

Outi Kuittinen ja Hanne Kuitunen

Primaarisen aivolympfooman hoito

Aivolympfooma on harvinainen, mutta ikääntyvässä väestössä yleistynyt aivojen syöpä. Hoitotulokset ovat olleet pitkään hyvin huonoja. Tällä vuosituhanella taudin hoito on edistynyt merkittävästi, ja nykyisin voidaan odottaa osan potilaista paranevan taudistaan pysyvästi. Nuorten hyväkuntoisten potilaiden käypä hoito on suuriannoksisen metotreksaatin sisältävä yhdistelmäsolunsalpaajahoito, jota täydennetään kantasolusiirrolla tuetulla suuriannoksisella solunsalpaajahoidolla. lääkäämpien ja huonokuntoisten potilaiden hoito on edelleen hyvin vaativaa. Hoitovaihtoehtoksi voidaan harkita esimerkiksi pohjoismaisen lymfoomaryhmän tutkimuksen mukaan toteutettua metotreksaattimotsolomidihoidoa. Solunsalpaajahoito on toksista ja aiheuttaa runsaasti haittoja. Siihen liittyy myös merkittävää hoitokuolleisuutta. Kun potilaiden tarvitsemat hoitojen aikaiset tukihoidot ja kuntoutus varsinaisen onkologisen hoidon jälkeen otetaan huomioon, pidämme tärkeänä hoidon keskittämistä keskuksiin, joissa on aivolympfooman hoitoon perehtynyt moniammatillinen tiimi.

Aivolympfooma on edelleen harvainen, mutta tasaisesti noin 3 %:n vuosivauhdilla lisääntyvä syöpä. Eniten ilmaantuvuus lisääntyy ikääntyvässä väestössä (1). Viime vuosina Oysin erityisvastuualueella vuosittainen ilmaantuvuus on ollut 0,44–0,87/100 000. Jos koko maan ilmaantuvuus olisi sama, se tarkoittaisi Suomessa 24–47 uutta tapausta vuosittain. Tämä olisi noin 2–3 % kaikista non-Hodgkin-lymfoomista.

Aivolympfooma leviää aivoihin, aivokalvoin, selkäyttimeen ja silmän sisäisiin rakenteisiin (2,3). Tauti voi kuvannettuna vaikuttaa yksittäiseltä massalta, mutta ruumiinavauksessa voidaan todeta kasvaimen levinneen pitkien aivoja diffuusisti ja kasvaneen verisuonien ympärille mansettimaisesti (4,5). Noin viidesosalla potilaista tautia todetaan samanaikaisesti silmissä. Jos tauti ilmenee vain silmissä, tiedetään, että noin 80 %:lle näistä potilaista kehitteyy myöhemmin tautia aivoihinkin, joskus jopa vuosien viiveellä (6). Aivolympfooma on muiden nopeakasvuisten lymfoomien tapaan solunsalpaajaherkkä kasvain. Ongelmallisen hoidosta tekee kasvaimen sijainti veri-aivoesteen takana, mikä estää useiden tehokkaiden solunsalpaajien pääsyn kasvaimeen (7–10). Hoidon

kannalta merkittävä on myös taudin diffuusi kasvutapa, jonka vuoksi sitä ei pystytä paikallishoidoilla parantamaan. Makroskooppisen kasvaimen alueella veri-aivoeste vuotaa, mikä mahdollistaa myös veri-aivoestettä läpäisemättömien tai huonosti läpäisevien solunsalpaajien pääsyn aivoihin. Tämän vuoksi aivolympfoomia hoidettaessa on helppo saada vaste useisiin solunsalpaajiin erityisesti hoitosarjan alussa, kun veri-aivoeste vuotaa. Mikäli lääke ei läpäise veri-aivoestettä, se ei tehoa ehjän veri-aivoesteen suojassa olevaan tautiin, mikä ilmenee taudin nopeana uusiutumisenä hoidon jälkeen.

Diagnostiikka ja levinneisyystutkimukset

Diffuusin kasvutapansa vuoksi aivolympfooma oireilee muista aivokasvaimista poiketen usein vaikeammin paikannettavin kognitiivis-psykiatrisin oirein, mikä voi hidastaa diagnoosiin pääsemistä. Tyypillisiä oireita ovat väsymys, aloittekyvyttömyys, muistin heikkeneminen ja persoonallisuuden muutokset (11). Epileptistä kohtausoireilua todetaan noin 10 %:lla potilaista (12). Tautiepäilyn herättyä potilaalle tulee tehdä pään magneettikuvaus (MK). Kuvanta-

mislyödöksen ohella diagnoosi edellyttää myös kudosis- tai solunäytevarmennuksen. Joskus diagnoosiin päästään silmän lasiaisneste- tai aivo-selkäydinnesteenäytteiden avulla. Suurimalta osalta potilaista joudutaan kuitenkin ottamaan kasvaimesta stereotaktinen kudosisnäyte (13). Koska kyseessä on ihmisen nopeimmin kasvava aivokasvain, tulisi kudosisnäytteen yhteydessä ottaa myös jääleike diagnoosin nopeuttamiseksi (**KUVA**).

