

Primaarin keskushermostolymfooman hoitosuositus

Sisällys

1. JOHDANTO	2
2. DIAGNOSTIIKKA/DIAGNOSTISET KRITERIT	2
3. LABORATORIO - JA LEVINNEISYYSTUTKIMUKSET	3
4. MAHDOLLISET ENNUSTETEKIJÄT	4
5. HOITO	4
<i>Primaarihoito</i>	5
• Nuoremmat (alle 70-75 -vuotiaat) potilaat, joilla ei ole merkittäviä muutoksia elintoiminnoissa:	5
• Iäkkäämmät (yli 70-75 -vuotiaat) potilaat, joilla ei ole merkittäviä muutoksia elintoiminnoissa:	5
• Potilaat, joka eivät kuntonsa/elintoimintojensa vuoksi siedä HD-metotreksaattipohjaista hoitoa:	5
<i>Silmäaffisioin hoito</i>	6
<i>Uusiutuneen taudin hoito</i>	7
<i>Sädehoito</i>	7
6. HOITOVASTEEN ARVIOINTI	7
7. KUNTOUTUS	9
8. SEURANTA	10
REFERENSSIT	11

1. 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 ekstranodaalisista 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 (4-8). Se on lääke- ja sädehoitoherkkä tauti, ja hoidoilla voidaan päästä pitkäkestoiseen remissioon. Veriaivoeste rajoittaa kuitenkin potentiaalisesti muutoin tehokkaiden lääkeaineiden pääsyä keskushermostoon (9, 10).

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 immunitetiltaan normaaleilla potilailla. Elinsiirron jälkeinen lymfoproliferaatio (post-transplant lymphoproliferative disease, PTL) lisää keskushermostolymfooman riskiä, riskin ollessa suurin munuaissiirtopotilailla ja pienin keuhko- ja suolensiirtopotilailla (11).

