

Diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman ennustetekijät ja hoito

Diffuusi suurisoluisen B-solulymfooma on yleisin lymfooma länsimaissa. Sitä hoidetaan monisolun-salpaajan ja CD20-vasta-aineen yhdistelmällä, jolla noin 70 % potilaista paranee pysyvästi. Ennustetta huonontavia kliinisiä riskitekijöitä ovat laaja levinneisyys, huono yleistila, korkea ikä, levinneisyys imusolmukealueiden ulkopuolella ja seerumin suuri laktaattidehydrogenaasipitoisuus. Biologisia ennustetekijöitä tutkitaan paljon, mutta toistaiseksi niillä ei ole vakiintunutta asemaa ennusteen arvioimisessa ja hoitopäätösten teossa. Haasteita ovat huonoennusteisten potilaiden tunnistaminen ja lääkehoitojen nykyistä parempi kohdentaminen.

Lymfoomat jaetaan perinteisesti Hodgkinin ja non-Hodgkin-lymfoomiin (NHL). NHL:t muodostavat ryhmän, johon kuuluu toisistaan biologisesti ja kliinisesti huomattavastikin eroavia tauteja. Ne jaetaan B- ja T-soluista lähtöisin oleviin tauteihin. Suomessa todetaan vuosittain noin 1 200 uutta NHL-tapausta ja ikävakioitu ilmaantuvuus on kasvamassa (www.cancer.fi/syöpärekisteri). Diffuusi suurisoluisen B-solulymfooma on NHL:istä yleisin. Vuonna 2012 siihen sairastui 518 suomalaista.

Lymfoomien hoito on muuttunut huomattavasti viimeisen 15 vuoden aikana uusien vasta-ainehoidojen tultua perinteisten solun-salpaajahoidojen rinnalle. Monoklonaalinen CD20-vasta-aine rituksimabi sai Euroopassa vuonna 1998 käyttöaiheekseen uusiutuneen follikulaarisen lymfooman. Neljä vuotta myöhemmin sen käyttöaihe laajeni diffuusiin suurisoluisen B-solulymfoomaan. Rituksimabi on parantanut B-solulymfoomien ennustetta merkittävästi. Nykyään puhutaankin ”rituksimabialkakaudesta” ja ajasta ennen sitä. Noin

30 %:lla diffuusi suurisoluisen B-solulymfooma ei nykyhoidolla parane. Tulevaisuuden haasteita ovat näiden potilaiden tunnistaminen entistä paremmin jo diagnoosivaiheessa, immunokemoterapian optimaalinen annostelu ja uusien biologisten lääkkeiden kohdentaminen niistä hyötyville.

Kliininen kuva ja diagnoosi

Diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman oirekirjo vaihtelee. Tavallisin syy tutkimuksiin hakeutumiselle on lyhyessä ajassa ilmaantunut kivuton patti kaulalla, kainalossa tai nivustaipeessa. Noin puolella potilaista tauti on diagnoosihetkellä laajalle levinnyt, jolloin myös yleisoireet ovat mahdollisia.

Diagnostiikalla on ensiarvoisen suuri merkitys potilaan ennusteen arvioinnissa ja hoidon suunnittelussa. Patologis-anatominen diagnoosi perustuu kasvainkudoksen histologiseen ja immunohistokemialliseen tai virtaus-sytometriseen profiiliin. Keskeistä on määrittää CD20 B -soluantigeenin ilmentyminen lymfoomasolun pinnalla. Diagnostisen näytteen tulee olla runsas tuorenäyte ja ensisijaisesti kokonainen imusolmuke ja ainakin useita paksuneulabiopsioita.

Diffuusi suurisoluisen B-solulymfooma voidaan jakaa useisiin alaryhmiin kliinisin, morfologisin tai biologisin perustein. Jaotellussa käytetään WHO:n luokitusta vuodelta 2008 (**TAULUKKO 1**) (1). Kyseessä on useimmiten primaarinen tauti, mutta se voi myös kehittyä hidaskasvuisesta lymfoomasta.

Hoito

Immunokemoterapia. CHOP-yhdistelmäkemoterapia (syklofosfamidi, doksorubisiini, vinkristiini, prednisoloni) on ollut hoidon **2181**

TAULUKKO 1. Diffuusi suurisoluihin B-solulymfooma WHO:n 2008 luokituksen mukaan (1).

A. Tarkemmin määrittelemätön diffuusi suurisoluihin B-solulymfooma (20–30 %)
Morfologian mukaan määritely
Sentroblastinen
Immunoblastinen
Anaplastinen
Muut
Biologisten alaryhmien mukaan
Itukeskussolun kaltainen
Aktivoituneen B-solun kaltainen
Muut
Molekulaaristen tai geneettisten ominaisuuksien mukaan
BCL6
BCL2
MYC
B. Sijainnin mukainen
Primaarinen mediastinaalinen suurisoluihin B-solulymfooma
Suonensisäinen suurisoluihin B-solulymfooma
Primaarinen effuusiolympooma
Primaarinen keskushermoston lymfooma
Jalkatyyppinen primaarinen ihon suurisoluihin B-solulymfooma
C. Histologian, fenotyypin tai genotyypin mukainen
B-solulymfooma, jossa on runsaasti T-soluja ("T-solurikas B-solulymfooma") ja
ALK + suurisoluihin B-solulymfooma
Primaarinen CD5-positiivinen suurisoluihin B-solulymfooma
D. EBV- tai KSHV/HHV8-virusiin liittyvä diffuusi suurisoluihin B-solulymfooma
E. Luokittelemattomat

