

Iida Mäkelä

AIVOLYMFOOMAN DIAGNOSTIIKKA JA HOITOPROTOKOLLAT

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Kevätlukukausi 2023

Iida Mäkelä

AIVOLYMFOOMAN DIAGNOSTIIKKA JA HOITOPROTOKOLLAT

Kliininen laitos

Kevätlukukausi 2023

Vastuuhenkilö: Maria Lapela, Taina Reunamo

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

TURUN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

MÄKELÄ, IIDA: Aivolymfooman diagnostiikka ja hoitoprotokollat

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 24 s.

Syöpätaudit

Huhtikuu 2023

Primaarinen aivolymfooma on harvinainen keskushermoston syöpätauti, jonka hoito eroaa muista lymfoomista taudin aggressiivisen etenemisen ja hankalamman sijainnin vuoksi. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää Turun yliopistollisessa keskussairaalassa todettujen primaarista aivolymfooma sairastavien potilaiden elinajanennustetta eri hoitovaihtoehtojen välillä sekä muita diagnostiikkaan ja hoitolinjaan vaikuttavia tekijöitä.

Työ koostuu kirjallisuuskatsauksesta sekä potilaisaineistosta, jota analysoitiin. Tutkimusaineistoon otettiin mukaan vuosien 2009–2019 välillä uuden syöpädiagnoosin saaneet potilaat Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirin alueelta, joiden ICD10-koodina oli C81–91 ja biopsian ottokohtana oli ollut jokin aivojen osa. Hakuehdoilla aineistoon valikoitui 65 potilasta. Kattavammin potilasrekisterimerkintöjä löytyi 47 potilaasta, joita käsiteltiin pääosa työstä.

Aineiston potilaiden iän keskiarvo diagnoosihetkellä oli 64,6 vuotta. Aineiston potilaista 26 oli miehiä ja 21 naisia. 43 % potilaista sai taudin ensioireina fyysisiä oireita kuten lihasheikkoutta, halvauksia tai näköoireita.

Potilaista 10 sai intensiivihoidon ja kantasolusiirtoon tähtäävää solunsalpaajahoitoa, 14 potilasta sai muuta yhdistelmä lääkehoitoa, 11 potilasta sai palliatiivista sädehoitoa ja 12 potilasta sai pelkkää oireenmukaista hoitoa.

Potilaiden, jotka saivat intensiivihoidon ja kantasolusiirtoon edennyttä solunsalpaajahoitoa, keskimääräinen elinaika oli 4 vuotta ja 7 kuukautta. Muuta yhdistelmä lääkehoitoa saaneiden keskimääräinen elinaika oli 1 vuotta ja 9 kuukautta. Palliatiivista sädehoitoa saaneiden keskimääräinen elinaika oli 14,8 kuukautta ja pelkkää oireenmukaista hoitoa saaneiden keskimääräinen elinaika oli 1,5 kuukautta.

Tutkimuksen tulokset ovat yhdensuuntaisia aiempien tutkimusten kanssa, vaikka tutkimuksen heikkoutena oli pieni otoskoko, jonka vuoksi tutkimuksen tulokset ovat kuvailevia ja niistä ei voi vetää suoria johtopäätöksiä. Tutkimuksen perusteella näyttää kuitenkin siltä, että selkeästi pisimmän elinajanennusteen ja mahdollisen taudista parantumisen vuoksi primaarisen aivolymfooman hoidossa kannattaa pyrkiä intensiivihoidon ja kantasolusiirtoon tähtäävään solunsalpaajahoitoon, jos potilaan kokonaistilanne sallii.

Avainsanat: primaarinen aivolymfooma, keskushermostolymfooma, ennuste

Sisällys

1 JOHDANTO	1
1.1 Tausta	1
1.2 Tutkimuksen tavoite	1
2 KIRJALLISUUSKATSAUS	1
2.1 Etiologia ja epidemiologia	1
2.2 Patofysiologia	1
2.3 Oirekuva	2
2.4 Diagnostiikka	2
2.4.1 Kuvantamistutkimukset	2
2.4.2 Koepala	2
2.4.3 Selkäydinnestenäyte	2
2.5 Hoito	3
2.5.1 Solunsalpaajahoito	3
2.5.1.1 Metotreksaatti	4
2.5.1.2 Rituksimabi	4
2.5.1.3 MATRix-protokolla	4
2.5.1.4 Pohjoismainen hoitoprotokolla	5
2.5.2 Sädehoito	6
3 AINEISTO JA MENETELMÄT	7
4 TULOKSET	8
4.1 Taustatiedot	8
4.2 Hoitolinjat	11
4.3 Ennuste	18
5 POHDINTA	20
LÄHTEET	22

1 Johdanto

1.1 Tausta

Primaarinen aivolymfooma on harvinainen mutta yleistynyt sairaus, jonka hoitotulokset ovat kehittyneet merkittävästi 2000-luvulla. Halusimme kartoittaa Turun yliopistollisessa keskussairaalassa todettujen aivolymfoomien yleisyyttä, potilaiden taustatietoja ja hoitotuloksia.

1.2 Tutkimuksen tavoite

Tutkimuksen tavoitteena on kartoittaa Turun yliopistollisessa keskussairaalassa vuosina 2009–2019 todettujen uusien primaarista aivolymfoomaa sairastavien potilaiden ominaisuuksia, diagnoosiin johtavia oireita, hoitolinjoja ja hoitolinjoihin vaikuttavia tekijöitä sekä elinaikaennustetta erityisesti eri hoitovaihtoehtojen välillä.

2 Kirjallisuuskatsaus

2.1 Etiologia ja epidemiologia

Primaarinen aivolymfooma on harvinainen syöpätauti. Taudin vuosittainen ilmaantuvuus on ollut 0,47/100 000 vuosien 2000–2008 yhdysvaltalaisen potilasaineiston mukaan. Taudin ilmaantuvuus on kuitenkin nousussa. (Dolecek ym. 2011.)

Tauti on yleisempi miehillä kuin naisilla. Aivolymfoomaan sairastumisen riskiä lisäävät sekä synnynnäiset että hankitut immuunipuutostilat. Esimerkiksi AIDS-potilailla absoluuttinen riski sairastumiseen on huomattavasti korkeampi verrattuna kokonaisväestöön. (Dolecek ym. 2011.)

2.2 Patofysiologia

Primaarinen aivolymfooma on non-Hodgkinin lymfooman harvinainen ekstranodaalinen alatyyppejä. Se voi esiintyä aivokudoksessa, aivokalvoissa, selkäytimessä tai silmissä. Taudin määritelmään kuuluu systeemisten tautipesäkkeiden puutos. Yli 90 % primaarisista aivolymfoomista on histologisesti B-solulymfoomia, ja suurin osa tapauksista on histologisesti diffuusista suurisoluista B-solulymfoomaa (DLBCL). WHO on esittänyt vuonna 2022 julkaistussa luokituksessaan uuden kattotermin (engl. Large B-cell lymphomas of immune-privileged sites), joka kattaa yhteisiä

biologisia ominaisuuksia ilmentäviä keskushermoston. lasiaisnesteen ja kivesten primaarisia, aggressiivisia B-solulymfomia (Alaggio ym. 2022). (Dolecek ym. 2011.)

2.3 Oirekuva

Primaarisen aivolymfooman oirekuva voi vaihdella. Oireisto voi sisältää esimerkiksi muutoksia käytöksessä ja muistissa, motorisia oireita, kielellisiä häiriöitä, kohtausoireita, kohonneeseen kallonsisäiseen paineeseen liittyviä oireita ja silmäaffisiossa silmäoireita, kuten uveittia. Tuumorin affisioalue määrittelee suuresti oirekuva. (Auer ym. 2019.)

2.4 Diagnostiikka

Primaarista aivolymfoomaa epäiltäessä diagnostiikkaan tarvitaan aluksi kattava kliininen tutkimus sekä sopivat kuvantamistutkimukset. Pelkkä kuvantamislöydös ei riitä diagnoosin asettamiseen, vaan diagnoosin varmistamiseksi tarvitaan koepala kasvaimesta. Diagnoosiin voidaan päästä myös ilman koepalaa, mikäli selkäydinneste- tai lasiaisnestenäytteestä löydetään lymfoomasoluja ja tauti sopii kliinisesti sekä radiologisesti primaariin aivolymfoomaan. (Abacioglu ym. 2015.)

2.4.1 Kuvantamistutkimukset

Magneettikuvaus on ensisijainen tutkimus, kun epäily taudista on herännyt, sillä aivolymfoomamuutokset eivät välttämättä näy tietokonetomografiakuvauksessa. Kuvasarjoista käyttökelpoisimpia ovat likvorisuppressiokuvaus (FLAIR; engl. fluid-attenuated inversion-recovery) ja T1-painotteinen kuvaus. (Abacioglu ym. 2015.)

2.4.2 Koepala

Primaarisen aivolymfooman diagnoosia varten kasvaimesta tarvitaan koepala. Suositelluin tapa koepalan ottoon on stereotaktinen tai navigaatio-ohjattu neulanäyte. Ennen koepalan ottoa tulisi välttää kortikosteroidihoidon käyttöä, sillä lääke voi estää histopatologisen diagnoosin tekemistä kasvaimen nopean pientymisen tai epäspesifin inflammaation vuoksi ja näin ollen diagnoosi voi viivästyä. Koepalasta tutkitaan immunohistokemiallisia markkereita diagnoosin varmistamiseksi. (Abacioglu ym. 2015.)

2.4.3 Selkäydinnestenäyte

Potilaalta on hyvä tutkia lymfoomaepäilyn herättyä selkäydinnestenäyte eli likvor-näyte ellei näytteenotto ole vasta-aiheista. Lymfoomaepäilyn suhteen likvor-näytteestä tulisi tutkia ensisijaisesti solujen sytologiaa ja lisäksi immunofenotyyppitystä, joka saattaa lisätä diagnostiikan sensitiivisyyttä. (Abacioglu ym. 2015.)

