan diagnoosi histologisesti. Kuratiivistavoitteisessa hoidossa levinneisyys- ja vastearviotutkimukset tehdään kuten primäärivaiheessa.

Toisen linjan aalPI on relapsissa tärkeä ennustetekijä. Mikäli mahdollista, suositellaan relapsin hoitoa kliinisissä lääketutkimuksissa.

Jos progressio todetaan alle vuosi ensilinjan hoidon päättymisestä, suositellaan hyväkuntoisille potilaille (WHO 0-1) randomisoidun faasi III näytön perusteella CART-soluhoitoa (aksikabtageenisiloleuseeli). Aksikabtageenisiloleuseeli pidentää merkitsevästi tapahtumavapaata (41% vs 16%) ja kokonaiselinaikaa (61% vs 52%) autologisella kantasolusiirrolla tuettuun korkea-annoshoitoon verrattuna^{20,56}. Vastaavasti lisokabtageenimaraleuseeli pidentää 6 kk tapahtuma- (63% vs 33%) ja progressiovapaata elinaikaa (69% vs 48%) ja kokonaiselinaikaa (92% vs 89%)⁵⁷, mutta ei ole toistaiseksi Suomessa saatavilla.

Myös toistuvasti, vähintään kahden hoitolinjan (mukaan lukien kantasolusiirto), jälkeen uusiutuneen tai solunsalpaajahoidoille resistentin taudin hoitosuosituksena on faasi II näytön perusteella CART-soluhoito (aksikabtageenisiloleuseeli tai tisagenlekleuseeli)⁵⁸⁻⁶⁰.

CART-hoitoehdokkaat käsitellään kansallisessa CART-kokouksessa.

Jos ei ole tutkimushoito- eikä soluterapiaoptiota, suosituksena on antaa (immuno)kemoterapiaa 6(-8) sykliä ja paikallisissa taudeissa affisioalueiden sädehoito.

Jos progressio todetaan yli vuosi ensilinjan hoidon päättymisestä, suositellaan hoidoksi platinapohjaista immunokemoterapiaa. Eri kemoterapioilla ei ole tehoeroa^{43,44}. Hyväkuntoisilla (fit) suositellaan R-DHAP-, R-ICE- tai R-GDP-hoitoa, iäkkäämmillä/haurailta (frail) esim. R-GEMOX tai R-GDP. Kahden syklin jälkeen tehdään vastearvio-PET ja varjoainetehosteinen TT, ja hyväkuntoisilla, CR/PR vasteen saaneilla potilailla edetään kantasolumobilisaatioon. Kahden kuurin jälkeisessä riittämättömässä vasteessa (DS5 tai biopsiavarmennettu DS4) suositellaan etenemistä CART-soluhoitoon.

Jos tähdätään autologiseen kantasolusiirtoon, keskimäärin 4 induktiohoitoa riittää ennen korkea-annoshoitoa.

Jos ei ole kantasolusiirto- ei CART-soluhoito-optiota, tai lymfooma on uusiutunut kantasolusiirron jälkeen, suositellaan randomisoidun faasi II näytön perusteella R-bendamustiinia yhdistettynä polatutumabivedotiiniin 6 sykliä⁶¹. Faasi II näytön perusteella nämä potilaat hyötyvät myös tafasitamabilenalidomidi-yhdistelmästä^{62,63} ja lonkastuksimabi-tesiriinistä⁶⁴, mutta lenalidomille ei ole Suomessa korvattavuutta eikä lonkamustiini-terisiini kuulu palveluvalikoimaan.

Vastearvio

Vastearvio tehdään TT-tutkimuksella hoidon puolivälissä ja FDG-PET-TT:llä lääkehoitajakson lopussa. TT:llä määritettynä hoitovaste on täydellinen, kun imusolmuke on < 1,5 cm. Jos affisoitunut imusolmuke on ollut

1.1-1.5 cm, CR < 1 cm⁶⁵. Vastearvio FDG-PET-TT:n tulkinnaissa käytetään Deauvillen 5-pisteen luokitusta (DS)⁶⁶. Jos pisteitä on 4 tai 5, löydös viittaa aktiiviseen jäännöstautiin/relapsiin, jonka varmistamiseksi pyritään ottamaan histologinen näyte (vähintään PNB).

