

Perifeeristen T-solulymfoomien hoitosuositus

Sisällys

Tausta:.....	2
Kypsien T-solulymfoomien alatyypit (vuonna 2009 rekisteröidyt tapaukset):.....	2
Ennustetekijät:.....	2
Diagnostiikka	2
Patologisanatominen diagnoosi	2
Levinneisyys.....	3
Hoito	3
Supportiivinen hoito	3
Sytostaattihoito	3
Viitteet	4

Suomen Lymfoomaryhmä/ työryhmä:

HYKS: Susanna Mannisto, Sirpa Leppä, Micaela Hernberg, Riikka Rätty, Marja-Liisa Karjalainen-Lindsberg

KYS: Annikki Aromaa-Häyhä, Esa Jantunen

Keski-Suomen KS: Kaija Vasala, Jan Böhm

OYS: Outi Kuittinen, Hanne Kuitunen

TAYS: Tuula Lehtinen, Martine Vornanen (FimLab)

Tyks: Sirkku Jyrkkiö, Maria Lapela

Tausta:

Perifeeriset T-solulymfoomat ovat harvinainen ja heterogeeninen kypsien T-solujen tautiryhmä. T-solulymfoomat käsittävät noin 10% non-Hodgkin lymfoomista ja niitä todetaan Suomessa noin 100 vuodessa. Keskimäärin tautien ennuste ja hoitotulokset ovat merkittävästi muita lymfoomia huonommat. Hoitosuosittelujen pohjalte hyviä, satunnaistettuja tutkimuksia on niukasti.

Kypsien T-solulymfoomien alatyypit (vuonna 2009 rekisteröidyt tapaukset):

- Nodaaliset
 - Perifeerinen T-solulymfooma NOS (40)
 - Angioimmunoblastinen T-solulymfooma (AILT) (15)
 - Anaplastinen suurisolulymfooma alk+ /alk- (27)
- Ekstranodaaliset
 - Nasaalinen NK/T-solulymfooma (1)
 - Enteropatiaan assosioituva T-solulymfooma (EATL) (7)
 - Hepatospleeninen T-solulymfooma (1)
- Ihon T-solulymfoomat **joita ei tässä hoitosuosituksessa käsitellä**

Ennustetekijät:

Histologia on tärkein ennustekijä. Riskiluokituksilla, kuten IPI-pisteillä on ennusteellista merkitystä, mutta hoidon valintaan niillä ei ole vaikutusta.

Diagnostiikka

Diagnoosivaiheen erityisoina ja – löydösinä potilailla voidaan todeta vaikeita immunopuutostiloja, hemofagosyyttinen syndrooma, DIC, sytomegalo (CMV)- ja Epstein-Barr (EBV)-vireemiaa, pneumocystis-keuhkokuumetta ja leukoenkefalopatiaa.

Kuvantaminen: kaulan ja kokovartalon varjoaine-TT. FDG-PET voi täydentää kuvausta, vaikkakaan sen merkitys T-solulymfoomien diagnostiikassa ei ole täysin selvä. Luuydinnäyte suositellaan otettavaksi.

Laboratoriokoheet: La, TVK, lymfosyyttierittely, albumiini (riskitekijä), virustutkimukset (hepatiitti-vasta-aineet, HIV-ab, EBV-Nh, CMV-Nh)

Patologisanatomisen diagnoosi

T-solulymfoomien patologisanatomisessa diagnostiikassa on kudostuutoksen yleisrakenteen arviointi tärkeää. Sen vuoksi karkeaneulabiopsia ei yleensä sovellu primaaridiagnoosiin, vaan tarvitaan laajempi kudostuute, esimerkiksi vähintään yksi kokonainen imusolmuke tuorentuuteeksi. Morfologian ohella tarvitaan useita immunohistokemiallisia värjäyksiä. Tavallisesti tarvitaan seuraavia vasta-aineita: CD3, CD20, CD5, CD2, CD7, CD30, ALK-1, CD4, CD8, TCR-beta1, sytotoksisten solujen merkkiaineet (Granzyme B, TIA-1, Perforin), follikulaaristen T-helper –solujen merkkiaine (esim. PD-1, CXCL-13), CD56, CD57, Bcl-6, CD10, TdT ja Ki-67/MIB-1.