2.5 Hoito

Tauti on hyvin sensitiivinen sekä solunsalpaajahoidoille että sädehoidolle. Vaikka lymfoomasolut ovat hyvin sädeherkkiä, aivojen sädehoito ei ole ensisijainen hoitovaihtoehto hoitovasteen lyhyemmän keston ja runsaiden pitkäaikaishaittojen vuoksi (Aondio ym. 2002). Aivolymfooma kasvaa diffuusisti pitkin aivoja ja kasvaa usein verisuonia ympäröiden, vaikka kuvantamistutkimuksissa muutokset voivat näyttää yksittäisiltä ja tarkkarajaisilta. Tämän vuoksi kirurgialla ei ole roolia hoidossa muuten kuin diagnostiikassa. (Kuittinen ym. 2022.)

Aivolymfooman hoitoa vaikeuttaa taudin sijainti veriaivoesteen takana. Systeemisiin lymfoomiin käytössä olevat solunsalpaajayhdistelmät eivät tuo samanlaista vastetta aivolymfoomassa. Solunsalpaajahoidossa on tärkeintä valita lääkkeitä, jotka ohittavat veriaivoesteen. Solunsalpaajahoidot pohjautuvat protokollasta riippumatta useimmiten korkea-annoksiseen metotreksaattiin. Haasteena on myös remission lyhyt kesto, esimerkiksi espanjalaisen potilasdatan mukaan vuosina 2000–2005 keskimääräinen elinajanennuste on ollut 4,3 kuukautta (0,35 vuotta) (Auñon-Sanz ym. 2018.) Aivolymfoomien hoitotulokset ovat parantuneet huomattavasti viimeisten vuosikymmenien aikana, kun on alettu käyttää yhdistelmäsolunsalpaajahoitoja yhdistettynä konsolidaationa annettavaan intensiivihoittoon ja autologiseen kantasolusiirtoon. Nykyään hoidossa tavoitellaan kuraatiota eli parantavaa hoitoa. (Abacioglu ym. 2015.)

Aivolymfooma on usein iäkkäiden tauti. Hoitoon tuo lisähaastetta myös se, että iäkkäät potilaat ovat suuremmassa riskissä kärsiä hoidon hankalista haittavaikutuksista, kuten neurotoksisuudesta. (Abacioglu ym. 2015.)

Aivolymfooman oireita lievittävä hoitona käytetään suuriannoksista kortikosteroidia, usein deksametasonia. Kortikosteroidit auttavat aivopaineen alentamisessa sekä estävät leukosyyttien toimintaa sekä vähentävät kudostuhoa ja turvotusta aiheuttavien tekijöiden synteesiä (Leppänen ja Moilanen 2018).

2.5.1 Solunsalpaajahoito

Solunsalpaajahoitojen perustana pidetään korkea-annoksista metotreksaattia (high-dose methotrexate eli HD-MTX) sen pystyessä ohittamaan veriaivoesteen. Korkea-annoksiseen metotreksaattiin lisätään kombinaatioksi muita veriaivoesteen ohittavia solunsalpaajia.

Yhdistelmähoidoilla on tutkimusten mukaan parempia tuloksia kuin pelkällä metotreksaatilla. (Abacioglu ym. 2015.)

2.5.1.1 Metotreksaatti

Metotreksaatin antineoplastinen vaikutus perustuu tetrahydrofolaatin puutokseen sekä DNA-synteesin estoon. Metotreksaatti estää soluissa dihydrofolidihapporeduktaasientsyymiä. Tämä aiheuttaa tetrahydrofolaatin puutosta, jolloin myös metyyyliryhmän siirto deoksiuridiinimonofosfaattiin estyy eikä deoksitymidiinimonofosfaattia muodostu. Metotreksaatti salpaa myös DNA-synteesiin tarvittavia entsyymejä. Intraselulaaritilaan siirryttyään metotreksaattimolekyylin kiinnittyy glutamaattiryhmiä, ja tällaisena polyglutamaattina lääke estää myös tymidylaatin synteesiä ja de novo -puriinisynteesiin tarvittavia entsyymejä. Metotreksaatin vaikutusmekanismit vaikuttavat solunjakautumisen synteesivaiheeseen eli DNA-molekyylin ja kromosomien kahdentumisvaiheeseen. (Elonen 2018b, Elonen 2018c.)

Metotreksaatin haittavaikutuksia ovat esimerkiksi leukopenia, trombositopenia, stomatiitti, enteriitti, pneumoniitti ja ihottumamuutokset. Metotreksaatti eliminoiduu pääosin munuaisten kautta. Lymfooman hoidossa käytetään suuria, usean gramman annoksia, joihin liittyy runsasta nesteytystä, joka vaatii hyvää munuaisten ja sydämen toimintaa. Suuret lääkeannokset voivat aiheuttaa munuaisvaurioita erityisesti, jos potilaalla on taustalla ennestään munuaisten vajaatoimintaa tai jos metotreksaattihoidon yhteydessä virtsaa ei alkalisoida tarpeeksi. Aivolymfooman hoitoon yhdistetään synteettisiä folaattijohdoksia 1–2 vuorokauden kohdalla metotreksaattiannoksesta toksisten vaikutusten estämiseksi. (Elonen 2018b.)

2.5.1.2 Rituksimabi

Useimpien lymfaattisten B-solujen pinnassa ekspressoituu CD20-pintaproteiinia. Mikäli potilaan lymfoomasolukko on CD20-positiivinen, hoitoon voidaan yhdistää anti-CD20-vasta-aine rituksimabi. Rituksimabi on rakenteeltaan IgG1-luokan monoklonaalinen vasta-aine, joka aktivoi soluvälitteistä sytotoksisuutta Fc-reseptorivälitteisesti vasta-aineiden kautta sekä toisena vaikutusmekanisminaan saa aikaan komplementtivälitteistä solutappoa. Rituksimabi on täsmälääke, jonka vaikutus kohdistuu ainoastaan CD20-positiivisiin B-soluihin. (Elonen 2018a.)

2.5.1.3 MATRix-protokolla

Yhdistelmäsolunsalpaajahoidon perustana on pidetty i.v. metotreksaatin ja sytarabiinin yhdistelmää. International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG) on tutkinut erilaisia lääkeaineyhdistelmiä. Tutkimusten mukaan on saatu parempia hoitotuloksia yhdistämällä

metotreksaattiin ja sytarabiiniin pelkkä rituksimabi ja vielä parempia hoitotuloksia yhdistämällä sekä rituksimabi että tiotepa. Tutkimuksessa metotreksaatin, sytarabiinin, rituksimabin ja tiotepan yhdistelmällä hoidettaessa saavutettiin täydellinen hoitovaste (CR=complete remission) 49 %:lla potilaista, metotreksaatin, sytarabiinin ja rituksimabin yhdistelmällä saavutettiin täydellinen hoitovaste 30 %:lla potilaista ja pelkän metotreksaatin ja sytarabiinin yhdistelmällä saavutettiin täydellinen hoitovaste 23 %:lla potilaista. (Ambrosetti ym. 2016.)

IELSG on tutkinut primaarisen aivolymfooman yhdistelmä lääkehoitoja sekä konsolidaatiohoitoja. Ryhmän tutkima MATRix-hoitoprotokolla on yleisesti käytössä hyväkuntoisille ja nuorempiin ikäryhmiin kuuluville potilaille. Nykyiseen hoitosuositukseen kuuluu neljä MATRix-kuuria yhdistettynä korkea-annossolunsalpaajahoitoon eli intensiivihoidon ja autologiseen kantasolusiirtoon. Hoidolla on saatu hyviä hoitovasteita ja konsolidaatiohoidon tuella protokollalla on saavutettu myös taudista parantumisia. MATRix-protokolla on kuitenkin raskas hoito, jonka seurauksena voi ilmaantua vaikeita haittavaikutuksia, kuten solulinjojen poikkeavuuksia, neurotoksisuutta ja infektiokerkkyyttä.

MATRix-hoitoprotokolla pitää sisällään neljä samanlaista yhdistelmäsolunsalpaajakuuria, jotka annostellaan 21 päivän syklein. Hoitokuuri aloitetaan rituksimabiannoksilla ja jatketaan kolmen solunsalpaajan yhdistelmällä. Rituksimabiannoksia annetaan kaksi, molemmat annokseltaan 375 mg/m² i.v., annokset annetaan kuusi päivää ennen sekä päivää ennen metotreksaatin antoa. Solunsalpaajahoidon ensimmäisenä päivänä annetaan i.v. metotreksaattia 3,5 g/m². Toisena ja kolmantena päivänä annetaan i.v. sytarabiinia 2 g/m² kahdesti päivässä. Neljäntenä päivänä annetaan i.v. tiotepaa 30 mg/m². Mikäli näillä hoidoilla saavutetaan osittainen tai täydellinen hoitovaste, täydennetään hoitotulosta antamalla konsolidaatiohoito. (Ambrosetti ym. 2017.)

MATRix-hoidon jälkeiseksi konsolidaatiohoidoksi on vakiintunut suuriannoksinen sytostaattihoito autologisen kantasolusiirron turvin. Sytostaattihoidossa käytetään usein lääkeaineina karmustiinia ja tiotepaa. Hoidon haittoina voi esiintyä limakalvovaurioita, maha-suolikanavan oireita ja veren kuvan muutoksia. Karmustiini-tiotepahoidon saaneista on ollut elossa kolmen vuoden seuranta-ajan päästä 86 % potilaista. Suuriannoshoidolla on saatu yhtä hyviä hoitotuloksia kuin koko aivojen sädehoidolla. Sädehoitoa ei kuitenkaan pidetä ensisijaisena konsolidaatiohoitona sen runsaiden haittojen ja potilaan elämänlaadun heikentymisen vuoksi. Konsolidaatiohoitona on tutkittu myös non-myeloablatiivista solunsalpaajahoitoa, jossa hoidon haittavaikutukset ovat vähäisempiä. Solunsalpaajahoitona on käytetty etoposidin, ifosfamidin ja karboplatiinin yhdistelmää. Hoidon teho on kuitenkin huonompi kuin karmustiini-tiotepahoidossa, non-myeloablatiivista solunsalpaajahoitoa saaneista on ollut elossa kolmen vuoden seuranta-ajan päästä 71 % potilaista. (Ambrosetti ym. 2017, Binder ym. 2022.)

