

**FOLLIKULAARISEN LYMFoomAN HOITO JA SEN AIHEUTTAMAT SEKUN-  
DAARIMALIGNOUMAT**

Salmi, Petteri  
Syventävien opintojen tutkielma  
Lääketieteen tutkinto-ohjelma  
Lääketieteellinen tiedekunta  
Oulun yliopisto  
Elokuu 2018  
Outi Kuittinen

TIIVISTELMÄ

Salmi, Petteri: Follikulaarisen lymfooman hoito ja sen aiheuttamat sekundaarimalignoomat  
Syventävien opintojen tutkielma: 20 sivua, ei liitteitä

---

Follikulaarinen lymfooma on toiseksi yleisin Non-Hodgkin lymfoomista ja viimevuosikymmenien aikana esiintyvyys on lisääntynyt. Tauti on lähtöisin itukeskuksien B-soluista ja sen luonteesta johtuen ennuste vaihtelee huomattavasti yksilöiden välillä. Vasta-aine rituksimabin käyttö kemoterapian kanssa on parantanut hoidon tuloksia. Sädehoidolla voidaan hoitaa paikallinen tauti, mutta laajalle levinnyttä tautia pidetään parantumattomana. Taudilla on ominaisuus uusiutua useasti.

Tauti luokitellaan histologisesti kolmeen gradukseen, joista gradus 3 jaetaan vielä kahteen alaluokkaan, A ja B ja hoito vaihtelee sen mukaan. Diagnoosihetkellä esiintyy B-oireita osalla potilaista. Ennustetta voidaan arvioida useilla menetelmillä, joista tärkeimmät ovat Ann Arborin luokitus ja FLIPI-pisteytys. Levinneisyys määritetään Ann Arborin luokituksella.

Tutkimuksen tarkoitus oli selvittää sekundaarimalignoomien esiintyvyyttä rituksimabihoituilla follikulaarista lymfoomaa sairastavilla potilailla. Tutkimukseen otettiin mukaan 108 potilasta, joilla oli diagnosoitu follikulaarinen lymfooma. Potilasaineisto sisältää vuodesta 2000 lähtien vuoden 2018 kesäkuun alkupuolelle asti hoitoa saaneet Turun yliopistollisessa keskussairaalassa. Potilaista kerättiin tietoja diagnooseista ja hoidoista.

Sekundaarimalignoomia ilmaantui 14 (13,0 %) potilaalle ja elossaoloajan mediaani oli 12,0 vuotta. Sekundaarimalignoomien ilmaantuessa diagnoosipäivästä lähtien laskettuna elossaoloajan mediaani oli 14,1 vuotta ja taudista vapaanajan mediaani oli 3,0 vuotta. Toisen syövän kumulatiivinen ilmaantuvuus oli 5 vuotta hoitamisen aloittamisesta 12,1 % ja 10 vuoden kohdalla 24,5 %.

Avainsanat: Follikulaarinen lymfooma, hoito, sekundaarimalignooma, rituksimabi

## SISÄLLYSLUETTELO

SISÄLLYSLUETTELO .....	3
1. JOHDANTO .....	4
2. TUTKIMUKSEN TEOREETTINEN TAUSTA .....	4
2.1. Epidemiologia ja esiintyvyys .....	4
2.2. Patologia .....	4
2.3. Ennustetekijät .....	5
2.4. Diagnostiikka .....	7
2.5. Rituksimabi .....	8
2.6. Transformaatio .....	9
2.7. Hoito .....	9
3. TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSONGELMA .....	10
4. TUTKIMUSAINEISTO JA TUTKIMUSMENETELMÄT .....	11
4.1. Aineisto .....	11
4.2. Menetelmät .....	11
4.3. Tilastollinen analyysi .....	13
5. TULOKSET .....	13
5.1. Aineiston kuvaus .....	13
5.2. Sekundaarimaligoomat .....	15
5.3. Taudin eteneminen .....	16
6. POHDINTA .....	18
LÄHDELUETTELO .....	20

## 1. JOHDANTO

Non-Hodgkin lymfoomien indolenteista muodoista follikulaarinen lymfooma on yleisin läntisellä pallonpuoliskolla. Follikulaarisen lymfooman muodostaman kasvaimen solut poikkeavat toisistaan ja tauti on lähtöisin itukesuksien B-soluista. Taudin ennuste vaihtelee yksilöiden välillä ja hyvästä hoitovasteesta kertoo ensimmäisen remission kesto immunokemoterapian jälkeen käytetyn ensilinjan hoitona. Vasta-aine rituksimabin yhdistäminen perinteiseen kemoterapiaan on parantanut hoidon tuloksia ja pidentänyt elossaoloaikaa. Sädehoidolla voidaan hoitaa kuratiivisesti pienellä alueella sijaitseva tauti, mutta laajan levinneisyyden tautia pidetään parantumattomana. Elossaoloajan mediaani levinneessä taudissa on nykyisin jo 12 vuotta (Kahl & Yang 2016). Tutkimuksen tarkoituksena on selvittää miten follikulaarisen lymfooman hoito rituksimabi aikakaudella altistaa potilaan sekundaarimalignoonille.

## 2. TUTKIMUKSEN TEOREETTINEN TAUSTA

### 2.1. Epidemiologia ja esiintyvyys

Follikulaarinen lymfooma on toiseksi yleisin Non-Hodgkin lymfoomista länsi Euroopassa. Viimevuosikymmeninä vuosittainen ilmaantuvuus on lisääntynyt 1950-luvun 2-3 tapauksesta 100 000 asukasta kohti 5 tapaukseen tälle vuosikymmenelle tultaessa (Dreyling ym. 2017). Vuonna 2015 Suomessa todettiin 204 uutta follikulaarista lymfoomaa, joita naisilla hieman enemmän kuin miehillä (Suomen Syöpärekisteri 2018).