ALK = aplastinen lymfomakinaasi

kulmakivi jo vuosikymmeniä. Kemoterapian tehostaminen muilla solunsalpaajilla ei ole tuonut parannusta tehoon mutta on lisännyt toksisuutta (2). Rituksimabin liittäminen CHOP-kemoterapiaan (R-CHOP) parantaa potilaiden tauditonta ja kokonaiselinaikaa (3, 4, 5, 6). Hoidon anto kolmen viikon sijaan kahden viikon välein ei sen sijaan ole tuonut lisätehoa (7, 8). Myös HYKS:n syöpäkeskuksessa vuosilta 2002–2010 takautuvasti kerätyt

hoitotulokset ovat linjassa satunnaistettujen tutkimusten kanssa (KUVA 1).

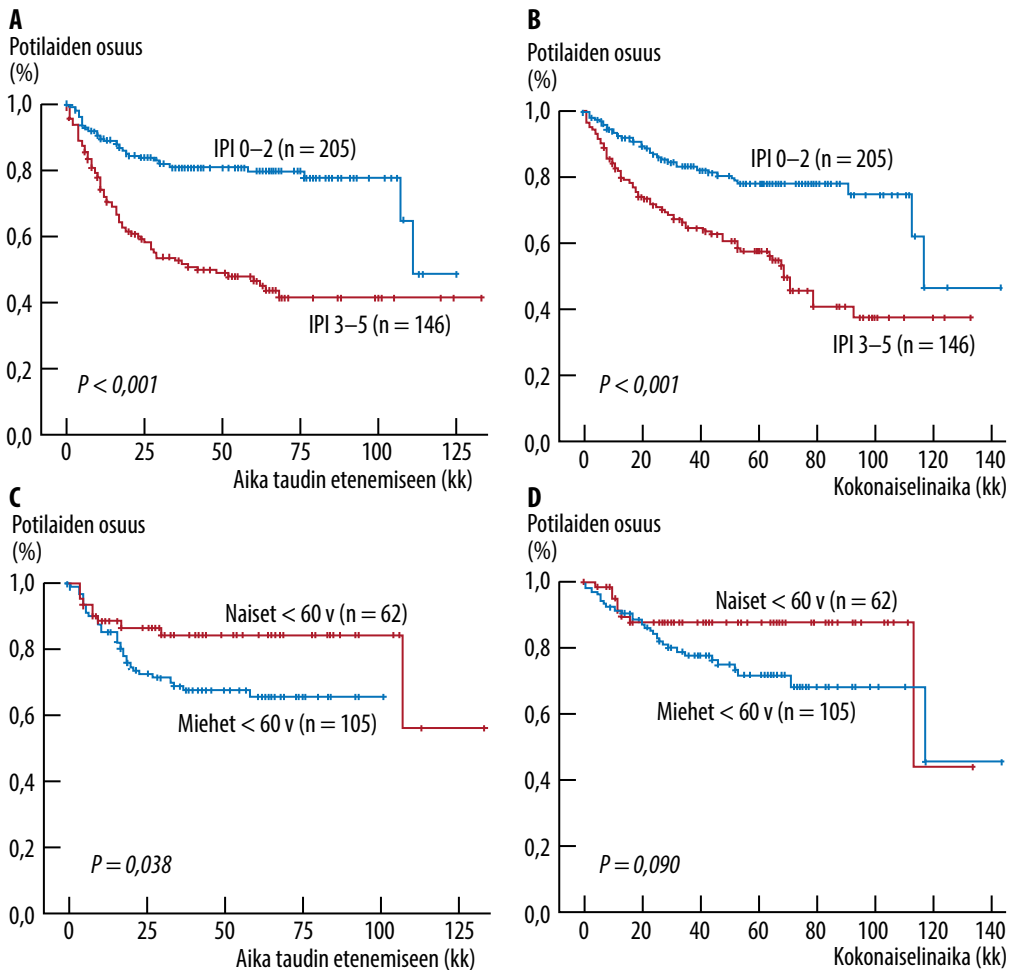
Nykyään immunokemoterapia eli R-CHOP-hoito on käypää hoitoa. Hoito valitaan yksilöllisesti potilaan ikä ja muut riskitekijät huomioiden. Nuorille suuren uusimisriskin potilaille hoitoa voidaan tehostaa liittämällä hoitoon etoposidi ja antamalla hoitoa kahden viikon välein (9). Intensiivihoidon ja radioimmunoterapian asema on epäselvä. Yli 80-vuotiaiden potilaiden on todettu hyötyvän R-mini-CHOP-hoidosta, jossa solunsalpaaja-annokset ovat pienemmät (10). Hoidon valinnan olisi hyvä tapahtua moniammatillisessa tuumorikokouksessa. Myös käynnissä olevat kliiniset hoitotutkimukset tulisi ottaa huomioon.