2.5.1.4 Pohjoismainen hoitoprotokolla

Pohjoismainen lymfoomaryhmä (The Nordic Lymphoma Group) on kehittänyt yhdistelmähoitoprotokollan, joka perustuu korkea-annoksen metotreksaatin ja korkea-annoksen sytarabiinin antoon samalla keskittyen hoidon haittojen minimointiin. 18-65-vuotiaille ja 66-75-

vuotiaille potilaille on kehitetty omat hoitoprotokollansa. Merkittävin ero eri-ikäisten protokollissa eri lääkeannosten lisäksi on iäkkäämmän ryhmän protokollan temotsolomidi, jolla on korvattu nuoremman ikäryhmän toisessa ja viidennessä syklistä oleva sytarabiini sekä neljännessä syklistä oleva ifosfamidi. (Bersvendsen ym. 2015.)

18–65-vuotiaiden hoitoprotokolla rakentuu kuudesta kolmen viikon välein toteutetuista sykleistä, joissa vaihtelevat i.v.-annostellut rituksimabi, metotreksaatti 5 g/m², ifosfamidi, vinkristiini, syklofosfamidi, vindesiini ja sytarabiini sekä i.t. sytarabiini ja p.o. deksametasoni. 66–75-vuotiaiden hoitoprotokolla rakentuu myös kuudesta kolmen viikon välein toteutettavasta syklistä. Tässä protokollassa sykleissä vaihtelevat i.v.-annosteltavat rituksimabi, metotreksaatti 3 g/m², ifosfamidi, vindesiini, sytarabiini sekä i.t. sytarabiini ja p.o.-annosteltavat temotsolomidi ja deksametasoni. Iäkkäämmän alaryhmän hoitoon lisättiin myös temotsolomidi-ylläpitohoito. Ylläpitohoito toteutettiin 28 vuorokauden sykleissä kestäen joko vuoden ajan tai taudin relapsiin tai progressioon asti. (Bersvendsen ym. 2015.)

Hoitovaste saatiin 69,9 %:lle nuorempaan hoitoryhmään kuuluvista potilaista ja 80,8 %:lle iäkkäämmän ryhmän potilaista. Elossa oli kahden vuoden kohdalla arviolta 60,7 % nuoremman ryhmän potilaista ja 55,6 % iäkkäämmän ryhmän potilaista. Merkittävänä huomiona tutkimuksessa on temotsolomidi-ylläpitohoidon lisääminen yli 65-vuotiaiden hoitoprotokollaan. Tutkimuksen perusteella hoitovasteen kesto oli pidempi temotsolomidi-ylläpitohoitoa saaneilla kuin nuoremmalla hoitoryhmällä, jotka eivät saaneet ylläpitohoitoa. Arvioitu tautivapaa elossaoloaika (progression-free survival) kahden vuoden kohdalla oli nuoremmassa hoitoryhmässä 33,1 % ja iäkkäämmässä ryhmässä 44,4 %. (Bersvendsen ym. 2015.)

2.5.2 Sädehoito

Sädehoidon teho perustuu nykykäsityksen mukaan ensisijaisesti kasvainsolujen DNA-vaurioiden aiheuttamiseen ja tätä seuraavaan solukuolemaan. Myös endoteelisolujen ja verisuonten tuholle on merkitystä. (Kouri ja Tenhunen 2013.)

Sädehoidon hoitovasteeseen vaikuttaa säteilyn kokonaisannos. Kerta-annoksen ja useiden pienempien sädeannosten välillä ei ole eroja vasteessa, mikäli kokonaisannos on sama. Hoidossa suositetaan useita pieniä sädeannoksia terveiden kudosten vähäisempien haittavaikutusten vuoksi. (Kouri ja Tenhunen 2013.)

Esimerkiksi lymfoomat ovat säteilyherkempiä kuin vaikka sidekudosperäiset syövät. Erot johtunevat kasvainsolujen erilaisista ominaisuuksista korjata solujen DNA-vaurioita. Kaikkia tähän vaikuttavia mekanismeja ei ole kuitenkaan vielä tunnistettu. (Kouri ja Tenhunen 2013.)

Aivolymfoomissa sädehoito pitää diffuusin kasvutavan vuoksi toteuttaa aina koko aivojen sädehoitona, sädeannos on yleensä noin 23–30 Gy.

Aivojen sädehoitoon liittyy erilaisia haittavaikutuksia. Jo hoidon aikana tai pian sen jälkeen potilaalla voi ilmetä päänsärkyä, pahoinvointia, oksentelua tai aivoturvotuksesta johtuvia oireita.

Hoidon jälkeen jopa useampaan kuukauteen asti saattaa ilmetä uneliaisuutta tai aiemman oirekuvan vaikeutumista. Oireisto ohittuu yleensä muutaman viikon kuluessa. (Jääskeläinen ym. 2013.)

Myöhäishaitat tulevat esiin yleensä 2–3 vuoden kuluttua annetusta hoidosta. Tällöin saattaa ilmaantua esimerkiksi muistin ja kognition heikentymistä. Myöhäissädeaurio saattaa myös muistuttaa taudin uusiutumista niin oireiden kuin radiologisten löydösten puolesta. (Jääskeläinen ym. 2013.)

Haittavaikutusten ilmeneminen on yksilöllistä. Siihen vaikuttavat muun muassa potilaan ikä, hoidon kokonaissädeannos ja kohde, fraktioiden suuruus, aiemmat solunsalpaajahoidot sekä mahdolliset aiemmat neurologiset sairaudet. (Jääskeläinen ym. 2013.)

3 Aineisto ja menetelmät

Tutkimusaineisto on saatu Auria-tietopalvelun keräämästä aineistosta vuosien 2009–2019 välillä uuden syöpädiagnoosin saaneista potilaista Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirin alueella. Aineistoon kuuluivat potilaat, joiden ICD10-koodina oli C81–91 ja biopsian ottokohtana oli ollut jokin aivojen osa. Näillä hakuehdoilla aineistoon valikoitui 65 potilasta.

Aineistossa oli mukana 17 potilasta, jotka olivat Turun yliopistollisen keskussairaalan neurokirurgisella osastolla vain aivojen koepalan ottoa ja diagnoosin määrittystä varten, mutta saivat hoidot muualla (Porissa, Vaasassa, Salossa, Oulussa, Ruotsissa). Näistä potilaista pystyttiin kuitenkin määrittelemään esimerkiksi ikä diagnoosihetkellä sekä elinaika diagnoosihetkestä. Muualla hoidetut potilaat jätettiin muuten aineistosta pois, sillä saatavilla olevista asiakirjamerkinnoista ei löytynyt valittuja hoitolinjoja tai tarkkoja hoitoaikoja. Lisäksi aineistossa oli yksi muun kuin keskushermoston lymfooma, joka jätettiin aineistosta pois. Lopulliseen aineistoon jäi 47 potilasta.

Valikoidusta aineistosta oli valmiiksi tiedossa potilaiden sukupuoli, syntymäaika, ikä diagnoosihetkellä, elinaika diagnoosista, menehtyneiden potilaiden kuolinpäivä, PAD-näytteen ottoajankohta, ICD-koodin asetusajankohta, diagnoosikoodi ja biopsian ottokohta. Tutkimukseen valikoituneiden potilaiden sairauskertomuksista kerättiin retrospektiivisesti diagnoosia edeltäneet oireet, diagnoosia edeltänyt toimintakyky ECOG:n luokituksella (The Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status), diagnoosia edeltänyt kuvantamislöydös, mahdollisten likvor-näytteiden tulokset, seerumin laktaattidehydrogenaasi (S-LD), potilaan saamat hoidot ja näiden ajankohta, sytostaattikuurien lukumäärä, hoitovaste, mahdollisen intensiivihoidon suunnittelu ja toteutuminen, myöhemmät relapsit kuvantamislöydöksineen ja hoitolinjoineen sekä munuaisarvojen kohoaminen ja sen yhteys syöpähoitoihin. Aineistoon liittyvät tiedot kerättiin potilastietojärjestelmästä vuoden 2022 toukokuun ja joulukuun välillä.

Tilastollinen analyysi tehtiin SPSS-ohjelmiston avulla. Kategoriset muuttujat esitettiin numeroina ja jatkuvat muuttujat haarukointien, keskiarvojen ja kokonaisvaihteluiden avulla. Pienen otannan

vuoksi muuttujista ei ollut järkevää tehdä muodollisia tilastollisia testauksia vaan tutkimuksen tulokset ovat kuvailevia ja lähinnä suuntaa antavia.

4 Tulokset

4.1 Taustatiedot

Aineiston potilaista 26 (55 %) oli miehiä ja 21 (45 %) naisia. Potilaiden iän keskiarvo diagnoosihetkellä oli 64,6 vuotta. Diagnoosihetkellä potilaista alle 50-vuotiaita oli neljä (9 %), 50–60-vuotiaita kuusi (13 %), 60–70-vuotiaita 22 (47 %), 70–80-vuotiaita yhdeksän (19 %) ja yli 80-vuotiaita kuusi (13 %). (Taulukko 1.)

Taudin ensioireena oli fyysisiä oireita 20:llä (43 %), psyykkisiä oireita kymmenellä (21 %), kouristuksia kolmella (6 %), useita eri ryhmien oireita 11:llä (23 %) ja epäselviä oireita kolmella (6 %). Fyysisiin oireisiin lukeutuivat halvaukset, lihasheikkoudet ja näköoireet. Psyykkisiin oireisiin lukeutuivat esimerkiksi sekavuus ja kognition alenema. (Taulukko 1.)

