

Veri-aivoesteen avaaminen tehokeinona aivolymfooman solunsalpaajahoidossa

Primaarinen aivolymfooma on harvinainen lymfooman ilmenemismuoto, jossa tauti esiintyy vain keskushermoston alueella. Se on vuosikymmenten ajan yleistynyt 3 %:n vuosivauhdilla, ja ilmaantuvuus kasvaa edelleen. Tauti on herkkä solunsalpaaja- ja sädehoidolle. Kasvain sijaitsee kuitenkin veri-aivoesteen takana, mikä estää tehokkaimpien solunsalpaajien pääsyn aivokudokseen. Sädehoitoon liittyy hankalia pitkäaikaishaittavaikutuksia. BBBD-hoidossa (blood brain barrier disruption) veri-aivoeste avataan tilapäisesti ruiskuttamalla valtimoon hypertoniasta mannitolia. Tällöin solunsalpaajat ja vastaaineet pääsevät kulkeutumaan aivokudokseen. Kun ensilinjan hoitona on käytetty rituksimabipitoisia lääkeyhdistelmiä, kahden vuoden tauditon elossaolo-osuus on ollut 73 %. Olemme hoitaneet kokeellisella BBBD-hoidolla 17 potilasta, joista kymmenellä on saavutettu täydellinen hoitovaste. Kahdeksalla vaste on jatkunut 6–62 kuukauden seurannan ajan.

Primaari aivolymfooma on harvinainen aggressiivisen lymfooman muoto, jossa tautia esiintyy ainoastaan keskushermoston (aivot, selkäydin, aivokalvot, aivo-selkäydinnestetilä ja silmät) alueella. Potilaiden keski-ikä on 62 vuotta. Aivolymfooman ilmaantuvuus on ollut noin 1–2 % kaikista non-Hodgkin-lymfoomista. Ilmaantuvuus on kuitenkin lisääntynyt keskimäärin 3 %:n vuosivauhdilla, joskin tässä on alueellista vaihtelua (Haldorsen ym. 2007). Vuosina 2000–2008 Pohjois-Suomessa todettiin 41 uutta aivolymfoomatapausta, mikä on 3,7 % kaikista non-Hodgkin-lymfoomista. Tämä vastaa ilmaantuvuutta 5,8/1 000 000, joka on suurin maailmassa raportoitu arvio (Julkaisematon tieto OYS:n rekisteristä).

Muiden lymfoomien tavoin primaarinen aivolymfooma on herkkä solunsalpaaja- ja sädehoidoille. Kasvain kuitenkin sijaitsee veri-aivoesteen takana, mikä estää tehokkaiden syöpälääkkeiden pääsyn aivokudoksen sisään. Tämän vuoksi solunsalpaajahoidon tulokset ovat olleet vaatimattomia. Solunsalpaajahoidoita komplisoivat kasvaimesta johtuva yleistilan heikkeneminen ja pitkäaikaisen kortikosteroidin käytön aiheuttama immuunivajavuus-tila. Hoitokuolleisuus onkin suurta (Pels ym. 2003, Ferreri ym. 2009).

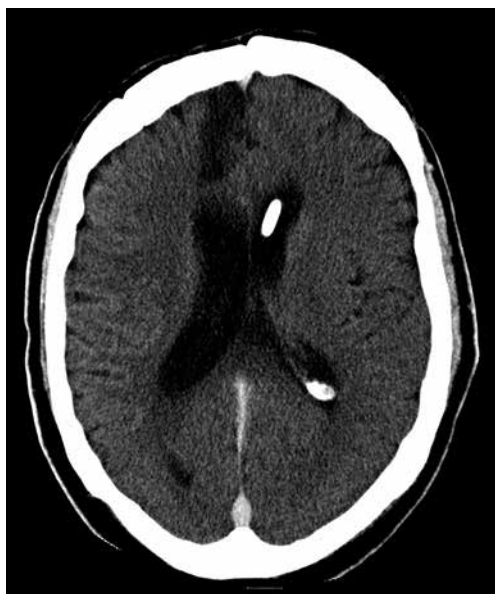
Vaikka aivolymfooma voi näkyä yksittäisenä muutoksena aivokuvauksissa, se on ruumiin-avausaineistoissa aina aivojen systeemitauti, joka leviää diffuusisti aivojen verisuonia seuraten. Tämän vuoksi sädehoito joudutaan antamaan koko aivojen alueelle, jolloin ongelmauksi muodostuvat sädehoidon pitkäaikaishaitat.

Tyypillinen sädehoidon haittavaikutus on nopeasti etenevä subkortikaalinen dementia, jonka kliinisiä oireita ovat psykomotoriikan hidastuminen, muisti- ja käytösoireet, ataksia ja inkontinenssi. Tämän oireyhtymän riski viisi vuotta sädehoidon jälkeen on 24 % ja riski kasvaa myöhemminkin (Omuro ym. 2005, Dropcho 2010). Erityisesti yli 60-vuotiaat potilaat ovat alttiita keskushermostohaitoille. Lievää kognition heikentymistä kehittyyneen lähes kaikille.