Keskushermostolympooman estohoito. Diffuusi suurisoluihin B-solulymfooma etenee keskushermostoon keskimäärin 5 %:lla potilaista. Keskushermostorelaksi on yleisempää potilailla, joilla on diagnoosivaiheessa laajalle levinnyt tauti ja suuri systeemitaudin uusimisriski tai lymfoomaa paikallisena imusolmukealueiden ulkopuolella, etenkin kiveksissä, paranasaaliontelossa, orbitoissa tai epiduraalisesti. Suurin osa uusiutumista todetaan varhain, joko jo hoidon aikana tai pian sen jälkeen. Ennuste on tällöin erittäin huono (11).

Keskushermostolympooman estohoidon hyödystä tai optimaalisesta annostelusta ei ole vertailevaa tutkimuksellista näyttöä. Keskushermostorelaksin riskin on kuitenkin osoitettu pienenevän, kun systeemihoidon sisältää keskushermostoon penetroituvia solunsalpaajia kuten korkean annoksen metotreksaattia. Varhaisen ja tehostetun estohoidon tehoa ja turvallisuutta selvitetään parhaillaan pohjoismaisen lymfomaryhmän vaiheen II tutkimuksessa.

Uusiutuneen taudin hoito. Diffuusi suurisoluihin B-solulymfooma on noin 10–15 %:lla potilaista ensilinjan hoidolle resistentti ja uusii R-CHOP-hoidon jälkeen 20–40 %:lla. Sairaus uusii yleensä kolmen vuoden kuluessa ensilinjan hoitojen päättymisestä.

Uusiutuneen taudin hoitoon käytetään yleensä eri solunsalpaajahoitoa kuin ensilinjan vaiheessa. Jos potilas saa hoidolle vasteen ja yleiskunto on hyvä (ei elinvaurioita, ikä alle



KUVA 1. HYKS:n syöpäkeskuksessa R-CHOP-hoitoa ensivaiheessa saaneiden diffuusia suurisoluisia B-solulymfoomaa sairastavien potilaiden (A) aika taudin etenemiseen ja (B) elinaika pienen ja suuren riskin mukaan (IPI 0–2 vs 3–5); (C) aika taudin etenemiseen ja (D) elinaika sukupuolen mukaan alle 60-vuotiailla. Keskimääräinen seuranta-aika oli 66 kuukautta ja vaihteluväli 3–143 kuukautta. Viiden vuoden kuluttua remissiossa ja elossa olevien osuudet olivat 66 % ja 68 %. IPI-pisteytys taulukossa 2.

70 vuotta) annetaan lisäksi suuriannoksinen hoito autologisen kantasolusiirteiden tuella (12). Allogeenista siirtoa voidaan harkita erityistilanteissa potilailla, joiden tauti uusiutuu autologisen kantasolusiirron jälkeen, tai jos kantasolukeruu ei onnistu (13). Lääkehoitoa voi tarpeen mukaan täydentää paikallisella sädehoidolla. Immunokemoterapian jälkeen uusiutuneen ja ensilinjan hoidolle resistentin taudin ennuste on huono, usein alle kuusi kuukautta. Kolmen vuoden kuluttua autologisesta siirrosta elossa on 40 % potilaista. Olisikin erittäin tärkeää tunnistaa jo diagnoosivaiheessa

sa potilaat, joille R-CHOP:n kaltainen ensilinjan hoito on riittämätön.

Kliiniset ennustetekijät

IPI on kliinisiin parametreihin perustuva taudin uusimista ja elinaikaa ennustava riskiluokitus. Potilaat jaetaan IPI-pisteiden perusteella neljään riskiryhmään, jossa ennuste poikkeaa hoidon jälkeen selvästi toisistaan (**TAULUKKO 2**). Luokitus perustuu alun perin nopeakasvuisia lymfomia sairastavien kemoterapialla hoidettujen potilaiden aineistoon (14). Ennustearvo **2183**

TAULUKKO 2. Aggressiivista lymfoomaa sairastavien potilaiden hoitotulos IPI-ryhmittäin (15).

IPI	Pisteet	Osuus (%)	Elossa kolmen vuoden kuluttua immuno-kemoterapiasta (%)
Pieni	0–1	35–52	91
Kohtalaisen pieni	2	21–27	81
Kohtalaisen suuri	3	17–22	65
Suuri	4–5	10–16	59

IPI-pisteitys: ikä > 60 v, levinneisyys III–IV, WHO:n suorituskykyluokka >1, S-LD > ylärajan, ekstranodaalisia pesäkkeitä > 1; kustakin 1 piste.

on validoitu rituksimabiakaudella useissa potilassarjoissa (15). HYKS:n syöpäkeskuksen hoitotulokset on esitetty **KUVASSA 1** kategorisoituina IPI-luokituksen mukaan. Tulokset ovat linjassa julkaistun tutkimustiedon kanssa.

Immunokemoterapialla hoidetuilla potilailla myös miessukupuoli huonontaa ennustetta (16, 17). Saksalaisten tutkimuksen mukaan sukupuolen ennusteellinen vaikutus on selkein iäkkäillä yli 60-vuotiailla potilailla ja seurausta siitä, että rituksimabi puhdistuu ja metaboloituu miehillä hitaammin kuin naisilla (17). Omassa aineistossamme miessukupuoli on taudin uusiutumisen riskitekijä erityisesti alle 60-vuotiailla (**KUVA 1**). Rituksimabin optimaalista annosta ja antotapaa selvitetään Saksan lymfoomaryhmän kliinisissä tutkimuksissa.