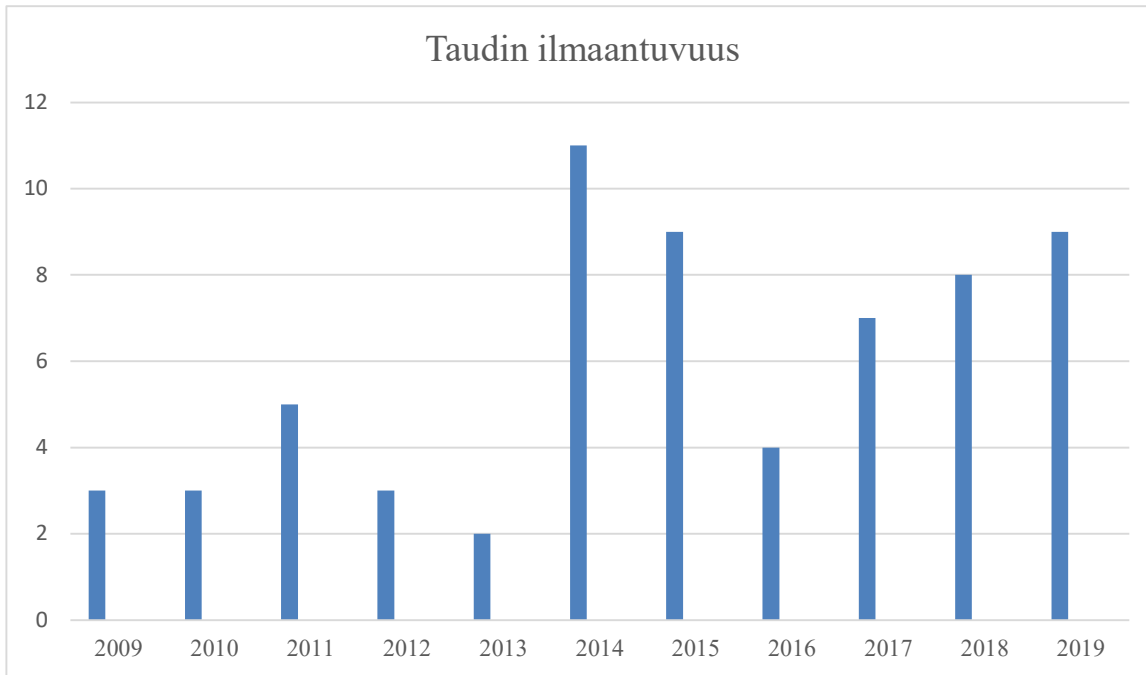
Potilaiden toimintakykyä arvioitiin ECOG:n toimintakykyluokituksella eli Zubrod-luokilla (Z-luokat). Tämä luokitus jaottelee potilaat kuuteen luokkaan toimintakyvyn mukaan. Luokka 0 vastaa täysin aktiivista yksilöä, joka pystyy jatkamaan kaikkia samoja toimintojaan kuin ennen sairastumista. Luokka 1 vastaa yksilöä, jonka toimintakyky on rajoittunut voimakkaassa fyysisessä rasituksessa mutta henkilö kykenee kevyempään rasitukseen, kuten kotiaskareisiin tai toimistotyöhön. Luokka 2 vastaa yksilöä, joka kykenee huolehtimaan itsestään muttei pysty suoriutumaan kevyistä askareista tai töistä. Lisäksi kriteerien mukaan tällainen yksilö on jalkeilla yli puolet hereilläoloajastaan. Luokka 3 taas vastaa yksilöä, joka pystyy osin huolehtimaan itsestään mutta viettää yli puolet hereilläoloajastaan vuoteessa tai istuen. Luokka 4 vastaa toimintakyvyltään heikointa yksilöä, joka ei kykene huolehtimaan itsestään vaan on täysin ulkopuolisen avun varassa eikä ole lainkaan liikkeellä vaan on kaiken ajan vuoteessa tai istuen. Luokkaan 5 luokitellaan menehtyneet. (AlShahrani ym. 2019.)

Toimintakykyluokka on yksi taudin ennustetekijä IELSG:n riskiluokituksen perusteella ja $Z \geq 2$ liittyy huonompaan ennusteeseen (Ambrosetti ym. 2003). Aineiston potilaissa yhdelläkään ei ollut luokituksen mukaista toimintakykyä $Z = 0$. Luokkaan $Z = 1$ kuului seitsemän potilasta (15 %), luokkaan $Z = 2$ kuului 14 potilasta (30 %), luokkaan $Z = 3$ kuului kuusi potilasta (13 %) ja luokkaan $Z = 4$ kuului neljä potilasta (9 %). Huomionarvoista on, että 16:n potilaan (34 %) toimintakykyluokkaa ei ollut selkeästi merkitty potilastietoihin. (Taulukko 1.)

Taulukko 1. Taustatietoja

		N	%
Sukupuoli			
	Naiset	21	45
	Miehet	26	55
Ikä ka	64,6 (15-82)		
Ikä diagnoosihetkellä			
	alle 50 v	4	9
	50–60 v	6	13
	60–70 v	22	47
	70–80 v	9	19
	yli 80 v	6	13
Ensioireet			
	Kouristus	3	6
	Fyysiset oireet	20	43
	Psyykkiset oireet	19	21
	Useita oireita eri ryhmistä	11	23
	Epäselvä	3	6
Toimintakyky (ECOG)			
	Z = 0	0	0
	Z = 1	7	15
	Z = 2	14	30
	Z = 3	6	13
	Z = 4	4	9
	Ei merkitty	16	34

Taudin ilmaantuvuus oli aineistossa korkeimmillaan vuonna 2014, jolloin oli 11 tautitapausta ja matalimmillaan vuonna 2013, jolloin tautitapauksia todettiin kaksi. Aineiston loppupuolella ilmaantuvuus oli suurempaa kuin aineiston alkupuolella. (Kuva 1.)



Kuva 1. Taudin ilmaantuvuus

Aineiston potilaista kerättiin tietoa myös erilaisista laboratoriotesteistä. Suuri laktaattidehydrogenaasiarvo voi viitata kookkaaseen kasvaimen tai kasvainsolujen nopeaan proliferaatioon (Janes 2013). LD-arvo on myös itsessään yksi taudin ennustetekijä IELSG:n riskipisteytyksen mukaan ja kohonnut arvo liittyy huonompaan ennusteeseen (Ambrosetti ym. 2003). Seerumin LD-arvoa ei ollut tutkittu 11 potilaalta (23 %), LD-arvo oli viitealueen sisällä 15 potilaalla (32 %) ja LD-arvossa oli ylityksiä viitealueeseen edes hetkellisesti 21 potilaalla (47 %). Tässä jaottelussa viitearvona oli 115–255 U/l. Keskiarvo otetuista 34 LD-arvosta oli 452 U/l (134–2883 U/l). (Taulukko 2.)

Selkäydinnestenäyte (likvor-näyte) oli otettu 26 potilaalta (55 %), näytettä ei ollut otettu 21 potilaalta (45 %). Otetuista näytteistä likvorin sytologia tai immunofenotyyppitys (Blamark) oli tutkittu seitsemältä potilaalta (33 %). Näistä kolmessa näytteessä (14 %) oli aivolymfoomadiagnoosia puoltavia löydöksiä ja neljästä näytteestä (19 %) ei löytynyt tautiin sopivia löydöksiä. 14 näytteestä (67 %) ei ollut tutkittu sytologiaa tai immunofenotyyppitystä. (Taulukko 2.)

Plasman kreatiniiniarvoa (krea) seurattiin suhteessa annettuihin hoitoihin. Munuaisarvot ovat kiinnostavia tässä aineistossa, sillä munuaistoksisuus on metotreksaattihoidon yleinen haittavaikutus ja hoidon antoa rajoittava tekijä (Elonen 2018b). Aineistossa 26 potilaalla (55 %) Krea-arvo pysyi koko ajan viitealueen sisällä, kuudella potilaalla (13 %) Krea-arvo oli koholla jo ennen lymfoomadiagnoosia ja -hoitoja. 14 potilaalla (30 %) Krea-arvo nousi hoidon aikana, mutta palautui kuitenkin viitealueelle. Näistä kahdella ei voitu enää jatkaa metotreksaattipohjaisia hoitoja ja kahdella metotreksaatin annosta jouduttiin redusoimaan. Yhdellä potilaalla (2 %) Krea-arvo nousi hoidon aikana eikä palautunut enää viitealueelle. Tällä potilaalla jouduttiin redusoimaan metotreksaatin annosta. Viitearvona oli naisilla 50–90 $\mu\text{mol/l}$ ja miehillä 60–100 $\mu\text{mol/l}$. Tässä

luokittelussa ei eroteltu munuaisarvojen kohoamisen syitä. Munuaisarvot kohosivat tyypillisimmin sytostaattihoitojen, infektioiden ja kuivuman vuoksi. (Taulukko 2.)

Taulukko 2. Laboratoriokokeita

		N	%
S-LD			
	Ei otettu	11	23
	LD-arvo viitteissä	15	32
	LD-arvo koholla	21	47
Likvor-näyte			
	Ei otettu	26	55
	Otettu	21	45
Jos likvor-näyte otettu			
	Sytologia ja immunofenotyyppitys ottamatta	14	67
	Sytologia tai immunofenotyyppitys otettu, ei löydöksiä	4	19
	Sytologia tai immunofenotyyppitys otettu, tautiin sopivat löydökset	3	14
P-Krea			
	Viitealueella	26	55
	Jo valmiiksi yli viitealueen	6	13
	Kohosi yli viitealueen, mutta palautui viitealueelle	14	30
	Kohosi yli viitealueen, eikä palautunut viitealueelle	1	2

4.2 Hoitolinjat

Ensilinjan hoidoksi valittiin intensiivihoidon ja kantasolusiirtoon tähtäävä yhdistelmäsolunsalpaajahoido, kuten MATRix-pohjainen hoito, kymmenelle potilaalle (21 %), muu yhdistelmä lääkehoito, kuten pohjoismaisen lymfoomatyöryhmän Elderly-protokolla, 14 potilaalle (30 %). Muu yhdistelmä lääkehoito sisälsi myös pelkkää korkea-annos metotreksaattia saaneet potilaat. Palliatiivinen sädehoito valittiin 11 potilaalle (23 %) ja pelkkä oireenmukainen hoito 12 potilaalle (26 %). (Taulukko 3.)