### 2.2. Patologia

Follikulaarinen lymfooma on peräisin itukesuksen B-soluista. Naiivien B-solujen aikaisessa kehittymisen vaiheessa luuytimessä VDJ-rekombinaasin virheellisestä toiminnasta seuraa follikulaariselle lymfoomalle tyypillinen kromosomitranslokaatio  $t(14;18)(q32;q21)$ . Itukesuksessa tapahtuu B-solujen jakautuminen sentroblasteiksi, mikä johtaa somaattiseen hypermutaatioon ja niiden reseptorien luokanvaihdokseen. Sentroblastit muuttuvat sentrosyyteiksi, jolloin follikulaariset auttaja T-solut valitsevat antigeninsä avulla korkean affiniteetin sentrosyytit. Ne sentrosyytit joita ei tunnisteta menevät apoptoosiin. Poikkeuksena on

sentrosyytit, joilla on bcl2-proteiinia koodaava geeni, joka suojaa ohjelmoitulta solukuolemalta. T(14;18) translokaatio havaitaan 85% follikulaarisista lymfoomista. Taudin syntymiseen BCL2 geenin ilmentyminen yksinään ei riitä. Lymfoomasolukko on itukeskusmerkkiaineiden CD10 ja BCL-6 perusteella positiivista (Kahl & Yang 2016).

Follikulaarisen lymfooman luokittelu histologisesti perustuu sentroblastien ja sentrosyyttien jakautumiseen kasvaimessa (Kahl & Yang 2016). Histologinen määrittely perustuu Maailman terveysjärjestö WHO:n luokitteluun (Taulukko 1). Luokka 1-2 merkitsee enintään 15 ja luokka 3 yli 15 sentroblastia korkean suurennoksen näkökenttää kohti. Luokka 3 on a tai b tyyppiä, mutta 3B muodossa ei ole enää lainkaan sentrosyyttejä ja se on harvinainen. Sentroblastien määrän kasvaessa taudinkuva on aggressiivisempi ja transformoitumisriski diffuusiksi suurisoluiseksi B-solulymfoomaksi kasvaa (Kahl & Yang 2016). Luokan 3A tauti on indolentti ja 3B luokitellaan aggressiiviseksi muodoksi (Freedman 2014).

Taulukko 1. Follikulaarisen lymfooman histologinen luokitus.

Histologinen luokka	
1	0-5 sentroblastia/korkean suurennoksen näkökenttä
2	6-15 sentroblastia/korkean suurennoksen näkökenttä
3A	Yli 15 sentroblastia/korkean suurennoksen näkökenttä, sentrosyyttejä
3B	Yli 15 sentroblastia/korkean suurennoksen näkökenttä, ei sentrosyyttejä

### 2.3 Ennustetekijät

Laboratoriokokeilla ja kliinisillä löydöksillä arvioidaan potilaan ennuste, sillä yksilöllistä vaihtelua esiintyy paljon. Ann Arborin luokittelua käytetään levinneisyyden määrittelyssä (Taulukko 2). Luokassa 1 lymfooma on yhdellä imusolmukealueella. Luokassa 2 tautia esiintyy kahdella tai useammalla imusolmukealueella samalla puolella palleaa. Luokassa 3

lymfooma on imusolmukkeissa kummallakin puolella palleaa. Luokassa 4 tauti on diffuusiina tai disseminoituneena ekstrapodaalisesti elimiin. E tarkoittaa taudin levinneisyyttä ekstrapodaaliseen elimeen (Katso Dreyling ym. 2017).

Taulukko 2. Lymfoomien levinneisyyden luokitus Ann Arborin mukaan.

Luokka	Alue
I	Lymfooma on yhdellä imusolmukealueella. Luokka IE, jos levinneisyys ekstrapodaaliseen elimeen.
II	Lymfoomaa esiintyy kahdella tai useammalla imusolmukealueella samalla puolella palleaa. Luokka IIE, jos levinneisyys ekstrapodaaliseen elimeen.
III	Lymfoomaa on imusolmukkeissa kummallakin puolella palleaa. Luokka IIIE, jos levinneisyys ekstrapodaaliseen elimeen.
IV	Lymfooma on diffuusina tai disseminoituneena ekstrapodaalisesti elimiin.

FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) pisteytys perustuu yli 4000 potilaan tutkimusdataan, joilla oli diagnosoitu follikulaarinen lymfooma vuosien 1985-1992 välisenä aikana (Freedman 2014). FLIPI pisteytystä käytetään ennusteen arvioinnissa siten että kustakin tekijästä saa yhden pisteen (Taulukko 3): Ikä yli 60 vuotta, hemoglobiini alle 120 g/l, laktaattidehydrogenaasin aktiivisuus suurentunut, levinneisyys Ann Arborin luokka 3-4, affisioituneita imusolmukealueita yli 4 (Kahl & Yang 2016).

Taulukko 3. Follikulaarisen lymfooman ennusteen arviointi FLIPI:n avulla.