Myös kasvaimen suuri koko (yli 10 cm) on ennustetta huonontava tekijä (18). Kookkaan kasvaimen alueelle annettu sädehoito kuitenkin parantaa hoitotuloksia ja hävittää kasvaimen koon ennusteellisen merkityksen (19).

PET-TT:llä todennettu hoitojen jälkeinen metabolinen vaste toimii ennustetekijänä. Immunokemoterapian jälkeinen metabolinen aktiivisuus ennustaa taudin nopeaa uusiutumista (20). PET-positiivisuus kahden hoidon jälkeen ennustaa myös suurta uusiutumiseriskiä, mutta PET-positiivisten ryhmässä väärin positiivisten löydösten mahdollisuus on huomattava ja vaatii histologisen varmistuksen (20, 21, 22). Toistaiseksi ei kuitenkaan ole vertailevaa tutkimusnäyttöä siitä, että hoidon muuttamisella tässä vaiheessa olisi ennusteellista vaikutusta.

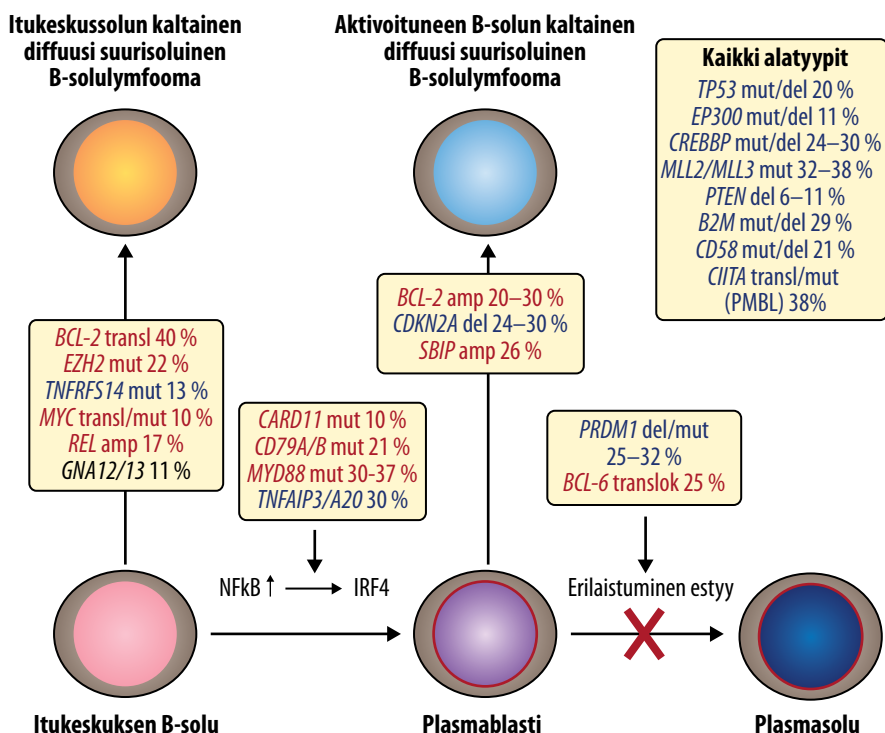
Biologiset ennustetekijät

Diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman ennusteeseen vaikuttavat lymfoomasolujen alkuperä ja geenitason muutokset (mutaatiot, translokaatiot ja kopiolumuutokset) (23, 24, 25). Myös lymfoomasolujen välisellä signaalinnalla, kasvainsolujen mikroympäristöllä eli lymfoomasoluja ympäröivällä reaktiivisella solukolla ja potilaan ominaisuuksilla on ennusteellista merkitystä (26, 27, 28). Tauti on genomiltaan huomattavasti monimuotoisempi kuin muut B-soluiset syövät. Yleisimmät geenivirheet, niiden yleisyydet ja jakaantuminen biologisiin alaryhmiin on esitetty **KUVASSA 2**.

Lymfoomasolun alkuperä

Diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma voidaan jakaa geeni-ilmentymäprofiilin (GEP) perusteella itukeskussolun ja aktivoituneen B-solun kaltaisiin biologisiin alaryhmiin, jotka heijastavat sitä, missä lymfosyytin erilaistumisen vaiheessa pahanlaatuinen solu on syntynyt (24). Kolmantena biologisena alaryhmänä on tunnistettu primaarinen mediastinaalinen B-solulymfooma (PMBL), jolla on GEP:n perusteella klassisen Hodgkinin lymfooman piirteitä (24).