Edellä kuvatut monentyyppiset vaikeudet huomioiden ei olekaan yllättävää, että potilaiden ennuste on edelleen huono. Norjassa vuosina 1989–2003 diagnosoitujen potilaiden mediaanielinaika oli seitsemän kuukautta ja viiden vuoden elossaolo-osuus 16 % (Haldorsen ym. 2007).

Uudet solunsalpaajahoidot

Merkittävä edistysaskel aivolymfoomien hoidossa oli vuonna 2003 julkaistu saksalaisen 1563



KUVA 1. BBBD-hoidon jälkeinen varjoainetehosteinen TT-kuva. Potilaalle on annettu hoito oikeaan sisempään kaulavaltimoon. Hyvän veri-aivoesteen avautumisen merkinä oikean aivopuoliskon alueella nähdään aivokuoressa selkeää varjoainetehostumista verrattuna vasempaan puoleen.

aivolymfoomatutkimusryhmän kehittämä Bonnin hoito, jolla ensimmäisen kerran päästiin tyydyttäviin pitkäaikaistuloksiin solunsalpaajien yhdistelmällä ilman sädehoitoa. Kun mediaanisuranta-aika oli 100 kuukautta, po-

tilaista 32 % oli elossa. Bonnin solunsalpaaja-ohjelma on raskas hoito, johon liittyy runsaasti vaikeita komplikaatioita. Kaikkiaan 19 %:lla potilaista todettiin Rickhamin kapseliin liittyviä aivokalvotulehduksia. Hoitokoulleisuus oli 9 %, mitä pidetään hyväksyttävänä näinkin haurailta potilailla (Pels ym. 2003). Hoitoon ei liittynyt kognition heikentymistä (Juergens ym. 2010). Bonnin ryhmän erinomaisia tuloksia ei ole kuitenkaan toistettu (Pels ym. 2009). Uusiutunutta aivolymfoomaa sairastavan potilaan eliniänodotteen mediaani hoidettunakin on vain 4,5 kuukautta (Jahnke ym. 2006).

Systeemisten lymfoomien hoitotulokset ovat viime vuosina kehittyneet ripeästi. Suurin yksittäinen syy tähän on CD20:n vasta-aineen rituksimabin tulo markkinoille. Se on parantanut iäkkäiden diffuusia suurisoluista lymfoomaa sairastavien potilaiden parantumismahdollisuuksia noin viidenneksellä. Rituksimabi on kookas veri-aivoestettä läpäisemätön proteiini, eikä se siten sovellu tavanomaisen aivolymfooman hoitoon.

BBBD-hoidot

BBBD- eli blood brain barrier disruption -hoidot on kehittänyt Yhdysvalloissa Portlandin yliopistossa professori Edward Neuwelt. Perusideana on ohittaa veri-aivoeste aiheut-

Potilastapaus

Neljäkymmentäkolmevuotiaan perusterveen miehen oireet alkoivat keväällä 2006 päänsäryllä, persoonallisuuden muutoksilla ja näköhäiriöillä. Oireita tutkittaessa pään tietokonetomografiassa todettiin kasvainmuutos ja magneettikuvissa sittemmin useita erillisiä kasvaimia. Kesäkuussa 2006 neurokirurgi otti muutoksista kudoksenäytteen, jossa diagnosoitiin diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma. Tautia hoidettiin Bonnin ohjelman mukaisin solunsalpaajahoidoin, jotka päättyivät marraskuussa 2006. Hoitoa komplisoivat toistuvat infektiot. Potilas sai täydellisen hoitovasteen ja siirtyi seurantaan. Maaliskuussa 2007 seurantakäynnin yhteydessä otetuissa magneettikuvissa havaittiin otsalohkon alueella lymfooman uusiutuma. Levinneisyystutkimuksissa tautia todettiin myös sil-

missä. Käynnistettiin uudelleen Bonnin hoito. Ensimmäisen kuurin jälkeen magneettikuvien perusteella otsalohkon kasvain oli pienentynyt, mutta samalla puolella takasarven alueella oli näkyvissä uutta lymfoomamuutosta. Tässä vaiheessa aloitettiin BBBD-hoidot, joita annettiin kuusi kertaa. Silmässä olevaa tautia hoidettiin samanaikaisesti silmänsisäisiin metotreksaattiruiskein. BBBD-hoitosten aikana potilas sairasti poskiontelotulehduksen ja hänellä todettiin kovakalvonalainen effuusio, joka hävisi itsestään. Hoitoon saatiin täydellinen vaste, joka päädyttiin vielä varmistamaan antamalla suuriannoksinen solunsalpaajahoito kantasolusiirron turvin loka-marraskuussa 2007. Hoitosten jälkeen potilas on ollut seurannassa eikä tauti ole uusiutunut.