Jos lymfoomadiagnoosi vahvistuu jääleikeestä, tulisi potilas siirtää suoraan neurokirurgiselta osastolta syöpätautien tai hematologian osastolle levinneisyystutkimuksiin ja aloittaa hoito. Nopealla toiminnalla vähennetään potilaan riskiä menehtyä tautiinsa ennen onkologisten hoitojen aloitusta. Kun taudin räjähdysmäinen kasvuvauhti otetaan huomioon, viiveet hoidon aloituksessa lisäävät myös pysyvien neurologisten toiminnanvajausten riskiä.

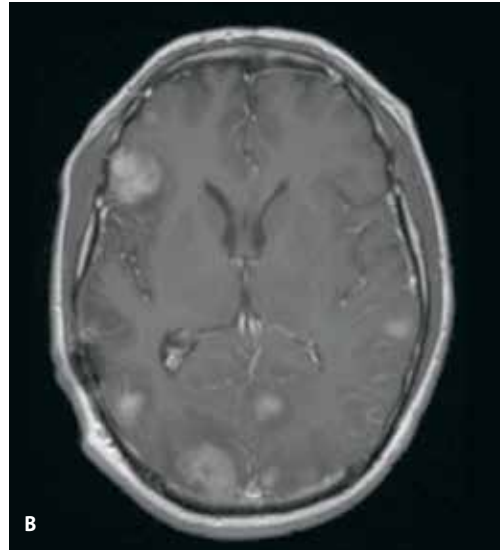
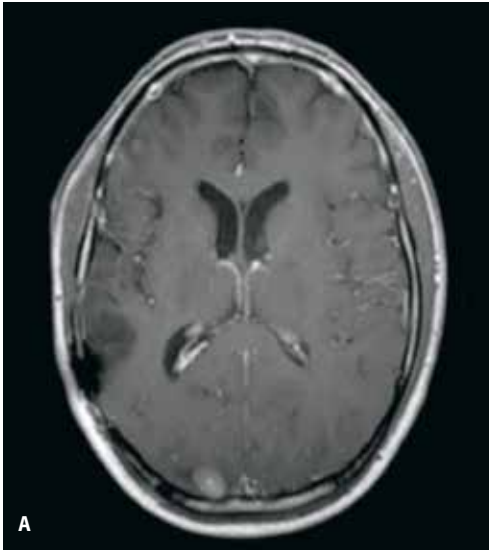
Aivolymfooman levinneisyystutkimuksiin kuuluvat tuore pään magneettikuva, koko vartalon tietokonetomografia (TT) ja iäkkäämpien miespotilaiden kivesten kaikukuvaus kiveslymfooman poissulkemiseksi (14). Levinneisyystutkimuksilla suljetaan pois taudin samanaikainen systeeminen leviäminen. Positroniemissiotomografia-TT (PET-TT) lisää diagnostiikan herkkyyttä mutta ei toistaiseksi kuulu primaaridiagnostiikkaan (15). Lisäksi tarvitaan silmälääkärin tekemä oftalmologinen tutkimus ja aivo-selkäydinnesteen solujen, glukosi- ja proteiinipitoisuuksien määrittäminen sekä sytologinen tutkimus ja sytometria (16). Mielipiteet luuydinnäytteiden tarpeellisuudesta primaaridiagnostiikassa ovat ristiriitaisia. Iäkkäiden, huonokuntoisten potilaiden osalta tulee luonnollisesti käyttää kliinistä harkintaa näitä tutkimuksia määrättäessä. Immunosuppressioon liittyvän tautialttiuden vuoksi HIV- sekä B- ja C-hepatiittiserologia määritetään primaarivaiheessa (14).

Hyväkuntoisten potilaiden aivolymfooman onkologinen hoito

Nykyisin aivolymfooman hoidon voidaan katsoa olevan kuratiivistavoitteista. Hoito on vaativaa sekä lääketieteellisesti että taloudellisesti.