Biologiset alaryhmät eroavat toisistaan myös siinä, mitkä signaalireitit ovat aktivoituneita (**KUVA 2**). Itukeskussolutyyppiset kasvaimet ilmentävät geenejä, jotka liittyvät itakeskusreaktioon. Noin 40 %:lla itakeskusolutyyppisistä kasvaimista on translokaatio



KUVA 2. Yleisimmät geenivirheet diffuusissa suurisoluisessa B-solulymfoomassa sekä niiden yleisyydet ja jakaantuminen biologisiin alaryhmiin. Laatikossa punaisella aktivoivat mutaatiot, mustalle inaktivoivat.

t(14;18), 15–30 %:lla *REL*-monistuma ja 22 %:lla mutaatioita *EZH2*-histonimetyyli-transferaasigeenissä. Aktivoituneen B-solun kaltaisille lymfoomille puolestaan on ominaista plasmasyyttien erilaistumiseen liittyvien geenien ilmentyminen. Tunnusomaista on myös NF-kappa-B-signaalireitin jatkuva aktiivisuus (**KUVA 3**). Aktivoituneen B-solun kaltaisissa lymfoomissa esiintyy *CARD11*- ja *CD79A/B*-geenien mutaatioita ja B-solureseptori (BCR) on kroonisesti aktiivinen. BCR-signaalireitin aktivoitumiseen vaikuttavat tapauskohtaisesti myös alavirran kinaasien aktiivisuudet (24, 25). Rituksimabi on parantanut ennustetta kaikissa biologisissa alaryhmissä, mutta aktivoituneen B-solun kaltaisilla lymfoomilla on edelleen huonompi ennuste kuin itkeskussoluperäisillä (26).

Koska geenien ilmentymiseen pohjautuva biologisten alaryhmien luokittelu ei ole toistaiseksi diagnostiikassa rutiinia, sitä jäljitellään erilaisilla immunohistokemiallisin värjäyksiin

perustuvilla algoritmeilla. Yleisimmin käytetään Hansin algoritmia, jossa tauti ryhmitellään CD10-, Bcl-6- ja Mum1-proteiinien ilmentymisen perusteella (29). Valitettavasti immunohistokemiallisten algoritmien tarkkuus ei yllä GEP-analyysin tasolle eikä ennusteellista eroa ryhmien välillä ole pystytty validoimaan. Biologisten alaryhmien mukaan kohdennettuja hoitomuotoja tutkitaan kuitenkin parhaillaan useissa kolmannen vaiheen tutkimuksissa.

Kasvaimen mikroympäristö

Lymfoomasolujen alkuperän lisäksi GEP-menetelmällä on tunnistettu erillisiä kasvaimen mikroympäristöön liittyviä biologisia alaryhmiä, joilla on myös ennusteellista merkitystä. Ennusteellisesti suotuisa strooma 1 -geeni-ilmentymä heijastaa solunulkoisen väliaikaisen rakennetta ja makrofagien infiltraatiota lymfoomakudokseen, kun taas huonomman

YDINASIAT

- » Diffuusi suurisoluisen B-solulymfooma on kliinisesti ja biologisesti monimuotoinen tautiryhmä.
- » Rituksimabin yhdistäminen solunsalpaajahoitoon on vähentänyt taudin uusiutumisvaaraa ja kuolleisuutta.
- » Ennusteeseen vaikuttavat kliinisten riskitekijöiden lisäksi lymfoomasolujen alkuperä, geenitason muutokset, mikroympäristö ja potilaan ominaisuudet.
- » Hoidollisia haasteita ovat huonoennusteisten potilaiden tunnistaminen ja biologisten lääkehoitojen kohdentaminen niistä hyötyville.

ennusteen strooma 2 -geeni-ilmentymä sisältää lymfoomia, joissa verisuonten uudismuodostus ja määrät ovat lisääntyneet (26). Näitä mikroympäristön ominaisuuksia on vaihtelevassa määrin sekä itukeskussolun että aktivoituneen B-solun kaltaisissa lymfoomissa.

TP53. P53-proteiinia koodaava TP53-geenin mutaatioita esiintyy noin 20 %:ssa diffuuseista suurisoluisista B-solulymfoomista ja vaihtelevasti sekä itukeskussolun että aktivoituneen B-solun kaltaisissa lymfoomissa. Suurin osa paikallistuu p53-proteiinin DNA:ta sitovaan osaan. Mutaatiot inaktivoivat p53-proteiinin ja ovat yhteydessä huonoon ennusteeseen (30, 31).

BCL2. Bcl-2 on apoptoosilta suojaava proteiini, joka on tärkeä normaalin B-solun kehityksessä ja erilaistumisessa. Bcl-2:n yli-ilmentymistä todetaan 40–60 %:ssa diffuuseista suurisoluisista B-solulymfoomista, ja se on yhteydessä huonoon ennusteeseen sekä kemoterapialla hoidetuilla että immunokemoterapiaa saaneilla (32, 33, 34). R-CHOP-hoidetuilla potilailla Bcl-2:n yli-ilmentyminen lymfoomakudoksessa on huonon ennusteen tekijä itukeskussolutyypisissä mutta ei aktivoituneen B-solun kaltaisissa lymfoomissa (32).