12 potilaalle (26 %) suunniteltiin ensilinjan hoidossa intensiivistä solunsalpaajahoidoa yhdistettynä autologiseen kantasolusiirtoon. Näistä puolella eli kuudella potilaalla (13 %) päästiin etenemään ensilinjassa kantasolusiirtoon. Uusiutumisvaiheessa kahdelle potilaalle (4 %) valittiin hoidoksi

intensiivinen solunsalpaajaprotokolla yhdistettynä kantasolusiirtoon. Toisella näistä potilaista ei intensiivistä solunsalpaajahoitoa yhdistettynä kantasolusiirtoon ollut suunniteltu ensilinjan hoidon yhteydessä, sillä potilasta hoidettiin lapsille suunnitellulla yhdistelmäsolunsalpaajaprotokollalla, johon tällainen konsolidaatio ei ollut suunnitteilla. (Taulukko 3.)

Aineistossa oli kuusi potilasta, joille oli aluksi suunniteltu autologista kantasolusiirtoa, johon ei ensilinjassa kuitenkaan päästy etenemään. Tämän taustalla olivat hoidon haitat kolmella potilaalla (50 %), tautiproggressio yhdellä potilaalla (17 %) ja neurokirurgiset komplikaatiot kahdella potilaalla (33 %). (Taulukko 3.)

Taulukko 3. Ensilinjan hoidot

		N	%
Ensilinjan hoito			
	Intensiivihoidon ja kantasolusiirtoon tähtäävä yhdistelmäsolunsalpaajahoito, konsolidaatiohoitoon päästiin etenemään	6	13
	Intensiivihoidon ja kantasolusiirtoon tähtäävä yhdistelmäsolunsalpaajahoito, konsolidaatiohoitoon ei päästy etenemään	4	9
	Muu yhdistelmä lääkehoito	14	30
	Palliativinen sädehoito	11	23
	Oireenmukainen hoito	12	26
Intensiivihoidon + autologinen kantasolusiirto			
	Ei suunniteltu	35	74
	Suunniteltu	12	26
	Toteutunut ensilinjan hoidossa	6	13
	Toteutunut relapsissa	2	4
Ei päässyt intensiivihoidon + kantasolusiirtoon suunnitelmasta huolimatta			
	Hoidon haitat	3	50 %
	Huono hoitovaste	1	17 %
	Neurokirurgiset komplikaatiot	2	33 %

Aineiston potilaista kerättyjä muuttujia tarkasteltiin suhteessa valittuihin ensilinjan hoitoihin. Keskiarvoinen ikä diagnoosihetkellä koko aineistossa oli 64,6 vuotta. Hoitoprotokollien mukaan

tarkasteltuna keski-iat olivat huomattavan lähellä toisiaan. Intensiivihoidon ja kantasolusiirtoon tähtäävää yhdistelmäsolunsalpaajahoitoa saaneiden iän keskiarvo oli 64,7 vuotta, muuta yhdistelmälääkehoitoa saaneiden 64,8 vuotta, palliatiivista sädehoitoa saaneiden 66,6 vuotta ja pelkkää oireenmukaista hoitoa saaneiden 65,6 vuotta. (Taulukko 4.)

Seerumin laktaattidehydrogenaasin arvoja tarkasteltiin eri hoitolinjojen välillä. Intensiivihoidon ja kantasolusiirtoon tähtäävää yhdistelmäsolunsalpaajahoitoa saaneista potilaista kaikilta oli tutkittu LD-arvo. LD-arvo oli viitealueen sisällä kolmella potilaalla (30 %) ja ylityksiä viitealueeseen oli seitsemällä potilaalla (70 %). Muuta yhdistelmälääkehoitoa saaneista potilaista LD-arvoa ei ollut tutkittu yhdeltä potilaalta (7 %), LD-arvo oli viitealueen sisällä viidellä potilaalla (36 %) ja ylityksiä viitealueeseen oli kahdeksalla potilaalla (57 %). Palliatiivista sädehoitoa saaneista potilaista LD-arvoa ei ollut tutkittu neljältä potilaalta (36 %), LD-arvo oli viitealueen sisällä neljällä potilaalla (36 %) ja ylityksiä viitealueeseen oli kolmella potilaalla (27 %). Pelkkää oireenmukaista hoitoa saaneista potilaista seerumin LD-arvoa ei ollut tutkittu kuudelta potilaalta (50 %), LD-arvo oli viitealueen sisällä kolmella potilaalla (25 %) ja ylityksiä viitealueeseen oli kolmella potilaalla (25 %). (Taulukko 4.)

Odotetusti raskaammissa hoitolinjoissa oli toimintakyvyltään parempikuntoisia potilaita enemmän kuin kevyemmissä hoitolinjoissa. Eri sytostaattiprotokollia saaneilla potilailla toimintakyky oli pääosin $Z = 1$ tai $Z = 2$, mukana oli myös yksi luokan $Z = 3$ potilas. Pelkkää oireenmukaista hoitoa saaneilla potilailla toimintakyky oli luokkaa $Z = 3$ tai $Z = 4$. On myös huomionarvoista, että pelkkää oireenmukaista hoitoa saaneista potilaista seitsemän (58 %) potilaan toimintakykyluokkaa ei ollut selkeästi merkitty potilastietoihin. (Taulukko 4.)

Taulukko 4. Muuttujia tarkasteluna valittujen hoitolinjojen mukaan

		Intensiivihoitoon ja kantasolusiirtoon tähtäävä yhdistelmäsolunsalpaajahoido (N=10)	Muu yhdistelmä-lääkehoito (N=14)	Palliatiivinen sädehoito (N=11)	Oireenmukainen hoito (N=12)	Yhteensä (N=47)
Ikä (ka)		64,7 (32-67)	64,8 (15-73)	66,6 (35-81)	65,6 (61-82)	64,6 (15-82)
S-LD						
	Ei otettu	0	1 (7 %)	4 (36 %)	6 (50 %)	11 (23 %)
	Viitealueella	3 (30 %)	5 (36 %)	4 (36 %)	3 (25 %)	15 (32 %)
	Ylityksiä viitealueeseen	7 (70 %)	8 (57 %)	3 (27 %)	3 (25 %)	21 (45 %)
Likvor-näyte						
	Ei otettu	6 (60 %)	6 (43 %)	8 (73 %)	6 (50 %)	26 (55 %)
	Näyte otettu, sytologia ja immunofenotyyppitys tutkimatta	3 (30 %)	5 (36 %)	2 (18 %)	4 (33 %)	14 (30 %)
	Näyte otettu, sytologia tai immunofenotyyppitys tutkittu, ei tautiin sopivia löydöksiä	0	2 (14 %)	0	2 (17 %)	4 (9 %)
	Näyte otettu, sytologia tai immunofenotyyppitys tutkittu, tautiin sopivat löydökset	1 (10 %)	1 (7 %)	1 (9 %)	0	3 (6 %)
Toimintakyky (ECOG)						
	Z = 1	4 (40 %)	2 (14 %)	1 (9 %)	0	7 (15 %)
	Z = 2	3 (30 %)	8 (57 %)	3 (27 %)	0	14 (30 %)
	Z = 3	1 (10 %)	0	3 (27 %)	2 (17 %)	6 (13 %)
	Z = 4	0	0	1 (9 %)	3 (25 %)	4 (9 %)
	Ei merkitty	2 (20 %)	4 (29 %)	3 (27 %)	7 (58 %)	16 (34 %)

Sytostaattihoitoja saaneet potilaat jaoteltiin tarkemmin kolmeen ryhmään, intensiivihoidon ja kantasolusiirtoon tähtävää yhdistelmäsolunsalpaajahoitoa saaneisiin, muuta yhdistelmälääkehoitoa saaneisiin ja pelkkää korkea-annoksista metotreksaattia saaneisiin. Turun yliopistollisessa keskussairaalassa on ollut tapana aloittaa hoito pelkällä korkea-annoksisella metotreksaatilla hoidon siedettävyyden arvioimiseksi heikompikuntoisilla potilailla.

Eri sytostaattiprotokollia saaneiden keski-ikä oli lähellä toisiaan. Intensiivihoidon ja kantasolusiirtoon tähtävää yhdistelmäsolunsalpaajahoitoa saaneiden ikä oli keskiarvoltaan 64,7 vuotta, muuta yhdistelmälääkehoitoa saaneiden ikä oli keskiarvoltaan 65,2 vuotta ja pelkkää HD-MTX-pohjaista hoitoa saaneiden ikä oli keskiarvoltaan 64,8 vuotta. (Taulukko 5.)

Intensiivihoidon ja kantasolusiirtoon tähtävää yhdistelmäsolunsalpaajahoitoa saaneista kolmella potilaalla (30 %) LD-arvo oli viitealueen sisällä ja seitsemällä potilaalla (70 %) oli ylityksiä viitealueeseen. Muuta yhdistelmälääkehoitoa saaneista yhdellä potilaalla (10 %) LD-arvoa ei ollut tutkittu. Kolmella potilaalla (30 %) LD-arvo oli viitealueen sisällä ja kuudella potilaalla (60 %) oli ylityksiä viitealueeseen. Pelkkää HD-MTX-pohjaista hoitoa saaneista kahdella potilaalla (50 %) seerumin LD-arvo oli viitealueen sisällä ja kahdella potilaalla (50 %) oli ylityksiä viitealueeseen. (Taulukko 5.)

Intensiivihoidon ja kantasolusiirtoon tähtävää yhdistelmäsolunsalpaajahoitoa saaneista kuudelta potilaalta (60 %) ei ollut otettu likvor-näytettä. Kolmelta potilaalta (30 %) oli otettu likvor-näyte mutta näytteestä ei ollut tutkittu sytologiaa tai immunofenotyyppitystä. Yhdeltä potilaalta (10 %) oli otettu likvor-näyte, josta oli tutkittu sytologia tai immunofenotyyppitys saaden tautiin sopivat löydökset. Muuta yhdistelmälääkehoitoa saaneista viideltä potilaalta (50 %) ei ollut otettu likvor-näytettä. Kolmelta potilaalta (30 %) oli otettu likvor-näyte mutta näytteestä ei ollut tutkittu sytologiaa tai immunofenotyyppitystä. Yhdeltä potilaalta (10 %) oli otettu likvor-näyte, josta oli tutkittu sytologia tai immunofenotyyppitys, löytämättä kuitenkaan tautiin viittaavia löydöksiä. Yhdeltä potilaalta (10 %) oli otettu likvor-näyte, josta oli tutkittu sytologia tai immunofenotyyppitys saaden tautiin sopivat löydökset. Pelkkää HD-MTX-pohjaista hoitoa saaneista yhdeltä potilaalta (25 %) likvoria ei ollut otettu. Kahdella potilaalta (50 %) oli otettu likvor-näyte mutta näytteestä ei ollut tutkittu sytologiaa tai immunofenotyyppitystä. Yhdeltä potilaalta (25 %) oli otettu likvor-näyte, josta oli tutkittu sytologia tai immunofenotyyppitys, löytämättä kuitenkaan tautiin viittaavia löydöksiä. (Taulukko 5.)