Onkologinen hoito pitäisi käynnistää edellä esitettyjen seikkojen vuoksi puolipäivystyksellisesti. Kun kasvain sijaitsee keskushermostossa, se aiheuttaa aina ympärilleen hermosolutaktoa. Aivolymfoomapotilaan neurologinen toipumispotentiaali on keskimäärin parempi kuin muita aivokasvaimia sairastavien, mutta osalle potilaista jää eriasteisia neurologisia puutosoireita. Tämän vuoksi ennen aktiivihoidon aloittamista joudutaan tekemään joskus tiedollisesti ja eettisesti vaikeakin arvio siitä, millainen potilaan elämänlaatu olisi onnistuneen hoidon jälkeen ja mitkä ovat hänen edellytyksensä kestää intensiivistä hoitoa. Oleellista tässä on selvittää potilaalta tai omaisilta, mikä potilaan terveydentila oli ennen sairastumista. Rajatapauksissa voidaan antaa yksi hoito ja arvioida potilaan toipumisedellytyksiä sen jälkeen uudelleen. Nuorempien potilaiden käypä hoito on nykyisin induktiohoito suuren metotreksaattianoksen sisältävällä yhdistelmäsolunsalpaajahoidolla (MATRix), jota sitten täydennetään suuriannoksisella hoidolla autologisen kantasolusiirteen turvin (17). Suuriannoksisen metotreksaatin antamisessa tulee huomioida lääkkeen hankalat yhteisvaikutukset sekä sen vaatimat turvatoimenpiteet, kuten nesteytys ja virtsan alkalisointi.

Oulussa on kymmenen vuoden ajan ollut käytössä kokeellinen veri-aivoesteen aukaisemiseen perustuva BBBB-hoito (blood brain barrier disruption), josta on käynnissä vaiheen II tutkimus. Tutkimuksessa pyritään ensimmäisen MATRix-hoidon jälkeen etenemään BBBB-hoitoon (rituksimabi, metotreksaatti, karboplatiini, syklofosfamidi, etoposidi), jota täydennetään suuriannoksisella vakautushoidolla autologisen kantasolusiirteen turvin (18). Suuriannoksisesta hoidosta on julkaistu useita takautuvia ja vaiheen II tutkimuksia, joiden tulokset ovat olleet lupaavia. Käynnissä on myös kaksi etenevää satunnaistettua tutkimusta, IELSG-32 (NCT01011902) ja PRECIS (#NCT00863460), joiden alustavat tulokset esiteltiin American Society of Hematologyn (ASH) vuoden 2016 kokouksessa. Kummassakin tutkimuksessa vertailuhaara sai täydentävän koko aivojen sädehoidon. IELSG-32-tutkimuksessa kummankin haaran etenemättömyysaika



KUVA. Esimerkki aivolympooman kasvunopeudesta. Saman potilaan pään magneettikuva kolmen viikon välein.

oli sama, PRECIS-tutkimuksessa kantasolujen-siirrolla saavutettiin parempi etenemättömyys-aika. Täysimittainen julkaisu näistä tutkimuksista puuttuu vielä. Kantasolujensiirto onkin jo otettu muun muassa Ruotsin lymfoomaryhmän hoitosuosituksen aivolympooman hoidoksi. Suuriannoksissa hoidossa tavallisimmin käytetty esihoito on karmustiinin ja tiotepan yhdistelmä (19). Busulfaanipohjaisin hoitoon saavutettaisiin mahdollisesti parempi teho, mutta niiden haitat ja hoitoon liittyvän kuoleman riski ovat myös suuremmat. IELSG-32 tutkimuksessa MATRix-protokollan mukaan hoidetuista potilaista 76 % on kahden vuoden jälkeen taudittomia. Omat hoitotuloksemme 25:stä ensimmäisestä BBBD-potilaastamme, joiden seuranta-ajan mediaani oli 25 kuukautta, on julkaistu (18). Yksi näistä potilaista kuoli hoidon haittavaikutuksiin. Nykyisellä viiden lääkkeen protokollalla hoidettuja ensilinjan ja uusiutunutta tautia sairastavia potilaita oli tässä aineistossa 16. Vuoden 2016 joulukuussa tekemässämme päivityksessä ensilinjassa viidellä lääkkeellä hoidettuja potilaita oli 17, ja heistä taudittomia kahden vuoden kuluttua oli 94 % (18).

