

## Nopeakasvuisten B-solulymfoomien hoitosuositus

### Sisältö

	sivu
Diagnostiikka .....	2
Levinneisyys selvittely .....	3
Ennustetekijät .....	4
IPI-luokittelu .....	4
Muita ennustetekijöitä .....	5
Hoidot.....	5
Yleistä .....	5
Fit potilaan ensilinjan hoito .....	5
Frail potilaan ensilinjan hoito .....	6
Sädehoito .....	7
Keskushermostoprofylaksia .....	7
High grade lymfooma, jossa <i>BCL2</i> ja <i>MYC</i> uudelleenjärjestymät (double hit (DH) lymfoomat) .....	7
Primaari mediastinaalinen B-solulymfooma .....	7
HIV+ aggressiiviset lymfoomat.....	7
Burkitt lymfooma.....	8
Relapsin lääkehoito .....	8
Vastearvio.....	8
Seuranta .....	9
Viitteet .....	9

## Diagnostiikka

Aggressiiviset B-solulymfoomat muodostavat heterogeenisen tautiryhmän. Esimerkkejä tähän kategoriaan kuuluvista WHO- ja ICC luokitusten mukaisista lymfoomatyypeistä on listattu taulukossa 1 [2, 3]. Potilaiden keski-ikä on 70 vuotta.

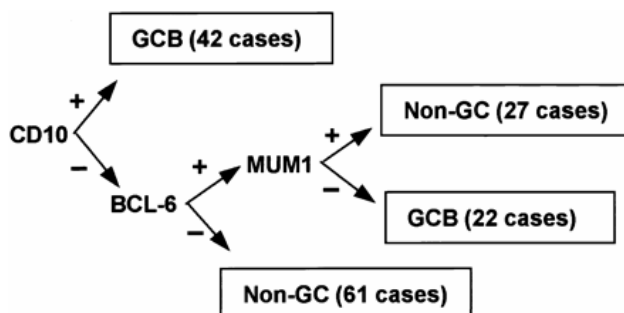
**Taulukko 1. WHO-luokituksen mukaisia aggressiivisia B-solulymfoomia**

Tarkemmin määrittämätön diffuusi suurisolainen B-solulymfooma (DLBCL NOS)	
	Itukeskussoluperäinen (Germinal centre B-cell subtype; GC)
	Aktivoituneen B-solun kaltainen (Activated B-cell like; ABC)
Muita suurisoluisia B-solulymfoomia	
	T-solurikas B-solulymfooma
	Primääri mediastinaalinen B-solulymfooma
	EBV+ tarkemmin määrittämätön diffuusi suurisolainen B-solulymfooma
	Intravaskulaarinen B-solulymfooma
	Krooniseen tulehdukseen liittyvä diffuusi suurisolainen B-solulymfooma
	Folikulaarinen lymfooma gradus 3B
	ALK+ suurisolainen B-solulymfooma
	Suurisolainen B-solulymfooma, jossa <i>IRF4</i> uudelleenjärjestymä
High grade B-solulymfoomat, jossa <i>MYC</i> ja <i>BCL2</i> uudelleenjärjestymät	
Tarkemmin määrittämätön high grade B-solulymfooma	
Burkittin lymfooma	
Plasmablastinen lymfooma	

Patologis-anatominen diagnoosi perustuu kasvainkudoksen morfologiaan, immunofenotyyppiin, syto- ja molekyylogeneettisiin tutkimuksiin sekä kliiniseen kuvaan lymfooma luokitusten mukaan [2, 3]. Edustavan koepalan saamiseen ja oikeaan käsittelyyn on kiinnitettävä riittävää huomiota. Ohutneulanäyte ei riitä diagnoosin tekoon. Ensisijaisesti toivotaan kokonaista imusolmuketta tuorenäytteenä, mutta paksuneulanäyte voi myös olla riittävä. Immunofenotyyppiin lisäksi määritetään mahdolliset *BCL2*, *MYC*, *BCL6* ja *IRF4* uudelleenjärjestymät ja 11q aberratit. Täydentävinä tutkimuksina voidaan käyttää virtaussytometriaa ja sytomolekyylogeneettisiä tutkimuksia. Virtaussytometriseen pintamerkkitutkimukseen tarvitaan tuorenäyte.

Tarkemmin määrittämätön diffuusi suurisolainen B-solulymfooma (DLBCL NOS) on yleisin lymfoomatyypin. Sen diagnostisena kriteerinä on blastityyppinen kromatiini (HE-värijäys), sytoplasminen basofilia (MGP ja Giemsa värijäykset), ja immunohistokemiassa B-soluantigeenien positiivisuus (CD20+, CD19+, CD79a+). Morfologia ja geneettiset muutokset ovat monimuotoisia. Immunofenotyyppi ja proliferaatioaktiiviteetti vaihtelevat.

DLBCL NOS jaetaan itukeskusperäiseen (germinal centre, GC) ja aktivoituneista B-soluista peräisin olevaan (ABC) alaryhmään. GC- ja ABC-alaryypit voidaan erottaa toisistaan geeniekspressioprofiilin perusteella tai immunohistokemiallisesti (GC vs. non-GC) [1] (kuva). Geeniekspressioprofilointi ei ole kliinisessä käytössä. Alaryhmällä voi olla ennusteellista vaikutusta mutta se ei vaikuta hoidon valintaan.



Diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman immunohistologinen luokittelu itukeskusperäisiin (GC) ja ei-itukeskusperäisiin (non-GC; ABC) lymfoomiin [1].

Immunohistokemialliset värjäykset:

CD20, CD3, CD5, CD10, BCL-6, MUM-1/IRF-4, BCL-2, Ki-67/MIB-1, MYC, CD30, CD19.

Lisäksi EBER in situ hybridisaatio.

Uudelleenjärjestymätutkimukset:

Burkittin lymfooman diagnoosin tarvitaan *MYC* uudelleenjärjestymätutkimus (FISH/CISH). DH high grade B-solulymfoomien diagnoosiin tarvitaan lisäksi *BCL2* ja *BCL6* uudelleenjärjestymätutkimukset. *IRF4* uudelleenjärjestymä tarvitaan uuden entiteetin (suurisoluinen B-solulymfooma, jossa *IRF4* uudelleenjärjestymä diagnosoimiseksi).

Relapsiepäily pyritään varmentamaan histologisesti.

## Hoitoratkaisut perustuvat taudin levinneisyyteen ja kliiniseen riskiluokitukseen

### Levinneisysselvittely

Taudin levinneisyys kartoitetaan kliinisesti ja radiologisesti.

Anamneesissa kiinnitetään huomiota erityisesti B-oireisiin. Statuksessa selvitetään palpoitavat imusolmukkeet ja niiden koko, pernan ja maksan koko sekä mahdolliset muut tuumorit. Nenä- ja nieluoireisille tehdään tarvittaessa korvalääkärin tutkimus, ja vatsaoireisille gastro- ja/tai kolonoskopia.

Vartalo kuvataan varjoainetehosteisella TT:lla kallon pohjasta symfyysiin ja koko kehon positroniemissiotomografia (FDG-PET)-TT kuvauksella. Suurentuneet imusolmukkeet mitataan. Jos FDG-PET tutkimusta ei saada, otetaan luuydinbiopsia. Keskushermosto- ja/tai hermokompressio-oireisille tehdään aivojen ja/tai selkärangan MRI.

Likvorin sytologisen tutkimuksen indikaatioita ovat keskushermosto-oireet, silmän sisäinen lymfooma, kallonpohjan, orbitan tai testiksen lymfooma, ja HIV-positiivisuus. Virtausytometrinen immunofenotyyppitys auttaa lymfoomasolujen tunnistamisessa. Huom! sytologia -/virtausytometria + löydöksen kliininen merkitys on epäselvä, eikä löydöstä tule tulkita lymfooman keskushermostoaaffisioksi.

Levinneisysselvittelyn perusteella määritetään levinneisyysaste ja IPI (International prognostic index).

### Levinneisyyden Ann Arbor -luokitus

Luokittelussa lymfaattista kudosta ovat imusolmukkeet, perna, thymus, Waldeyerin rengas ja Peyerin imukudos suolessa.

Aste I:

Lymfooma yhdellä imusolmukealueella tai yhdessä lymfaattisessa elimessä.

Aste II:

Lymfooma kahdella tai useammalla imusolmukealueella samalla puolella palleaa. Affisioituneiden alueiden lukumäärä voidaan osoittaa alaindeksillä, esim. II<sub>3</sub>.

Aste III:

Lymfooma imusolmukkeissa molemmin puolin palleaa. Levinneisyysaste III jaetaan kahteen alaryhmään. III<sub>1</sub> asteessa lymfoomaa todetaan vain ylävatsalla coeliaca-suonten alueella, pernan portissa, pernassa tai maksan portin alueella. Muualla pallean alapuolella (mm. para-aortaalisissa, parakavaalisissa, iliakaalisissa tai mesenteriaalisissa imusolmukkeissa) oleva tauti luokitellaan III<sub>2</sub>:ksi.

Aste IV:

Lymfooma disseminoituneena yhdessä tai useammassa ekstralymfaattisessa elimessä tai kudoksessa muuten kuin E-lesiona. Lisäksi lymfooma voi olla imusolmukkeissa. Rajanveto E-lesion ja stage IV:n välillä on joskus ongelmallista. Suoraa kasvua imusolmukkeesta ympäristön ekstralymfaattiseen

kudokseen (esim. lihas, iho, luu) pidetään E-leesiona. Maksassa tai luuytimessä todettu lymfooma muuttaa levinneisyysluokan aina IV:ksi.

Lisämääreet:

A: Ei yleisoireita

B: Yleisoireet, joiksi luetaan selittämätön yli 38°C kuume, merkittävä yöhikoilu tai yli 10 % painon lasku 6 kuukauden kuluessa. Lyhytaikainen infektiin liittyvä kuume ei ole B-oire.

X: Suuri tuumori, imusolmukemassan suurin läpimitta yli 10 cm tai mediastinumien leveneminen yli 1/3 thoraxin läpimitasta mitattuna pystyasennossa otetusta kuvasta 5.-6. rintanikaman korkeudelta.