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 ajan 3-6 kk välein, ja sen jälkeen 12 kk välein. Kokonaisseuranta-ajaksi suositellaan 3 vuotta.

Rintakehän sädehoidon jälkeinen rintasyövän seulonta vähentää kuolleisuutta rintasyöpään^{67, 68}. Rintakehän sädehoidon <30-vuotiaana saaneille suositellaan mammografiaa ja rintojen MRI-tutkimusta kahden vuoden välein alkaen 8 vuotta sädehoidon päättymisestä. Vastaavasti kaulan alueen sädehoidon jälkeen suosituksena on TSH-määritys vuosittain. Syöpäspesifisen seurannan päättyessä laaditaan perusterveydenhuoltoon ohjeistus pitkäaikaishaittojen mahdollisuudesta ja seurantarpeesta. Osassa yliopistosairaaloita toimii lisäksi nuorena syövän sairastaneiden jälkiseurantaan erikoistunut poliklinikka, jonne voi ohjata <25-vuotiaana lymfooman sairastaneita syöpäspesifisen seurannan päätyttyä.

Viitteet

- 1 Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 2004; 103 (1): 275-282.
- 2 Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022; 36 (7): 1720-1748.
- 3 Campo E, Jaffe ES, Cook JR et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood* 2022; 140 (11): 1229-1253.
- 4 de Leval L, Alizadeh AA, Bergsagel PL et al. Genomic profiling for clinical decision making in lymphoid neoplasms. *Blood* 2022; 140 (21): 2193-2227.
- 5 Dreyling M, Andre M, Gokbuget N et al. The EHA Research Roadmap: Malignant Lymphoid Diseases. *Hemasphere* 2022; 6 (6): e726.
- 6 Steidl C, Lee T, Shah SP et al. Tumor-associated macrophages and survival in classic Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010; 362 (10): 875-885.
- 7 IPI-Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 1993; 329 (14): 987-994.
- 8 Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E et al. Standard International Prognostic Index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010; 28 (14): 2373-2380.
- 9 Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood* 2014; 123 (6): 837-842.
- 10 Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M et al. CNS International Prognostic Index: A Risk Model for CNS Relapse in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP. *J Clin Oncol* 2016; 34 (26): 3150-3156.
- 11 Pfreundschuh M, Ho AD, Cavallin-Stahl E et al. Prognostic significance of maximum tumour (bulk) diameter in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: an exploratory analysis of the MabThera International Trial Group (MInT) study. *Lancet Oncol* 2008; 9 (5): 435-444.
- 12 El-Galaly TC, Cheah CY, Hutchings M et al. Uterine, but not ovarian, female reproductive organ involvement at presentation by diffuse large B-cell lymphoma is associated with poor outcomes and a high frequency of secondary CNS involvement. *Br J Haematol* 2016; 175 (5): 876-883.
- 13 El-Galaly TC, Villa D, Michaelsen TY et al. The number of extranodal sites assessed by PET/CT scan is a powerful predictor of CNS relapse for patients with diffuse large B-cell lymphoma: An international multicenter study of 1532 patients treated with chemoimmunotherapy. *Eur J Cancer* 2017; 75: 195-203.
- 14 Thieblemont C, Chartier L, Duhrsen U et al. A tumor volume and performance status model to predict outcome before treatment in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Adv* 2022; 6 (23): 5995-6004.