Ikä	Yli 60 vuotta
Hemoglobiini (Hb)	Alle 120 g/l
Laktaattidehydrogenaasin (LD) aktiivisuus	Koholla
Imusolmukealueet	Lymfooman muutoksia yli neljällä imusolmukealueella
Levinneisyys	Ann Arbor 3-4

FLIPI pisteiden perusteella sairastuneet voidaan jakaa matalaan (1-2), keskikorkeaan (2) ja korkeaan riskiin (>3). 10 vuoden kuluttua potilaista on elossa vastaavassa järjestyksessä 71%, 51% ja 36% (Kahl & Yang 2016). Taulukossa 4 on esitetty FLIPI pisteiden vaikutus elossaoloaikaan viiden ja kymmenen vuoden kohdilla. GELF (Groupe pour l'Etude de Lymphome Folliculaire) kriteerien avulla voidaan arvioida tautitaakkaa (Taulukko 5) (Provensio Pulla ym. 2015).

Taulukko 4. FLIPI-pisteiden vaikutus elossaoloaikaan.

FLIPI	Pisteet	Potilaat (%)	5 vuoden elossaolo-osuus (%)	10 vuoden elossaolo-osuus (%)
Hyvä	0-1	36	91	71
Kohtalainen	2	37	78	51
Korkea	3-5	27	53	36

Taulukko 5. GELF (Groupe pour l'Etude de Lymphome Folliculaire) kriteerit.

---

Imusolmukkeen tai sen ulkopuolisen kasvaimen halkaisija >7 cm

Levinneisyys vähintään kolmeen imusolmukkeeseen halkaisijaltaan >3 cm

Lymfooman yleisoireet

Oireinen pernan koon kasvaminen

Pleura- tai peritoneaalieffuusio

Kasvaimen aiheuttama puristus

Koholla oleva laktaattidehydrogenaasi tai beeta-2-mikroglobuliini

---

## 2.4. Diagnostiikka

Follikulaariseen lymfoomaan voi liittyä yleisoireina yöhikoilua, yli 38°C kuumeilua ja yli 10% painon putoaminen puolen vuoden aikana. Yleensä tauti on jo levinnyt laajalle jos näitä

oireita esiintyy. Epäilyttävä imusolmuke poistetaan kokonaan ja siitä osa laitetaan tuorenäytteeksi. Loput fiksoidaan formaliiniin ja formaliinifiksoidusta parafiiniin petatusta näytteestä tehdään lisäksi immunohistokemiallisia tutkimuksia. Varjoainetehosteisella kaulan ja vartalon tietokonetomografiatutkimuksella selvitetään levinneisyyttä. Luuytimeistä otetaan myös biopsia (Joensuu ym. 2013). Positroniemissiotomografialla saadaan tarkempi tieto levinneisyydestä (Dreyling ym. 2017).

## **2.5. Rituksimabi**

Rituksimabi hyväksyttiin vuonna 1997 indolenttin Non-Hodgkin lymfooman hoitoon. Rituksimabi on monoklonaalinen vasta-aine, joka kiinnittyy spesifisti B-lymfosyytin pinnalla olevaan CD20-antigeeniin. Tästä seuraa immunologinen reaktio, jonka seurauksena B-lymfosyytit tuhoutuvat. Ensimmäisessä hoitolinjassa rituksimabin ja kemoterapian yhdistäminen on ollut selvästi parempi kuin pelkkä kemoterapia. Etenkin korkeamman levinneisyyden taudissa on saatu parempia hoitotuloksia, jonka vuoksi mm. taudista vapaa-aika ja elossaoloaika on pidentynyt (Salles ym. 2017).

Rituksimabi on hyvin siedetty, koska sillä ei ole merkittäviä kertyviä tai pitkäaikaista toksista vaikutusta. Suonensisäisesti annettuna sen etuna on pitkä puoliintumisaika, jolloin infuusioiden määrää voidaan vähentää (Hitz ym. 2011). Mahdollisia haittavaikutuksia liittyy suonensisäiseen antoon. Näitä infuusioon liittyviä haittavaikutuksia ovat sytokiinin vapautumissyndrooma, bronkusspasmi ja hypotensio. Yleensä näitä haittoja esiintyy 1-2 tunnin kuluessa ensimmäisen rituksimabitiputuksen yhteydessä. Tämän vuoksi ensimmäinen tiputus annetaan hitaana potilasta valvoen ja tiputus lopetetaan vakavien haittojen ilmaantuessa. Haittoja kohdistuu sydän- ja verenkiertoelimistöön ja hengitysjärjestelmään. Erilaisia infektioita ja sytopenioita esiintyy myös (Salles ym. 2017). Näitä haittoja ei yleensä enää nähdä myöhemmissä hoidoissa.

Rituksimabin ihonalle annettava valmiste hyväksyttiin Euroopan unionissa vuonna 2014. Tarkoituksena oli helpottaa käyttöä ja säästää hoitohenkilökunnan aikaa. Myös kustannusten vähentyminen ja hoitoon pääsy etenkin alemman tulotason maissa tuli mahdolliseksi (Davies ym. 2017).



## 2.6. Transformaatio

Folikulaarisen lymfooman transformoitumista aggressiivisemmaksi muodoksi tapahtuu 2-3 % vuosivauhtia, jolloin taudin ennuste huononee selkeästi (Kridel ym. 2017). 10-70 % potilaista todetaan transformoitumista. Transformoitumista tapahtuu histologisen luokan muuttamisella korkeammaksi tai useasti diffuusiksi B-solulymfoomaksi (Hitz ym. 2011). Harvoin transformaatio voi johtaa Burkittin lymfooman tai Hodgkinin lymfooman syntymiseen. Transformoitumisessa löydöksiä ovat B-oireet, kasvainmassan nopea lisääntyminen ja poikkeavat laboratorioarvot kuten kohonnut kalsiumin ja laktaattidehydrogenaasin pitoisuus. Oireet voivat ilmaantua päivien tai viikkojen kuluessa riippuen kasvunopeudesta. Folikulaarisen lymfooman transformoituneessa muodossa DNA:ssa esiintyy enemmän kopiointivirheitä, insertioita, deleetioita ja yksittäisten nukleoidien mutaatioita (Kridel ym. 2012). Transformoitumisriskin arvioimiseen ei ole käytössä vielä luotettavia biomarkkereita. Kasvaimen mikroympäristön on myös arveltu vaikuttavan taudin etenemiseen (Kahl & Yang 2016).

