

Sirpa Leppä, Leo Meriranta, Annika Pasanen ja Sirkku Jyrkkiö

Diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman nykyhoito

Diffuusi suurisoluisen B-solulymfooma on yleisin imukudossyöpä. Se on kliinisesti ja biologisesti monimuotoinen tauti, jonka alatyypien ominaisuuksia pystytään toistaiseksi huomioimaan hoitosuunnitelmissa vain rajoitetusti. Hoidon runko koostuu CD20-vasta-aineen ja solunsalpaajien yhdistelmästä. Nykyhoitojen avulla paranee 75 % alle 65-vuotiaista potilaista ja 46 % yli 65-vuotiaista. Ennustetta huonontavia riskitekijöitä ovat vanhuus, laaja levinneisyys, huono yleistila, levinneisyys imusolmukealueiden ulkopuolella ja seerumin suurentunut laktaattidehydrogenaasipitoisuus. Lymfoomat, joissa esiintyy *Bcl2*-, *Myc*- ja *Bcl6*-geenien uudelleenjärjestymiä ja *p53*-geenin muutoksia ovat poikkeuksellisen aggressiivisia ja huonoennusteisia. Haasteita ovat iäkkäiden potilaiden, suuren biologisen riskin ja uusiutuneen taudin hoidot.

Diffuusi suurisoluisen B-solulymfooma (DLBCL) on imusolujen syöpä. Vuonna 2016 kypsiä B-solujen syöpiä todettiin Suomessa 1 844, ja näistä kolmannes (617) oli diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa. Tauti on yleisempi miehillä kuin naisilla, ja sen osuus kaikista miesten syöivistä on noin 2 %. Tautia todetaan nuoresta aikuisiästä alkaen, ja se yleistyy iän myötä (**KUVA 1**).

Tauti etenee aggressiivisesti ja johtaa hoitamattomana nopeasti kuolemaan. Yli puolet potilaista voidaan parantaa nykyhoidoin. Suomen Syöpärekisterin mukaan alle 65-vuotiaana sairastuneiden viiden vuoden elossaolo-osuus on 75 %. Yli 65-vuotiaana sairastuneiden ennuste on huonompi, sillä viiden vuoden elossaolo-osuus on 46 %.

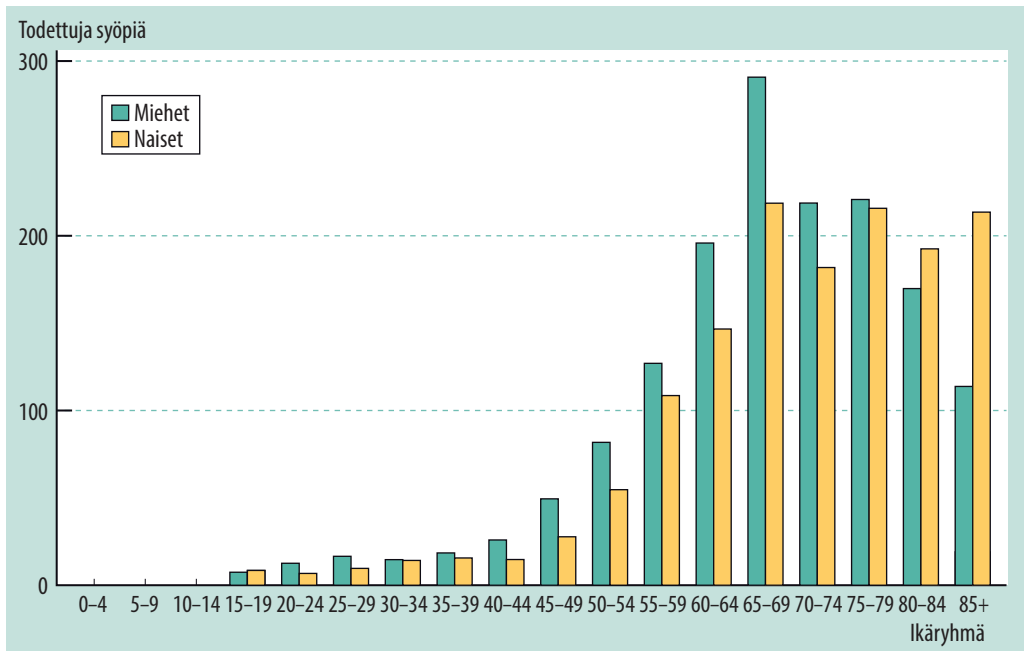
Diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoitoja pitäisi pystyä räätälöimään entistä tarkemmin niin, että potilaan ikä ja vanhenemiseen liittyvä hauraus otetaan huomioon. Nuorten potilaiden hoidossa haasteena ovat hoitojen aiheuttamat pitkäaikaishaitat. Potilaille, joiden taudissa todetaan merkkejä biologisesti aggressiivisesta lymfoomasta, tarvittaisiin uusia tehokkaampia hoitomuotoja.