E: Yksittäisen ekstralymfaattisen elimen infiltraatio imusolmukeaffisioissa vieressä.

## Ennustetekijät

### IPI-luokittelu

Suurisoluisen B-solulymfooman ennuste riippuu monista kliinisistä ja solubiologisista tekijöistä sekä annetusta hoidosta. Vaikka uusia ennustetekijöitä on löytynyt ja uusia luokitteluita on esitetty, niiden validointia riittävän laajoissa aineistoissa ei ole toistaiseksi tehty ja käytännön hoitoratkaisut tehdään edelleen perinteisen IPI-luokituksen mukaan [4, 5] .

**IPI-luokituksen riskitekijät:** Stage III-IV, LD koholla, ikä  $\geq$  61-v., WHO  $\geq$  2, ekstranodaaliset elimet > 1

Riskiluokat	Pisteet	3-v elossaolo-osuus
Pieni	0-1	91 (89–94)
Kohtalaisen pieni	2	81 (73–86)
Keskikorkea	3	65 (58–73)
Korkea	4-5	59 (49–69)

R-IPI laskuri: [https://www.qxmd.com/calculate/calculator\\_64/diffuse-large-b-cell-lymphoma-prognosis-r-ipi](https://www.qxmd.com/calculate/calculator_64/diffuse-large-b-cell-lymphoma-prognosis-r-ipi)

Alle tai yli 60-vuotiaille voidaan käyttää myös ikävakiointua indeksiä

**aaIPI-luokituksen riskitekijät:** Stage III-IV, LD koholla, WHO  $\geq$  2

aaIPI 0	Pisteet	3-v elossaolo-osuus
Pieni	0	98 (96–100)
Kohtalaisen pieni	1	92 (87–95)
Keskikorkea	2	75 (66–82)
Korkea	3	

NCCN IPI [6] laskuri: [https://www.qxmd.com/calculate/calculator\\_311/diffuse-large-b-cell-lymphoma-prognosis-nccn-ipi](https://www.qxmd.com/calculate/calculator_311/diffuse-large-b-cell-lymphoma-prognosis-nccn-ipi)

CNS-lymfoomarelapsin riskin arvioimisessa huomioidaan IPI-riskitekijöiden lisäksi mahdolliset munuais- ja/tai lisämunuaisaffisiot [7] . CNS-IPI-laskuri: [https://qxmd.com/calculate/calculator\\_428/cns-international-prognostic-index-in-diffuse-large-b-cell-lymphoma-cns-ipi](https://qxmd.com/calculate/calculator_428/cns-international-prognostic-index-in-diffuse-large-b-cell-lymphoma-cns-ipi)

## Muita ennustetekijöitä

Kasvaimen suuri koko (yli 10 cm) [8] ja tautitaakka eli kasvaimen metabolinen volyymi (tumor metabolic volume) diagnoosivaiheessa ovat huonon ennusteen tekijöitä [9, 10]. Kookkaan tuumorin alueelle annettu sädehoito kuitenkin parantaa hoitotuloksia ja hävittää kasvaimen koon ennusteellisen merkityksen [11].

FDG-PET-TT:llä todennettu hoitojen jälkeinen metabolinen vaste toimii ennustetekijänä [12]. Myös PET-positiivisuus kahden hoidon jälkeen ennakoii korkeaa uusiutumiskäyttöä, mutta PET-positiivisten ryhmässä väärien positiivisten löydösten mahdollisuus on huomattava ja vaatii histologisen varmistuksen [12-14]. Ryhmien ennusteelliset erot tarkentuvat, jos visuaalisen määrittämisen lisäksi mitataan aktiivisuuden (SUV, standardized uptake value) prosentuaalista muutosta lähtötilanteesta ( $\Delta$ SUVmax) [14].

Lukuisat laboratoriotulokset sekä lymfoomasolun erilaistumiseen, solusykliin tai apoptoosiin liittyvät tekijät vaikuttavat ennusteeseen ja tulevat eri hoidoissa ja eri tutkimuksissa esiin vaihtelevasti. Tämä osoittaa, että kuhunkin IPI-ryhmään kuuluu erilaisia ja eri ennusteisia tauteja. High grade lymfoomat, joissa on sekä *BCL2* että *MYC* uudelleenjärjestelmä (DH), ja/tai näiden proteiinien yliekspressio sekä lymfoomat, joissa on p53 geenin deleetio tai mutaatio ovat erityisen huonoennusteisia [15, 16]. Intensiivinen immunoterapia kuitenkin parantaa hoitotuloksia ja hävittää esim. DH:n ennusteellisen merkityksen [17]. Vakiintunutta hoitovalintoja ohjaavaa järjestelmää näistä mittareista ei toistaiseksi ole kehittynyt.

