

Sekundaarisen keskushermostolymfooman hoitosuositus

1. TIIVISTELMÄ	2
2. DIAGNOSTISET KRITTEERIT JA ALATYYPIT	2
3. LABORATORIO - JA LEVINNEISYYSSTUTKIMUKSET.....	2
4. ENNUSTETEKIJÄT.....	3
5. HOITO	3
6. HOITOVASTEEN ARVIOINTI.....	5
VIITTEET.....	6

1. TIIVISTELMÄ

Sekundaarisella keskushermostolymfoomalla (secondary central nervous system lymphoma, SCNSL) tarkoitetaan tilannetta, jossa lymfooma todetaan levinneenä keskushermostoon joko yhtä aikaa muualla vartalolla esiintyvän lymfooman diagnoosihetkellä tai sen jälkeen. Primaaridiagnoosin jälkeinen sekundaarinen keskushermostolymfooma voi esiintyä joko isoloituna keskushermostotautina tai yhdessä muualla vartalolla uusineen lymfooman kanssa. Sekundaarinen keskushermostolymfooma voi edustaa mitä tahansa lymfooma-alatyyppejä ja sen ilmaantuvuus ja ilmiäsvaihtelevat lymfoomahistologian mukaisesti. SCNSL on hoidollisesti erittäin haastava ja potilaiden ennuste on yleisesti varsin huono. Hoito valitaan yksilöllisesti huomioiden potilaan ikä, perussairaudet, elintoiminnot, muu ja aiempi lymfooma-anamneesi sekä mahdolliset aiemmat syöpähoidot.

2. DIAGNOSTISET KRITERIT JA ALATYYPIT

Sekundaarisen keskushermostolymfooman diagnoosi perustuu edustavaan histologiseen aivokudoksen tuorenäytteeseen, aivoselkäydinnesteen sytologiaan tai vitrektomiassa otettuun lasiaisnäytteeseen [1]. Levinneisyys selvittelyt tehdään kuten primaarissa keskushermostolymfoomassa. Mikäli samanaikaisesti on muualta vartalosta histologisesti varmennettu lymfoomadiagnoosi ja aivoselkäydinnesteen pintamerkkiainetutkimuksesta tai lasiaisnäytteistä saadaan yhdessä kliinisen kuvan ja kuvantamislöydösten kanssa riittävä osoitus keskushermostolymfoomasta, eikä aivokudosnäytteenotto välittömällä aikataululla onnistu, voidaan siitä moniammatillisella päätöksellä luopua. Vastaavasti diagnoosi voidaan tarvittaessa asettaa kokonaiskuvan perusteella myös korkean keskushermostorelapsiriskin aggressiivisessa lymfoomassa, mikäli kuvantaen ja oireiden perusteella on vahva sekundaarisen keskushermostolymfooman epäily pian (6 kk sisään) ensilinjan hoitojen jälkeen. Histologinen varmistus on kuitenkin erityisen tärkeää etenkin myöhäisissä isoiloituissa keskushermostorelapseissa (yli 2 vuotta primaaridiagnoosista). Diagnostiset näytteet pyritään aina ottamaan ennen kortikosteroidilääkityksen aloitusta.

Alatyypit

Sekundaarinen keskushermostolymfooma voidaan jakaa kolmeen eri alatyyppeihin [1]:

- 1) *De novo* sekundaarinen keskushermostolymfooma: Primaarilymfoomadiagnoosihetkellä lymfoomalevinneisyys sekä keskushermostossa että muualla vartalolla (n. 40 % tapauksista).
- 2) Isooitu sekundaarinen keskushermostolymfooma: Aiemmin muualla vartalolla hoidetun lymfooman jälkeen isooitu lymfoomarelapsi keskushermostossa (ilman levinneisyyttä muualla vartalolla) (n. 30 % tapauksista).
- 3) Synkroninen keskushermostolymfoomarelapsi: Aiemmin muualla vartalolla hoidetun lymfooman jälkeen lymfoomarelapsi yhtä aikaa keskushermostossa ja muualla vartalolla (n. 30 % tapauksista).