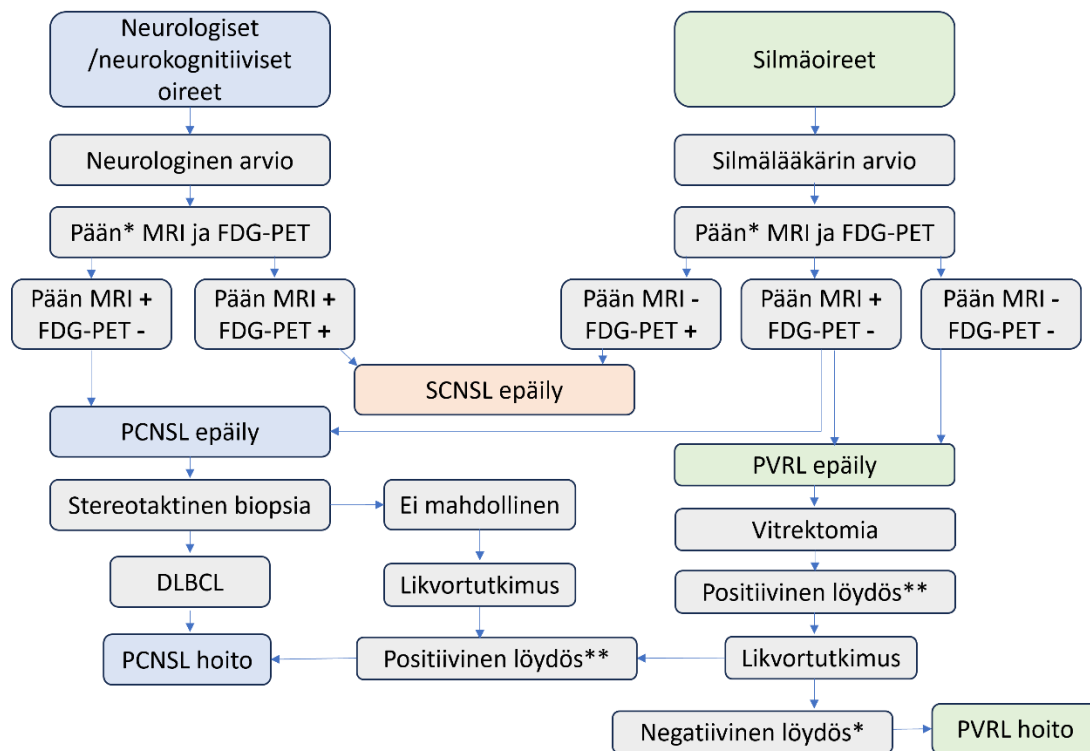
2. DIAGNOSTIIKKA/DIAGNOSTISET KRITERIT

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 MRI-kuvantamisen sekä kiireellisen histologisen ja/tai aivoselkäydinnesteen/lasiasien sytologisen diagnoosin varmentamisen. Oireisilta ja/tai jos likvorissa todetaan lymfoomalöydös, kuvataan myös selkäytimen MRI. 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), pintamerkkiaineet (virtaussytometria) sekä tarvittaessa biopsiavarmennuksen puuttuessa diagnostiikkaa tukemaan hyvin harkiten biomarkkereista *CD79B*

ja/tai *MYD88 L265P* mutaatiostatus, IL-10 tasot ja Ig heavy chain variable (IgVH) uudelleenjärjestymä. Näytteet tulkitsee hematopatologi (12-14). Mikäli aivoselkäydinnesteen pintamerkkiainetutkimuksesta ja biomarkkerimäärityksistä tai lasiaisnäytteistä saadaan yhdessä kuvantamislöydösten kanssa riittävä osoitus keskushermostolymfoomasta eikä kudoksenäytteenotto välittömällä aikataululla onnistu, voidaan siitä moniammatillisella päätöksellä luopua. Keskushermostolymfooman diagnostiikkakaavio on kuvattu Kuvassa 1.



Kuva 1. Primaarin keskushermostolymfooman diagnostiikkakaavio.

MRI, magneettitutkimus; FDG-PET, vartalon sokeriainevahdunta PET-TT; PCNSL, primaari keskushermostolymfooma; SCNSL, sekundaarinen keskushermostolymfooma; PVRL, primaari silmälymfooma (vitreetinaalinen lymfooma).

*oireiden perusteella tarvittaessa myös rangan MRI; **, lymfoomaan sopiva löydös sytologian, virtausytometri, ja/tai biomarkkereiden (*MYD88 L265P* mutaatiostatus, IL-10 tasot ja Ig heavy chain variable (IgVH) uudelleenjärjestymä) perusteella; +, positiivinen kuvantamislöydös; -, kuvantamisessa ei lymfoomalevinneisyyden viittaavaa;

3. LABORATORIO - JA LEVINNEISYYS TUTKIMUKSET

Silmälääkärin kliinistä tutkimusta suositellaan kaikille, ja tarvittaessa otetaan lasiaisnäytteet (sytologia, virtausytometria, hyvin harkiten tapauskohtaisesti *CD79B* ja/tai *MYD88 L265P* mutaatiostatus ja IL-10 tasot). Lymfooman mahdollinen systeemilevinneisyys poissuljetaan muiden aggressiivisten B-solulymfoomien tapaan vartalon FDG-PET -kuvauksella. Jos FDG-PET ei ole saatavilla, tutkitaan luuydinäytteenäytteet, varjoainetehosteinen TT, sekä miehillä kivesten ultraäänitutkimus. Luuydinäytteenäytteitä suositellaan, mikäli tähdätään isoannoshoitoon ja

kantasolusiirtoon. HIV sekä hepatiitit B ja C poissuljetaan serologialla kaikilta potilailta, raskaus kaikilta fertiili-ikäisiltä naispotilailta. 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.

4. MAHDOLLISET 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 (15, 16). 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 <70v)	1.1	0.6

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

5. HOITO

Keskushermostolymfoomien hoito koostuu pääasiassa lääkehoidosta. Diagnostiikkaa lukuun ottamatta kirurgialla ei ole roolia keskushermostolymfoomien hoidossa. Aivoselkäydinnesteeseen annostellulla lääkehoidolla ei vaikuttaisi olevan yksiselitteistä ennusteellista arvoa (17-20). 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. Fertiliiteetti-ikäisille 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 (kuva 2). Mikäli mahdollista, potilaat suositellaan hoidettavaksi ensisijaisesti kliinisisissä lääketutkimuksissa.