Monissa keskuksissa maailmalla käytetään edelleen kantasolusiirron asemasta täydentävänä hoitona koko aivojen sädehoitoa. Säde-

hoidon asema vakautushoitona solunsalpaajalääkityksen jälkeen, etenkin kun on saavutettu radiologisesti täydellinen hoitovaste, herättää keskustelua. Ensinnäkin satunnaistetut tutkimukset sädehoidon fraktioinnista, kokonaisannoksesta sekä tehosteannoksen käytöstä puuttuvat, kun kokonaisannos vaihtelee 23–50 Gy:n välillä ja fraktiokoko on tyypillisesti 1,8–2,0 Gy. Toiseksi on edelleen epäselvää, lisääkö vakautushoitona annettava sädehoito niiden potilaiden taudin hallintaa ja elinajan odotetta, jotka saavuttavat täydellisen hoitovasteen ensilinjan solunsalpaajahoidolla. Vain yhdessä satunnaistetussa tutkimuksessa on verrattu solunsalpaajahoidon jälkeistä täydentävää sädehoitoa seurantaan. Siinä hoitohaarojen välillä ei voitu osoittaa eroa elinajanodotteessa, mutta viitettä parempaan etenemättömyysaikaan sädehoitohaaran hyväksi ilmeni (20). Yleisesti hyväksytty käsitys on, että suuriannoksisen metotreksaattihoidon jälkeen annettuun täydentävään sädehoitoon liittyy kumulatiivinen, noin 25–35 %:n neurotoksisuuden ilmaantuvuus sekä 30 %:n kuolleisuus viiden vuoden kuluessa (21,22). Sädehoidon jälkeen mahdollisesti kehittyvä neurotoksisuus vie siis sädehoidolla saatavan edun taudin hallinnan osalta. Tämän vuoksi sädehoitoa tulisi mielestämme käyttää ainoastaan oireita lievittävänä

hoitona siinä vaiheessa, kun hyviä lääkevaihtoehtoja ei enää ole. Aivo-selkäydinnesteeseen intratekaalisesti annettujen hoitojen hyöty on nykykäsityksen mukaan vähäinen (23). Silmän lasiaisnesteen takaosa on tila, johon lääkkeet kulkeutuvat muuta aivokudosta huomommin. Kun tauti on silmässä, kannattaa hoitoa tehostaa myös silmään annettavin metotreksaatti- ja tarvittaessa rituksimabiruiskein (24,25).

lääkkäiden ja huonokuntoisten potilaiden hoito

Väestön ikääntymisen vuoksi etenkin yli 65-vuotiaiden potilaiden aivolymfooman esiintyvyys lisääntyy, mikä asettaa hoidolle oman lisähaasteensa. Tärkein solunsalpaaja aivolymfooman hoidossa on suuriannoksinen metotreksaatti, joka aiheuttaa runsaasti haittoja ja jonka antaminen iäkkäille potilaille on haastavaa. Etenkin yli 75-vuotiaiden hoidossa ongelmaksi muodostuvat usein lääkkeen munuaishaitat. Iäkkäämpien potilaiden hoidossa joudutaan aina turvautumaan yksilölliseen arvioon hoitomahdollisuuksista. Geriatriin konsultaatio on usein hyödyllinen.

Hyväkuntoisia potilaita, joilla on suhteellisen vähän perussairauksia, voidaan hoitaa IELSG-32 tutkimuksessa esitetyn MATRix-protokollan mukaisesti selkeästi pienennetyin annoksin tai Bonnin protokollan mukaisin hoidoin (26). Mikäli nämä hoidot arvioidaan potilaalle liian raskaiksi, kevyempi vaihtoehto on pohjoismaisen lymfoomaryhmän iäkkäämmille potilaille kehitetty metotreksaatti-temotsolomidihoito (27). Jos potilas sietää induktiovaiheen kohtuullisesti ja hänen neurologinen tilansa on hyvä, voidaan suuriannoksista solunsalpaajahoidoa karmustiinin ja tiotepan yhdistelmänä antaa suhteellisen iäkkäillekin potilaille. Vanhin klinikassamme näin hoidettu potilas on ollut 76-vuotias. Iäkkään tällainen hoito vaatii luonnollisesti tukihoitojen ja kuntoutuksen maksimoimista. Hyvin iäkkäiden monisairaiden potilaiden, joille ei voida antaa suuriannoksista metotreksaattihoitoa, hyvät hoitovaihtoehdot ovat rajalliset. Temotsolomidia voidaan antaa yhdessä rituksimabin kanssa, mutta usein joudutaan tyytymään pelkkään oireiden hoitoon. Koko

aivojen sädehoidolla voidaan parantaa oireiden hallintaa ja hidastaa taudin etenemistä, mutta nimenomaan iäkkäiden potilaiden aivokudus sietää huonosti säteilyä, ja dementia kehittyy nopeasti koko aivojen sädehoidon jälkeen.