3. LABORATORIO - JA LEVINNEISYYSTUTKIMUKSET

Sekundaarisen keskushermostolymfooman suositellut diagnostiset tutkimukset ja

Voimassa 15.3.2024 alkaen, päivitetty 15.3.2024

levinneisyys selvittelyt on koottu taulukkoon 1.

Tutkimus	Suositus
Tuoreen lymfoomapotilaan verikokeet, ekg	Kaikille
FDG-PET-CT	Kaikille
Pään MRI*	Kaikille
Selkärangan MRI*	Jos oireita
Silmälääkärin arvio	Kaikille
Kivesten uä	Miehille
Aivokudosnäyte	Tapauskohtaisesti
Aivoselkäydinnestenäyte (sytologia, virtausytometria)	Kaikille
Imusolmukebiopsia	Jos ei mahdollisuutta aivokudosnäytteenottoon
Luuydinbiopsia	Ei yleensä tarvetta

Taulukko 1. Levinneisyys selvittelyt. *gadolinium-varjoainetehosteinen

4. ENNUSTETEKIJÄT

Sekundaarinen keskushermostolymfooma on hoidollisesti haasteellinen harvinainen tauti, jonka ennuste on usein huono. Indolentti histologian omaavien sekundaaristen keskushermostolymfoomien ennuste on parempi verrattuna aggressiivisen histologian omaaviin. Varhainen hoitovaste induktiohoidolle heijastuu sekä pidempään progressiovapaaseen että kokonaiselossaoloaikaan [2]. Potilailla, joilla sekundaarisen keskushermostolymfooman induktiohoidolle saavutettu hoitotulos voidaan konsolidoida korkea-annoshoidolla autologisen kantasolusiirteen turvin, hoitotulokset ovat merkittävästi paremmat [2, 3]. Sekä taudin etenemisvapaata-aikaa, että kokonaiselossaoloaika tarkastellessa ne potilaat, joilla keskushermostoaffisio todettiin samanaikaisesti systeemisen lymfooman kanssa (*de novo*) selvisivät parhaiten verrattuna potilaisiin, joilla keskushermostouusiutuma todettiin myöhemmässä vaiheessa. Kaikista huonoin ennuste oli potilailla, joilla lymfooman keskushermostoaffisio todettiin kuuden kuukauden sisään primaaridiagnoosista [2].

5. HOITO

Tutkimusnäyttö optimaalisesta sekundaarisen keskushermostolymfooman hoidosta on puutteellista, minkä vuoksi potilaat suositellaan ensisijaisesti hoidettavaksi kliinisten lääketutkimusten puitteissa. Muussa tapauksessa potilaan hoito valitaan yksilöllisesti, lymfooman histologisen alatyypin sekä sekundaarisen keskushermostolymfooman kliinisen alatyypin (*de novo*, isoitu CNS relapsi, synkroninen CNS relapsi) mukaisesti. Hoidon valintaan vaikuttavat potilaan mahdollisesti aiemmin saamat lymfoomahoidot, potilaan ikä ja yleiskunto sekä uusituneessa taudissa ensilinjan hoidoista / aiemmista lymfoomahoidoista kulunut aika.

Hyväkuntoisille potilaille suositellaan MARIETTA-tutkimuksen mukaista immunokemoterapiaa. Kyseisessä yksihaaraisessa faasin 2 tutkimuksessa sekä *de novo* -taudissa että isoloidussa ja synkronisessa keskushermostolymfoomarelapsissa hoitona annettiin MATRix x 3 + R-ICE x 3, minkä jälkeen hyvässä hoitovasteessa (vähintään osittainen hoitovaste (PR) pään MRI -kuvauksessa) konsolidaatiohoitona toteutettiin karmusiini-tiotepa isoannoshoito (HDCT) autologisen