## 2.7. Hoito

Paikallisessa Ann Arborin luokassa 1-2 folikulaarisen lymfooman hoidossa käytetään sädehoitoa tai pelkästään seurantaa. 10-15% sairastuneista on Ann Arborin luokan 1-2 tauti. Histologisen luokan 1 ja 2 tauti hoidetaan samalla tavalla. Sädehoidolla jopa puolella potilaista on mahdollisuus parantua täysin taudistaan. Seurantalinjalle voidaan jäädä elinajan odotteen ollessa alle 15 vuotta, koska hoitaminen ei muuttaisi elinaikaa ja aiheuttaisi mahdollisesti haittavaikutuksia. Sädehoitoa käytetään 24 Gy:n kokonaisannoksena kuratiivisesti. Rituksimabia voidaan käyttää monoterapiana tarvittaessa (Dreyling ym. 2017). Luokan 1-2 ja 3A tauti vastaa hyvin hoitoihin ja hoidon aloituksessa on otettava huomioon oireet, ikä, tautitaakka ja oheissairaudet (Kahl & Yang 2016).

Levinneisyyden 3-4 tautiin ei ole parantavaa hoitoa. Yleensä oireettoman, pienen tautitaakan ja matalan FLIPI:n potilaan kohdalla jäädään seurantalinjalle, mutta rituksimabimonoterapiaa voidaan käyttää (Dreyling ym. 2017). Histologisen luokan 3B tauti on aggressiivinen, joten se hoidetaan diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman tavoin (Freedman 2014). Hoidon aloitus rituksimabilla pidentää selkeästi taudista vapaata aikaa, mutta elinaikaan sillä ei

ole vaikutusta. Lieväoireisen taudin hoidossa käytetään rituksimabia tai radioimmunoterapiaa. Rituksimabia käytetään usein solunsalpaajien kanssa kemoimmunoterapiana esim. BR (B = bendamustiini R = rituksimabi), R-CHOP tai R-CVP (C = syklofosfamidi, H = dokso-rubiini, O = vinkristiini, P = prednisoloni, V = vinkristiini) oireiseen tautiin. CVP-hoito ei ole niin tehokas kuin muut edellä mainitut (Dreyling ym. 2017). Ensilinjan hoidon jälkeen voidaan jatkaa rituksimabi-ylläpidolla kahden vuoden ajan annettuna joka toinen kuukausi (Izutsu 2014). Tällä saadaan aikaan lisää tautivapaata aikaa mutta ei kokonaisesloaoloaika. Radioimmunoterapia pidentää myös tauti-vapaata-aikaa, mutta se ei ole niin tehokas kuin rituksimabi-ylläpito (Dreyling ym. 2017).

Taudin uusiutuessa elossaoloaika ja taudista vapaa-aika pitenee rituksimabi-ylläpidolla, vaikka rituksimabia ei ole saatu ensilinjanhoidossa (Vidal ym. 2011). Toisen relapsin yhteydessä annetusta rituksimabi-ylläpidosta ei ole näyttöä (Dreyling ym. 2017). Taudin uusiutuessa otetaan tarvittaessa biopsia, jos se on mahdollista sijainin puolesta. Biopsialla tarkistetaan onko tapahtunut transformaatiota aggressiivisempaan muotoon (Dreyling ym. 2017). Histologisen luokan 3B taudin uusiutumisenopeus on hieman suurempi kuin diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman, mutta elossaoloaika on pidempi (Freedman 2014). Uusiutuneen taudin hoito riippuu jo annetuista hoidoista ja vasteesta niihin. Hoidossa käytetään samoja sytostaatteja kuin induktiohoidossa joko rituksimabin kanssa tai ilman, jos primaariremission kesto on ollut yli kaksi vuotta. Antrasykliinin annossa pitää huomioida kumulatiivinen antrasykliiniannos. Oireetonta ja vähäisen tautitaakan potilasta voidaan seurata ilman hoitoja (Izutsu 2014). Fludarabiinia joko syklofosfamidin tai mitoksantronin kanssa voidaan käyttää taudin uusiutuessa, jos ensilinjan hoidossa on käytetty alkyloivia sytostaatteja (Kahl & Yang 2016). Fludarabiinipohjaisiin hoitoihin liittyy hematologista toksisuutta, mutta lyhytaikainen käyttö on tehokasta vanhemmilla potilailla. Radioimmunoterapiaa voidaan käyttää ikään-tyneille, joilla on oheissairauksia. Erityisesti kantasolusiirtotukea (ASCT) voidaan harkita niille, joilla ensimmäinen remissioaika on jäänyt alle kahteen vuoteen. Allogeenista kantasolujensiirtoa voidaan käyttää nuorille potilaille, joilla on tapahtunut relapsi kantasolusiirtotuen jälkeen tai toistuvissa relapseissa (Dreyling ym. 2017).