tamalla hypertonisella 25-prosenttisella manitoliliuoksella ohimenevä endoteelisolujen osmoottinen kutistuminen, mikä johtaa soluvälitilojen aukeamiseen. Tämä mahdollistaa myös ehjää veri-aivoestettä läpäisemättömien lääkkeiden tunkeutumisen aivokudokseen. Eläinkokeissa kyseisellä menetelmällä voidaan ehjän veri-aivoesteen alueella lisätä aivokudoksen lääkepitoisuuksia 50–100-kertaisiksi. Erityisen mielenkiintoinen on ihmisaineistossa radioaktiivisesti leimatulla melanooman vasta-aineella saatu tulos, joka viittasi siihen, että BBBD-tekniikan avulla aivoihin saadaan myös terapeuttisia vasta-aineita käytettäessä muita kohde-elimä vastaavat pitoisuudet (Edward Neuwelt, henkilökohtainen tiedonanto).

Ensimmäisessä vaiheessa BBBD-hoito-ohjelmassa solunsalpaajina käytettiin metotreksaattia ja prokarbatsiinia yhdistettynä syklofosfamidiin tai etoposidiin. Vuosina 1994–2005 lääkeyhdistelmänä oli metotreksaatti, etoposidi ja syklofosfamidi. Vanhoilla solunsalpaajayhdistelmillä potilaiden viisivuotiselossaoloarvio oli 41 % (Angelov ym. 2009). Hoidot ovat olleet hyvin siedettyjä. Tavallisin haittavaikutus (9,2 %:ssa hoidoista) on ollut useimmiten lääkeinfuusion yhteydessä ilmenevä kouristelu. Ohimenevää halvausoireistoa on tavattu 7,4 %:lla potilaista, ja 2,7 %:lle on jäänyt pysyviä neurologisia puutosoireita. Neutropeenisiä infektioita on esiintynyt vain 2,8 %:lla. Kaikkiaan 5,4 % potilaista kuoli 30 vuorokauden kuluessa mahdollisesti tai varmasti hoidosta johtuvien ongelmien vuoksi (Angelov ym. 2009). Portlandissa hoidetuilla potilailla ei neuropsykologisessa seurannassa esiintynyt kognitiivista heikentymistä. Kognitiivinen toimintakyky pikemminkin parantui, mikä johtui todennäköisesti hoidon aikaansaamasta tuumorivasteesta ja kasvainperäisten oireiden korjaantumisesta (McAllister ym. 2000).

Nykyisin käytössä on kaksi hoito-ohjelmaa: rituksimabi-metotreksaatti-karboplatiinihoito ensilinjan potilaille ja rituksimabi-karboplatiini-etoposidi-syklofosfamidiyhdistelmä uusiutunutta aivolymfoomaa sairastaville. Näistä erityisesti jälkimmäinen on mielenkiintoinen sen vuoksi, että siinä käytetyt lääkkeet ovat tehokkaita systeemisen lymfooman hoidos-

sa. Kahdentoista ensimmäisen rituksimabipitoisen yhdistelmähoidon saaneen potilaan hoitotulokset on julkaistu kongressiabstractina Amerikan hematologiyhdistyksen kokouksessa vuonna 2010. Suurin osa potilaista oli yli 60-vuotiaita, ja kaikkiaan 73 % oli taudittomia kahden vuoden kuluttua (Doolittle ym. 2010). Nykyisin Yhdysvalloissa on hoidettu ensilinjassa 24 potilasta ja taudin uusiututtua 22. Täydellisen hoitovasteen saavuttaneiden potilaiden osuudet ovat 75 % ja 32 %. Hoitovasteet ovat olleet pitkäkestoisia, eikä kummassakaan ryhmässä ole vielä saavutettu elossaoloajan mediaania (Edward Neuwelt, henkilökohtainen tiedonanto).

BBBD-hoidon käytännön toteutus

Potilaat saavat ennen hoidon aloitusta kirjalisen ohjeen, joka koskee hoidon toteutusta, hyötyä ja haittavaikutuksia. Heiltä on kysytty suullinen suostumus hoitoon. Potilaat saapuvat sairaalaan hoitoa edeltävänä päivänä. Tällöin rekisteröidään audiogrammi, tehdään aivojen magneettikuvaus ja annetaan rituksimabi-infuusio. Rituksimabilla on pitkä puoliintumisaika, minkä ansiosta pitoisuus seerumissa on riittävä vielä lääkkeen antoa seuraavana päivänä. Ennen toimenpiteeseen tuloa potilaille on aloitettu epilepsialääkitys.