Voimassa 15.3.2024 alkaen, päivitetty 15.3.2024

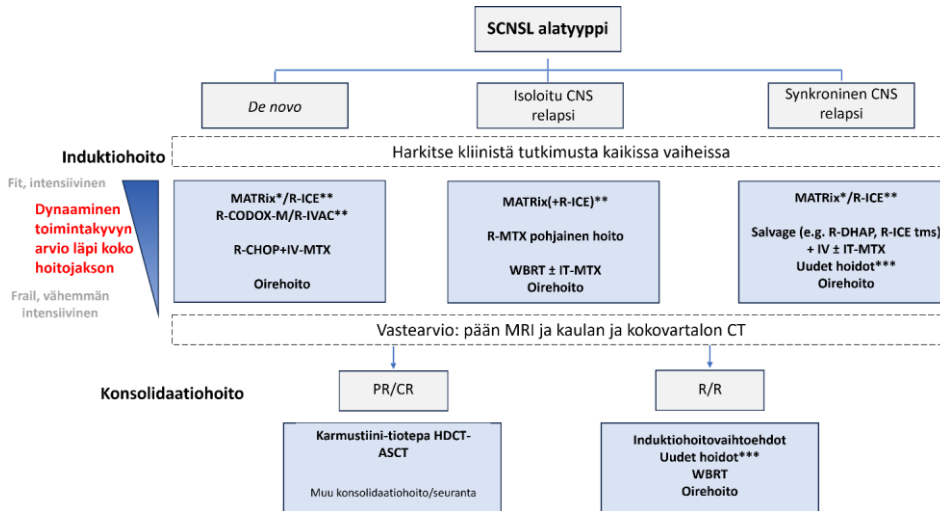
kantasolupalautuksen (ASCT) turvin [3]. Tässä tutkimuksessa siirryttiin R-ICE -kuureihin jo varhaisemmassa vaiheessa, mikäli MATRix-kuurien aikana ei todettu riittävää hoitovastetta (R-ICE -kuureihin siirryttiin, jos MATRix:n aikana todettiin progressio (PD) tai stabiili tautitilanne (SD)).

Edellytyksenä konsolidoivaan isoannoshoitoon autologisen kantasolusiirron turvin etenemiselle on vähintään hyvä osittainen hoitovaste (PR) induktiohoidolle pään MRI -kuvissa. Taudin edetessä ekstrakraniaalisesti, huolimatta saavutetusta hyvästä hoitovasteesta keskushermostossa, ei ole syytä edetä konsolidoivaan hoitoon.

Mikäli potilaan yleiskunto tai perussairaudet eivät salli MARIETTA-tutkimuksen kaltaista raskasta yhdistelmäimmunokemoterapiahoitoa, suositellaan HD-metotreksaatti- tai sytarabiinipitoista immunokemoterapiaa [4].

R-CODOX-M/R-IVAC -kuureilla on näytetty pienissä potilaisaineistoissa hyviä hoitovasteita sekundaarisessa keskushermostolymfoomassa [5]. CAR-T -soluhoidosta on alustavaa lupaavaa näyttöä sekundaarisessa keskushermostolymfoomassa, mutta toistaiseksi sen käyttö on mahdollista ainoastaan kliinisten lääketutkimusten puitteissa [6-10].