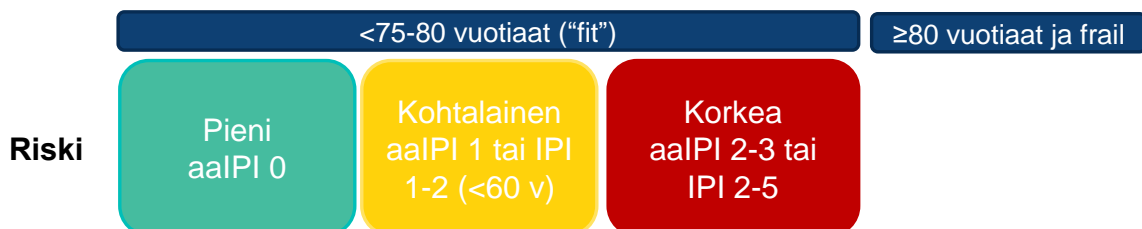
## Hoidot

### Yleistä

Ensilinjan hoidon tavoite on ensisijaisesti kuratiivinen. Mikäli mahdollista, suositellaan hoitoa kliinisissä lääketutkimuksissa. Jos tutkimushoito ei ole vaihtoehto, hoidon pohjana on immunokemoterapia (rituksimabi (R) ja antrasykliinipitoinen solunsalpaajahoito). Antrasykliinien käytön edellytyksenä on riittävä sydämen vasemman kammion pumppuvoima. Jos vasemman kammion ejektiofraktio on alle 50 %, on tarkkaan harkittava, voiko antrasykliinejä käyttää.

Fertiliteetti-ikäisillä arvioidaan infertiliteetin riski. Miespotilaille suositellaan ennen hoitoa siemennesteen talteenottoa ja naispotilaille fertilitettineuvontaa ja tapauskohtaisesti munasolujen tai alkion pakastusta.

Potilaat luokitellaan hoidon suunnitteluvaiheessa iän ja yleiskunnon perusteella hyväkuntoisiksi (=fit) tai hauraksi (=frail) (kuva). Kategorisointi on liukuva. Luokittelussa voi tarvittaessa konsultoida geriatria tai käyttää apuna geriatrista arviota. Hyväkuntoiset potilaat jaetaan lisäksi pienen, kohtalaisen ja korkean uusimisriskin ryhmiin:



### Fit potilaan ensilinjan hoito

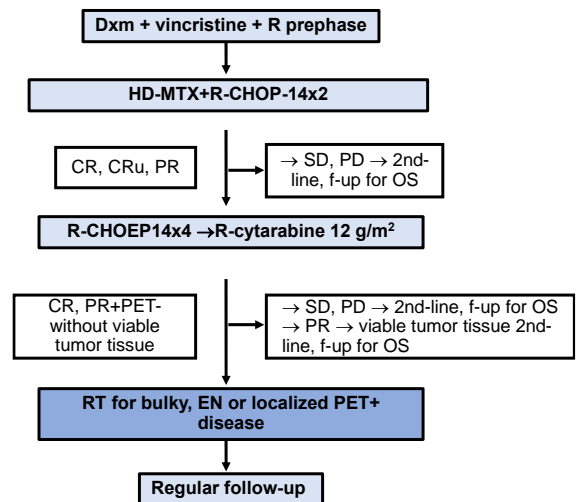
**Pieni uusimisriski:** Ensisijainen lääkehoitosuositus (aalPI 0 ilman bulk- (>7,5 cm) tuumoria) on R-CHOP21 x 4+Rx2 [18] ja muille R-CHOP21x6 [19].

**Kohtalainen tai korkea uusimisriski (>65 v):** Ensijainen lääkehoitosuositus on R-CHOP21x6 [20, 21].

Kahdeksalla kuurilla, hoidon annostelulla kahden viikon välein kolmen viikon sijaan tai intensiivisemmällä hoidolla (esim. da-EPOCH-R) ei saavuteta lisätehoa [21-25]. Biologisen lääkkeen yhdistämisellä (ibrutinibi, bortetsomibi, lenalidomide, obinututumabi, entsastauriini) ei myöskään saavuteta lisätehoa [26-30].

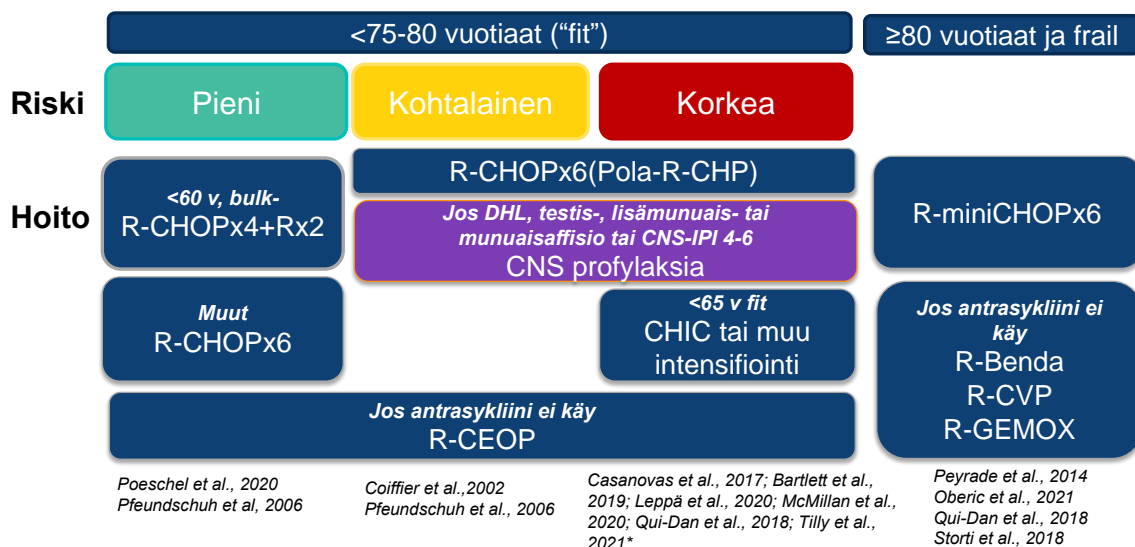
**Korkea uusimisriski, <65 v:** Lääkehoitosuositus on CHIC protokollan mukainen (kuva) tai muu vastaava immunokemoterapia [31, 32]. Varhainen keskushermostoprotektaatio (HD-Mtx x2) parantaa systeemitaudin kontrollia ja pidentää progressiovapaata elinaikaa [31]. Intensiivisemmällä MEGA-CHOEP-R hoidolla ei saavuteta lisätehoa [33]. Prefaasihoito parantaa potilaan yleistilaa.