### **3. TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSONGELMA**

Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää kuinka suuri sekundaarimalignoomien riski on rituksimabiain hoidetuilla follikulaarista lymfoomaa sairastavilla potilailla Turun yliopistollisessa keskussairaalassa. Hematologiset sekundaarimalignoomat merkittiin erikseen muista malignoomista. Lisäksi kerättiin tietoja potilaiden saamista hoidoista. Haluttiin selvittää miten riski sekundaarimalignoomiin kasvoi taudin uusiutuessa jopa useita kertoja, sillä solunsalpaajat rituksimabin ohella altistavat lukuisille haitoille. Tavoitteena oli myös selvittää kuinka rituksimabi vaikuttaa taudista vapaaseen aikaan ja elossaoloaikaan.

### **4. TUTKIMUSAINEISTO JA TUTKIMUSMENETELMÄT**

#### **4.1. Aineisto**

Tutkimusaineisto koostuu 108 rituksimabilla hoidetusta potilaasta Turun yliopistollisessa keskussairaalassa. Aineisto käsittää vuodesta 2000 lähtien vuoden 2018 kesäkuun alkupuolelle hoitoa saaneet potilaat. Potilaita valittiin 234 listasta, joille oli diagnosoitu follikulaarinen lymfooma. Näistä yli 200 potilaasta tutkimuksen ulkopuolelle jätettiin muualla hoidon saaneet olennaisten tietojen puuttuessa. Rituksimabia täytyi käyttää jossakin vaiheessa taudin hoidossa. Diagnoosin ollessa epäselvä histologisen näytteen osalta taudin ensimmäisen havaitsemisen yhteydessä, esim. follikulaarisen ja diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman sekanäytteet, suljettiin tapaustutkimuksesta. Potilaskertomukset haettiin henkilötunnusta käyttäen sähköisestä potilastietojärjestelmä Uranuksesta. Tutkimusluvut rekisteritutkimukseen myönsi johtajaylilääkäri.

#### **4.2. Menetelmät**

Tutkimusaineiston tiedot taulukoitiin missä vaiheessa poistettiin potilaiden henkilötunnukset yksityisyyden säilyttämiseksi. Tarvittavat tiedot kerättiin pääasiassa syöpätautien välilehteä hyödyntäen. Potilaat olivat kuitenkin hyvin usein myös muiden erikoisalojen hoidossa jossain vaiheessa hoitoketjua. Laboratoriotulokset haettiin webLab-laboratorio-ohjelmasta ja patologisanatomisen diagnoosi (PAD) patologian laboratorion sivuilta. Kuolinpäivämäärät etsittiin henkilötietojärjestelmä Oberonista.

Tietojen keruu aloitettiin sukupuolen, syntymäajan, diagnoosipäivämäärän, levinneisyyden, B-oireiden, histologisen luokan ja laboratorioarvojen kirjaamisella. Diagnoosipäivämääräksi valittiin päivä, jolloin lopullinen patologisanatominen diagnoosi oli valmistunut. Taudin levinneisyys, B-oireet ja laboratorioarvot määritettiin syöpätautien poliklinikan ensikäynnin ajankohdan lähettyvillä. B-oireet merkittiin kyllä tai ei vastauksina. Levinneisyys merkittiin Ann Arborin luokan (Taulukko 2) mukaan ja histologinen luokka Taulukon 1 mukaan. Laboratoriokokeista katsottiin veren hemoglobiinipiarvo g/l (B-Hb) ja laktaattidehydrogenaasi (P-LD). Laktaattidehydrogenaasi määriteltiin seuraavasti: ei mitattu, normaali tai koholla. FLIPI ensimmäisen diagnoosipäivämäärän ajankohtana saatiin joko suoraan potilaskertomuksesta tai laskettiin Taulukon 3 mukaan. Patologian laboratorion sivuilta tai potilaskertomuksesta nähtiin onko potilailla ollut muita lymfoomia tai muita sekundaarimalignoomia. Hematologinen maligniteetti saatiin potilaskertomustekstistä. Näiden edellä mainittujen diagnoosipäivämäärät ja diagnoosit saatiin PAD lausunnoista tai potilaskertomustekstistä.

Seuraavaksi kerättiin ensimmäisen hoitolinjan tiedot ja niiden aloittamisen päivämäärä. Annettujen hoitojen nimet, rituksimabin ja solunsalpaajien syklien määrät merkittiin. Joidenkin kohdalla päädyttiin pelkästään seurantaan ja vasta ensimmäisen relapsin yhteydessä aloitettiin hoidot. Ylläpitorituksimabikuurit laitettiin erikseen. Tarkasteltiin onko annettu sädehoitoa tai suoritettu lymfooman kirurginen poisto. Sädehoidosta merkittiin ainoastaan tieto onko saatu vai ei. Katsottiin onko tehty autologinen tai allogeeninen kantasolusiirto.

Taudilla on tapana uusiutua hyvin usein, joten selvitettiin relapsipäivämäärä ja histologinen luokka. Nyt kerättiin lääkekuurit ja muut hoidot vastaavasti kuin ensimmäisellä hoitokerralla, mutta hoitojen nimiä ei erikseen kirjattu. Lymfooma saattoi uusiutua useamman kerran, jolloin kaikki relapsit kirjattiin ensimmäisen relapsin tapaan. Tieto taudin transformoitumisesta merkittiin myös. Relapsin yhteydessä ei aina ole otettu näytettä vaan tietokonetomografian avulla on voitu todeta taudin selkeä eteneminen. Tässä tapauksessa relapsipäivämääräksi otettiin kuvantamisesta saatu lausuntopäivämäärä. Muut mahdollisesti annetut lääkehoidot kirjattiin erikseen.