Hoidon tekninen toteutus. Hoito annetaan vuorotellen oikeaan ja vasempaan kaula- ja nikamavaltimoon siten, että yhden hoitosyklin aikana aukaistaan kahtena peräkkäisenä päivänä kahden valtimoverenkierron alue. Kummankin hoitopäivän aamuna potilas saa hydrokortisoni-infuusion ja ennen yleisanestesian induktiota fenobarbitaalia laskimoon. Radiologi katetroi selektiivisesti hoidettavaksi valitun valtimorungon ja määrittää varjoaineruiskutuksella optimaalisen mannitolin ruiskutusnopeuden. Tällä säädellään veri-aivoesteen aukeamisen astetta. Syklofosfamidi ja etoposidi vaativat aktivoitumisen maksametabolian kautta, joten lääkkeet annetaan laskimoon hetki ennen aivovaltimoiden aukaisua. Näin aktivoitunutta lääkettä on verenkierrossa suuria pitoisuuksia välittömästi aukaisun jälkeen. Mannitoli ruiskutetaan suoraan ka-

YDINASIAIAT

- ▶ Primaarinen aivolymfooma on harvinainen mutta yleistyvä lymfooman alatyppi.
- ▶ Sairaus on herkkä solunsalpaajille, mutta veri-aivoeste estää tehokkaimpien solunsalpaajien pääsyn kasvaimeen, minkä vuoksi ennuste on ollut huono.
- ▶ Hoitona on pitkään ollut jättiannoksen metotreksaattipitoinen solunsalpaajahoido ja koko aivojen sädehoito, joka kuitenkin aiheuttaa hankalia myöhäishaittoja.
- ▶ BBBB-hoito on aivolymfooman hoitomuoto, jossa veri-aivoeste aukaistaan hypertonisella mannitoliliuksella ja tätä seuraa solunsalpaajien infuusio suoraan aivoverenkiertoon.
- ▶ OYS:ssa on hoidettu 17 potilasta, joista kymmenellä on saavutettu täydellinen hoitovaste.

tetroituun aivovaltimoon 30 sekunnin aikana. Välittömästi tämän jälkeen ruiskutetaan metotreksaatti ja karboplatiini. Erityisesti metotreksaatti-infusion aikana potilaalla voi esiintyä kouristelua.

Anestesia ja seuranta toimenpiteen aikana. Anestesiassa huomioidaan potilaan perussairauden aiheuttama kouristuskyvyn lasku sekä mahdollinen aivoturvotus, joita BBBB-hoito voimistaa. Sekä toimenpiteen aikaisessa että sen jälkeisessä hoidossa joudutaan ottamaan huomioon myös avautuvan veri-aivoesteen asettamat lääkitystä koskevat rajoitukset. OYS:ssa käytetään laskimoanestesiaa, joka indusoidaan ja ylläpidetään propofolilla. Lihaskalvontta ei käytetä, jotta BBBB-hoidon aikana mahdollisten epileptisten kohtausten motoriset ilmentymät havaitaan. Isofluraania tai desfluraania voidaan käyttää pieninä pitoisuuksina. Kouristuskyvyn nostamiseksi annetaan tiopentaalia ja diatsepaamia.

Veri-aivoesteen aukaisuun käytettävällä 25-prosenttisellä mannitolilla on voimakas hetkellinen vaikutus verenkiertoon. Vasopressorina käytetään tarvittaessa fenyyliefriiniä.

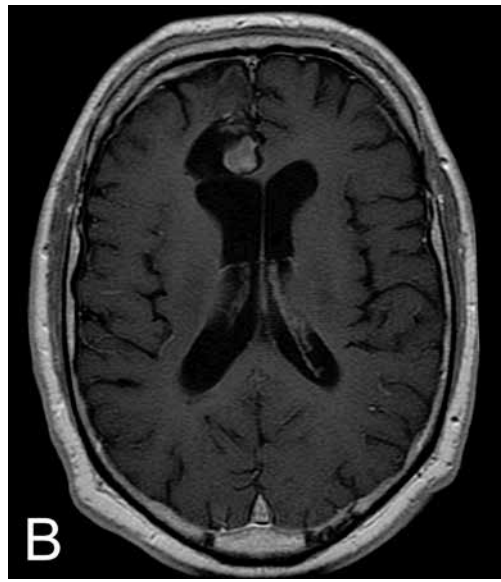
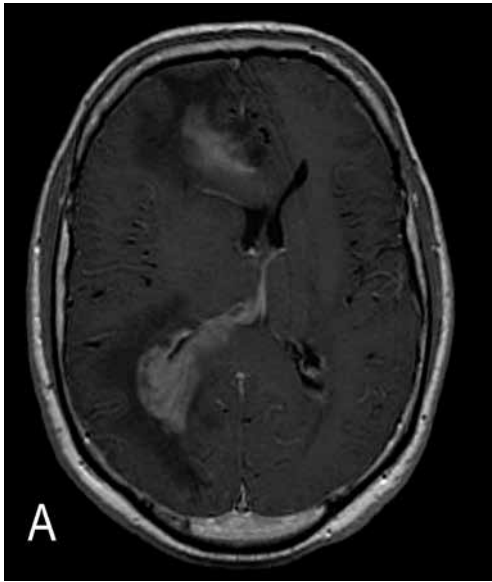
Muutamia minutteja ennen avausta potilaille annetaan parasymptolyttinä atropiinia, keuhkojen tuuletusta tehostetaan lievään hyperventilaatioon ja anestesia-ventilaattorin happi säädetään hoidon ajaksi 100 %:iin. Anestesian aikana seurataan EKG:tä, syketaajuutta, verenpainetta (kajoavasti), uloshengitysilman loppuosan hiilidioksidipitoisuutta (etCO₂), valtimoveren happikylläisyyttä (SaO₂), ruumiinlämpöä, diureesia sekä anestesian syvyyttä entropiamittauksella niin että myös EEG:n raakasignaali on näkyvillä.