- 15 Held G, Murawski N, Ziepert M et al. Role of radiotherapy to bulky disease in elderly patients with aggressive B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2014; 32 (11): 1112-1118.
- 16 Pregno P, Chiappella A, Bello M et al. Interim 18-FDG-PET/CT failed to predict the outcome in diffuse large B-cell lymphoma patients treated at the diagnosis with rituximab-CHOP. *Blood* 2012; 119 (9): 2066-2073.
- 17 Moskowitz CH, Schoder H, Teruya-Feldstein J et al. Risk-adapted dose-dense immunochemotherapy determined by interim FDG-PET in Advanced-stage diffuse large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 2010; 28 (11): 1896-1903.
- 18 Safar V, Dupuis J, Itti E et al. Interim [18F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Scan in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With Anthracycline-Based Chemotherapy Plus Rituximab. *J Clin Oncol* 2012; 30 (2): 184-190.
- 19 Green TM, Nielsen O, de Stricker K et al. High levels of nuclear MYC protein predict the presence of MYC rearrangement in diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 2012; 36 (4): 612-619.
- 20 Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA et al. Axicabtagene Ciloleucef as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2022; 386 (7): 640-654.
- 21 Song Y, Tilly H, Rai S et al. Polatuzumab vedotin in previously untreated DLBCL: an Asia subpopulation analysis from the phase 3 POLARIX trial. *Blood* 2023; 141 (16): 1971-1981.
- 22 Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2022; 386 (4): 351-363.
- 23 Poeschel V, Held G, Ziepert M et al. Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER): a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2020; 394 (10216): 2271-2281.
- 24 Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2006; 7 (5): 379-391.
- 25 Coiffier B, Lepage E, Briere J et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346 (4): 235-242.
- 26 Sehn LH, Congiu AG, Culligan DJ et al. No Added Benefit of Eight Versus Six Cycles of CHOP When Combined with Rituximab in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients: Results from the International Phase III GOYA Study. *Blood* 2018; 132.
- 27 Cunningham D, Hawkes EA, Jack A et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet* 2013; 381 (9880): 1817-1826.
- 28 Delarue R, Tilly H, Mounier N et al. Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14 (6): 525-533.
- 29 Wasterlid T, Biccler JL, Brown PN et al. Six cycles of R-CHOP-21 are not inferior to eight cycles for treatment of diffuse large B-cell lymphoma: a Nordic Lymphoma Group Population-based Study. *Ann Oncol* 2018; 29 (8): 1882-1883.
- 30 Bartlett NL, Wilson WH, Jung SH et al. Dose-Adjusted EPOCH-R Compared With R-CHOP as Frontline Therapy for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Clinical Outcomes of the Phase III Intergroup Trial Alliance/CALGB 50303. *J Clin Oncol* 2019; 37 (21): 1790-1799.
- 31 Vitolo U, Trneny M, Belada D et al. Obinutuzumab or Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 2017; 35 (31): 3529-3537.
- 32 Nowakowski GS, Chiappella A, Gascoyne RD et al. ROBUST: A Phase III Study of Lenalidomide Plus R-CHOP Versus Placebo Plus R-CHOP in Previously Untreated Patients With ABC-Type Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 2021; 39 (12): 1317-1328.
- 33 Younes A, Sehn LH, Johnson P et al. Randomized Phase III Trial of Ibrutinib and Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Non-Germinal Center B-Cell Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 2019; 37 (15): 1285-1295.
- 34 Crump M, Leppa S, Fayad L et al. Randomized, Double-Blind, Phase III Trial of Enzastaurin Versus Placebo in Patients Achieving Remission After First-Line Therapy for High-Risk Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 2016; 34 (21): 2484-2492.
- 35 Leppa S, Jorgensen J, Tierens A et al. Patients with high-risk DLBCL benefit from dose-dense immunochemotherapy combined with early systemic CNS prophylaxis. *Blood Adv* 2020; 4 (9): 1906-1915.
- 36 McMillan AK, Phillips EH, Kirkwood AA et al. Favourable outcomes for high-risk diffuse large B-cell lymphoma (IPI 3-5) treated with front-line R-CODOX-M/R-IVAC chemotherapy: results of a phase 2 UK NCRI trial. *Ann Oncol* 2020; 31 (9): 1251-1259.
- 37 Leppä S, Joergensen J, Karjalainen-Lindsberg M-L et al. Biomarker-Driven Treatment Strategy in High-Risk Large B-Cell Lymphoma: Final Results of a Nordic Phase 2 Study. *Blood* 2022; 140: 1768-1769.
- 38 Schmitz N, Nickelsen M, Ziepert M et al. Conventional chemotherapy (CHOEP-14) with rituximab or high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) with rituximab for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: an open-label, randomised, phase 3 trial (DSHNHL 2002-1). *Lancet Oncol* 2012; 13 (12): 1250-1259.
- 39 Merli F, Luminari S, Tucci A et al. Simplified Geriatric Assessment in Older Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The Prospective Elderly Project of the Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol* 2021; 39 (11): 1214-1222.