Oireet ja diagnostiikka

Diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman tyyppillinen ensioire on suurentunut imusolmuke. Suurentuneet imusolmukkeet voivat aiheuttaa paikallisoireina muun muassa kipua ja painon tunnetta. Edetessään tauti tuhoaa kasvaimen vieruskudoksia. Joka kolmannella ilmenee yleis- eli B-oireina kuumetta, yöhikoilua ja painon vähenemistä.

Diagnostiikalla on kriittinen merkitys potilaan ennusteen arvioinnissa ja hoidon suunnittelussa. Näytteen tulee olla runsas tuorenäyte, ensisijaisesti kokonainen imusolmuke. Ohutneulanäyte ei riitä diagnoosin tekoon. Patologian anatominen diagnoosi tehdään morfologian, immunohistokemiallisten sekä syto- ja molekyylogeneettisten tutkimusten perusteella.

Diffuusi suurisoluisen B-solulymfooma on histo- ja molekyylipatologisesti monimuotoinen tautiryhmä. Uusimman WHO-luokituksen mukaan alatyyppejä tunnustetaan viisitoista (**TAULUKKO 1**). Yleisin alatyyppejä voidaan jakaa geenien ilmentymisen perusteella itukeskusolun ja aktivoituneen B-solun kaltaisiin biologisiin alaryhmiin, jotka heijastavat sitä, missä



KUVA 1. Uusien diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa sairastavien potilaiden määrät Suomessa ikäryhmittäin vuosina 2012–2016 (potilasmäärät yhteensä viiden vuoden aikana). Lähde: Nea Malila, Suomen Syöpärekisteri

lymfosyytin erilaistumisen vaiheessa syöpäsolu on syntynyt. Aggressiivisissa B-solulymfoomissa esiintyy *Myc-*, *Bcl2-* ja *Bcl6-*geenien uudelleenjärjestymiä. Tällöin puhutaan ”double hit” (DH)- tai ”triple hit” (TH) -lymfoomista.

Hoidon suunnittelussa keskeistä on määrittää CD20-B-soluantigeenin ilmentyminen lymfoomasolun pinnalla. Alaryhmää pyritään selvittämään immunohistokemiallisesti esimerkiksi Hansin algoritmilla (KUVA 2). DH- ja TH-tyyppisten aggressiivisten B-solulymfoomien toteamiseksi tarvitaan lisäksi *Myc-*, *Bcl2-* ja *Bcl6-*uudelleenjärjestymätutkimukset. Määritykset tehdään, jos ne vaikuttavat hoidon valintaan.

Imusolmukkeet ovat diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman tavallisin sijaintipaikka, mutta lymfoomaa voi esiintyä lähes missä kudoksessa tai elimessä tahansa. Yli puolella potilaista tauti on levinnyt diagnoosivaiheessa pallean molemmipuolisille imusolmukealueille.

Levinneisyys selvitetään varjoainetehosteisella tietokonetomografialla (TT) ja fluorideoksiglukoosi-positroniemissiotomografia-TT:llä (FDG-PET-TT) (KUVA 3). FDG-PET-TT:llä todetaan noin 20 % laajempi levinneisyys kuin

TT:llä. FDG-PET-TT:llä havaitaan melko luotettavasti tauti luuytimessä. Levinneisyys määritetään Ann Arborin luokituksen mukaisesti (TAULUKKO 2).

Diffuusi suurisoluisen B-solulymfooma esiintyy keskushermostossa useammin silloin, kun potilaan riskipistemäärä (International Prognostic Index, IPI) on suuri ja tautia on imusolmukealueiden ulkopuolella, esimerkiksi kiveksissä, lisämunuaisissa tai munuaisissa (TAULUKKO 3). Keskushermostoon levinneen taudin poissulkemiseksi suuren riskin potilaille suositellaan levinneisyystutkimuksina pään magneettikuvausta, aivo-selkäydinnesteen sytologista tutkimusta ja virtaussytometriaa.

Ennustetekijät

Ennusteen arvioinnissa ja hoidon suunnittelussa käytössä ovat edelleen ikä ja 1990-luvulla julkaistu IPI-pisteytys. HUS Syöpäkeskuksen hoitotulokset luokiteltuna iän ja IPI-pisteytyksen mukaan esitetään KUVASSA 4. Tulokset ovat linjassa julkaistun tutkimustiedon kanssa. Lymfoomasolun alkuperällä on ennusteellista

TAULUKKO 1. Diffuusi suurisoluihin B-solulymfooma WHO-luokituksen uusimman, vuoden 2016 päivityksen mukaan.