Intraokulaarista lymfoomaa esiintyy 15-25 %:lla keskushermostolymfoomapotilaista. Useimmiten silmäaffisio todetaan samanaikaisesti aivoparenkymiaffisioon kanssa, mutta joskus se voi ilmaantua hidaskulkuisena jopa vuosia ennen aivoaffisiota. Suonensisäisesti annettun metotreksaatin penetraatio silmään on huonompaa kuin aivoparenkymiin ja silmän paikallishoito pidentää tautivapaata elossaoloaikaa, mutta ei kokonaiselossaoloaikaa [11]. Harvinaisissa, pelkästään silmiä affisioivissa tapauksissa, systeemihoito ei todennäköisesti pienennä myöhemmän aivorelapsin riskiä, mutta tämän osalta tulokset ovat jossain määrin ristiriitaisia. Paikallishoitovaihtoehdot ovat silmien sädehoito, intravitreaalinen metotreksaatti yksin tai yhdessä rituksimabin kanssa [12, 13]. Sädehoidon ongelmana on sen aiheuttama retinopatia, joka myöhemmin heikentää visusta. On myös muistettava, että silmien sädehoidon jälkeen systeeminen metotreksaatti on kontraindisoitu, koska se kiihdyttää sädehoitoretinopatian etenemistä [14]. Näin ollen sädehoito kannattaa säästää oirehoitovaiheeseen. Intravitreaalisina lääkehoitovaihtoehtoina on käytetty metotreksaattia ja rituksimabia joko yksittäisaineina tai yhdistelmänä [12, 13]. Kombinaatiohoidossa remissioon päästään pienemmillä injektiomäärillä ja vähäisemmin haitoin [15]. Refraktaareissa taudeissa vaihtoehtona on inrtavitreaalinen melfalaani [16].



Kuva 1. Hoitokaavio, mukaeltu Bobillo et al ja Alderccio et al 2023 [1, 17]. SCNSL, sekundaarinen keskushermostolymfooma; CNS, keskushermosto; WBRT, kokoavoston sädehoito; PR, osittainen hoitovaste (partial response); CR, täydellinen hoitovaste (complete response); R/R, uusintu/refraktääri (replaced/refractory); HDCT-ASCT, isoannoshoido autologisen kantasolupalautuksen turvin (high-dose chemotherapy-autologous stem cell transplantation); *tarvittaessa edeltävästi de-bulking R-CHOP x 1-2; **sisältään i.t. hoidot; ***mikäli mahdollista kliinisessä lääketutkimuksessa, esim. BTK-inhibiittorit, CAR-T; immunomodulaattorit.

6. HOITOVASTEEN ARVIOINTI

Sekundaarisen keskushermostolymfooman hoitovastetta arvioidaan pään MRI -kuvin, minkä lisäksi vaste muualla vartalolla arvioidaan varjoainetehosteisen kaulan ja vartalon CT-kuvauksen tai FDG-PET-CT -kuvauksen avulla. Jos MRI-kuvaukselle on vasta-aiheita, voidaan käyttää pään CT-kuvausta. Selkäydinaffisiossa kuvataan vastearviossa myös rangan MRI, aivoselkäydinneste-affisiossa kontrolloidaan aivoselkäydinneste-änteet, ja primaarissa silmäaffisiossa oftalmoskooppinen tutkimus. Ensisijaisesti käytetään The International PCNSL Collaborative Groupin (IPCG) laatimia vastearviokriteereitä, minkä lisäksi mahdollisen muualla vartalolla esiintyvän lymfooman osalta vaste arvioidaan kunkin histologisen alatyypin mukaisesti.

7. SEURANTA

Sekundaarisen keskushermostolymfooman hoitojen jälkeen potilaan seuranta suunnitellaan yksilöllisesti. Rutiinikuvantamisseurannan hyödyistä ei ole näyttöä.