- **Nuoremmat (alle 70-75 -vuotiaat) potilaat, joilla ei ole merkittäviä muutoksia elintoiminnoissa:**

a) Induktiohoitona HD-metotreksaattipohjainen immunokemoterapia, jossa ensisijainen suositus on MATRix x 4 (21). 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 (22-25). MATRix-kuurien jälkeen annetulla konsolidaatiosädehoidolla hoidettujen potilaiden 2 vuoden PFS-osuudessa ei todettu merkittävää eroa verrattuna intensiivihoidettuihin potilaisiin, ja sama todettiin pidemmässä 7 vuoden seurannassa (22, 23). Kokoavoston sädehoidon ei ole kuitenkaan todettu myöskään pidentävän potilaiden OS-aikaa, ja siihen yleisesti liittyvien neurologisten myöhäishaittojen vuoksi sitä ei pidetä ensisijaisena konsolidaatiohoitona (26, 27).

- **Iäkkäämmät (yli 70-75 -vuotiaat) potilaat, joilla ei ole merkittäviä muutoksia elintoiminnoissa:**

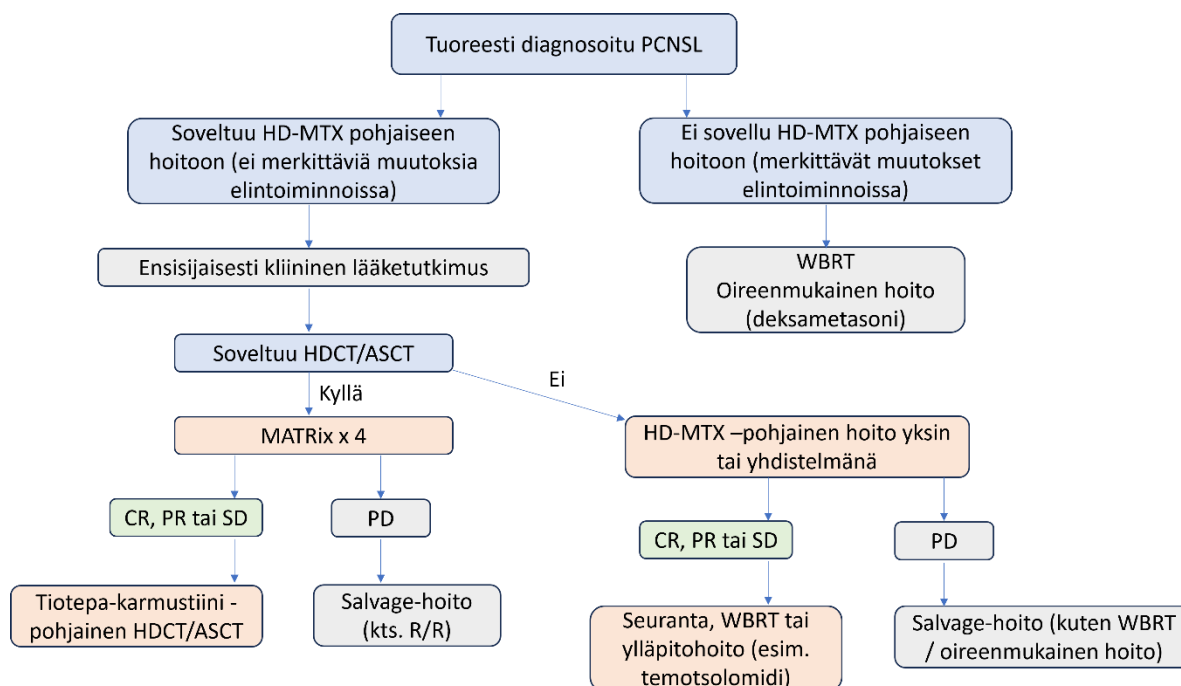
Vertailevaan tutkimusnäyttöön perustuvaa hoitosuositusta iäkkäämpien, ei kantasolusiirtohoitoikäisten, potilaiden hoidosta ei voida antaa.

a) Induktiohoitona suositellaan HD-metotreksaattipohjaista immunokemoterapiaa, kuten R-MT, R-MPV, R-MBVP tai pohjoismaisen lymfoomaryhmän iäkkäiden hoitotutkimuksen mukaista hoitoa, tarvittaessa potilaskohtaisesti modifioituna (28-36).

b) Konsolidaatiohoitona voidaan käyttää p.o. sytostaattihoitoa, kuten ylläpito-temotsolomidia (29-31).