Intensiivihoidon ja kantasolusiirtoon tähtävää yhdistelmäsolunsalpaajahoitoa saaneista neljällä (40 %) toimintakyky oli ECOG:n luokituksella $Z = 1$. Kolmella potilaalla (30 %) toimintakyky oli luokkaa $Z = 2$. Yhdellä potilaalla (10 %) toimintakyky oli luokkaa $Z = 3$. Kahden potilaan (20 %) toimintakykyluokkaa ei ollut selkeästi merkitty potilastietoihin. Muuta yhdistelmälääkehoitoa saaneista kahdella potilaalla (20 %) toimintakyky oli luokkaa $Z = 1$. Kuudella potilaalla (60 %) toimintakyky oli luokkaa $Z = 2$. Kahden potilaan (20 %) toimintakykyluokkaa ei ollut selkeästi merkitty potilastietoihin. Pelkkää HD-MTX-pohjaista hoitoa saaneista kahdella potilaalla (50 %) toimintakyky oli luokkaa $Z = 2$ ja kahden potilaan (50 %) toimintakykyluokkaa ei ollut selkeästi merkitty potilastietoihin. (Taulukko 5.)

Sytostaattihoitoja saaneilta potilailta tarkasteltiin myös saatujen hoitokuurien lukumääriä. Intensiivihoidon ja kantasolusiirtoon tähtävää yhdistelmäsolunsalpaajahoitoa saaneista yksi

potilas (10 %) sai 1 tai 2 kuuria solunsalpaajia, kaksi potilasta (20 %) sai 3 tai 4 kuuria solunsalpaajia, 6 potilasta (60 %) sai enemmän kuin 4 kuuria solunsalpaajia ja yhden potilaan (10 %) solunsalpaajakuurien määrä ei ollut tiedossa. Muuta yhdistelmä lääkehoitoa saaneista yksi potilas (10 %) sai 1 tai 2 kuuria solunsalpaajia, neljä potilasta (40 %) sai 3 tai 4 kuuria solunsalpaajia, neljä potilasta (40 %) sai enemmän kuin 4 kuuria solunsalpaajia ja yhden potilaan (10 %) solunsalpaajakuurien määrä ei ollut tiedossa. Pelkkää HD-MTX-pohjaista hoitoa saaneista kolme potilasta (75 %) sai 1 tai 2 kuuria solunsalpaajia ja yksi potilas (25 %) sai 3 tai 4 kuuria solunsalpaajia. (Taulukko 5.)

Sytostaattihoitoja saaneilta potilailta kerättiin myös tietoa suunniteltujen hoitojen keskeytymisten syistä. Sytostaattihoidon haittoihin kuului muun muassa infektiokomplikaatioita, munuaisarvojen nousua ja yleistilan laskua. Intensiivihoidon ja kantasolusiirtoon tähtäävää yhdistelmäsolunsalpaajahoidon saaneista kolmella potilaalla (30 %) hoito jouduttiin keskeyttämään sytostaattihoidon haittojen vuoksi ja yhdellä potilaalla (10 %) hoito jouduttiin keskeyttämään tautiprogession vuoksi. Muuta yhdistelmä lääkehoitoa saaneista kahdella potilaalla (20 %) hoito jouduttiin keskeyttämään sytostaattihoidon haittojen vuoksi, neljällä potilaalla (40 %) hoito jouduttiin keskeyttämään tautiprogession vuoksi, yhdellä potilaalla (10 %) hoito keskeytettiin potilaan omasta toiveesta ja yhden potilaan (10 %) hoito keskeytyi potilaan menehtymisen vuoksi. Pelkkää HD-MTX-hoitoa saaneista potilaista yhdellä (25 %) hoito jouduttiin keskeyttämään sytostaattihoidon haittojen vuoksi, yhdellä potilaalla (25 %) hoito jouduttiin keskeyttämään tautiprogession vuoksi ja yhdellä potilaalla (25 %) hoito keskeytyi potilaan menehtymisen vuoksi. (Taulukko 5.)

Intensiivihoidon ja kantasolusiirtoon tähtäävää yhdistelmäsolunsalpaajahoidon saaneista potilaista viidellä (50 %) Krea-arvo pysyi koko ajan viitealueen sisällä ja viidellä potilaalla (50 %) Krea-arvo nousi hoidon aikana yli viitealueen palautuen kuitenkin viitearvoihin. Näistä kahdella ei voitu jatkaa metotreksaattia sisältäviä hoitoja. Muuta yhdistelmä lääkehoitoa saaneista potilaista neljällä (40 %) Krea-arvo pysyi koko ajan viitealueen sisällä, yhdellä potilaalla (10 %) Krea-arvo oli koholla jo ennen lymfoomadiagnoosia ja -hoitoja, neljällä potilaalla (40 %) Krea-arvo nousi hoidon aikana yli viitealueen palautuen kuitenkin viitearvoihin. Näistä kahdella potilaalla jouduttiin redusoidaan metotreksaattiansia tuleviin hoitoihin. Yhdellä potilaalla (10 %) Krea-arvo nousi hoidon aikana yli viitealueen eikä palautunut enää viitearvoihin. Tällä potilaalla jouduttiin redusoidaan metotreksaattiansia. Pelkkää HD-MTX-hoitoa saaneista potilaista kahdella (50 %) Krea-arvo pysyi koko ajan viitealueen sisällä ja kahdella potilaalla (50 %) Krea-arvo nousi hoidon aikana yli viitealueen palautuen kuitenkin viitearvoihin. (Taulukko 5.)

Taulukko 5: Muuttujat tarkasteluna eri solunsalpaajaprotokollien mukaan

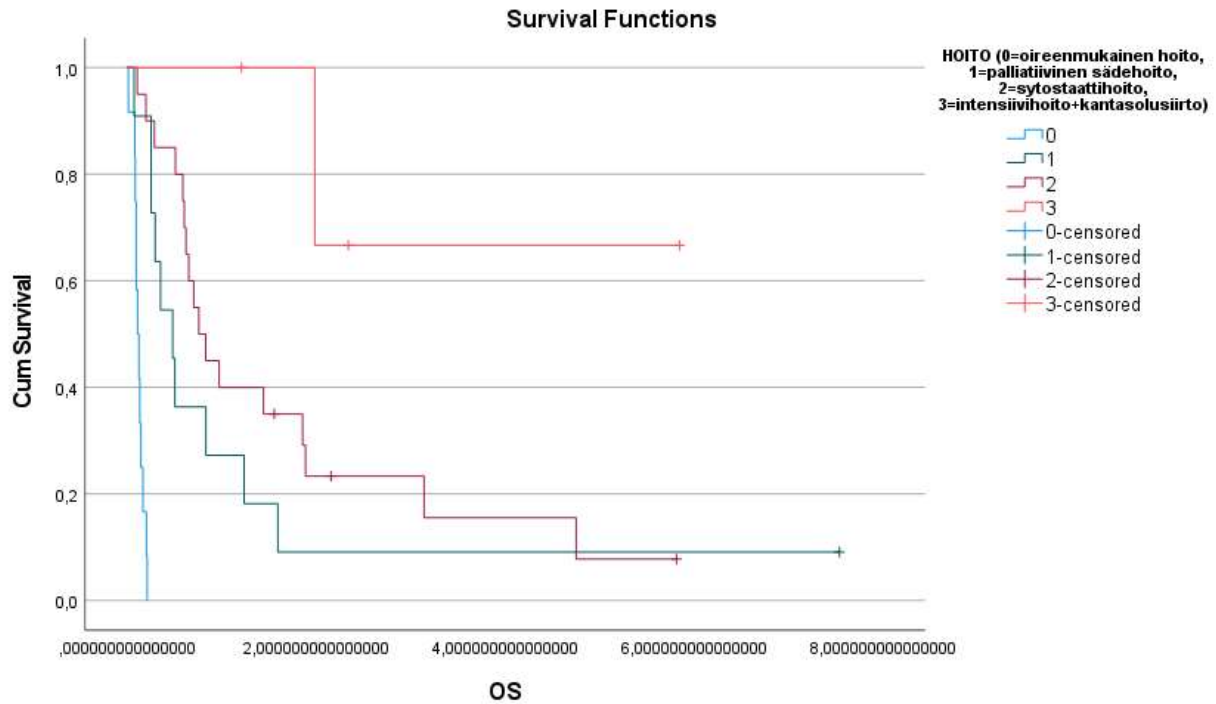
		Intensiivihoittoon ja kantasolusiirtoon tähtäävä yhdistelmäsolunsalpaajahoito (N=10)	Muu yhdistelmä-lääkehoito (N=10)	HD-MTX (N=4)
Ikä (ka)		64,7 (32-67)	65,2 (15-71)	64,8 (43-73)
LD				
	Ei otettu	0	1 (10 %)	0
	Viitealueella	3 (30 %)	3 (30 %)	2 (50 %)
	Ylityksiä viitealueeseen	7 (70 %)	6 (60 %)	2 (50 %)
Likvor-näyte				
	Ei otettu	6 (60 %)	5 (50 %)	1 (25 %)
	Näyte otettu, sytologia ja immunofenotyypitys tutkimatta	3 (30 %)	3 (30 %)	2 (50 %)
	Näyte otettu, sytologia tai immunofenotyypitys tutkittu, ei tautiin sopivia löydöksiä	0	1 (10 %)	1 (25 %)
	Näyte otettu, sytologia tai immunofenotyypitys tutkittu, tautiin sopivat löydökset	1 (10 %)	1 (10 %)	0
Toimintakyky (ECOG)				
	Z = 1	4 (40 %)	2 (20 %)	0
	Z = 2	3 (30 %)	6 (60 %)	2 (50 %)
	Z = 3	1 (10 %)	0	0
	Z = 4	0	0	0
	Ei merkitty	2 (20 %)	2 (20 %)	2 (50 %)
Hoitokuurien lukumäärä				
	1 tai 2	1 (10%)	1 (10 %)	3 (75 %)
	3 tai 4	2 (20 %)	4 (40 %)	1 (25 %)
	Enemmän kuin 4	6 (60 %)	4 (40 %)	0
	Ei tiedossa	1 (10 %)	1 (10 %)	0
Syy hoidon keskeytymiseen				
	Hoidon haitat	3 (30 %)	2 (20 %)	1 (25 %)