Varotoimenpiteet. Mannitolin ruiskutuksen jälkeen veri-aivoeste pysyy hyvin auki noin puolen tunnin ajan ja seuraavien tuntien aikana se palautuu ennalleen. Kun veri-aivoeste on auki, kaikki potilaille annettavat lääkkeet tunkeutuvat aivokudokseen, mikä voi aiheuttaa hyvin yllättäviä haittavaikutuksia. Esimerkiksi penisilliini aiheuttaa kouristelua ja litium jopa viikkoja kestävästä hengityslamasta. Tämän vuoksi potilaalta lopetetaan jo viikko ennen hoitoa kaikki sellaiset lääkitykset, joiden turvallisuutta tämän hoitomuodon yhteydessä ei ole testattu. Heti hoidon jälkeen nukutuksen aikana tehdään aivojen tietokonetomografia, jolla todetaan veri-aivoesteen avautumisen aste.

Potilasta tarkkaillaan anestesia-avun aikana seuraavaan päivään ja hänen annetaan herätä itsestään. Koska veri-aivoesteen aukaisu altistaa aivoturvotukselle, on anestesia-avun aikana kiinnitettävä erityistä huomiota nestetasapainoon, joka ei saa olla positiivinen. Toisaalta jos potilas on saanut hoidon yhteydessä metotreksaattia, on sen poistumiseksi huolehdittava nesteytyksestä ja virtsan alkalisoinnista. Nestetasapaino ei saa olla negatiivinenkaan.

Ensimmäisillä karboplatiinin valtimoon saaneilla potilailla todettiin kuulon heikkenemistä. Tämän vuoksi hoitokäytäntöön on liitetty toimenpiteen jälkeen annettava natriumtio-sulfaatti suojaamaan kuulomuutoksilta. Valmisteen esilääkkeineen annetaan neljä ja kahdeksan tuntia karboplatiini-infusion jälkeen. Nykyinen hoitokäytäntö on todettu kuulon osalta turvallisiksi.

Hoitojen jaksotus ja hoidon pituus. Kahden päivän hoitajakson aikana hoidetaan peräkkäisinä päivinä kahden aivovaltimokierron



KUVA 2. Primaarista aivolyymfoomaa sairastaneen 44-vuotiaan potilaan (TAULUKKO) MK-kuvia (T1-painotteinen, merkkiainetehosteinen). Alkuvaiheen kuvassa (A) nähdään vahvasti latautuvat kasvaimet oikealla frontaali- ja oksipitaalialueilla. Lisäksi kasvainten ympärillä näkyy ödeemaa. Frontaalisen kasvaimen resektion ja Bonnin hoidon jälkeen otetus-

sa kuvassa (B) kasvaimet ovat hävinneet. Oikealla frontaalipuolella on leikkausontelo, jonka sisällä on hematooma. Seurantakuvassa (C) oikealle frontaalialueelle on kasvanut uusi gadoliniumilla tehostuva kasvain. Leikkausontelon sisäinen hematooma on hävinnyt. BBBD-hoitojen jälkeen otetussa seurantakuvassa (D) uusi kasvain on hävinnyt.

alue. Valtimorungot vuorottelevat siten, että kolmen hoidon sarjassa kukin valtimorunko hoidetaan kaksi kertaa. Alkuperäisessä ohjelmassa hoidot toistuvat neljän viikon välein. Näin on myös OYS:ssa menetelty kolmen

ensimmäisen potilaan tapauksessa. Osalla potilaista hoitoväliä on kuitenkin lyhennetty kolmeen viikkoon, koska nämä lymfoomat etenevät useimmiten erittäin aggressiivisesti ja hoidot ovat olleet hyvin siedettyjä. Alku-

1567

KATSAUS

TAULUKKO. OYS:ssa hoidettujen potilaiden tautitilanteet, annetut hoidot ja hoidon tulos sekä seurantatieto. Hoidot on annettu tammikuusta 2007 alkaen ja tiedonkeruun päätepiste oli huhtikuu 2012.