- **Potilaat, joka eivät kuntosaa/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 (37).



Kuva 2. Primaarin keskushermostolymfooman hoitokaavio.

HD-MTX, isoannos-metotreksaatti; HDCT/ASCT, suuriannoshoito autologisen kantasolupalautuksen turvin; MATRix (HD-MTX, sytarabiini, tiotepa, rituksimabi); CR, täydellinen hoitovaste; PR, osittainen hoitovaste; SD, stabiili tautitilanne; PD, tautiprogresio; R/R, uusiutunut/refraktaari tauti; WBRT, kokoavoston sädehoito.

Silmäaffisioin hoito

Intraokulaarinen lymfooma voi olla ensimmäinen ilmentymä keskushermostolymfoomasta. Hyvin suurella osalla potilaista tauti etenee muualle keskushermostoon myöhemmässä vaiheessa (38). Noin 20-30 %:lla potilaista tauti todetaan samanaikaisesti silmien ja muun keskushermoston alueella (39).

Keskushermostolymfooman silmäaffisioin harvinaisuudesta johtuen selkeää kansainvälistä hoitosuosittelusta ei ole. Silmiin rajoittuneen taudin hoidossa systeemisten suuriannossytostaattihoitojen käytöstä ei ole riittävä näyttöä, ja hoidon perustana pidetään intravitreaalisia metotreksaatti- ja/tai rituksimabi-injektioita (40-42). Rituksimabia käytettäessä voidaan metotreksaatti-injektioiden frekvenssiä harventaa, ja rituksimabia on käytetty yksittäisaineena myös metotreksaatille 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 retinanekroosi, jos silmien alueelle sädehoitoa saaneelle potilaalle annetaan myöhemmin metotreksaattia taudin edetessä muualle keskushermostoon. Systeemi solunsalpaajahoidon ei ole osoitettu lisäävän PVRL tautivapaata tai elossaoloaikaa eikä myöskään estävän taudin etenemistä muualle keskushermostoon (42). Intraokulaarisen lymfooman intensiivisempienkään paikallishoitojen 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.

Uusiutuneen taudin hoito

Primaarin keskushermostolymfooman uusiutumiskilriki 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 (43, 44). Uusiutuneen tai ensilinjan hoidolle vastaamattoman keskushermostolymfooman ennuste on huono, ja erityisen huono ennuste on potilailla, joiden tauti uusiutuu alle vuoden sisään ensilinjan hoidoista (10). Tutkimusnäyttö optimaalisesta uusiutuneen taudin hoidosta on puutteellista, minkä vuoksi uusiutunutta tautia sairastavat potilaat suositellaan ensisijaisesti hoidettavaksi kliinisten tutkimusten 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 metotreksaatille taudin uusiutuessa ensimmäisen tai toisen kerran (45, 46). Muina lääkehoitovaihtoehtoina on käytetty mm. isoannos-sytarabiinia, -ifosfamidia, tiotepaa, etoposidia, lenalidomidia ja temotsolomidia yksin tai yhdessä rituksimabin kanssa (47-49).

Autologisen kantasolusiirron turvin toteutettua isoannoshoitoa suositellaan niille hoitoon soveltuville potilaille, jotka eivät ole saaneet tätä hoitoa ensilinjassa.

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

Sädehoito

Kokoavoston 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 (50). Sädehoitoon liittyy huomattava neurotoksisuuden riski, erityisesti, jos potilas on yli 60-vuotias, saanut edeltävästi metotreksaattihoidoa viimeisen kuuden kuukauden aikana ennen sädehoitoa, kokonaissädehoitoannos on yli 36 Gy tai kertasädehoitoannos yli 1.5 Gy (50, 51). Mikäli sädehoitoon edetään, katetaan myös selkäydin kahden ylimmän kaulanikaman alueelta sekä silmien takaosa (näköhermon pää sekä verkkokalvo) (52). Yleisin kokoavoston sädehoidon aiheuttama neurologinen haitta on väsymys, joka voi kestää kuukausia.