Tarkemmin määrittelemätön diffuusi suurisoluihin B-solulymfooma
Itukeskussolun kaltainen
Aktivoituneen B-solun kaltainen
T-solurikas B-solulymfooma
Primaarinen keskushermoston lymfooma
Jalkatyypinen (leg type) primaarinen ihon suurisoluihin B-solulymfooma
EBV-positiivinen diffuusi suurisoluihin B-solulymfooma
Suurisoluihin B-solulymfooma IRF-uudelleenjärjestyksen kanssa
Primaarinen välikarsinan B-solulymfooma
Suonensisäinen suurisoluihin B-solulymfooma
Suurisoluihin B-solulymfooma yhdistyneenä krooniseen tulehdukseen
HHV-8-positiivinen diffuusi suurisoluihin B-solulymfooma
Primaarinen effuusiolymfooma
Korkean pahanlaatuisuusasteen B-solulymfooma
<i>Myc-</i> , <i>Bcl2-</i> tai <i>Bcl6</i> -uudelleenjärjestyksen kanssa (double hit- ja triple hit -lymfoomat)
Tarkemmin määrittelemätön korkean pahanlaatuisuusasteen B-solulymfooma
Luokittelematon B-solulymfooma, jossa on piirteitä suurisoluisesta B-solulymfoomasta ja Hodgkinin lymfoomasta
Plasmablastinen lymfooma
ALK-positiivinen suurisoluihin B-solulymfooma

ALK = anaplastinen lymfoomakinaasi, EBV = Epstein-Barrin virus, HHV-8 = ihmisen herpesvirus 8, IRF = interferonin säätelytekijä

merkitystä, jota hoidolla voidaan jossain määrin kumota. DH- ja TH-lymfoomat sekä lymfoomat, joissa on *p53*-geenivirheitä, ovat poikkeuksellisen aggressiivisia ja huonoennusteisia (KUVA 4).

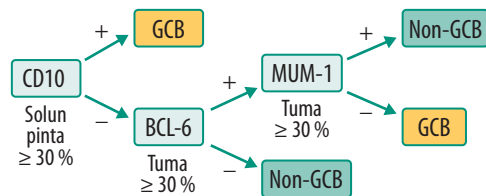
Tautitaakka vaikuttaa ennusteeseen. Mitä laajemmalle diffuusi suurisoluihin B-solulymfooma on levinnyt ja mitä suurempi kasvaintilavuus on, sitä huonompi on taudin ennuste. Kasvaintilavuus pystytään nykyään tarvittaessa mittaamaan FDG-PET-TT:n perusteella (1).

Nykyhoito

Diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman alatyypien ominaisuuksia pystytään huomiomaan hoitosuunnitelmassa vain rajoitetusti. Molekyylibiologian ymmärryksen lisääntyessä

TAULUKKO 2. Lymfoomien Ann Arborin levinneisyysluokitus.

I	Tautia yhdellä imusolmukealueella. Jos leviämistä viereiseen imusolmukkeiden ulkopuoliseen kudokseen, luokitus on IE.
II	Tautia kahdella tai useammalla imusolmukealueella samalla puolella palleaa. Jos leviämistä viereiseen imusolmukkeiden ulkopuoliseen kudokseen, luokitus on IIE.
III	Tautia imusolmukkeissa molemmiin puoliin palleaa. Jos leviämistä viereiseen imusolmukkeiden ulkopuoliseen kudokseen, luokitus on IIIIE.
IV	Laajasti imusolmukkeiden ulkopuolisiin elimiin levinnyt lymfooma.



KUVA 2. Hansin algoritmi. Itukeskussoluperäinen (germinal centre B-cell like, GCB) ja ei-itukeskussoluperäinen (non-GCB) alatyypit voidaan selvittää lymfoomakudoksesta immunohistokemiallisten värjäysten (CD10, BCL-6 ja MUM-1) avulla.

on todennäköistä, että hoitojakini opitaan räätälöimään paremmin.

Hoidon runko koostuu CD20-vasta-aine rituksimabin, syklofosfamidi-, doksorubisiini-, ja vinkristiini-solunsalpaajien sekä prednisonin yhdistelmästä (R-CHOP). Rituksimabi parantaa kymmenen vuoden elossaolo-osuutta yli 10 %.

Noin 10 % kaikista taudeista on ensilinjan hoidolle vastustuskykyisiä. Kolmasosa tautitapauksista uusiutuu. Taudin uusiutuminen on tavallisinta kahden ensimmäisen vuoden aikana hoitojen jälkeen. R-CHOP-hoito annetaan kuusi kertaa kolmen viikon välein. Hoidon tehoa ei ole saatu parannetuksi korvaamalla rituksimabi uuden polven CD20-vasta-aineella obinutsumabilla. Kahden viikon välein annettavasta hoidosta tai kahdeksasta R-CHOP-

TAULUKKO 3. IPI-luokitus (International Prognostic Index). Alle tai yli 60-vuotiaille voidaan käyttää myös ikävakiointua indeksiä (age-adjusted, aalPI).