Polatutumabivedotiinin yhdistäminen R-CHP-hoitoon (pola-R-CHP) pidentää 2-v. progressiovapaata elinaikaa (76.7 % vs. 70.2 %) mutta ei kokonaiselinaikaa R-CHOP-hoitoon verrattuna. PFS-hyöty on suurin iäkkäillä, korkean IPI:n ja ABC-fenotyypin potilailla ja miespotilailla [34]. Hoitoa suositellaan korkean uusimisriskin potilaille (<75-80 v), jotka eivät sovellu R-CHOP-21-hoitoa intensiivisempään ensilinjan hoitoon ja joilla ei ole tehokasta salvagehoitoa tarjolla lymfooman uusiutuessa<sup>1</sup>.



### Frail potilaan ensilinjan hoito

Hoidon suunnittelussa suositellaan käyttämään apuna geriatrista arviota (esim. sGA) [35]. Osalle iäkkäistä potilaista tavanomainen R-CHOP-hoito soveltuu huonosti. Yli 80-vuotiaiden potilaiden on todettu hyötävän R-mini-CHOP-hoidosta [36, 37]. Jos antrasykliini ei sovi, suosituksena on muu immunokemoterapia, esim R-bendamustiini [38].



<sup>1</sup> Odottaa terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvoston (PALKOn) suositusta käyttöönotosta

Ensilinjan hoidolle refraktaariksi taudiksi määritellään progressio hoidon aikana tai PET+ histologisesti varmennettu jäännöstauti immunokemoterapian jälkeen tai taudin uusiutuminen <6 kk hoidon päättymisestä.

Refräktääriin tautiin suositellaan platinapohjaista immunokemoterapiaa (esim. R-ICE, R-DHAP tai R-GDP), ja jos saavutetaan metabolinen remissio, siirtokuntoisille (<65-70-vuotiaille) autologisella kantasolusiirteellä tuettua intensiivihoidoa [39, 40]. Jos salvagehoidolle ei saada kahden kuurin jälkeen riittävää vastetta (Deauville Score (DS) 4-5) ja biopsiassa todetaan edelleen vitaalia lymfoomaa, suositellaan CART-soluhoidoa. CART-soluhoidoa käsitellään erikseen relapsikappaleessa.

Paikalliseen PET+ jäännöstautiin suositellaan sädehoitoa, jos ei ole mahdollista edetä toisen linjan lääkehoitoihin.

## Sädehoito

Kiveslymfoomassa sädehoidetaan tai poistetaan jäljellä oleva kives.

Jos potilas ei siedä pitkää solusalpaajahoidoa, voidaan paikallisessa taudissa harkita kolmen R-CHOP-hoidon jälkeen affisioalueen sädehoitoa [41].

Paikalliseen PET+ jäännöstautiin suositellaan sädehoitoa, jos ei ole mahdollista edetä toisen linjan lääkehoitoihin.

Sädehoidon indikaatiot ja toteutus kuvataan tarkemmin erillisessä lymfoomien sädehoitosuosituksessa.

## Keskushermostopropyylaksi

CNS-relapsin riski on keskimäärin 5 %:n luokkaa, IPI 0-2 ryhmässä 1 % ja IPI 3-5 taudissa 12 %. Korkean IPI:n lisäksi CNS-relapsin riski on erityisen suuri potilailla, joilla on *BCL2* ja *MYC* uudelleenjärjestymät (DH), kives-, lisämunuais- tai munuaisaffisio [7, 42]. Yhdistämällä kliininen CNS-IPI-luokitus [7] molekyylärisen alatyypin (GC vs. non-GC) CNS-relapsiriskin ennustettavuus tarkentuu [43].

Näyttö CNS-profylaksian tehosta on ristiriitaista. Randomisoituun tutkimukseen perustuva suora näyttö profylaksian tehosta puuttuu. Keskushermostoon kohdistuvaa hoitoa kuitenkin suositellaan harkitsemaan potilaille, joilla on DH, testis-, munuais- tai lisämunuaisaffisio tai CNS-IPI 4-6. Profylaksiana tulisi olla korkea-annos metotreksaatti 3 g/m<sup>2</sup> 3 tunnin infusiona kalsiumfolinaattisuojuassa vähintään kaksi kertaa.