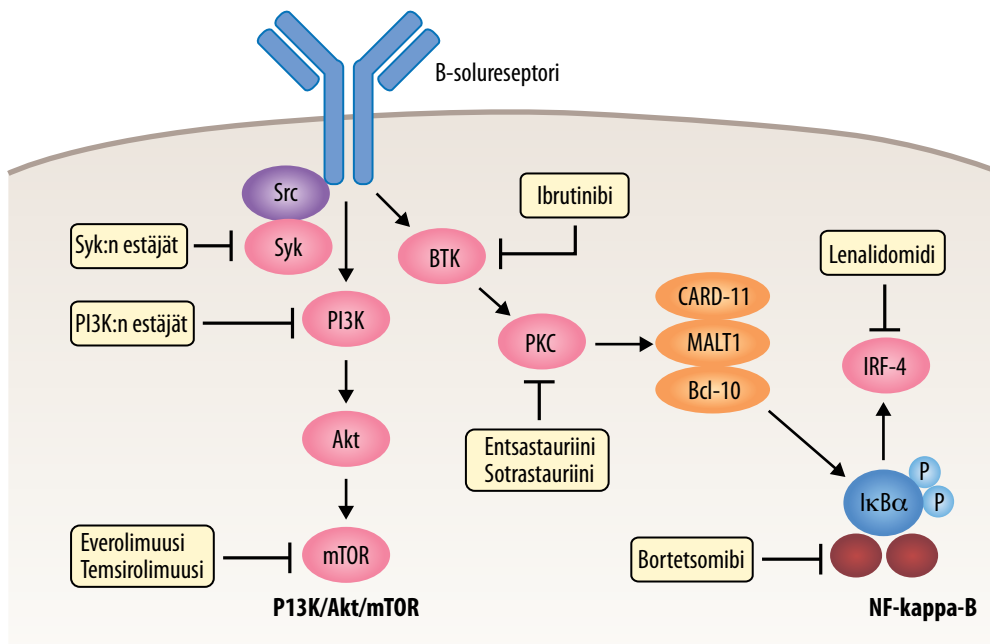
MYC. MYC-onkogeenin uudelleenjärjestymää, joka on Burkittin lymfooman tunnus-

merkki, esiintyy noin 10 %:ssa diffuuseista suurisoluisista B-solulymfoomista. Potilailla, joiden kasvaimessa on MYC-uudelleenjärjestymä, on merkittävästi huonompi ennuste kuin heillä, joilla sitä ei ole (35, 36). Esimerkiksi vain 30–35 %:lla R-CHOP-hoidon saaneista potilaista tauti ei uusiutunut 3–5 vuoden seurannassa. Nämä potilaat eivät myöskään hyödy kantasolusiirrosta taudin uusiutuessa (37).

MYC ja BCL2. Lymfoomat, joissa on sekä BCL2:n että MYC:n uudelleenjärjestymä (”double hit”) tai näiden proteiinien yli-ilmentyminen, ovat erityisen huonoennusteisia. Näitä lymfoomia on alle 5 % kaikista tapauksista, mutta potilaiden mediaaninen elossaoloaika on usein alle vuoden (35, 38, 39). ”Double hit” -lymfoomat esiintyvät pääosin itukeskussolun kaltaisissa lymfoomissa. Sen sijaan lymfoomia, joissa on samanaikainen MYC:n ja BCL2:n yli-ilmentyminen, todetaan merkittävästi yleisemmin aktivoituneen B-solun kaltaisissa lymfoomissa (40). Erityisesti tämän potilasryhmän kohdalla tulisi harkita tavanomaisen R-CHOP-hoidon tehostamista.

Tulevaisuuden näkymiä

Diffuusissa suurisoluisessa B-solulymfoomassa on tunnistettu useita biologisia alaryhmiä, jotka eroavat ennusteellisesti toisistaan. Toistaiseksi kliinikko tekee hoitopäätöksen kliinisten ennustetekijöiden perusteella. Muu hoito kuin R-CHOP-hoidon kaltainen yhdistelmähoito on vaikeasti perusteltavissa kliinisten tutkimuksen ulkopuolella. Lähitulevaisuudessa selviää, pystytäänkö uuden polven CD20-vasta-aineilla kuten ofatumumabilla ja obinututumabilla tai CD30-antigeenia tunnistavalla brentuksimabi-vedotiini-immunokonjugaatilla parantamaan yhdistelmähoitojen tehoa. Myös muiden biologisten tekijöiden merkitys hoidon suunnittelussa kasvaa. Sen myötä lisääntyvät myös molekyylipatologian ja genetiikan keinoin tehtyihin ennusteisiin kohdistuvat vaatimukset. Taudin patogeenisin ja ennusteellisen merkityksen lisäksi tunnistetut molekyyliyt ja signaalireitit ovat myös täsmälääkehoitojen kohteita. **KUVASSA 3** on esitetty muutamia.



KUVA 3. B-solureseptori- ja NF-kappa-B-välitteiset signaalireitit aktivoituneen B-solun kaltaisten lymfoomien patogeneesissa ja signaalireitteihin kohdentuvat, tutkimuksen kohteena olevat uudet biologiset lääkkeet.

NF-kappa-B-signaalireittiin kohdentuvat hoidot ovat houkuttelevia vaihtoehtoja aktivoituneen B-solun kaltaisissa lymfoomissa (25) (**KUVA 3**). Epäsuora tapa vaikuttaa tähän signaalireittiin on estää NF-kappa-B:tä inaktivoivan I-kappa-B-alfa-proteiinin hajoamista proteosomin estäjä bortetsomibilla (41). Tutkimukset uusiutunutta lymfoomaa sairastavilla potilailla ovat olleet lupaavia, ja bortetsomibin tehoa yhdistettynä R-CHOP-hoitoon selvitetään parhaillaan kolmannen vaiheen tutkimusasetelmassa. Myös NF-kappa-B:n suoria estäjiä on kehitteillä.