- 40 Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2011; 12 (5): 460-468.
- 41 Oberic L, Peyrade F, Puyade M et al. Subcutaneous Rituximab-MiniCHOP Compared With Subcutaneous Rituximab-MiniCHOP Plus Lenalidomide in Diffuse Large B-Cell Lymphoma for Patients Age 80 Years or Older. *J Clin Oncol* 2021; 39 (11): 1203-1213.
- 42 Storti S, Spina M, Pesce EA et al. Rituximab plus bendamustine as front-line treatment in frail elderly (>70 years) patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase II multicenter study of the Fondazione Italiana Linfomi. *Haematologica* 2018; 103 (8): 1345-1350.
- 43 Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010; 28 (27): 4184-4190.
- 44 Crump M, Kuruvilla J, Couban S et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol* 2014; 32 (31): 3490-3496.
- 45 El Gnaoui T, Dupuis J, Belhadj K et al. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy. *Ann Oncol* 2007; 18 (8): 1363-1368.
- 46 Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1998; 339 (1): 21-26.
- 47 Kridel R, Dietrich PY. Prevention of CNS relapse in diffuse large B-cell lymphoma. *Lancet Oncol* 2011; 12 (13): 1258-1266.
- 48 Klanova M, Sehn LH, Bence-Bruckler I et al. Integration of cell of origin into the clinical CNS International Prognostic Index improves CNS relapse prediction in DLBCL. *Blood* 2019; 133 (9): 919-926.
- 49 Thieblemont C, Altmann B, Frontzek F et al. Central nervous system relapse in younger patients with diffuse large B-cell lymphoma: a LYSA and GLA/DSHNHL analysis. *Blood Adv* 2023; 7 (15): 3968-3977.
- 50 Holte H, Leppa S, Bjorkholm M et al. Dose-densified chemoimmunotherapy followed by systemic central nervous system prophylaxis for younger high-risk diffuse large B-cell/follicular grade 3 lymphoma patients: results of a phase II Nordic Lymphoma Group study. *Ann Oncol* 2013; 24 (5): 1385-1392.
- 51 Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2013; 368 (15): 1408-1416.
- 52 Chamuleau MED, Stenner F, Chitu DA et al. R-CODOX-M/R-IVAC versus DA-EPOCH-R in patients with newly diagnosed Burkitt lymphoma (HOVON/SAKK): final results of a multicentre, phase 3, open-label, randomised trial. *Lancet Haematol* 2023; 10 (12): e966-e975.
- 53 Barnes JA, Lacasce AS, Feng Y et al. Evaluation of the addition of rituximab to CODOX-M/IVAC for Burkitt's lymphoma: a retrospective analysis. *Ann Oncol* 2011; 22 (8): 1859-1864.
- 54 Dunleavy K, Pittaluga S, Shovlin M et al. Low-intensity therapy in adults with Burkitt's lymphoma. *N Engl J Med* 2013; 369 (20): 1915-1925.
- 55 Hoelzer D, Walewski J, Dohner H et al. Improved outcome of adult Burkitt lymphoma/leukemia with rituximab and chemotherapy: report of a large prospective multicenter trial. *Blood* 2014; 124 (26): 3870-3879.
- 56 Westin JR, Oluwole OO, Kersten MJ et al. Survival with Axicabtagene Ciloleucel in Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2023; 389 (2): 148-157.
- 57 Kamdar M, Solomon SR, Arnason J et al. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2022; 399 (10343): 2294-2308.
- 58 Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2017; 377 (26): 2531-2544.
- 59 Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2019; 380 (1): 45-56.
- 60 Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20 (1): 31-42.
- 61 Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 2020; 38 (2): 155-165.
- 62 Salles G, Duell J, Gonzalez Barca E et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020; 21 (7): 978-988.
- 63 Zinzani PL, Rodgers T, Marino D et al. RE-MIND: Comparing Tafasitamab + Lenalidomide (L-MIND) with a Real-world Lenalidomide Monotherapy Cohort in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Clin Cancer Res* 2021; 27 (22): 6124-6134.
- 64 Caimi PF, Ai W, Alderuccio JP et al. Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22 (6): 790-800.
- 65 Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25 (5): 579-586.
- 66 Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; 32 (27): 3059-3068.

- 67 Hodgson DC, Cotton C, Crystal P et al. Impact of Early Breast Cancer Screening on Mortality Among Young Survivors of Childhood Hodgkin's Lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2016; 108 (7).
- 68 Ng AK, Garber JE, Diller LR et al. Prospective study of the efficacy of breast magnetic resonance imaging and mammographic screening in survivors of Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2013; 31 (18): 2282-2288.