## High grade lymfooma, jossa *BCL2* ja *MYC* uudelleenjärjestymät (double hit (DH) lymfoomat)

Eri hoitojen paremmuudesta ei ole näyttöä. R-CHOP ei ole riittävän tehokas hoito. Hoidetaan kuten stage II-IV, korkean uusimisriskin ryhmä tai Burkittin lymfooma.

## Primaari mediastinaalinen B-solulymfooma

DA-EPOCH-Rx6 ilman sädehoitoa, jos PET on lääkehoidon jälkeen neg. [44] tai muu yhdistelmähoito kuten R-CHOP21x6, R-CHO(E)P14x6, R-MACOP-B ja sädehoito.

## HIV+ aggressiiviset lymfoomat

Hoidetaan kuten HIV neg. lymfoomat.

## Burkitt lymfooma

GMALL-B-ALL/NHL-, R-CODOX-M- tai DA-EPOCH-R tyyppinen hoito [45-47].

## Relapsin lääkehoito

Ennen hoidon aloitusta pyritään varmistamaan diagnoosi histologisesti. Kuratiivistavoitteisessa hoidossa levinneisyys- ja vastearviotutkimukset tehdään kuten primäärivaiheessa.

Toisen linjan aalPI on relapsissa tärkeä ennustetekijä. Mikäli mahdollista, suositellaan relapsin hoitoa kliinisissä lääketutkimuksissa. Jos tutkimushoito ei ole vaihtoehto, ensisijainen lääkehoitosuositus relapsin hoidossa on platinapohjainen immunokemoterapia. Eri kemoterapioilla ei ole tehoeroa [39, 40].

Hyväkuntoisilla (fit) suositellaan R-DHAP-, R-ICE- tai R-GDP-hoitoa, iäkkäämmillä/haurailla (frail) esim. R-GEMOX tai R-GDP.

Kahden syklin jälkeen tehdään vastearvio-PET ja varjoainetehosteinen TT, ja jos CR/PR, edetään kantasolumobilisaatioon. Kahden kuurin jälkeisessä riittämättömässä vasteessa (DS5 tai biopsiavarmennettu DS4) suositellaan etenemistä CART-soluhoitoon.

Jos tähdätään autologiseen kantasolusiirtoon, keskimäärin 4 induktiohoitoa riittää ennen korkea-annoshoitoa. Jos ei ole kantasolusiirto-optiota, tai lymfooma on uusiutunut kantasolusiirron jälkeen, suositellaan randomisoidun faasi II näytön perusteella R-bendamustiinia yhdistettynä polatutumabivedotiiniin 6 sykliä [48]. Faasi II näytön perusteella nämä potilaat hyötyvät myös tafasitamabi-lenalidomidi-yhdistelmästä [49, 50]<sup>2</sup>, mutta lenalidomille ei ole Suomessa korvattavuutta.

Jos progressio todetaan alle vuosi ensilinjan hoidon päättymisestä, suositellaan hyväkuntoisille potilaille (WHO 0-1) randomisoidun faasi III näytön perusteella CART-soluhoitoa (aksikabtageenisiloleuseeli)<sup>2</sup>. Aksikabtageenisiloleuseeli pidentää merkitsevästi tapahtuma- (41% vs 16%) ja progressiovapaata (46% vs 27%) elinaikaa, mutta ei kokonaiselinaikaa (61% vs 52%) autologisella kantasolusiirrolla tuettuun korkea-annoshoitoon verrattuna [51]. Vastaavasti lisokabtageenimaraleuseeli pidentää 6 kk tapahtuma- (63% vs 33%) ja progressiovapaata elinaikaa (69% vs 48%) ja kokonaiselinaikaa (92% vs 89%) [52], mutta ei ole toistaiseksi Suomessa saatavilla.

Myös toistuvasti, vähintään kahden hoitolinjan (mukaan lukien kantasolusiirto), jälkeen uusiutuneen tai solunsalpaajahoidoille resistentin taudin hoitosuosituksena on faasi II näytön perusteella CART-soluhoito (aksikabtageenisiloleuseeli tai tisagenlekleuseeli) [53-55]. Jos ei ole soluterapiaoptiota, suosituksena on antaa (immuno)kemoterapiaa 6(-8) sykliä ja paikallisissa taudeissa affisioalueiden sädehoito.

CART-hoitoehdokkaat käsitellään kansallisessa CART-kokouksessa.

## Vastearvio

Vastearvio tehdään TT-tutkimuksella hoidon puolivälissä ja FDG-PET-TT:llä lääkehoitojakson lopussa. TT:llä määritettynä hoitovaste on täydellinen, kun imusolmuke on < 1,5 cm. Jos affisoitunut imusolmuke on ollut 1.1-1.5 cm, CR < 1 cm [56]. Vastearvio FDG-PET-TT:n tulkinnessa käytetään Deauvillen 5-pisteen luokitusta (DS) [57]. Jos pisteitä on 4 tai 5, löydös viittaa aktiiviseen jäännöstautiin/relapsiin, jonka varmistamiseksi pyritään ottamaan histologinen näyte (vähintään PNB).