Useat B-solureseptorin signaalireittiin kohdennetut kinaasin estäjät kuten Syk-estäjät ja PKC:n estäjät ovat tutkimuksen kohteina (25). Bruton-kinaasin estäjä ibrutinibi on lupaava uusi lääke (25), jonka tehoa ja turvallisuutta tutkitaan aktivoituneen B-solun kaltaisessa lymfoomassa vaiheen kolme tutkimuksessa myös Suomessa. Myös mTOR:n estäjillä (everolimuusi, temsirolimuusi) ja histoniasetyylitransferaasin estäjillä on aktiivisuutta

diffuusissa suurisoluisessa B-solulymfoomassa (25). EZH2-histonimetyylitransferaasia sekä Akt:n ja Bcl-2:n-estäjiä tutkitaan uusiutunutta diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa sairastavilla.

Kasvaimen mikroympäristöä voidaan myös hyödyntää lääkehoidossa. Koska potilailla, joilla on kasvaimen verisuonituksen ja verisuonien uudismuodostuksen kanssa korreloiva geenijalanjälki, on huonompi ennuste, angiogeneesia estävät lääkehoidot ovat olleet kiinnostuksen kohteena myös diffuusissa suurisoluisessa B-solulymfoomassa. VEGF-vasta-aineen bevasitsumabin yhdistäminen R-CHOP-hoitoon on kuitenkin osoittautunut liian kardiotoksiseksi. Immunomodulaattori lenalidomidilla, joka estää NF-kappa-B-signaalireittiä, on myös antiangiogeneettisiä ominaisuuksia. Sillä on alkuvaiheen tutkimuksissa saatu lupaavia vasteita uusiutunutta lymfoomaa sairastavilla potilailla (25). Lenalidomidin tehoa ja turvallisuutta tutkitaan kolmannen vaiheen tutkimuksissa.

Lopuksi

Diffuusi suurisoluihin B-solulymfooma on kliinisesti ja biologisesti ryhmä tauteja, joista levinneisyydestä riippumatta on mahdollisuus parantua. Kuitenkin noin 30 %:lla potilaista sairaus uusii. Tällöin hoitovaihtoehdot ovat rajallisia. Viime vuosina on uusien sekvensoin-

ti- ja geenisirumenetelmin saatu merkittävää uutta tietoa taudin patogeneesista ja ennusteesta. Uudet biologiset hoidot ovat vilkkaan tutkimuksen kohteena. Biologisen tiedon lisääntyessä siirrymme rituksimabiakaudelta molekyyli lääketieteen aikakaudelle, jona hoidon suunnittelussa tullaan huomioidaan myös kasvaimen biologiset ominaisuudet. ■

SARI RIIHIJÄRVI, erikoislääkäri

HYKS Syöpäkeskus ja Helsingin yliopisto, genomibiologian tutkimusohjelma

SIRPA LEPPÄ, osastonylilääkäri, professori (vs.)

HYKS Syöpäkeskus ja Helsingin yliopisto, genomibiologian tutkimusohjelma ja Suomen Terveystalo Oy

SIDONNAISUUDET

Sari Riihijärvi: Koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Amgen, Astra Zeneca, Mundipharma, Otsuka, Roche)

Sirpa Leppä: Asiantuntijapalkkio (Eli Lilly, Leiras Takeda, Merck, Mundipharma, Roche), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Eli Lilly, Leiras Takeda, Merck, Mundipharma, Roche)

Summary

Prognostic factors and treatment of diffuse large cell B-cell lymphoma

Diffuse large cell B-cell lymphoma (DLBCL) is the most common lymphoma in the western world. The most common symptom is lymphadenopathy. General symptoms may include a decrease in performance status, loss of weight, fever and night sweats. DLBCL is treated with a combination of anthracyclin-based chemotherapy and the CD20 antibody rituximab. 70% of the patients can be cured with the combination therapy. To date, clinical risk factors remain as the cornerstone of treatment decisions and prognosis. Biological prognostic factors and targeted therapies are, however, under active research and it is likely that patients will in the near future be treated according to risk-adapted and biomarker-driven therapies.

KIRJALLISUUTTA

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, ym. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4. painos. Lyon: IARCH Press 2008.
2. Ghielmini M, Vitolo U, Kimby E, ym. ESMO Guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Ann Oncol* 2013;24:561–76.
3. Coiffier B, Lepage E, Briere J, ym. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J*

Med 2002;346:235–42.

4. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, ym. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood* 2010;116:2040–5.
5. Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trümper L, ym. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the Mab Thera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol*

2011;12:1013–22.

6. Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, ym. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the Mab Thera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2006;7:379–91.
7. Cunningham D, Hawkes EA, Jack A, ym. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles.

Lancet 2013;381:1817–26.