Ylläpitohoidot

Aivolymfooman ylläpitohoidossa tavoitellaan maksimaalista taudin hallintaa ja pitkäaikaisista remissiota. Kahdesta vastikään julkaistusta ylläpitohoitotutkimuksesta ensimmäisessä potilaat saivat metotreksaatti-, temotsolomidi- ja rituksimabihoidon jälkeen koko aivojen sädehoidon, jota seurasi temotsolomidihoito. Hoidetuista 53 potilaasta 80,8 % oli kahden vuoden kuluttua elossa (28). Jälkimmäisessä pohjoismaisen lymfoomaryhmän vaiheen II tutkimuksessa potilaat saivat metotreksaattisytarabiini-induktioidon, jota seurasi iäkkäiden potilaiden temotsolomidiylläpitohoito viitenä päivänä neljän viikon välein joko taudin etenemiseen asti tai yhden vuoden ajan (29).

Toisin kuin useimmissa muissa tutkimuksissa, pohjoismaisen lymfoomaryhmän vaiheen II tutkimuksessa saavutettiin iäkkäiden potilaiden hoidossa nuoria parempi taudin hallinta, 80,8 % vs 69,9 %. Tämän uskotaan johtuneen siitä, että protokollan mukaan nämä potilaat saivat solunsalpaajainduktiohoitoon jälkeen temotsolomidiylläpitohoitoon. Tämä on mielenkiintoinen ajatus, jos hoidolla ei tavoitella pysyvää paranemista. On saatu viitteitä siitäkin, että ylläpitohoito rituksimabilla parantaisi taudin hallintaa.

Uusiutuneen taudin hoito

Uusiutuneen taudin ennuste on ollut hyvin huono. Taudin varhainen uusiutuminen johtaa edelleen nopeasti kuolemaan. Jos potilasta on aiemmin hoidettu pelkästään laskimoon annetulla metotreksaattipohjaisella hoidolla, voidaan hyväkuntoiselle potilaalle yrittää tässä vaiheessa BBBB-hoitoa, jota saaneista 43 % pysyy taudittomina viisi vuotta. Tämä luku perustuu vuoden 2016 lopun analyysimme. Myöhäisten uusiutumien yhteydessä voidaan laskimoon annettavalla metotreksaatilla saavuttaa uusi remis-

sio. Jos potilas ei ole aiemmin saanut kantasolusiirtoa ja on kelpoinen saamaan sitä, tulisi uusi remissio vakauttaa kantasolusiirrolla.

Suurimmassa takautuvassa, 79 potilaan tutkimuksessa induktiohoidon jälkeen annettua suuriannoksista karmustiini-tiotepahoittoa saaneista 37,8 %:n tauti ei ollut viiden vuoden kuluessa uusiutunut ja 51 % oli viiden vuoden kuluttua elossa (11). Koko aivojen sädehoito saattaa taudin uusiuduttua pidentää elinaikaa silloin, kun solunsalpaajavaihtoehdot on käytetty (12,13).

Kuntoutus ja tukihoidot

Primaarista aivolymfoomaa sairastavat potilaat ovat hauras potilasryhmä, jonka hoitokuolleisuus on useimmissa tutkimuksissa noin 5–10 %. Tähän on useita syitä. Moni potilas on onkologiseen hoitoon tullessaan saanut pitkään suuriannoksista glukokortikoidihoitoa, joka on aiheuttanut immuunivajavuustilan. Toisaalta glukokortikoidihoito myös piilottaa infektioiden varhaiset oireet, mikä vaikeuttaa infektioiden hallintaa ja lisää infektiokuolleisuutta. On myös esitetty, että aivolymfoomapotilailla olisi yleensä muuta väestöä enemmän synnynnäisiä immuunipuutteita. Immunosuppression lisäksi potilailla on hoitoa aloitettaessa useimmiten eriasteisia neurologisia ongelmia, jotka muun muassa vaikeuttavat liikkumista ja altistavat potilaan aspiraatiolle.

Neurologiset ongelmat, suun kuivuminen ja hoitojen aiheuttamat suun limakalvovauriot ja sieni-infektiot heikentävät potilaan ruokahalua ja syömistä ja altistavat vajaaravitsemukselle, mikä edelleen pahentaa immuunivajetta. Perushoitotyössä tulisi seurata ja tarvittaessa avustaa potilaan ruokailua. Ravitsemustilan kohentaminen lisäravintein ja tarvittaessa suonensisäisellä ravitsemuksella sekä infektioiden tehokas esto ja hoitaminen ovat oleellinen osa potilaan kokonaisuhoitoa. Valkosolukasvutekijä kuuluu primaarisena profylaksina tämän potilasryhmän hoitoon.