IPI-luokituksen riskitekijät: levinneisyysaste III–IV, suurentunut laktaattidehydrogenaasipitoisuus, ikä \geq 61 v, WHO-luokka \geq 2, imusolmukkeiden ulkopuoliset elimet $>$ 1		
Riskiluokat	Pisteet	Kolmen vuoden elossaolo-osuus (%)
Pieni	0–1	91 (89–94)
Kohtalaisen pieni	2	81 (73–86)
Keskisuuri	3	65 (58–73)
Suuri	4–5	59 (49–69)
aalPI-luokituksen riskitekijät: levinneisyysaste III–IV, suurentunut laktaattidehydrogenaasipitoisuus, WHO-luokka \geq 2		
aalPI 0	Pisteet	Kolmen vuoden elossaolo-osuus (%)
Pieni	0	98 (96–100)
Kohtalaisen pieni	1	92 (87–95)
Keskisuuri	2	75 (66–82)
Suuri	3	

hoidosta ei ole myöskään voitu osoittaa lisähyötyä (2).

Jos tautitaakka on vähäinen ja sitä esiintyy rajoitetulla alueella (levinneisyysaste I–II, ei läpimitaltaan yli 7,5 cm:n kasvaimia), hoitoa voidaan keventää. Kun R-CHOP-hoitoja annettiin kolmen viikon välein neljä kertaa ja sen jälkeen kaksi rituksimabihoitoa, hoitojen aiheuttamat akuutit haitat vähenivät kolmanneksen verrattuna ryhmään, jolle annettiin R-CHOP-hoitoja kuudesti. Hoitotulos oli yhtä hyvä (3). Tässä

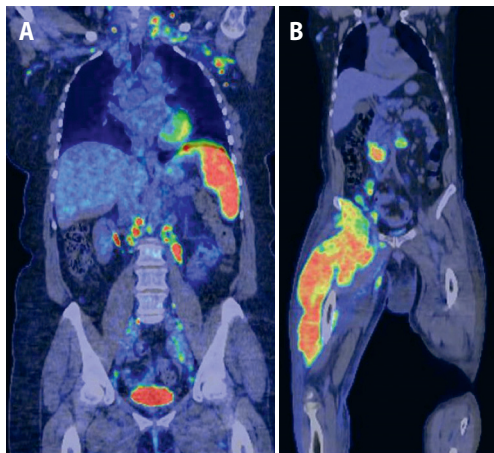
tutkimuksessa tutkittavat olivat alle 61-vuotiaita.

Suuren uusimisriskin diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoito ei ole vakiintunut, ja potilaita tulisi ensisijaisesti pyrkiä hoitamaan hoitotutkimuksissa. Etoposidin lisääminen hoitoon (R-CHOEP) näyttää parantavan hoitotulosta (4). Yleensä R-CHOEP toteutetaan kahden viikon välein valkosolukasvutekijän tuella.

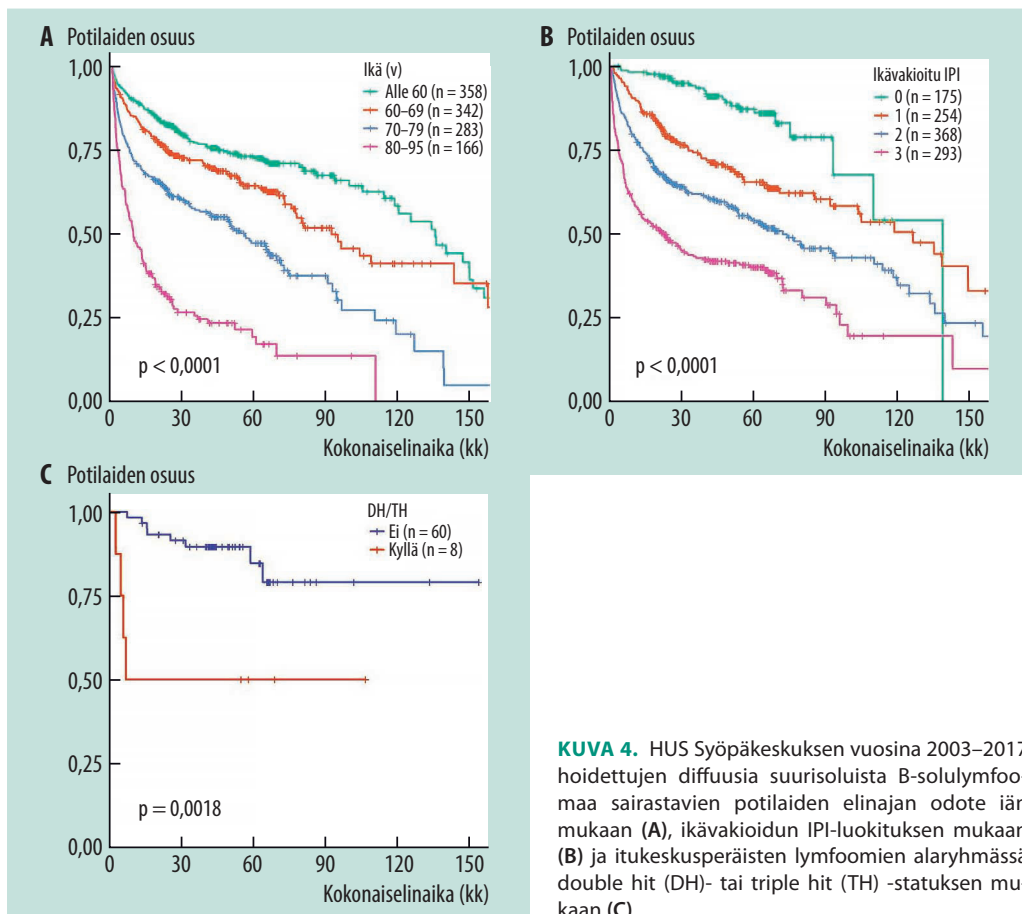
Suuren uusimisriskin diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman riski edetä keskushermostoon on jopa 20 %. Keskushermostossa ilmenevän taudin ennuste on erittäin huono, ja sen takia hoitotutkimuksissa on pyritty löytämään keinoja ehkäistä taudin etenemistä keskushermostoon. Nykykäsityksen mukaan suoneen annettava suuriannoksinen metotreksaattihoido näyttää vähentävän keskushermostolymfooman riskiä (annos vähintään 3 g/m²) (5,6). Varhaisen ja tehostetun estohoidon tehoa ja turvallisuutta on selvitetty Pohjoismaisen lymfoomaryhmän tutkimuksessa (NLG-LBC-05; clinicaltrials.gov: NCT01325194).