Ikä hoitoon tullessa (v)	Diagnoosi	Taudin vaihe	Hoitojen lukumäärä	Autologinen kantasolusiirto	Vaste hoitoon	Aika hoidon alusta / potilaan tila
70	PCNSL	Primaarivaihe	6	–	CR	42 kk / kuollut systeemiseen uusiutumaan
59	PCNSL	Uusiutunut tauti	3	–	PD	3 kk / kuollut
44 ¹	PCNSL	Uusiutunut tauti	6	+	CR	62 kk
61	Transformoitunut follikulaarinen lymfooma	Refraktaarinen tauti	1	–	PD	1 kk / kuollut
59	PCNSL	Uusiutunut tauti	2	–	PD	2 kk / kuollut
65	PCNSL	Uusiutunut tauti	6	+	CR	36 kk
67	Pienilymfosyyttinen lymfooma	Primaarivaihe	6	–	CR	20 kk
66	PCNSL	Uusiutunut tauti	3	–	PD	3 kk / kuollut
60	PCNSL	Primaarivaihe	4	+	CR	20 kk
53	PCNSL	Uusiutunut tauti	6	+	CR	14 kk / kuollut
41	PCNSL	Uusiutunut tauti	6	+	CR	15 kk
40	PCNSL	Uusiutunut tauti	5	–	PD	4 kk / seurantatieto puuttuu
61	PCNSL	Primaarivaihe	4	Tulossa	PR	3 kk / hoito jatkuu
24	DLBCL:n uusiutuma aivoissa	Uusiutunut tauti	6	Tulossa	CR	6 kk
70	DLBCL:n uusiutuma aivoissa	Uusiutunut tauti	5	–	CR	5 kk / hoito jatkuu
64	PCNSL	Primaarivaihe	6	Tulossa	CR	7 kk / hoito jatkuu
45	PCNSL	Uusiutunut tauti	2	Tulossa	PR	2 kk / hoito jatkuu

PCNSL = primaarinen aivolymfooma, DLBCL = diffuusi suurisoluihin B-solulymfooma, CR = täydellinen hoitovaste, PR = osittainen hoitovaste, PD = etenevä tauti

¹Potilastapaus sekä kuvat 1 ja 2 tästä potilaasta

peräisessä ohjelmassa hoito toistettiin 12 kertaa. Koska myös suuriannoksinen solunsalpaajahoido tuettuna autologisella kantasolusiirrolla on tehokas hoito uusiutuneeseen lymfoomaan, hoidon kestoa on lyhennetty kuuteen hoitokertaan niillä potilailla, joilla iän ja muun terveydentilan perusteella suuriannoksinen hoito on mahdollinen. Hoitoa on täydennetty kantasolujen siirrolla.

Omat kokemukset

OYS:ssa hoidon on aloittanut 17 potilasta. Heistä kolmella oli systeemisen lymfooman aivouusiutuma ja yhdeksällä uusiutunut aivolymfooma. Neljä aivolymfoomapotilasta hoidettiin ensilinjassa, koska he eivät olleet

1568

O. Kuittinen ym.

Yhdellä potilaalla oli pienilymfosyyttinen kasvain, joka yleensä ei ole herkkä Bonnin hoidossa käytetyille lääkkeille. Potilaiden tiedot ja hoitotulokset on esitetty **TAULUKOSSA**. Näistä potilaista kymmenen on saavuttanut täydellisen hoitovasteen ja kahdeksalla vaste on jatkunut 6–62 kuukauden seurannan ajan (**KUVAT 1 ja 2**). Viidellä potilaalla tauti eteni hoitojen aikana, ja kaksi potilasta on saanut osittaisen hoitovasteen kahden ja neljän hoidon jälkeen hoitojen jatkuessa edelleen. Yleisimpiä haittavaikutuksia olivat infektiot, joita ilmeni noin 70 %:lla potilaista. Sytopenioita todettiin 45 %:lla. Neutropeeninen infektio oli noin kolmasosalla potilaista. Sepsiksen sai 9 %. Alaraajatrombi todettiin vajaalla kolmanneksella hoidetuista, ja yksi potilas sai aivoinfarktin ja oikeanpuoleisen hemipareesin.

Kahdella potilaalla esiintyi lieviä ja korjaantuvia karboplatiiniin liittyviä neuropatioireita. Yhdellä todettiin lievä kuulonheikentyä korkeilla taajuuksilla.