Aivolymfooma reagoi usein nopeasti jo ensimmäiseen hoitoon, mikä mahdollistaa glukokortikoidiannoksen nopean pienentämisen usein jo ensimmäisen solunsalpaajakuurin jäl-

Ydinasiat

- ▶ Aivolymfooma on harvinainen tauti, jonka lisääntymisen syy on edelleen tuntematon.
- ▶ Nykyisten hoitojen myötä merkittävä osa potilaista paranee pysyvästi.
- ▶ Hoito on vaativaa ja kallista ja vaatii moniammatillista laaja-alaista osaamista.
- ▶ Harvinaisen tautiryhmän hoito tulisi keskittää suurimpiin sairaaloihin.

keen. Mikäli potilas on saanut glukokortikoidihoitoa pitkään, tulisi lisämunaisten vajaatoiminnan estämiseksi aloittaa hydrokortisonikorvaushoito. Infektioiden yhteydessä glukokortikoidiannosta tulisi suurentaa. Hoitojen välissä kannattaa seurata veriarvoja hoitoa vaativien verihiutalemäärän pienenemisen ja tulehdusarvojen varhaisen suurenemisen toteamiseksi. Myös potilaan lymfosyyttiarvoja tulisi seurata ja auttaja-T-solujen määrän vähetessä alle 200:n aloittaa tarvittaessa *Pneumocystis jiroveci*- ja herpesestohoidot. Oleellinen osa hoitoa on myös mahdollisen glukokortikoidilääkityksen aiheuttaman diabeteksen hyvä hoito.

Diagnoosivaiheessa monella potilaalla on liikkumisongelmia ja takanaan niiden aiheuttama joskus pitkäkin vuodelepovaihe. Suuriannoksinen glukokortikoidihoito kiihdyttää vartalon suurten lihasryhmien lihaskatoa, mikä heikentää potilaan liikkumiskykyä ja sitä kautta aiheuttaa taas lisää lihaskatoa. Tämän kierteen katkaisemiseksi tehokas ja varhain aloitettu kuntoutus on tärkeä osa kokonaisuhoitoa, ja se tulisi käynnistää samanaikaisesti solunsalpaajahoidon aloittamisen kanssa. Kuntoutuksen tulisi jatkua koko ajan onkologisen hoidon rinnalla ja tarvittaessa vielä hoidon jälkeenkin. Usein hoidot ja infektiot aiheuttavat potilaalle tilapäistä neurologisen tilanteen huononemista aktiivisesta kuntoutuksesta huolimatta. Hoitojen loppumisen jälkeisen puolen vuoden aikana moni potilas kuntoutuu nopeasti. Osa potilaista tarvitsee fysioterapeuttisen harjoittelun lisäksi myös toimintaterapeutin ja psykiatrisen

sairaanhoitajan palveluja. Hoitojen loputtua potilaiden olisi hyvä käydä neuropsykologilla kuntoutustarpeen arvioissa ja työikäisten potilaiden myös työkyvyn ja ajokyvyn arvioissa.

Vastearvio ja seuranta

International Primary Central Nervous System Study Group (IPCG) on suosittanut aivolympfomien diagnostiikkaan ja hoitovasteen seurantaan magneettikuvasta. Onnistuneenkin hoidon jälkeen magneettikuvassa havaitaan usein monenlaisia taudin ja hoidon jättämiä muutoksia. Virallisen tulkinnan mukaan T1-painotteisissa kuvissa varjoaineella latautuva muutos edustaa aktiivista syöpäkudosta. Tulokinta on kuitenkin joskus vaativaa, ja esimerkiksi näytteenotto-ontelon ympärille jää usein hoidon jälkeen varjoaineella tehostuvaa muutosta. Se erottuu lymfoomamuutoksesta pysyessään stabiilina pitkiä aikajaksoja. PET voi olla hyödyllinen erilaisten vaurioiden erotusdiagnostiikassa.