Tulosten mukaan keskushermostolymfooman riski pienenee ja myös kokonaisennuste paranee, kun metotreksaatti annetaan hoidon alussa (7). Sen sijaan R-CHOP-hoidon lääkeannoksien lisääminen tai ensilinjan kantasoluhoido eivät ole satunnaistetuissa tutkimuksissa parantaneet hoitotuloksia (8).

Viime vuosien aikana on tutkittu, voitaisiinko diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman



KUVA 3. Diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman FDG-PET-TT ennen hoitoja. A) Tautimuutoksia imusolmukkeissa molemmin puolin palleaa ja pernassa. B) Tautimuutokset oikean reiden lihaksissa, oikealla suoliluun viereisillä ja nivusalueilla sekä aortan viressä.



KUVA 4. HUS Syöpäkeskuksen vuosina 2003–2017 hoidettujen diffusia suurisoluisia B-solulymfoomaa sairastavien potilaiden elinajan odote iän mukaan (A), ikävakioidun IPI-luokituksen mukaan (B) ja itukeskusperäisten lymfoomien alaryhmässä double hit (DH)- tai triple hit (TH)-statuksen mukaan (C).

hoitoa ohjata varhaisen hoitovasteen mukaan. Tutkimuksissa ei kuitenkaan ole vielä löytynyt sellaista mallia, jota voitaisiin soveltaa käytännön hoidossa.

Kun FDG-PET-TT-positiiviset tautitapaukset satunnaistettiin kahden R-CHOP-hoidon jälkeen saamaan joko R-CHOP- tai tehokkaampiannoksisen Burkittin lymfooman mukaisen hoidon, hoitotulos ei parantunut ja jälkimmäisen hoidon saaneilla potilailla oli merkittävästi enemmän haittoja (9). Tässä tutkimuksessa ei ilmennyt lisähyötyä kahdesta muun hoidon jälkeen saadusta rituksimabihoidostakaan.

Milloin sädehoitoa?

Sädehoito hävittää tehokkaasti diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman paikallisesti. Säde-

hoidon rooli taudin hoidossa on kuitenkin ollut useiden vuosien ajan kiistanalainen (10). Sädehoidon pitkäaikaishaitat, etenkin sen aiheuttamat sekundaariset syövät, ovat syynä siihen, että sädehoidon käyttöä osana diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman parantavaa hoitoa on pyritty vähentämään.

Jos potilaalla on diagnoosivaiheessa niin sanottu bulkikasvain eli yksittäisen kasvaimen läpimitta on yli 7,5 cm, sädehoito parantaa potilaan ennustetta selvästi (11). Bulkikasvaimen sädehoidon merkitystä on tutkittu satunnaistetussa asetelmassa UNFOLDER-tutkimuksessa, joka jouduttiin keskeyttämään, kun todettiin, että sädehoitoa saaneiden potilaiden hoitotulos oli selvästi parempi. Jos kasvaimien läpimitta on alle 7 cm ja hoitovaste on täydellinen, sädehoitoa ei tarvita (12).