Pohdinta

Aivolymfooma on aggressiivinen aivokasvain ja sen ennuste on ollut 2000-luvulle saakka huono. Vaikka kasvain on herkkä lääkehoidolle, ongelmana on ollut lääkkeiden huono pääsy veri-aivoesteen läpi. Laskimoon annettava Bonnin hoito on ensimmäinen solunsalpaajaohjelma, jolla on saavutettu merkittävää pitkäaikaista paranemista. Mikä tärkeintä, useimmat potilaat toipuvat myös neurologisesti hyvin ja pystyvät elämään hyvälaatuista elämää ja jopa palamaan työhön (Pels ym. 2003, Juergens ym. 2010). Vaikka Bonnin hoito oli merkittävä edistysaskel aiemmin lähes toivottomassa taudissa, sairaus uusiutuu edelleen valtaosalla potilaista. Uusiutumana jälkeen eliniänodotteen keskiarvo on ollut vain 4,5 kuukautta (Jahnke ym. 2006). Uusiutuneessa taudissa on viitteitä siitä, että suuriannoksinen hoito perifeerisen veren kantasolusiiirteellä tuettuna olisi tehokas, mutta ennen kuin tähän voidaan edetä, tauti tulisi saada uudelleen hallintaan (Ferreri ym. 2008). Uuden vasteen aikaansaaminen laskimonsisäisin hoidoin on äärimmäisen harvinaista.

Kokeellisella BBBB-hoidolla on ollut hyvä pitkäaikaisteho ilman myöhäistä keskushermostotoksisuutta jo siinä vaiheessa, kun hoidon yhteydessä annettavat lääkkeet eivät olleet optimaalisia (Angelov ym. 2009). Nykyisin käytettävät lääkeyhdistelmät on todettu lymfooman hoidossa erittäin hyväksi, ja näillä kombinaatioilla saadut alustavat hoitotulokset ovat vaikuttavia. BBBB-hoito on myös ainoa hoitomuoto, jolla uusiutuneessa aivolymfoomassa saadaan merkittäviä vasteita ja mahdollisuus pysyvään paranemiseen. Tältä pohjalta olemme OYS:ssa linjanneet, että BBBB-hoitoa annetaan potilaille, joiden aivolymfooma on uusiutunut Bonnin hoidon jälkeen tai jotka eivät ole sietäneet sitä.

BBBB-hoidot ovat olleet pääosin melko hyvin siedettyjä. Hoito on osoittautunut tehokkaaksi, kun otetaan huomioon potilasryhmän

erittäin huono ennuste. Pienilymfosyyttistä lymfoomaa sairastavaa potilasta lukuun ottamatta kaikki muut hoidetut ovat kuuluneet ryhmään, jonka odotettavissa oleva elinaika muilla hoidoilla olisi alle vuoden. Tämä on herättänyt kysymyksen siitä, kuuluisiko näiden potilaiden BBBB-hoito jo ensilinjaan.

BBBB-hoidon toteutus vaatii Bonnin hoitoon verrattuna enemmän resursseja, koska siihen tarvitaan kokenut toimenpideradiologi tiimeineen, taitava anestesiatiimi ja anestesia-valvonta. Toisaalta hoitoon liittyy vähemmän vaikeita infektioita ja komplikaatioita, mikä puolestaan pienentää hoidon kokonaiskustannuksia (Pels ym. 2003, Angelov ym. 2009). Laatupainotetun elinvuoden hinta jää kuitenkin hyväksyttäväksi, kun monet potilaat ovat keski-ikäisiä ja kysymyksessä on parantumiseen tähtäävä hoito.

Lopuksi

Tärkeimpinä kriteereinä näiden kahden hoitomuodon väliltä valittaessa tulisikin olla teho ja turvallisuus. Ongelmana on se, että hoitoja ei ole koskaan suoraan verrattu toisiinsa. BBBB-hoito on yhdysvaltalaisen neurokirurgien kehittämä ja käyttämä hoitomuoto, kun taas Bonnin hoito on eurooppalainen ja ensisijaisesti hematologien ja onkologien suosima hoito. Kummastakin on olemassa ainoastaan vaiheen kaksi tutkimuksia, jotka eroavat huomattavasti lähtöasetelmiltaan. Asian lopullinen ratkaiseminen vaatisi satunnaistetun kolmannen vaiheen tutkimuksen, jota ei taudin harvinaisuuden vuoksi tulla todennäköisesti koskaan tekemään.