---

<sup>2</sup> Odottaa arviointiylilääkärien kannanottoa käyttöönotosta



## Seuranta

Potilaat, joilla taudin uusiutuessa on mahdollisuus paranemiseen tähtäävään hoitoon, kuuluvat aktiiviseurannan piiriin. Oireiden seuranta ja kliininen tutkimus ovat seurannan kulmakiviä. Rutiinikuvantamisen hyödystä seurannassa ei ole näyttöä. Kontrollikäynnit toteutetaan kahden ensimmäisen vuoden ajan 3-6 kk välein, ja sen jälkeen 12 kk välein. Kokonaisseuranta-ajaksi suositellaan 3-5 vuotta.

Rintakehän sädehoidon jälkeinen rintasyövän seulonta vähentää kuolleisuutta rintasyöpään [58, 59]. Rintakehän sädehoidon <30-vuotiaana saaneille suositellaan mammografiaa ja rintojen MRI-tutkimusta kahden vuoden välein alkaen 8 vuotta sädehoidon päättymisestä. Vastaavasti kaulan alueen sädehoidon jälkeen suosituksena on TSH-määritys vuosittain. Syöpäspesifisen seurannan päättyessä laaditaan perusterveydenhuoltoon ohjeistus pitkäaikaishaittojen mahdollisuudesta ja seurantarpeesta. Osassa yliopistosairaaloita toimii lisäksi nuorena syövän sairastaneiden jälkiseurantaan erikoistunut poliklinikka, jonne voi ohjata <25-vuotiaana lymfooman sairastaneita syöpäspesifisen seurannan päättyttyä.

## Viitteet

1. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 2004; 103: 275-282.
2. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022; 36: 1720-1748.
3. Campo E, Jaffe ES, Cook JR et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: A Report from the Clinical Advisory Committee. *Blood* 2022.
4. IPI-Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 1993; 329: 987-994.
5. Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E et al. 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: 2373-2380.
6. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood* 2014; 123: 837-842.
7. Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M et al. CNS International Prognostic Index: A Risk Model for CNS Relapse in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP. *J Clin Oncol* 2016; 34: 3150-3156.
8. Pfreundschuh M, Ho AD, Cavallin-Stahl E et al. 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 MabThera International Trial Group (MInT) study. *Lancet Oncol* 2008; 9: 435-444.
9. Mikhaeel NG, Smith D, Dunn JT et al. Combination of baseline metabolic tumour volume and early response on PET/CT improves progression-free survival prediction in DLBCL. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 43: 1209-1219.
10. Kostakoglu L, Mattiello F, Martelli M et al. Total metabolic tumor volume as a survival predictor for patients with diffuse large B-cell lymphoma in the GOYA study. *Haematologica* 2022; 107: 1633-1642.
11. Held G, Murawski N, Ziepert M et al. Role of radiotherapy to bulky disease in elderly patients with aggressive B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1112-1118.
12. Pregno P, Chiappella A, Bello M et al. 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: 2066-2073.

13. Moskowitz CH, Schoder H, Teruya-Feldstein J et al. Risk-adapted dose-dense immunochemotherapy determined by interim FDG-PET in Advanced-stage diffuse large B-Cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1896-1903.
14. Safar V, Dupuis J, Itti E et al. 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: 184-190.
15. Green TM, Nielsen O, de Stricker K et al. High levels of nuclear MYC protein predict the presence of MYC rearrangement in diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 2012; 36: 612-619.
16. Song JY, Perry AM, Herrera AF et al. Double-hit Signature with TP53 Abnormalities Predicts Poor Survival in Patients with Germinal Center Type Diffuse Large B-cell Lymphoma Treated with R-CHOP. *Clin Cancer Res* 2021; 27: 1671-1680.
17. Leppä S, Jørgensen J, Karjalainen-Lindsberg M-L et al. Biomarker-driven treatment strategy in high risk diffuse large B-cell lymphoma: Results of a Nordic phase 2 study. *Hematol Oncol* 2021; 39: 57-58.
18. Poeschel V, Held G, Ziepert M et al. Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER): a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2020; 394: 2271-2281.
19. Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A et al. 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 MabThera International Trial (MINT) Group. *Lancet Oncol* 2006; 7: 379-391.
20. Coiffier B, Lepage E, Briere J et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346: 235-242.
21. Sehn LH, Congiu AG, Culligan DJ et al. 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.
22. Cunningham D, Hawkes EA, Jack A et al. 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: 1817-1826.
23. Delarue R, Tilly H, Mounier N et al. Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 525-533.
24. Wasterlid T, Biccler JL, Brown PN et al. Six cycles of R-CHOP-21 are not inferior to eight cycles for treatment of diffuse large B-cell lymphoma: a Nordic Lymphoma Group Population-based Study. *Ann Oncol* 2018; 29: 1882-1883.
25. Bartlett NL, Wilson WH, Jung SH et al. Dose-Adjusted EPOCH-R Compared With R-CHOP as Frontline Therapy for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Clinical Outcomes of the Phase III Intergroup Trial Alliance/CALGB 50303. *J Clin Oncol* 2019; 37: 1790-1799.
26. Vitolo U, Trneny M, Belada D et al. Obinutuzumab or Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 2017; 35: 3529-3537.
27. Nowakowski GS, Chiappella A, Gascoyne RD et al. ROBUST: A Phase III Study of Lenalidomide Plus R-CHOP Versus Placebo Plus R-CHOP in Previously Untreated Patients With ABC-Type Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 2021; 39: 1317-1328.
28. Davies A, Cummin TE, Barrans S et al. Gene-expression profiling of bortezomib added to standard chemoimmunotherapy for diffuse large B-cell lymphoma (REMoDL-B): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 649-662.
29. Younes A, Sehn LH, Johnson P et al. Randomized Phase III Trial of Ibrutinib and Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Non-Germinal Center B-Cell Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 2019; 37: 1285-1295.