Lopuksi kirjattiin ylös seurantastatus, viimeinen seurantapäivä ja kuoleman sattuessa kuolinpäivämäärä. Seurantastatus luokiteltiin kuuteen luokkaan: 1 = elossa, remissio; 2 = elossa,

relapsi; 3 = elossa, ei hoidettu; 4 = kuollut, remissio; 5 = kuollut, relapsi; 6 = kuollut, ei hoidettu. Ei hoidetulla tarkoitetaan, että potilaan seuranta jatkuu edelleen. Potilaat, joiden kuolinsyynä oli muu kuin syöpä merkittiin neljänteen luokkaan. Viimeisellä seurantapäivällä tarkoitetaan päivää, jolloin potilas on ollut syöpätautien poliklinikalla tai vaihtoehtoisesti muun erikoisalalan hoidossa kunhan taudin tila on käynyt ilmi. Kuolinpäivämäärä etsittiin henkilötietorekisteri Oberonista. Seuranta-aika tutkimuksessa oli vuoden 2018 kesäkuun alkupuolelle.

### **4.3. Tilastollinen analyysi**

Tilastollista analyysia varten kaikki tiedot saadusta potilasaineistosta kerättiin excel-taulukko-ohjelmaan, josta ne siirrettiin SPSS-tilasto-ohjelmaan käsittelyä varten. Kaplan-Meierin kuvaajien avulla saatiin taudista vapaa-aika, elossaoloaika ja sekundaarimalignoomien vaikutus elossaoloaikaan.

## **5. TULOKSET**

### **5.1 Aineiston kuvaus**

Potilaita oli alustavasti 234, mutta kaikilla ei ollut diagnosoituna follikulaarista lymfoomaa. Osalla näistä potilaista ei löytynyt tietoja ollenkaan haettaessa potilaskertomuksia. Tutkimukseen otettiin ainoastaan rituksimabilla hoidetut ja tällöin lopulliseksi potilasmääräksi saatiin 108.

Rituksimabilla hoidetuista naisia oli 52 (48,1 %) ja miehiä 56 (51,9 %). Tautiin sairastuneiden iän mediaani diagnoosihetkellä oli 61,7 vuotta, joista nuorin 18,7 vuotta ja vanhin 83,8 vuotta. Taudin toteamisen hetkellä lähes puolella (46,3 %) levinneisyys oli Ann Arborin luokassa 3. Luokan 1 tautia oli 9,3 %, luokan 2 15,7 % ja luokan 4 28,7 %. B-oireita oli 15,2 %:lla diagnoosihetkellä. Diagnoosihetkellä histologista luokkaa 1 oli 27,8 %, luokkaa 1-2 36,1 %, luokkaa 2 10,2 %, luokkaa 3 13,0 %, luokkaa 3A 11,1 % ja luokkaa 3B 1,9 %. FLIPI:n 0 sai 6,5 %, FLIPI:n 1 23,4 %, FLIPI:n 2 29,0 %, FLIPI:n 3 22,4 %, FLIPI:n 4 17,8 % ja FLIPI:n 5 0,9 % (taulukko 5).

Taulukko 5. Aineiston esittely.

N = 108	
Naisia/miehiä	52 (48,1 %)/56 (51,9 %)
Sairastuneiden iän mediaani diagnoosipäivänä	61,7 (18,7-83,8) vuotta
Ann Arbor	
1	10 (9,3 %)
2	17 (15,7 %)
3	50 (46,3 %)
4	31 (28,7 %)
B-oireet	16 (15,2 %)
Histologinen luokka	
1	30 (27,8 %)
1-2	39 (36,1 %)
2	11 (10,2 %)
3	14 (13,0 %)
3A	12 (11,1 %)
3B	2 (1,9%)
FLIPI	
0	7 (6,5 %)
1	25 (23,4 %)
2	31 (29,0 %)
3	24 (22,4 %)
4	19 (17,8 %)
5	1 (0,9 %)

Potilasaineistossa osalla oli jo todettu malignooma ennen follikulaarisen lymfooman diagnosointia. Näitä diagnosoituja syöpiä olivat paksusuolensyöpä, peräsuolisyöpä ja yhdellä potilaalla oli kolme eri syöpää. Nämä kolme olivat munuaissyöpä, eturauhassyöpä ja basaalisolukarsinooma. Taudin transformoitumista tapahtui 14 (13,0 %) potilaalla, joista kahdeksalla diffuusiksi suurisoluiseksi B-solulymfoomaksi. Muita lymfoomia ennen follikulaarisen lymfooman diagnosointia olivat kaksi diffuusia B-solulymfoomaa ja yksi Hodgkinin lymfooma.

Rituksimabia käytettiin ensimmäisessä hoitolinjassa 95:lla potilaalla. CHOP:lla hoidettiin 51 potilasta, bendamustiinilla 33, ylläpito-rituksimabilla 23 ja sädehoidolla 18 (taulukko 6).

Taulukko 6. Ensimmäisessä hoitolinjassa käytetyt hoidot.