Diagnostiikassa on huomioitava, että T-solulymfoomat menettävät usein linjaspesifisiä antigeenejä; ne voivat esimerkiksi olla negatiivisia yleisesti käytössä oleville markkereille CD3 ja CD5. Virtaussytometrinen pintamerkitutkimus voi helpottaa poikkeavien solupopulaatioiden tunnistamista, ja mahdollistaa solukloonien etsimisen T-solureseptori-ilmentymän perusteella.

EBV-statuksen määrittäminen on aiheellinen (EBER).

Kromosomiviljely tarvittaessa FISH-tutkimuksella täydennettynä on sytogeneettinen perustutkimus. Diagnostiikassa ja seurannassa voi olla hyötyä myös molekyylogeneettisestä T-solureseptorigenin uudelleenjärjestymätutkimuksesta, joskaan uudelleenjärjestymää ei kaikissa tapauksissa todeta. Koska T-solulymfoomiin saattaa liittyä klonaalinen B-solutauti, myös immunoglobuliinigenin uudelleenjärjestymätutkimus on toisinaan aiheellinen.

T-solulymfoomat ovat suhteellisen harvinaisia ja biologisesti monimuotoisia tauteja, joiden diagnostiikka vaatii kokemusta. Histopatologinen konsultatio on tarvittaessa suositeltavaa.

Levinneisyys

Levinneisyys määritellään, kuten muissakin lymfoomissa, Ann Arbor – luokituksen mukaan

Hoito

Hyvien, vakiintuneiden hoitosuositusten puuttuessa potilaat suositellaan hoidettaviksi ensisijaisesti hyvien kliinisten lääketutkimusten puitteissa. Aggressiivisten T-solulymfoomien harvinaisuuden vuoksi suositellaan diagnostiikan, hoitosuunnitelmien ja kuratiivistavoitteisen hoidon piirissä olevien potilaiden hoidon keskittämistä ERVA-alueella sovittavasti.

Supportiivinen hoito

T-solulymfooman aiheuttaman immuniteetin poikkeaman vuoksi potilaat ovat tavallista herkempiä infektioille sytostaattihoidon aikana. Pneumocystis-keuhkokuumeeseen estohoitoa suositellaan kaikille potilaille. CMV ja EBV voivat aktivoitua hoidon aikana, mikä on huomioitava kuumeisten, antibioottihoitoon reagoimattomien infektioiden kohdalla. CMV:n hoitoon on käytettävissä viruslääke. Myös potilaan ravitsemustilaan suositellaan kiinnitettäväksi erityistä huomiota.

Solunsalpaajahoido

Systeemisen T-solulymfooman pohjoismaisen lymfoomaryhmän NLG-T-01 –tutkimuksessa potilaat saivat 6 sykliä CHOEP-kombinaatiota kahden viikon välein. Vasteen saavuttaneet etenivät korkea-annoshoidon omien kantasolujen palautuksen tukemana. Vaikka vertailevia tutkimuksia korkea-annoshoidosta näissä tilanteissa ei ole, suositellaan tämän tutkimuksen mukaista hoitoa soveltuville potilaille, mikäli kliinistä lääketutkimusta ei ole tarjolla (F. D'Amore et al 2012).

Korkea-annoshoidon soveltumattomille potilaille suositellaan kuutta CHOP- tai CHOEP – hoitoa kahden tai kolmen viikon välein potilaan kokonaistilan mukaan.