Ydinasiat

- ▶ Diffuusi suurisoluihin B-solulymfooma on kliinisesti ja biologisesti monimuotoinen tautiryhmä.
- ▶ CD20-vasta-aine rituksimabin yhdistäminen solunsalpaajahoitoon on vähentänyt taudin uusiutumisriskiä ja kuolleisuutta tautiin.
- ▶ Ennusteeseen vaikuttavat kliinisten riskitekijöiden lisäksi lymfoomasolujen alkuperä ja tietyt geenimuutokset.
- ▶ Iäkkäiden, suuren biologisen riskin ja primaarihoitoon reagoimattomien potilaiden sekä primaarihoidon jälkeen uusiutunutta tautia sairastavien hoito on vaikeaa.

Iäkkään potilaan hoito

Suurin osa diffuusiin suurisoluihin B-solulymfoomaan sairastuvista potilaista on yli 60-vuotiaita. Vanhenemisen myötä hoidon sieto heikenee. Kirjallisuuden perusteella iäkkäille yli 80-vuotiaille potilaille olisi hyvä tehdä geriatrinen arviointi osana hoidon suunnittelua. Sairaaloitten rajallisten resurssien puitteissa laaja geriatrinen arviointi on harvoin mahdollinen, mutta luonnollisesti potilaan muista kuin lymfooman aiheuttamista syistä heikentynyt suorituskyky pitää huomioida huolellisesti.

European Society for Medical Oncology (ESMO) hoitosuosituksen mukaan R-CHOP-hoitoa voitaisiin yrittää toteuttaa täysillä annoksilla 80 ikävuoteen asti, mutta hoidon sietoa tulee arvioida yksilöllisesti. Jos hoidon sieto arvioidaan heikentyneeksi, voidaan solunsalpaaja-annoksia vähentää puoleen (miniR-CHOP) (13). Annosten vähentäminen heikentää hoitotulosta, mutta kevennetty hoito voi kuitenkin olla potilaalle hyödyllinen interventio ainakin siinä mielessä, että taudin oireet helpottuvat.

Yli 65-vuotiaiden R-CHOP-hoitoon on syytä lisätä valkosolukasvutekijähoito. Doksorubisiini on sydämelle haitallista, ja sydämen

toimintakyvyn arviointi on yleensä tarpeen. Tarvittaessa doksorubisiinin tilalla voidaan käyttää joko gemsitabiinia, etoposidia tai liposomaalista doksorubisiinia.

Hoitovasteen arviointi

Varhainen hoitovaste arvioidaan kliinisen vasteen ja TT:n perusteella kolmen tai neljän kuurin jälkeen. Lääkehoidon päättyessä suositellaan hoitovasteen arvioimista FDG-PET-TT:n perusteella. Tulkittaessa vastearviota FDG-PET-TT:llä käytetään Deauvillen viiden pisteen luokitusta. Jos PET-TT:ssä ei havaita FDG-kertymiä (Deauvillen luokat 1–3), on potilaan ennuste hyvä ja taudin uusiutumisen riski pieni.

Jos FDG-PET-TT:ssä todetaan kertymiä (Deauvillen luokat 4–5), löydös viittaa aktiiviseen jäännöstautiin tai taudin uusiutumiseen, minkä varmistamiseksi pyritään ottamaan histologinen näyte. FDG ei kerry spesifisesti pahanlaatuisiin soluihin, vaan esimerkiksi makrofagit aiheuttavat voimakkaita kertymiä. Jopa yli puolet PET-positiivisista kertymistä lymfooman hoitovastekuvauksissa voi johtua muusta kuin pahanlaatuisesta kudoksesta (14).

Uusiutuneen taudin hoito

Diffuusi suurisoluihin B-solulymfooma on noin 10–15 %:lla potilaista ensilinjan hoidolle resistentti ja uusiutuu R-CHOP-hoidon jälkeen 20–40 %:lla potilaista. Uusiutuneen ja ensilinjan hoidolle resistentin taudin ennuste on huono, sillä elinajan odote on usein alle kuusi kuukautta. Hyväkuntoisen potilaan uusiutuman hoitoon suositellaan vakautushoitona autologista kantasolusiirtoa. Induktiovaiheessa voidaan käyttää platinapohjaisia yhdistelmähoitoja. Satunnaistetuissa tutkimuksissa eri induktiohoitojen teho on ollut yhtä hyvä (15,16). Jos hoitovaste on ensilinjan hoidon jälkeen kestänyt yli kuuden kuukauden ajan, hoitoon yhdistetään rituksimabi.

Taudinkulkua voidaan jarruttaa esimerkiksi bendamustiini- ja piksantronihoitoilla. Vasteen saa noin 40 % potilaista, taudin etenemättömyysaika on keskimäärin viisi kuukautta ja elinajan odote noin kymmenen kuukautta.