	Tautiprognoosi	1 (10 %)	4 (40 %)	1 (25 %)
	Potilaan oma toive	0	1 (10 %)	0
	Potilaan menehtyminen	0	1 (10 %)	1 (25 %)
P-Krea				
	Viitealueella	5 (50 %)	4 (40 %)	2 (50 %)
	Jo valmiiksi yli viitealueen	0	1 (10 %)	0
	Kohosi yli viitealueen, mutta palautui viitealueelle	5 (50 %)	4 (40 %)	2 (50 %)
	Kohosi yli viitealueen, eikä palautunut viitealueelle	0	1 (10 %)	0

4.3 Ennuste

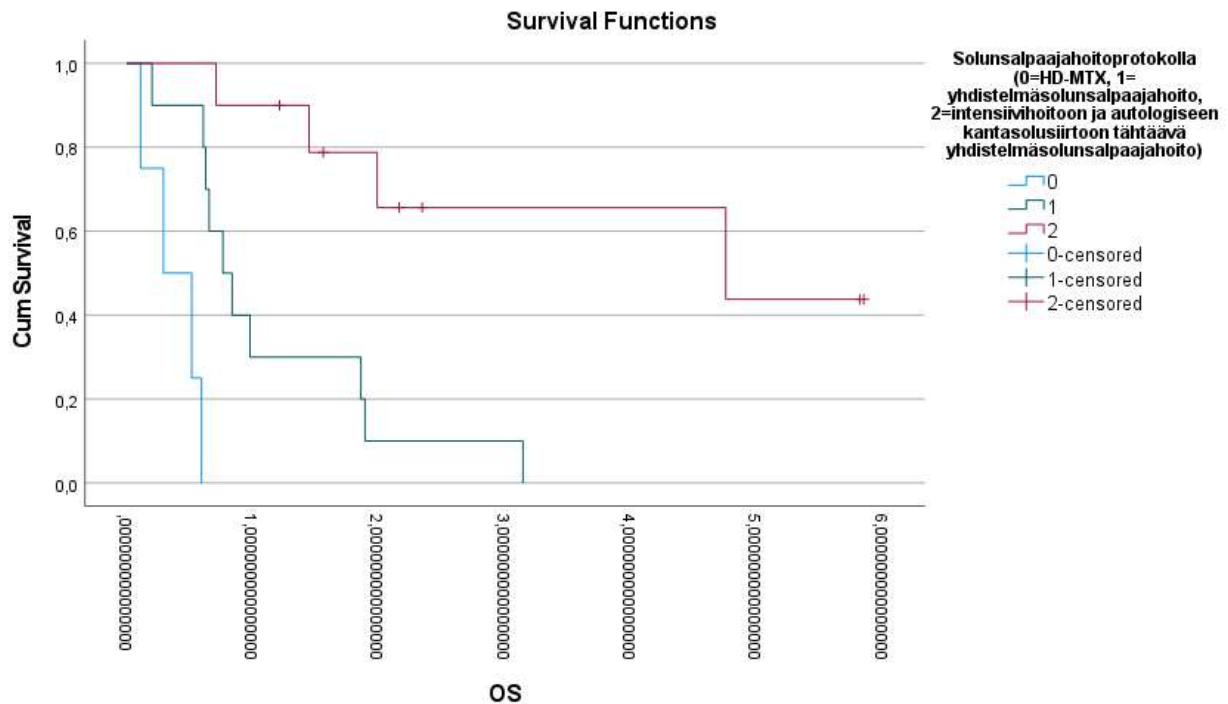
Aineiston potilaat jakautuivat ensilinjan hoidon mukaan neljään ryhmään; intensiivihoidon ja kantasolusiirtoon edennyttä yhdistelmäsolunsalpaajahoitoa saaneisiin, muuta yhdistelmälääkehoitoa saaneisiin, palliatiivista sädehoitoa saaneisiin ja pelkkää oireenmukaista hoitoa saaneisiin.

Potilaiden, jotka saivat intensiivihoidon ja kantasolusiirtoon edennyttä yhdistelmäsolunsalpaajahoitoa, keskimääräinen elinaika oli noin 4 vuotta ja 7 kuukautta (4,56 vuotta). Muita yhdistelmälääkehoitoja saaneiden potilaiden keskimääräinen elinaika oli noin 1 vuosi ja 9 kuukautta (1,70 vuotta). Palliatiivista sädehoitoa saaneiden keskimääräinen elinaika oli noin 14,8 kuukautta (1,22 vuotta). Oireenmukaisen hoidon ryhmässä keskimääräinen elinaika oli noin 1,5 kuukautta (0,12 vuotta). Huomionarvoista on, että kuvaajassa on huomioituna kokonaiskuolleisuus, eikä pelkkä tautikuolleisuus. (Kuva 2.)



Kuva 2. Elinaikaennuste eri ensilinjan hoidoissa

Eri hoitolinjojen lisäksi tarkasteltiin elinaikaa eri sytostaattiprotokollissa. Intensiivihoidon ja kantasolusiirtoon tähtävää yhdistelmäsolunsalpaajahoitoa saaneiden keskimääräinen elinaika oli noin 4 vuotta ja 1 kuukausi (4,09 vuotta). Muuta yhdistelmä lääkehoitoa saaneiden keskimääräinen elinaika oli noin 14,0 kuukautta (1,15 vuotta). Pelkkää korkea-annoksista metotreksaattia saaneiden keskimääräinen elinaika oli noin 4,6 kuukautta (0,38 vuotta). (Kuva 3.)



Kuva 3. Elinajanennuste eri sytostaattiprotokollissa

5 Pohdinta

Hoitolinjan valintaan näyttää vaikuttaneen toimintakyky enemmän kuin potilaan ikä diagnoosihetkellä. Tämä on yhteneväinen myös vuoden 2022 kansallisen keskushermostolymfooman hoitosuosituksen kanssa, jossa iän lisäksi hoitoa suunniteltaessa ohjataan ottamaan huomioon potilaan perussairaudet ja muut elintoiminnot. Hoitopäätöstä tehdessä tulisi kuitenkin ottaa ensisijaisesti huomioon sairastumisesta edeltänyt toimintakyky. Toisaalta on myös arvioitava syövän oireiden aikaista toimintakykyä siltä kannalta, että riittääkö potilaan ymmärrys ja ko-operaatio pitkien sytostaattihoidojen toteuttamiseen. (Kuittinen ym. 2022.)

Eri hoitovaihtoehtojen potilasryhmillä ei ollut merkittävää eroa keskimääräisessä iässä. Lääkehoitoa saaneilla potilailla oli odotetusti enemmän parempaa toimintakykyä kuin palliatiivista sädehoitoa tai pelkkää oireenmukaista hoitoa saaneilla. LD-arvoja oli mitattu enemmän potilailta, joille oli suunniteltu aktiivisempaa hoitolinjaa. Likvor-näytteiden ottamisessa ei näkynyt selkeitä eroja eri hoitolinjojen välillä.

Aineistossa iäkkäimmät yhdistelmä lääkehoitoja saaneet potilaat olivat yli 70-vuotiaita. Iäkkäimpien sytostaattihoidoita saaneiden potilaiden hoidon keskeytymisen syynä oli useimmiten tautiproggressio tai potilaan oma toive eikä hoidon haitat. Tämä voisi viitata siihen, että hyvin valikoidussa potilasmateriaalissa myös iäkkäimmillä kannattaa rohkeammin edetä raskaampiin hoitoihin, jos raskaammat hoidot ovat myös potilaan oma toive.

Tämän aineiston pohjalta taudin ilmaantuvuus näyttää olevan nousussa. Myös aiemmissa tutkimuksissa on havaittu vastaavaa ilmaantuvuuden kasvua (Dolecek ym. 2011). Tämä saattaa liittyä esimerkiksi siihen, että yhä iäkkäämmiltä ja huonompikuntoisilta potilailta tutkitaan oireita tarkemmin mutta tarkempaa tutkimusta tarvitaan asian selvittämiseen.

MATRix-pohjaisessa hoidossa yhdistettynä korkea-annoksiseen solunsalpaajahoitoon ja autologiseen kantasolusiirtoon elinajanennuste on ollut huomattavan paljon parempi kuin muissa vaihtoehdoissa. Kevyempiin hoitoprotokolliin näyttää liittyneen enemmän taudin etenemisiä ja uusiutumisia. Pelkkään oireenmukaiseen hoitoon liittyy selkeästi vaatimattomin elinajanennuste. Mikäli hoidossa päästiin etenemään MATRix-protokollan mukaan ja toteuttamaan suunniteltu konsolidaatiohoito niin hoidolla saatettiin edetä jopa paranemiseen asti. Aineistosta saadut tulokset ovat samansuuntaisia aiempien aiheesta tehtyjen tutkimusten kanssa (Ambrosetti ym. 2017, Bersvendsen ym. 2015).

Tutkimuksen heikkoutena on pieni otoskoko. Tutkimuksen tulokset ovat lähinnä kuvailevia ja tuloksista ei voida vetää suoraan johtopäätöksiä. Heikkoutena on myös retrospektiivinen potilasaineisto eli aineiston tiedot perustuvat potilaskertomuksista poimituihin tietoihin ja puuttuvia tietoja, kuten hoitoa edeltävää toimintakykyä, ei voitu tarkentaa. Jatkossa on tarpeen tehdä vastaavaa tutkimusta suuremmalla potilasotannalla, jotta tilastollisia yhteyksiä voidaan arvioida luotettavammin.