Olemme OYS:ssa analysoineet omia kokeuksiamme Bonnin hoidosta ja todenneet, että sillä saavutettu kahden vuoden elossaolo-osuus jää yli 20 % huonommaksi kuin mihin Yhdysvalloissa on päästy rituksimabipitoisilla BBBB-hoidoilla. Samaisessa analyysissä olemme myös todenneet, että ennuste on erittäin huono, jos täydellistä hoitovastetta ei saavuteta kolmen kuurin jälkeen. Tämän vuoksi harmitsemme BBBB-hoidon muuttamista ensilinjan hoidoksi niille potilaille, jotka saavat hoitovasteen hitaasti. ■

KIRJALLISUUTTA

- Angelov L, Doolittle ND, Kraemet DF, ym. Blood-brain barrier disruption and intra-arterial methotrexate-based therapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma: a multi-institutional experience. *J Clin Oncol* 2009;27:3503–9.
- Doolittle N, Kraemer D, Lacy C, Tyson M, Neuwelt E. Enhanced delivery of Rituximab in combination with methotrexate-based blood-brain barrier disruption for patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Blood* 2010;116 abst 2792.
- Dropcho EJ. Neurotoxicity of radiation therapy. *Neurol Clin* 2010;28:217–34.
- Ferreri AJ, Crocchiolo R, Assanelli A, ym. High-dose chemotherapy supported by autologous stem cell transplantation in patients with primary central nervous system lymphoma: facts and opinions. *Leuk Lymphoma* 2008;49:2042–7.
- Ferreri AJM, Reni M, Foppoli M, ym. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomized phase 2 trial. *Lancet* 2009;374:1512–20.
- Haldorsen IS, Krossnes BK, Aarseth JH, ym. Increasing incidence and continued dismal outcome of primary central nervous system lymphoma in Norway 1989–2003 – time trends in a 15-year national survey. *Cancer* 2007;110:1803–14.
- Jahnke K, Thiel E, Martus P, ym. German Primary Central Nervous System Lymphoma Study Group. Relapse of primary central nervous system lymphoma: clinical features, outcome and prognostic factors. *J Neur Oncol* 2006;80:159–65.
- Juergens A, Pels H, Rogowski S, ym. Long-term survival with favourable cognitive outcome after chemotherapy in primary central nervous system lymphoma. *Ann Neurol* 2010;67:182–9.
- McAllister LD, Doolittle ND, Guastadisegni PE, ym. Cognitive outcomes and long-term follow-up results after enhanced chemotherapy delivery for primary central nervous system lymphoma. *Neurosurgery* 2000;46:51–60.
- Omuro AM, Ben-Porat LS, Panageas KS, ym. Delayed neurotoxicity in primary central nervous system lymphoma. *Arch Neurol* 2005;62:1595–600.
- Pels H, Juergens A, Glasmacher A, ym. Early relapses in primary CNS lymphoma after response to polychemotherapy without intraventricular treatment: results of a phase II study. *J Neur Oncol* 2009;91:299–305.
- Pels H, Schmidt-Wolf IGH, Glasmacher A, ym. 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;21:4489–95.

OUTI KUITTINEN, dosentti, osastonylilääkäri
OYS, syöpätautien ja sädehoidon klinikka

TAINA TURPEENNIEMI-HUJANEN, professori, tulosaluejohtaja
OYS ja Oulun yliopisto

JENNI PELTONEN, LT, erikoislääkäri
OYS, syöpätautien ja sädehoidon klinikka

TOPI SINILUOTO, dosentti, osastonylilääkäri

JUHA-MATTI ISOKANGAS, LT, erikoislääkäri
OYS, radiologian klinikka

SEPPO ALAHUHTA, professori, ylilääkäri
OYS, anestesiaklinikka
ja Oulun yliopisto

EILA SONKAJÄRVI, erikoislääkäri, neuroanestesiologian erityispätevyys
OYS, anestesiaklinikka

SIDONNAISUUDET

Outi Kuittinen: Mundifarma bendamustine advisory boardin jäsen, Takedan Adcetris advisory boardin jäsen
Taina Turpeenniemi-Hujanen: asiantuntijapalkkiot (Amgen, Lilly, GSK, Pfizer), koulutus/kongressimatkat (Roche, Lilly, Aventis, Amgen)
Jenni Peltonen: Ei sidonnaisuuksia
Topi Siniluoto: Ei sidonnaisuuksia
Matti Isokangas: Ei sidonnaisuuksia
Seppo Alahuhta: MSD:n anestesian asiantuntijaneuvoston jäsen, luentopalkkiot (MSD, Leiras)
Eila Sonkajärvi: Ei sidonnaisuuksia

Summary**Chemotherapy in conjunction with blood brain barrier disruption in the treatment of primary central nervous system lymphoma**

Primary central nervous system lymphoma (PCNSL) is sensitive to both chemotherapy and radiation, but the blood-brain barrier limits the usefulness of the most effective chemotherapeutic agents. On the other hand radiation therapy carries along serious long term adverse events. In BBBD-therapy the blood-brain barrier is opened with intra-arterial mannitol infusion thus permitting both the chemotherapeutics and antibodies to enter through blood-brain barrier. So far 17 patients have started the therapy in our clinics. Ten patients have reached a complete response and 8 of these responses are ongoing with follow-up times of 6–62 months.