30. Crump M, Leppa S, Fayad L et al. Randomized, Double-Blind, Phase III Trial of Enzastaurin Versus Placebo in Patients Achieving Remission After First-Line Therapy for High-Risk Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2484-2492.
31. Leppa S, Jorgensen J, Tierens A et al. Patients with high-risk DLBCL benefit from dose-dense immunochemotherapy combined with early systemic CNS prophylaxis. *Blood Adv* 2020; 4: 1906-1915.
32. McMillan AK, Phillips EH, Kirkwood AA et al. Favourable outcomes for high-risk diffuse large B-cell lymphoma (IPI 3-5) treated with front-line R-CODOX-M/R-IVAC chemotherapy: results of a phase 2 UK NCRI trial. *Ann Oncol* 2020; 31: 1251-1259.
33. Schmitz N, Nickelsen M, Ziepert M et al. Conventional chemotherapy (CHOEP-14) with rituximab or high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) with rituximab for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: an open-label, randomised, phase 3 trial (DSHNHL 2002-1). *Lancet Oncol* 2012; 13: 1250-1259.
34. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2022; 386: 351-363.
35. Merli F, Luminari S, Tucci A et al. Simplified Geriatric Assessment in Older Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The Prospective Elderly Project of the Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol* 2021; 39: 1214-1222.
36. Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C et al. 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: 460-468.
37. Oberic L, Peyrade F, Puyade M et al. Subcutaneous Rituximab-MiniCHOP Compared With Subcutaneous Rituximab-MiniCHOP Plus Lenalidomide in Diffuse Large B-Cell Lymphoma for Patients Age 80 Years or Older. *J Clin Oncol* 2021; 39: 1203-1213.
38. Storti S, Spina M, Pesce EA et al. Rituximab plus bendamustine as front-line treatment in frail elderly (>70 years) patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase II multicenter study of the Fondazione Italiana Linfomi. *Haematologica* 2018; 103: 1345-1350.
39. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4184-4190.
40. Crump M, Kuruvilla J, Couban S et al. 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: 3490-3496.
41. Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1998; 339: 21-26.
42. Kridel R, Dietrich PY. Prevention of CNS relapse in diffuse large B-cell lymphoma. *Lancet Oncol* 2011; 12: 1258-1266.
43. Klanova M, Sehn LH, Bence-Bruckler I et al. Integration of cell of origin into the clinical CNS International Prognostic Index improves CNS relapse prediction in DLBCL. *Blood* 2019; 133: 919-926.
44. Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2013; 368: 1408-1416.
45. Barnes JA, Lacasce AS, Feng Y et al. Evaluation of the addition of rituximab to CODOX-M/IVAC for Burkitt's lymphoma: a retrospective analysis. *Ann Oncol* 2011; 22: 1859-1864.
46. Dunleavy K, Pittaluga S, Shovlin M et al. Low-intensity therapy in adults with Burkitt's lymphoma. *N Engl J Med* 2013; 369: 1915-1925.
47. Hoelzer D, Walewski J, Dohner H et al. Improved outcome of adult Burkitt lymphoma/leukemia with rituximab and chemotherapy: report of a large prospective multicenter trial. *Blood* 2014; 124: 3870-3879.
48. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 2020; 38: 155-165.

49. Salles G, Duell J, Gonzalez Barca E et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020; 21: 978-988.
50. Zinzani PL, Rodgers T, Marino D et al. RE-MIND: Comparing Tafasitamab + Lenalidomide (L-MIND) with a Real-world Lenalidomide Monotherapy Cohort in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Clin Cancer Res* 2021; 27: 6124-6134.
51. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2022; 386: 640-654.
52. Kamdar M, Solomon SR, Arnason J et al. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2022; 399: 2294-2308.
53. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2017; 377: 2531-2544.
54. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2019; 380: 45-56.
55. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 31-42.
56. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 579-586.
57. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3059-3068.
58. Hodgson DC, Cotton C, Crystal P, Nathan PC. Impact of Early Breast Cancer Screening on Mortality Among Young Survivors of Childhood Hodgkin's Lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2016; 108.
59. Ng AK, Garber JE, Diller LR et al. Prospective study of the efficacy of breast magnetic resonance imaging and mammographic screening in survivors of Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2282-2288.