NK/T-solulymfoomat ovat antrasykliiniresistenttejä. Potilaita suositellaan hoitamaan I-(peg)asparaginaasia sisältävällä lääkekombinaatiolla, johon paikallisessa taudissa yhdistetään sädehoito korkeaan annokseen (50-60Gy) hoidon alkuvaiheessa. Omien kantasolujen palautuksella tuetun korkea-annoshoidon merkitys Asparaginaasipohjaisten hoitojen yhteydessä on vielä epäselvä. Asparaginaasihoitoon voi liittyä anafylaksiaa, pankreatiitteja, hypertriglyseridemiaa ja muita vaikeita haittavaikutuksia (Tse E & Kwong Y-L 2013).

EATL:n hoidossa voidaan soveltuville potilaille käyttää metotreksaattipitoista hoitoa (Sieniawski M et al).

Anaplastisen ALK-positiivisen suurisolulymfooman ajatellaan olevan muita T-solulymfoomia hyväennusteisempi tauti, jonka ensilinjan hoidoksi suositellaan kuutta CHOP-hoitoa kolmen viikon välein.

T-solulymfooman edetessä keskushermostoon suositellaan metotreksaattipohjaista monisolusalpaajahoitoa.

Uusiutuneen/primaarihoitoon vastaamattoman taudin kuratiivistavoitteisessa hoidossa pyritään allogeeniseen kantasolusiirtoon, jota edeltävästi tautitaakan pienentämiseksi voidaan käyttää platinapohjaista hoitoa. CD30-positiivisessa systeemisessä anaplastisessa suurisolulymfoomassa on mahdollista käyttää myös brentuksimabivedotiinia.

Viitteet

- Dreyling M, Thieblemont C, Gallamini A, Arcaini L, Campo E, Hermine O, Kluin-Nelemans JC, Ladetto M, Le Gouill S, Iannitto E, Pileri S, Rodriguez J, Schmitz N, Wotherspoon A, Zinzani P, Zucca E. ESMO Consensus conferences: guidelines on malignant lymphoma. part 2: marginal zonelymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol.* 2013 Apr;24(4):857-77.
- Steven M. Horwitz, Ranjana H. Advani, Nancy L. Bartlett, Eric D. Jacobsen, Jeff P. Sharman, Owen A. O'Connor, Tanya Siddiqi, Dana A. Kennedy, and Yasuhiro Oki Objective responses in relapsed T-cell lymphomas with single agent brentuximab vedotin *Blood* 2013;12
- Le Gouill S, Milpied N, Buzyn A, De Latour RP, Vernant JP, Mohty M, Moles MP, Bouabdallah K, Bulabois CE, Dupuis J, Rio B, Gratecos N, Yakoub-Agha I, Attal M, Tournilhac O, Decaudin D, Bourhis JH, Blaise D, Volteau C, Michallet M; Société Française de Greffe de Moëlle et de Thérapie Cellulaire. Graft-versus-lymphoma effect for aggressive T-cell lymphomas in adults: a study by the Société Française de Greffe de Moëlle et de Thérapie Cellulaire. *J Clin Oncol.* 2008 May 10;26(14):2264-71
- d'Amore F, Relander T, Lauritzsen GF, Jantunen E, Hagberg H, Anderson H, Holte H, Österborg A, Merup M, Brown P, Kuittinen O, Erlanson M, Østenstad B, Fagerli UM, Gadeberg OV, Sundström C, Delabie J, Ralfkiaer E, Vornanen M, Toldbod HE. Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01. *J Clin Oncol.* 2012 Sep 1;30(25):3093-9.
- Tse E & Kwong Y-L 2013. How I treat NK/T-cell lymphomas. *Blood.* 2013;121(25):4997-5005
- Sieniawski M, Angamuthu N, Boyd K, Chasty R, Davies J, Forsyth P, Jack F, Lyons S, Mounter P, Revell P, Proctor SJ, Lennard AL. Evaluation of enteropathy-associated T-cell lymphoma comparing standard therapies with a novel regimen including autologous stem cell transplantation. *Blood.* 2010 May 6;115(18):3664-70