Johtopäätöksenä kirjallisuuskatsauksen ja omien tulosten perusteella vaikuttaa siltä, että primaarisen aivolymfooman ensilinjan hoidossa kannattaa pyrkiä potilaan kokonaistilanteen salliessa intensiivihoidon ja kantasolusiirtoon tähtäävään yhdistelmäsolunsalpaajahoitoon tästä saadun pisimmän elinajanennusteen ja todennäköisemmän parantumisen vuoksi.

Lähteet

Abacioglu, U., Bessell, E., Bromberg, J., Cassoux, N., Deckert, M., Dirven, C., Ferreri, A., Graus, F., Henriksson, R., Herrlinger, U., Hoang-Xuan, K., Hottinger, A., Preusser, M., Rudà, R., Schlegel, U., Siegal, T., Soffietti, R., Soussain, C., Taphoorn, M., Weller, M.: Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients: guidelines from the European Association for Neuro-Oncology. *The Lancet Oncology* 2015, Vol. 16, Iss 7, p. e322-e332

Alaggio R., Amador C., Anagnostopoulos I., Attygalle A., Araujo I., Berti E., Bhagat G., Borges A., Boyer D., Calaminici M., Chadburn A., Chan J., Cheuk W., Chng W., Choi J., Chuang S., Coupland S., Czader M., Dave S., de Jong D., Du M., Elenitoba-Johnson K., Ferry J., Geyer J., Gratzinger D., Guitart J., Gujral S., Harris M., Harrison C., Hartmann S., Hochhaus A., Jansen P., Karube K., Kempf W., Khoury J., Kimura H., Klapper W., Kovach A., Kumar S., Lazar A., Lazzi S., Leoncini L., Leung N., Leventaki V., Li X., Lim M., Liu W., Louissaint A., Marcogliese A., Medeiros L., Michal M., Miranda R., Mitteldorf C., Montes-Moreno S., Morice W., Nardi V., Naresh K., Natkunam Y., Ng S., Oschlies I., Ott G., Parrens M., Pulitzer M., Rajkumar S., Rawstron A., Rech K., Rosenwald A., Said J., Sarkozy C., Sayed S., Saygin C., Schuh A., Sewell W., Siebert R., Sohani A., Tooze R., Traverse-Glehen A., Vega F., Vergier B., Wechalekar A., Wood B., Xerri L., Xiao W.: The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022, Vol. 36 (7) p.1720-1748

AlShahrani S, Azam F, Bashir S, Bukhari N, Farooq A, Latif MF, Tirmazy SH. Performance Status Assessment by Using ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Score for Cancer Patients by Oncology Healthcare Professionals. *Case Rep Oncol*. 2019 Sep 25;12(3):728-736.

Ambrosetti A., Angrilli F., Balzarotti M., Binder M., Cabras G., Cavalli F., Cwynarski K., Deckert M., Fabbri A., Falautano M., Ferreri A., Finke J., Fox C., Hemmaway C., Hertenstein B., Hess G., Ilariucci F., Illerhaus G., Johnson P., Keller U., Krause S., La Rosée P., Levis A., Linton K., Minacapelli E., Orsucci L., Panse J., Pfreundschuh M., Pisani F., Politi L., Ponzoni M., Pukrop T., Pulczynski E., Reni M., Roth A., Rummel M., Schmoll H., Schorb E., Smith J., Stilgenbauer S., Sønderskov Gørløv J., Torri V., Tucci A., Zucca E.: 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. *The Lancet Haematology* 2017, Vol. 4, Iss 11, p.e510-e523

Ambrosetti A., Balzarotti M., Binder M., Cavalli F., Cwynarski K., Deckert M., Fabbri A., Ferrari A., Ferreri A., Finke J., Fox C., Gørløv J., Hemmaway C., Hertenstein B., Hess G., Illerhaus G., Johnson P., Keller U., Krause S., Levis A., Linton K., Panse J., Pisani F., Politi L., Ponzoni M., Pukrop T., Pulczynski E., Reni M., Rosée P., Roth A., Rudà R., Schmoll H., Schorb E., Stilgenbauer S., Torri V., Tucci A., Zucca E.: 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. *The Lancet. Haematology*, 2016, Vol. 3 (5), p.e.217-e227

Ambrosetti A., Berger F., Blay J., Borisch B., Calderoni A., Cavalli F., Cerati M., Chevreau C., Conconi A., Dell'Oro S., Devizzi L., Ferreri A., Milani M., Orvieto E., Pasini F., Ponzoni M., Rossi A., Reni M., Sanchez J., Spina M., Tinguely M., Vavassori V., Zucca E.: Prognostic Scoring System for Primary CNS Lymphomas: The International Extranodal Lymphoma Study Group Experience. *Journal of clinical oncology*, 2003, Vol. 21 (2), p.266-272

Aondio G., Barbui T., Berger F., Blay J., Borisch B., Calderoni A., Carbone A., Cavalli F., Chassagne C., Ferrarese F., Ferreri A., Gomez H., Iuzzolino P., Jouvett A., Motta T., Pasini F., Pedrinis E., Pivnik A., Ponzoni M., Reni M., Tirelli U., Weis J.: A multicenter study of treatment of primary CNS lymphoma. *Neurology*. 2002, Vol. 58 (10), p.1512-1520

Auer D., Cwynarski K., Davies A., Fox C., Fuller C., Gallop-Evans E., Hemmaway C., Linton K., McKay P., Phillips E., Smith J.: Guidelines for the diagnosis and management of primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma. *British journal of haematology*, 2019, Vol. 184 (3), p.348-363

Auñon-Sanz C., Fuentes-Raspall R., Saez M., Marcos-Gragera R., Solans M.: Incidence and survival of primary central nervous system lymphoma (PCNSL): results from the Girona cancer registry (1994–2013). *Clinical & translational oncology*, 2018, Vol. 20 (12), p. 1628-1630

Bersvendsen H, Eriksson M, Erlanson M, Fagerli UM, Fiirgaard B, Fluge Ø, Fosså A, Hagberg H, Kuittinen O, Leppä S, Nordstrøm M, Pulczynski EJ, Østenstad B. 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 Apr;100(4):534-40

Binder M., Blystad A., Borchmann P., Brunnberg U., Burger E., Calimeri T., Deckert M., Dreyling M., Egerer G., Ernst T., Ferreri A., Finke J., Fricker H., Grishina O., Hader C., Hasenkamp J., Heinicke T., Hertenstein B., Hess G., Ihorst G., Illerhaus G., Kasenda B., Keller U., Kneba M., Kobbe G., Kroschinsky F., Larsen T., Lenz G., Möhle R., Naumann R., Orsucci L., Panse J., Ponzoni M., Pospiech L., Pukrop T., Pulczynski E., Re F., Roeth A., Salwender H., Schmidt C., Schorb E., Schroll S., Stilgenbauer S., Thurner L., Trepel M., Valk E., von Gottberg P., Weber T., Wendler J., Zucca E.: Effects on Survival of Non-Myeloablative Chemoimmunotherapy Compared to High-Dose Chemotherapy Followed By Autologous Stem Cell Transplantation (HDC-ASCT) As Consolidation Therapy in Patients with Primary CNS Lymphoma - Results of an International Randomized Phase III Trial (MATRix/IELSG43). *Blood*. 2022, Vol. 140, p.LBA-3

Dolecek T, Koshy M, McCarthy B, Shaikh H, Villano J: Age, gender, and racial differences in incidence and survival in primary CNS lymphoma. *The British Journal of Cancer* 2011, Vol. 105, Iss 9, p. 1414-8

Elonen E.: Luvussa syöpälääkkeet. Kappale ”Anti-CD20-vasta-aineet rituksimabi, ofatumumabi, obinututsumabi”. Luvussa immunosuppressiiviset lääkkeet ja nivelreuman hoidossa käytettävät lääkkeet. Kappale ”B- ja T-lymfosyytteihin vaikuttavat biologiset lääkkeet”. Teoksessa *Farmakologia ja toksikologia*. Medicina 2018. eli (Elonen 2018a)

Elonen E.: Luvussa syöpälääkkeet. Kappale ”Metotreksaatti”. Luvussa immunosuppressiiviset lääkkeet ja nivelreuman hoidossa käytettävät lääkkeet. Kappale ”Metotreksaatti”. Teoksessa Farmakologia ja toksikologia. Medicina 2018. eli (Elonen 2018b)

Elonen E.: Luvussa syöpälääkkeet. Kappale ”Solujen jakautuminen ja ohjelmoitunut kuolema, apoptoosi”. Teoksessa Farmakologia ja toksikologia. Medicina 2018. eli (Elonen 2018c)

Janes R.: Luvussa Onkologiset hätätilanteet. Kappale ”Tuumorilyysi”. Teoksessa Syöpätaudit. Duodecim 2013

Jääskeläinen J., Kivivuori S., Kouri M., Mäenpää H., Paetau A.: Luvussa Kallonsisäisten kasvainten yleiset hoitoperiaatteet. Kappale ”Kallonsisäisten kasvainten sädehoito”. Teoksessa Syöpätaudit. Duodecim 2013.

Kouri M., Tenhunen M.: Luvussa sädehoito. Kappaleet ”Syövän sädehoito” ja ”Säteilyn vaikutukset kasvaimissa”. Teoksessa Syöpätaudit. Duodecim 2013.

Kuittinen O., Kuitunen H., Mannisto S., Pollari M., Reunamo T.: Keskushermostolymfoomat: ensimmäinen kansallinen hoitosuositus. Suomen Lääkärilehti 2022, Iss. 15-16, p. 669-672

Leppänen T., Moilanen E.: Luvussa Tulehdus- ja immunologisia reaktioita vaimentavat lääkeaineet. Kappale "Glukokortikoidien vaikutusmekanismi ja vaikutukset". Teoksessa Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia. Duodecim 2018