Hoidon jälkeen potilaat siirtyvät seurantaan. Seurannan tulisi olla alussa tiheää ja painottua fyysisen ja psyykkisen kuntoutumisen ja palautumisen tukemiseen. Selkeitä suosituksia seurannan tiheydestä ja kuvantamistarpeesta ei ole. Omien kokemustemme mukaan oireettomilta potilailta ei juurikaan löydy kuvantamalla todettavia muutoksia, mutta vastakkaisiakin tuloksia on julkaistu. Uusiutumisen diagnostiikassa oleellisinta lienee kuitenkin se, että potilaalla on oireiden ilmaantuessa lupa ottaa yhteyttä häntä hoitaneeseen yksikköön, jolloin mahdolliset uusiutumiset voidaan selvittää nopeasti.

OUTI KUITTINEN, dosentti

HANNE KUITUNEN, erikoislääkäri

OYS, syöpätautien ja hematologian vastuualue
Oulun yliopisto, Medical Research Center

SIDONNAISUUDET

Outi Kuittinen: Apuraha (Gilead), asiantuntijapalkkio (Best Practice in Oncology, Gilead), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Takeda, Gilead, Roche), luontopalkkio (Roche, TEVA)

Hanne Kuitunen: Asiantuntijapalkkio (Best Practice in Oncology, Gilead), luontopalkkio (Takeda), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Teva, Takeda, Genzyme, Roche)

Tulevaisuudennäkymät

Uusilla täsmälääkkeillä ibrutinibilla ja lenalidomidilla on vaiheiden I ja II tutkimuksissa kuvattu saavutettavan aivolympfomien hoidossa hyviä vasteita, ja ne ovat myös penetroituneet aivo-selkäydinnesteeseen (30,31). Näiden lääkkeiden ongelma on kalleuden lisäksi se, että niiden teho kestää vain niin kauan kuin niitä käytetään. Tulevaisuudessa selviää, paranevatko hoitotulokset, kun näitä lääkkeitä yhdistetään solunsalpaajiin. Pohjoismaainen lymfoomaryhmä suunnittelee vaiheen II tutkimusta rituksimabi-, lenalidomi- ja ibrutinibihoidosta uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman aivolympfooman hoidossa.