Ensimmäinen hoitolinja	
Rituksimabi	95
COP	14
CHOP	51
Bendamustiini	33
Ylläpito-rituksimabi	23
CEOP	1
CHEOP	1
CHP	3
CP	1
Sädehoito	18
Seuranta	1

## 5.2. Sekundaarimalignoomat

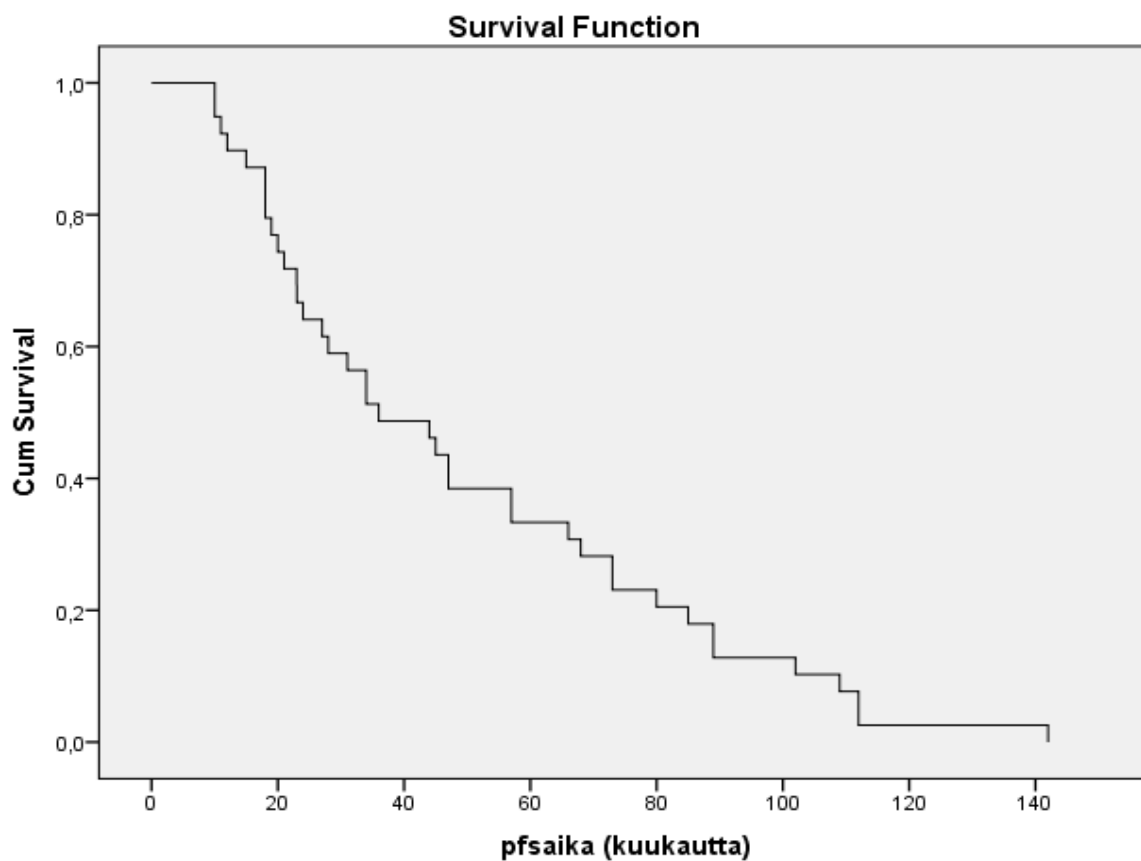
Sekundaarimalignoomia diagnosoitiin 14 (13,0 %) hoitojen aloittamisesta. 3 rintasyöpää, 2 eturauhassyöpää, duodenumin adenokarsinooma, kirkassoluinen munuaiskarsinooma, kolangiokarsinooma, levyepiteelikarsinooma, lipidinen adenokarsinooma, keuhkosityöpä, melanooma, haiman pään syöpä ja basaalisolukarsinooma. Yksi hematologinen malignooma,

joka oli multippeli myelooma, todettiin myös. Yhdellä potilaalla havaittiin kaksi sekundaarimalignoomaa, mutta ainoastaan ensimmäisen diagnoosipäivämäärä otettiin huomioon.

Sekundaarimalignoomien ilmaantuessa diagnoosipäivästä lähtien laskettuna elossaoloajan mediaani oli 14,1 vuotta ja 95 % luottamusväli oli 11,1-17,0 vuotta (Kuva 3).