VIITTEET

Kommentoitu (PMM1): Lisää viitteet tekstin alkuunkin

1. Bobillo S, Khwaja J, Ferreri AJM, Cwynarski K: **Prevention and management of secondary central nervous system lymphoma.** *Haematologica* 2023, **108**(3):673-689.
2. Treiber H, Nilius-Eliliwi V, Seifert N, Vangala D, Wang M, Seidel S, Mika T, Marschner D, Zeremski V, Wurm-Kuczera R *et al*: **Treatment Strategies and Prognostic Factors in Secondary Central Nervous System Lymphoma: A Multicenter Study of 124 Patients.** *Hemasphere* 2023, **7**(8):e926.
3. Ferreri AJM, Doorduijn JK, Re A, Cabras MG, Smith J, Ilariucci F, Luppi M, Calimeri T, Cattaneo C, Khwaja J *et al*: **MATRIX-RICE therapy and autologous haematopoietic stem-cell transplantation in diffuse large B-cell lymphoma with secondary CNS involvement (MARIETTA): an international, single-arm, phase 2 trial.** *Lancet Haematol* 2021, **8**(2):e110-e121.
4. Wight JC, Yue M, Keane C, Johnston A, Linton K, Chin C, Wai SH, Talaulikar D, Gasiorowski R, Cheah CY *et al*: **Outcomes of synchronous systemic and central nervous system (CNS) involvement of diffuse large B-cell lymphoma are dictated by the CNS disease: a collaborative study of the Australasian Lymphoma Alliance.** *Br J Haematol* 2019, **187**(2):174-184.
5. McMillan AK, Phillips EH, Kirkwood AA, Barrans S, Burton C, Rule S, Patmore R, Pettengell R, Ardeshna KM, Lawrie A *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.
6. Frigault MJ, Dietrich J, Martinez-Lage M, Leick M, Choi BD, DeFilipp Z, Chen YB, Abramson J, Crombie J, Armand P *et al*: **Tisagenlecleucel CAR T-cell therapy in secondary CNS lymphoma.** *Blood* 2019, **134**(11):860-866.
7. Nastoupil LJ, Jain MD, Feng L, Spiegel JY, Ghobadi A, Lin Y, Dahiya S, Lunning M, Lekakis L, Reagan P *et al*: **Standard-of-Care Axicabtagene Ciloleucel for Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Results From the US Lymphoma CAR T Consortium.** *J Clin Oncol* 2020, **38**(27):3119-3128.
8. Abramson JS, McGree B, Noyes S, Plummer S, Wong C, Chen YB, Palmer E, Albertson T, Ferry JA, Arrillaga-Romany IC: **Anti-CD19 CAR T Cells in CNS Diffuse Large-B-Cell Lymphoma.** *N Engl J Med* 2017, **377**(8):783-784.
9. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, Lunning MA, Wang M, Arnason J, Mehta A, Purev E, Maloney DG, Andreadis C *et al*: **Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study.** *Lancet* 2020, **396**(10254):839-852.
10. Ahmed G, Hamadani M, Shah NN: **CAR T-cell therapy for secondary CNS DLBCL.** *Blood Adv* 2021, **5**(24):5626-5630.
11. Grimm SA, McCannel CA, Omuro AM, Ferreri AJ, Blay JY, Neuwelt EA, Siegal T, Batchelor T, Jahnke K, Shenkier TN *et al*: **Primary CNS lymphoma with intraocular involvement: International PCNSL Collaborative Group Report.** *Neurology* 2008, **71**(17):1355-1360.
12. Pulido JS, Johnston PB, Nowakowski GS, Castellino A, Raja H: **Correction to: The diagnosis and treatment of primary vitreoretinal lymphoma: a review.** *Int J Retina Vitreous* 2018, **4**:22.
13. Pulido JS, Johnston PB, Nowakowski GS, Castellino A, Raja H: **The diagnosis and treatment of primary vitreoretinal lymphoma: a review.** *Int J Retina Vitreous* 2018, **4**:18.
14. Kaushik M, Pulido JS, Schild SE, Stafford S: **Risk of radiation retinopathy in patients with orbital and ocular lymphoma.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012, **84**(5):1145-1150.
15. Soussain C, Malaise D, Cassoux N: **Primary vitreoretinal lymphoma: A diagnostic and management challenge.** *Blood* 2021.
16. Shields CL, Sioufi K, Mashayekhi A, Shields JA: **Intravitreal Melphalan for Treatment of Primary Vitreoretinal Lymphoma: A New Indication for an Old Drug.** *JAMA Ophthalmol* 2017, **135**(7):815-818.

17. Alderuccio JP, Nayak L, Cwynarski K: **How I treat secondary CNS involvement by aggressive lymphomas.** *Blood* 2023.