Lopuksi

Aivolympfooman yleistymisen syyn selvittäminen on taudin tutkijoille edelleen suuri ja mielenkiintoinen haaste. Onneksi hoidot ovat 1990-luvun jälkeen kuitenkin edistyneet huomasti ja yhä suurempi osa potilaista paranee taudistaan. Aivoissa nopeasti etenevä syöpä aiheuttaa hermosoluntuhoa, joka puolestaan heikentää potilaan toipumismahdollisuuksia. Jotta parantuneiden potilaiden loppuelämän laatu olisi mahdollisimman hyvä, tulisi taudin oireet kyetä tunnistamaan nykyistä nopeammin ja diagnostiikan ja hoidon aloituksen tapahtua lähes päivystyksellisesti. Hoito on vaativaa ja moniammatillista, mikä edellyttää sen keskittämistä yksiköihin, joihin kertyy riittävästi kokemusta ja osaamista. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Villano JL, Koshy M, Shaikh H, *ym.* Age, gender, and racial differences in incidence and survival in primary CNS lymphoma. *Br J Cancer* 2011;105:1414–8.
2. Batchelor T, Loeffler JS. Primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2006;24:1281–8.
3. Hochberg FH, Miller DC. Primary central nervous system lymphoma. *J Neurosurg* 1988;68:835–53.
4. Lai R, Rosenblum MK, DeAngelis LM. Primary CNS lymphoma: a whole-brain disease? *Neurology* 2002;59:1557–62.
5. Fine HA, Mayer RJ. Primary central nervous system lymphoma. *Ann Intern Med* 1993;119:1093–104.
6. Rubenstein JL, Hsi ED, Johnson JL, *ym.* Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: CALGB 50202 (Alliance 50202). *J Clin Oncol* 2013;31:3061–8.
7. Mead GM, Bleeher NM, Gregor A, *ym.* A medical research council randomized trial in patients with primary cerebral non-Hodgkin lymphoma: cerebral radiotherapy with and without cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy. *Cancer* 2000;89:1359–70.
8. Schultz C, Scott C, Sherman W, *ym.* Preirradiation chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and dexamethasone for primary CNS lymphomas: initial report of radiation therapy oncology group protocol 88-06. *J Clin Oncol* 1996;14:556–64.
9. Deckert M, Engert A, Bruck W, *ym.* Modern concepts in the biology, diagnosis, differential diagnosis and treatment of primary central nervous system lymphoma. *Leukemia* 2011;25:1797–807.
10. Glass J, Gruber ML, Cher L, *ym.* Preirradiation methotrexate chemotherapy of primary central nervous system lymphoma: long-term outcome. *J Neurosurg* 1994;81:188–95.
11. Josephson SA, Papanastassiou AM, Berger MS, *ym.* The diagnostic utility of brain biopsy procedures in patients with rapidly deteriorating neurological conditions or dementia. *J Neurosurg* 2007;106:72–5.
12. Bataille B, Delwail V, Menet E, *ym.* Primary intracerebral malignant lymphoma: report of 248 cases. *J Neurosurg* 2000;92:261–6.
13. Roy S, Josephson SA, Fridlyand J, *ym.* Protein biomarker identification in the CSF of patients with CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26:96–105.
14. Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJ, *ym.* Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:5034–43.
15. Mohile NA, DeAngelis LM, Abrey LE. The utility of body FDG PET in staging primary central nervous system lymphoma. *Neuro Oncol* 2008;10:223–8.
16. Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJ, *ym.* Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:5034–43.
17. Ferreri AJ, Cwynarski K, Pulczynski E, *ym.* Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2016;3:217.
18. Kuitunen H, Tokola S, Siniluoto T, *ym.* Promising treatment results with blood brain barrier disruption (BBBD) based immunochemotherapy combined with autologous stem cell transplantation (ASCT) in patients with primary central nervous system lymphoma (PCNSL). *J Neurooncol* 2017;131:298–300.
19. Illerhaus G, Kasenda B, Ihorst G, *ym.* High-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem cell transplantation for newly diagnosed primary CNS lymphoma: a prospective, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2016;3:388.
20. Thiel E, Korfel A, Martus P, *ym.* High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2010;11:1036–47.
21. Abrey LE, DeAngelis LM, Yahalom J. Long-term survival in primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 1998;16:859–63.
22. Blay JY, Conroy T, Chevreau C, *ym.* High-dose methotrexate for the treatment of primary cerebral lymphomas: analysis of survival and late neurologic toxicity in a retrospective series. *J Clin Oncol* 1998;16:864–71.
23. Khan RB, Shi W, Thaler HT, *ym.* Is intrathecal methotrexate necessary in the treatment of primary CNS lymphoma? *J Neurooncol* 2002;58:175–8.
24. Frenkel S, Hendler K, Siegal T, *ym.* Intravitreal methotrexate for treating vitreoretinal lymphoma: 10 years of experience. *Br J Ophthalmol* 2008;92:383–8.
25. Hashida N, Ohguro N, Nishida K. Efficacy and complications of intravitreal rituximab injection for treating primary vitreoretinal lymphoma. *Transl Vis Sci Technol* 2012;1:1.
26. 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 Neurooncol* 2009;91:299–305.
27. Pulczynski EJ, Kuitinen O, Erlanson M, *ym.* Successful change of treatment strategy in elderly patients with primary central nervous system lymphoma by de-escalating induction and introducing temozolomide maintenance: results from a phase II study by the Nordic Lymphoma Group. *Haematologica* 2015;100:534–40.
28. Glass J, Won M, Schultz CJ, *ym.* Phase I and II study of induction chemotherapy with Methotrexate, Rituximab, and Temozolomide, followed by whole-brain radiotherapy and postirradiation temozolomide for primary CNS lymphoma: NRG Oncology RTOG 0227. *J Clin Oncol* 2016;34:1620–5.
29. Pulczynski EJ, Kuitinen O, Erlanson M, *ym.* Successful change of treatment strategy in elderly patients with primary central nervous system lymphoma by de-escalating induction and introducing temozolomide maintenance: results from a phase II study by the Nordic Lymphoma Group. *Haematologica* 2015;100:534–40.
30. Chamoun K, Choquet S, Boyle E, *ym.* Ibrutinib monotherapy in relapsed/refractory CNS lymphoma: a retrospective case series. *Neurology* 2017;88:101–2.
31. Houillier C, Choquet S, Toutou V, *ym.* Lenalidomide monotherapy as salvage treatment for recurrent primary CNS lymphoma. *Neurology* 2015;84:325–6.

SUMMARY

How to treat primary brain lymphoma

Primary CNS lymphoma is a rare disease with an increasing incidence especially among elderly patients. The MATRix immunochemotherapy combination should be regarded as the gold standard of induction chemotherapy in young, fit patients. After the induction, a consolidation with high dose chemotherapy and stem cell transplantation is needed. For elderly, frail patients less intensive regimens, such as the methotrexate-temozolomide combination, are preferred choices. Treatment toxicity is considerable and treatment-related mortality exists. Considering also the demanding supportive care and rehabilitation needed in this patient group, the treatment should in our opinion be centralized into centers with dedicated multidisciplinary teams.