Seuranta ja kuntoutuminen

Solunsalpaajahoito aiheuttaa akuutteina haittoina sytopenioita. Vinkristiin tyypillinen haitta on neuropatia. Jos oireet ovat hoidon loppuvaiheessa hankalia, joudutaan vinkristiiniannos puolittamaan tai ehkä jättämään kokonaankin pois, jotta välttyttäisiin pysyviltä haitoilta.

Doksorubisiini lisää sydämen vajaatoiminnan riskiä, joka liittyy kumulatiiviseen annokseen. Diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman sairastaneilla on enemmän sydän- ja verisuonitauteja kuin verrokkiväestöllä. Savuttomuus ja muut terveelliset elämäntavat turvaavat potilaan pitkäaikaiselvytymistä.

Hoito aiheuttaa amenorreaa hedelmällisessä iässä oleville naisille ja aikaistaa vaihdevuosisoireiden alkamista. R-CHOP-hoito saattaa heikentää hedelmällisyyttä, mutta raskaus on mahdollinen hoidon jälkeen. Autologisen kantasolusiirron jälkeen raskaus onnistuu vain harvoin ilman hedelmällisyshoitoja. Näyttö hedelmällisyyttä suojaavan lääkityksen merkityksestä on epäselvää. Nykyään suositellaan siemennesteen ja mahdollisuuksien mukaan munasolujen tai munasarjakudoksen talteenottoa ennen intensiivihoidoa.

Diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman uusiutumisriski on suurin kahden ensimmäisen vuoden aikana hoitojen jälkeen. Jos potilaan tauti ei ole uusiutunut kahden vuoden kuluessa, hänen ennusteensa on lähes yhtä hyvä kuin verrokkiväestön. Harvinaisissa tapauksissa tauti saattaa uusiutua myöhäisvaiheessa.

Oireiden seuranta ja kliininen tutkimus ovat seurannan kulmakiviä. Rutiinikuvantamisen hyödyistä seurannassa ei ole näyttöä. Potilaita on ollut tapana seurata sairaalan poliklinikassa viiden vuoden ajan. Tärkeää on, että potilas

pääsee nopeasti arviokäynnille ja tarvittaviin tutkimuksiin, jos uusia oireita ilmenee.

Lopuksi

Viime vuosina on uusien sekvensointimenetelmien avulla saatu merkittävää uutta tietoa diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman patogeneesistä ja ennusteesta (17). Biologisen tiedon lisääntyessä siirrytäänkin immunokemoterapia-aikakaudelta molekyyli lääketieteen aikakaudelle, jossa hoidon suunnittelussa huomioidaan entistä tarkemmin myös kasvaimen biologiset ominaisuudet. Tulevaisuudessa esimerkiksi kiertävän kasvain-DNA:n (ctDNA) määrittäminen eli nestebiopsia voi olla uusi täydentävä lymfooman tai sen varhaisen uusiutumisen diagnosointitapa. Kiertävä kasvain-DNA tuo myös tavanomaista kudospäätettä paremmin ilmi syöpäkasvaimien monimuotoisuuden mutaatioiden ja uudelleenjärjestymien osalta. Somaattisia mutaatioita tunnistamalla on myös mahdollista räätälöidä kohdennettuja lääkkeitä yksilöllisemmin.

Uusista syövän hoitovaihtoehdoista lupaavimpia ovat olleet immunologiset hoidot, jossa potilaan oma puolustusjärjestelmän toimintaa pyritään tehostamaan. Erityisesti CAR-T-soluhoidoissa, jossa potilaan omat T-solut kerätään ja muokataan laboratoriossa geneettisesti tunnistamaan ja tappamaan syöpäsoluja, on osoittautunut merkittäväksi edistysaskeleeksi diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa (18). Suomessa hoidettiin ensimmäiset lymfoomapotilaat kliinisessä lääketutkimuksessa CAR-T-soluhoidolla vuonna 2018 (Leppä ja Vettenranta tässä numerossa). Samana vuonna Euroopan lääkevirasto myönsi myyntiluvan CAR-T-soluille. ■

SIRPA LEPPÄ, professori, ylilääkäri

LEO MERIRANTA, LK, tohtoriopiskelija

ANNIKA PASANEN, LT, EL

HUS Syöpäkeskus

Helsingin yliopisto, lääketieteellinen tiedekunta, tutkimusohjelmayksikkö

SIRKKU JYRKKIÖ, hallinnollinen osastonylilääkäri, dosentti

Syöpäkliniikka, Tyks

SIDONNAISUUDET

Sirpa Leppä: Apuraha (Takeda, Roche, Bayer, Janssen Cilag, Gilead), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Roche, Takeda, Merck), luento-/asiantuntijapalkkio (Roche, Takeda, Gilead, Janssen Cilag, Celgene, MSD)