6. HOITOVASTEEN ARVIOINTI

Keskushermostolymfooman hoitovastetta arvioidaan MRI-kuvin. Jos MRI-kuvaukselle on vasta-aiheita,

voidaan käyttää TT-kuvausta. Primaarissa aivoselkäydinneste-affisiossa kontrolloidaan vastearviossa aivoselkäydinnesteenäyteet, ja primaarissa silmäaffisiossa oftalmoskooppinen tutkimus (53). 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 viikkoon käytössä kortikosteroideja, elleivät ne ole indisoitu jonkun muun sairauden, kuin keskushermostolymfooman vuoksi.

Varmamentamaton täydellinen hoitovaste / Unconfirmed complete response (CRu):

- 1) Potilaat, jotka täyttävät muuten CR:n kriteerit, mutta heillä on käytössään kortikosteroideja.
- 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 (54-57).

Vaste määritetään yleisimmin joka toiselle kuurille tullessa.

7. KUNTOUTUS

Keskushermostolymfoomapotilaiden 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 sytostaattihoidojen 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 laituskuntoutuksen 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.

8. SEURANTA

Potilaat, joilla taudin uusiutuessa on mahdollisuus paranemiseen tähtäävään hoitoon, kuuluvat aktiiviseurannan piiriin. Oireiden seuranta ja kliininen tutkimus ovat seurannan kulmakiviä. Rutiinikvantamisen hyödystä 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.

REFERENSSIT

1. Villano JL, Koshy M, Shaikh H, Dolecek TA, McCarthy BJ. Age, gender, and racial differences in incidence and survival in primary CNS lymphoma. *Br J Cancer*. 2011;105(9):1414-8.
2. Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, Kruchko C. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009. *Neuro Oncol*. 2012;14 Suppl 5:v1-49.
3. Shiels MS, Pfeiffer RM, Besson C, Clarke CA, Morton LM, Nogueira L, et al. Trends in primary central nervous system lymphoma incidence and survival in the U.S. *Br J Haematol*. 2016;174(3):417-24.
4. Braggio E, Van Wier S, Ojha J, McPhail E, Asmann YW, Egan J, et al. Genome-Wide Analysis Uncovers Novel Recurrent Alterations in Primary Central Nervous System Lymphomas. *Clin Cancer Res*. 2015;21(17):3986-94.
5. Giannini C, Dogan A, Salomao DR. CNS lymphoma: a practical diagnostic approach. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2014;73(6):478-94.
6. Montesinos-Rongen M, Van Roost D, Schaller C, Wiestler OD, Deckert M. Primary diffuse large B-cell lymphomas of the central nervous system are targeted by aberrant somatic hypermutation. *Blood*. 2004;103(5):1869-75.
7. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-90.
8. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720-48.
9. Ferreri AJM, Holdhoff M, Nayak L, Rubenstein JL. Evolving Treatments for Primary Central Nervous System Lymphoma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2019;39:454-66.
10. Langner-Lemercier S, Houillier C, Soussain C, Ghesquieres H, Chinot O, Taillandier L, 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):1297-303.
11. Cavaliere R, Petroni G, Lopes MB, Schiff D, International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative G. Primary central nervous system post-transplantation lymphoproliferative disorder: an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group Report. *Cancer*. 2010;116(4):863-70.
12. Ferreri AJM, Illerhaus G, Doorduijn JK, Auer DP, Bromberg JEC, Calimeri T, et al. Primary central nervous system lymphomas: EHA-ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2024.
13. Fox CP, Phillips EH. Guidelines for the diagnosis and management of primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma. 2019;184(3):348-63.
14. Hoang-Xuan K, Deckert M, Ferreri AJM, Furtner J, Gallego Perez-Larraya J, Henriksson R, et al. European Association of Neuro-Oncology (EANO) guidelines for treatment of primary central nervous system lymphoma (PCNSL). *Neuro Oncol*. 2023;25(1):37-53.
15. Ferreri AJ, Blay JY, Reni M, Pasini F, Spina M, Ambrosetti A, et al. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: the International Extranodal Lymphoma Study Group experience. *J Clin Oncol*. 2003;21(2):266-72.
16. Abrey LE, Ben-Porat L, Panageas KS, Yahalom J, Berkey B, Curran W, et al. Primary central nervous system lymphoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center prognostic model. *Journal*

of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.