8. Delarue R, Tilly H, Mounier N, *ym*. Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNHO3-6B study): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:525–33.
9. 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.
10. Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, *ym*. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2011;12:460–8.
11. Ghose A, Kundu R, Latif T. Prophylactic CNS directed therapy in systemic diffuse large B cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014;91:292–303.
12. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, *ym*. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010;28:4184–90.
13. van Kampen RJ, Canals C, Schouten HC, *ym*. Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. *J Clin Oncol* 2011;29:1342–8.
14. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 1993;329:987–94.
15. Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, *ym*. Standard International Prognostic Index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010;28:2373–80.
16. Riihijärvi S, Taskinen M, Jerkeman M, Leppä S. Male gender is an adverse prognostic factor in B-cell lymphoma patients treated with immunochemotherapy. *Eur J Haematol* 2011;86:124–8.
17. Pfreundschuh M, Müller C, Zeynalova S, *ym*. Suboptimal dosing of rituximab in male and female patients with DLBCL. *Blood* 2014;123:640–6.
18. Pfreundschuh M, Ho AD, Cavallin-Stahl E, *ym*. Prognostic significance of maximum tumour (bulk) diameter in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: an exploratory analysis of the Mab Thera International Trial Group (MInT) study. *Lancet Oncol* 2008;9:435–44.
19. 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.
20. Pregno P, Chiappella A, Belló M, *ym*. Interim 18-FDG-PET/CT failed to predict the outcome in diffuse large B-cell lymphoma patients treated at the diagnosis with rituximab-CHOP. *Blood* 2012;119:2066–73.
21. Moskowitz CH, Schöder H, Teruya-Feldstein J, *ym*. Risk-adapted dose-dense immunochemotherapy determined by interim FDG-PET in Advanced-stage diffuse large B-Cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2010;28:1896–903.
22. Safar V, Dupuis J, Itti E, *ym*. Interim [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in diffuse large B-cell lymphoma treated with anthracycline-based chemotherapy plus rituximab. *J Clin Oncol* 2012;30:184–90.
23. Rui L, Schmitz R, Ceribelli M, Staudt LM. Malignant pirates of the immune system. *Nat Immunol* 2011;12:933–40.
24. Pasqualucci L, Dalla-Favera R. SnapShot: diffuse large B cell lymphoma. *Cancer Cell* 2014;25:132–132.e1.
25. Roschewski M, Staudt LM, Wilson WH. Diffuse large B-cell lymphoma-treatment approaches in the molecular era. *Nat Rev Clin Oncol* 2014;11:12–23.
26. Lenz G, Wright G, Dave SS, *ym*. Stromal gene signatures in large-B-cell lymphomas. *N Engl J Med* 2008;359:2313–23.
27. Lenz G, Wright GW, Emre NC, *ym*. Molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma arise by distinct genetic pathways. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:13520–5.
28. Riihijärvi S, Nurmi H, Holte H, *ym*. High serum vascular endothelial growth factor level is an adverse prognostic factor for high-risk diffuse large B-cell lymphoma patients treated with dose-dense chemoimmunotherapy. *Eur J Haematol* 2012;89:395–402.
29. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, *ym*. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 2004;103:275–82.
30. Xu-Monette ZY, Wu L, Visco C, *ym*. Mutational profile and prognostic significance of TP53 in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP: report from an International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program Study. *Blood* 2012;120:3986–96.
31. Young KH, Weisenburger DD, Dave BJ, *ym*. Mutations in the DNA-binding codons of TP53, which are associated with decreased expression of TRAILreceptor-2, predict for poor survival in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2007;110:4396–405.
32. Iqbal J, Meyer PN, Smith LM, *ym*. BCL2 predicts survival in germinal center B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma treated with CHOP-like therapy and rituximab. *Clin Cancer Res* 2011;17:7785–95.
33. Iqbal J, Neppalli VT, Wright G, *ym*. BCL2 expression is a prognostic marker for the activated B-cell-like type of diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2006;24:961–8.
34. Visco C, Tzankov A, Xu-Monette ZY, *ym*. Patients with diffuse large B-cell lymphoma of germinal center origin with BCL2 translocations have poor outcome, irrespective of MYC status: a report from an International DLBCL rituximab-CHOP Consortium Program Study. *Haematologica* 2013;98:255–63.
35. Barrans S, Crouch S, Smith A, *ym*. Rearrangement of MYC is associated with poor prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the era of rituximab. *J Clin Oncol* 2010;28:3360–5.
36. Klapper W, Stoeklein H, Zeynalova S, *ym*. Structural aberrations affecting the MYC locus indicate a poor prognosis independent of clinical risk factors in diffuse large B-cell lymphomas treated within randomized trials of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Leukemia* 2008;22:2226–9.
37. Cuccini W, Briere J, Mounier N, *ym*. MYC+ diffuse large B-cell lymphoma is not salvaged by classical R-ICE or R-DHAP followed by BEAM plus autologous stem cell transplantation. *Blood* 2012;119:4619–24.
38. Green TM, Nielsen O, de Stricker K, Xu-Monette ZY, Young KH, Moller MB. High levels of nuclear MYC protein predict the presence of MYC rearrangement in diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 2012;36:612–9.
39. Johnson NA, Slack GW, Savage KJ, *ym*. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol* 2012;30:3452–9.
40. Hu S, Xu-Monette ZY, Tzankov A, *ym*. MYC/BCL2 protein coexpression contributes to the inferior survival of activated B-cell subtype of diffuse large B-cell lymphoma and demonstrates high-risk gene expression signatures: a report from The International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program. *Blood* 2013;121:4021–31.
41. Dunleavy K, Pittaluga S, Czuczman MS, *ym*. Differential efficacy of bortezomib plus chemotherapy within molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2009;113:6069–76.