Leo Meriranta: Ei sidonnaisuuksia

Annika Pasanen: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Roche, Janssen-Cilag, Novartis, Takeda, Eli-Lilly), luento-/asiantuntijapalkkio (Roche, Janssen-Cilag, Bayer)

Sirkku Jyrkkiö: Asiantuntijapalkkio (Roche, Lilly, Astellas, Duodecim), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Roche, Janssen-Cilag, Gilead)

KIRJALLISUUTTA

1. Kostakoglu L, Martelli M, Sehn L, ym. Baseline PET-derived metabolic tumor volume metrics predict progression-free and overall survival in DLBCL after first-line treatment: results from the phase 3 GOYA study. *Blood* 2017;130:824.
2. Sehn L, Congiu A, Culligan D, ym. No added benefit of eight versus six cycles of CHOP when combined with rituximab in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma patients: results from the international phase III GOYA study. *Blood* 2018;132:783.
3. Poeschel V, Held G, Ziepert M, ym. Excellent outcome of young patients (18-60 years) with favourable-prognosis diffuse large b-cell lymphoma (DLBCL) treated with 4 cycles CHOP plus 6 applications of rituximab: results of the 592 patients of the flyer trial of the Dshnh/GLA. *Blood* 2018;132(Suppl 1):781.
4. Wästerlid T, Hartman L, Székely E, Jerkeman M. Impact on survival of addition of etoposide to primary chemotherapy in diffuse large B-cell lymphoma: a Swedish Lymphoma Registry study. *Hematol Oncol* 2017;35:151-7.
5. Hutchings M, Ladetto M, Buske C, ym. ESMO Consensus conference on malignant lymphoma: a management of 'ultra-high-risk' patients. *Ann Oncol* 2018;29:1687-700.
6. Holte H, Leppä S, Björkholm M, ym. Dose-densified chemoimmunotherapy followed by systemic central nervous system prophylaxis for younger high-risk diffuse large B-cell/follicular grade 3 lymphoma patients: results of a phase II Nordic Lymphoma Group study. *Ann Oncol* 2013;24:1385-92.
7. Leppä S, Joergensen J, Thierens A, ym. Dose-dense chemoimmunotherapy including early CNS prophylaxis for high-risk DLBCL. Final analysis from a Nordic phase II study (the CHIC trial). *Blood* 2016;128:1854.
8. Sehn L, Gascoyne R. Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity. *Blood* 2015;125:22.
9. Dührsen U, Müller S, Hertenstein B, ym. Positron emission tomography-guided therapy of aggressive non-hodgkin lymphomas (PETAL): a multicenter, randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2018;36:2024-34.
10. Ng A, Dabaja B, Hoppe R, ym. Re-examining the role of radiation therapy for diffuse large b-cell lymphoma in the modern era. *J Clin Oncol* 2016;34:1443-7.
11. Held G, Murawski N, Ziepert M, ym. Role of radiotherapy to bulky disease in elderly patients with aggressive B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2014;32:1112-8.
12. Lamy T, Damaj G, Soubeyran P, ym. R-CHOP 14 with or without radiotherapy in nonbulky limited-stage diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2018;131:174.
13. Buske C, Hutchings M, Ladetto M, ym. ESMO Consensus conference on malignant lymphoma: general perspectives and recommendations for the clinical management of the elderly patients with malignant lymphoma. *Ann Oncol* 2018;29:544-62.
14. Adams H, Kwee T. Proportion of false-positive lesions at interim and end-of-treatment FDG-PET in lymphoma as determined by histology: systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 2016;85:1963-70.
15. Gisselbrecht C, Van Den Neste E. How I manage patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma. *Br J Haematol* 2018;182:633-43.
16. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, ym. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol* 2014;32:3490-6.
17. Pasanen A, Meriranta L, Leppä S. B-solulymfomien geenivirheet ja niiden kliininen merkitys. *Duodecim* 2017;133:839-46.
18. Korhonen M, Keränen M, Vettenranta K, ym. Syövän immunologinen täsmähoito geneettisesti muokatuilla T-soluilla. *Duodecim* 2018;134:1592-9.

VASTUUTOIMITTAJA

Majja Tarkkanen

SUMMARY

Challenges in treatment of diffuse large B-cell lymphoma

Diffuse large B-cell lymphoma is the most common lymphoid malignancy in adults. It is clinically and biologically heterogeneous disease, however, the possibilities to take the molecular characteristics into account in the treatment planning have so far been limited. Treatment backbone consists of CD20 antibody and chemotherapy. With the current treatment options, 75% and 46% of the patients who are less and more than 65 years, respectively, are cured. Adverse prognostic factors include age, advanced stage, poor performance status, extranodal disease, and elevated lactate dehydrogenase level. Lymphomas with Bcl2-, Myc- and Bcl6- translocations and p53 gene aberrations are particularly aggressive and have dismal outcome. Current therapeutic challenges include elderly patients, and biologically high risk and relapsed lymphomas.