2006;24(36):5711-5.

17. Ferreri AJ, Reni M, Pasini F, Calderoni A, Tirelli U, Pivnik A, et al. A multicenter study of treatment of primary CNS lymphoma. *Neurology*. 2002;58(10):1513-20.
18. Khan RB, Shi W, Thaler HT, DeAngelis LM, Abrey LE. Is intrathecal methotrexate necessary in the treatment of primary CNS lymphoma? *J Neurooncol*. 2002;58(2):175-8.
19. Pels H, Juergens A, Glasmacher A, Schulz H, Engert A, Linnebank M, 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):299-305.
20. Sierra Del Rio M, Ricard D, Houillier C, Navarro S, Gonzalez-Aguilar A, Idbaih A, et al. Prophylactic intrathecal chemotherapy in primary CNS lymphoma. *J Neurooncol*. 2012;106(1):143-6.
21. Ferreri AJ, Cwynarski K, Pulczynski E, Ponzoni M, Deckert M, Politi LS, 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):e217-27.
22. Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, Fox CP, Schorb E, La Rosee P, 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):e510-e23.
23. Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, Fox CP, Schorb E, Celico C, et al. Long-term efficacy, safety and neurotolerability of MATRix regimen followed by autologous transplant in primary CNS lymphoma: 7-year results of the IELSG32 randomized trial. *Leukemia*. 2022;36(7):1870-8.
24. Kasenda B, Schorb E, Fritsch K, Finke J, Illerhaus G. 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):2670-5.
25. Illerhaus G, Kasenda B, Ihorst G, Egerer G, Lamprecht M, Keller U, 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):e388-97.
26. Herrlinger U, Schafer N, Fimmers R, Griesinger F, Rauch M, Kirchen H, 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):1815-21.
27. Korfel A, Thiel E, Martus P, Mohle R, Griesinger F, Rauch M, et al. Randomized phase III study of whole-brain radiotherapy for primary CNS lymphoma. *Neurology*. 2015;84(12):1242-8.
28. Rubenstein JL, Hsi ED, Johnson JL, Jung SH, Nakashima MO, Grant B, et al. Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: CALGB 50202 (Alliance 50202). *J Clin Oncol*. 2013;31(25):3061-8.
29. Glass J, Won M, Schultz CJ, Brat D, Bartlett NL, Suh JH, 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):1620-5.
30. Pulczynski EJ, Kuittinen O, Erlanson M, Hagberg H, Fossa A, Eriksson M, 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):534-40.

31. Pulczynski EJ, Simonsen MR, Kuittinen O, Fagerli UM, Erlanson M, Fluge O, et al. Elderly long-term survivors in the Nordic phase II study with first-line maintenance temozolomide for primary central nervous system lymphoma: a 10-year follow-up. *Haematologica*. 2024;109(7):2359-63.
32. Morris PG, Correa DD, Yahalom J, Raizer JJ, Schiff D, Grant B, 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):3971-9.
33. Omuro A, Chinot O, Taillandier L, Ghesquieres H, Soussain C, Delwail V, 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):e251-9.
34. Fritsch K, Kasenda B, Schorb E, Hau P, Bloehdorn J, Mohle R, et al. High-dose methotrexate-based immuno-chemotherapy for elderly primary CNS lymphoma patients (PRIMAIN study). *Leukemia*. 2017;31(4):846-52.
35. Seidel S, Pels H, Schlomer S, Kowoll A, Fliessbach K, Engert A, et al. Twenty-year follow-up of a pilot/phase II trial on the Bonn protocol for primary CNS lymphoma. *Neurology*. 2020;95(23):e3138-e44.
36. Pels H, Schmidt-Wolf IG, Glasmacher A, Schulz H, Engert A, Diehl V, 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):4489-95.
37. Kurzwelly D, Glas M, Roth P, Weimann E, Lohner H, Waha A, et al. Primary CNS lymphoma in the elderly: temozolomide therapy and MGMT status. *J Neurooncol*. 2010;97(3):389-92.
38. Chan C-C, Sen HN. Current concepts in diagnosing and managing primary vitreoretinal (intraocular) lymphoma. *Discov Med*. 2013;15(81):93-100.
39. Chan C-C, Rubenstein JL, Coupland SE, Davis JL, Harbour JW, Johnston PB, et al. Primary vitreoretinal lymphoma: a report from an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group symposium. *Oncologist*. 2011;16(11):1589-99.
40. Kitzmann AS, Pulido JS, Mohny BG, Baratz KH, Grube T, Marler RJ, et al. Intraocular use of rituximab. *Eye (Lond)*. 2007;21(12):1524-7.
41. Frenkel S, Hendler K, Siegal T, Shalom E, Pe'er J. Intravitreal methotrexate for treating vitreoretinal lymphoma: 10 years of experience. *Br J Ophthalmol*. 2008;92(3):383-8.
42. Soussain C, Malaise D, Cassoux N. Primary vitreoretinal lymphoma: A diagnostic and management challenge. *Blood*. 2021.
43. Jahnke K, Thiel E, Martus P, Herrlinger U, Weller M, Fischer L, et al. Relapse of primary central nervous system lymphoma: clinical features, outcome and prognostic factors. *J Neurooncol*. 2006;80(2):159-65.
44. Nayak L, Hedvat C, Rosenblum MK, Abrey LE, DeAngelis LM. Late relapse in primary central nervous system lymphoma: clonal persistence. *Neuro Oncol*. 2011;13(5):525-9.
45. Pentsova E, Deangelis LM, Omuro A. Methotrexate re-challenge for recurrent primary central nervous system lymphoma. *J Neurooncol*. 2014;117(1):161-5.
46. Plotkin SR, Betensky RA, Hochberg FH, Grossman SA, Lesser GJ, Nabors LB, et al. Treatment of relapsed central nervous system lymphoma with high-dose methotrexate. *Clin Cancer Res*. 2004;10(17):5643-6.
47. Kasenda B, Ihorst G, Schroers R, Korfel A, Schmidt-Wolf I, Egerer G, 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):2623-9.

48. Soussain C, Hoang-Xuan K, Taillandier L, Fourme E, Choquet S, Witz F, et al. Intensive chemotherapy followed by hematopoietic stem-cell rescue for refractory and recurrent primary CNS and intraocular lymphoma: Societe Francaise de Greffe de Moelle Osseuse-Therapie Cellulaire. *J Clin Oncol.* 2008;26(15):2512-8.
49. Wong ET, Tishler R, Barron L, Wu JK. Immunochemotherapy with rituximab and temozolomide for central nervous system lymphomas. *Cancer.* 2004;101(1):139-45.
50. Nguyen PL, Chakravarti A, Finkelstein DM, Hochberg FH, Batchelor TT, Loeffler JS. Results of whole-brain radiation as salvage of methotrexate failure for immunocompetent patients with primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005;23(7):1507-13.
51. Hottinger AF, DeAngelis LM, Yahalom J, Abrey LE. Salvage whole brain radiotherapy for recurrent or refractory primary CNS lymphoma. *Neurology.* 2007;69(11):1178-82.
52. Yahalom J, Illidge T, Specht L, Hoppe RT, Li YX, Tsang R, 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):11-31.
53. Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJ, Gospodarowicz M, Pulczynski EJ, Zucca 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):5034-43.
54. Ahn SY, Jung SY, Jung SH, Ahn JS, Lee JJ, Kim HJ, et al. Prognostic significance of FDG-PET/CT in determining upfront autologous stem cell transplantation for the treatment of peripheral T cell lymphomas. *Ann Hematol.* 2020;99(1):83-91.
55. Karantanis D, O'Eill B P, Subramaniam RM, Witte RJ, Mullan BP, Nathan MA, et al. 18F-FDG PET/CT in primary central nervous system lymphoma in HIV-negative patients. *Nucl Med Commun.* 2007;28(11):834-41.
56. Palmedo H, Urbach H, Bender H, Schlegel U, Schmidt-Wolf IG, Matthies A, 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):164-8.
57. Birsen R, Blanc E, Willems L, Burrioni B, Legoff M, Le Ray E, et al. Prognostic value of early 18F-FDG PET scanning evaluation in immunocompetent primary CNS lymphoma patients. *Oncotarget.* 2018;9(24):16822-31.