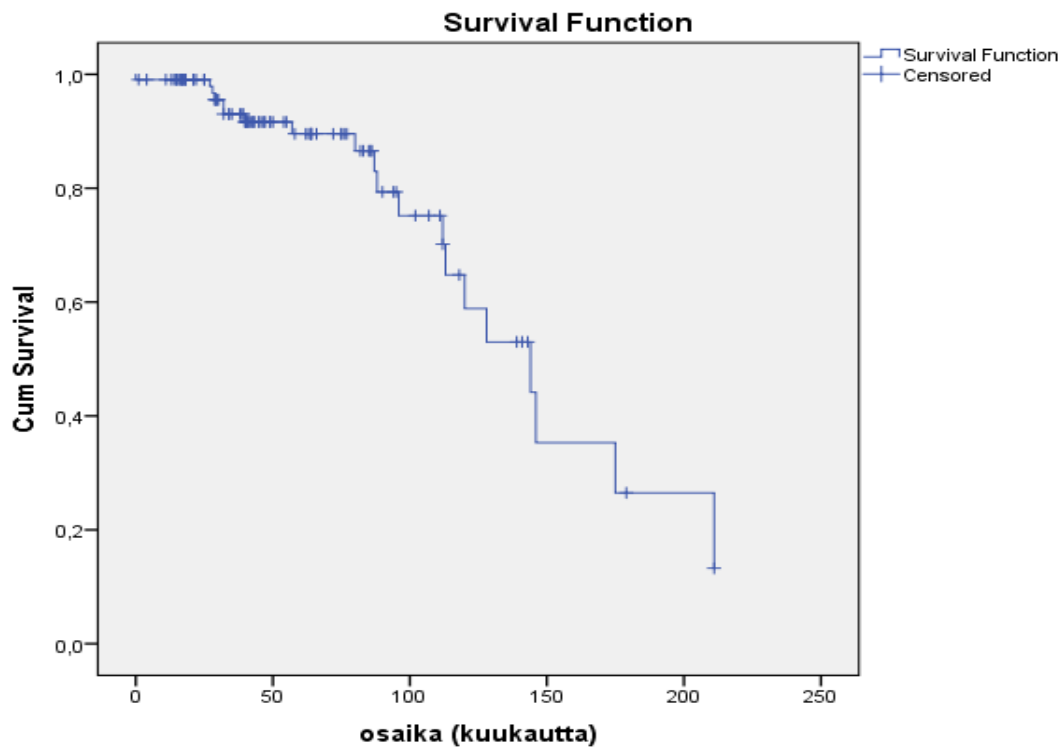
### 5.3. Taudin eteneminen

Taudista vapaan ajan (pfs) mediaani oli 3,0 vuotta ja 95 % luottamusväli oli 1,6-4,4 vuotta (Kuva 1). Elossaoloajan mediaani oli 12,0 vuotta ja 95 % luottamusväli oli 8,8-15,2 vuotta (Kuva 2).

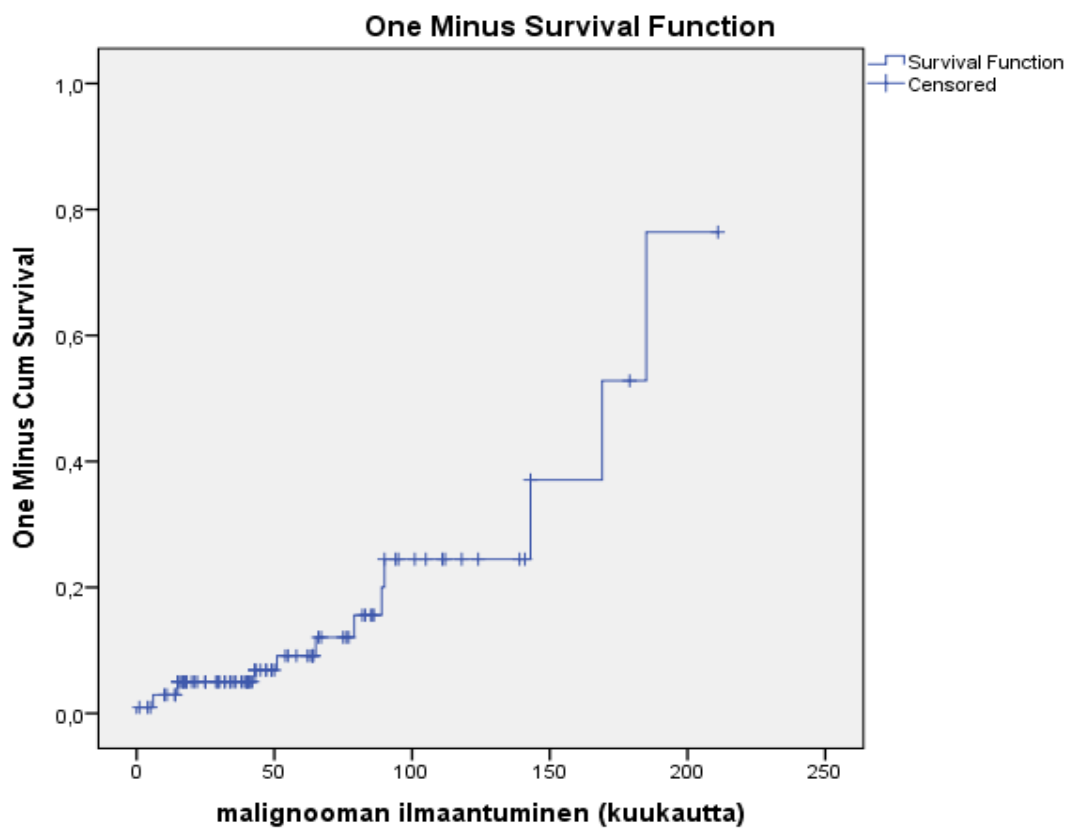


Kuva 1. Taudista vapaa-aika.





Kuva 2. Elossaoloaika.



Kuva 3. Sekundaarimalignoomasta vapaa-aika.

## 6. POHDINTA

Tässä tutkimuksessa oli mukana 108 follikulaarista lymfoomaa sairastavaa potilasta, joita oli hoidettu rituksimabilla Turun yliopistollisessa keskussairaalassa. Tutkimus oli osa suurempaa tutkimusta, jossa kyseistä tautia sairastavien tietoja on kerätty muista Suomen yliopistollisista keskussairaaloista ja Barcelonalaisesta yliopistosta.

Potilasaineistossa sekundaarimalignoomia ilmaantui 14:lle (13,0 %) potilaalle rituksimabihoiton aloittamisen jälkeen. Sekundaarimalignoomien ilmaantuvuus on vaihdellut jonkin verran verrattaessa muihin tutkimuksiin, joissa on käytetty rituksimabia follikularisen lymfooman hoidossa. EORTC 20981 tutkimuksessa sekundaarimalignoomia esiintyi 5 % potilaista (Aguiar-Bujanda ym. 2015). SAKK 35/98 tutkimuksessa havaittiin 13,7 % sekundaarimalignoomien esiintyvyydeksi (Martinelli ym. 2010). Pelkästään rituksimabia saaneilla potilailla diagnosoitiin sekundaarimalignoomia PRIMA tutkimuksessa 5,1 % potilaista ja vastaavasti OSHO#39 tutkimuksessa 2,9 %. PRIMA ja EORTC 20981 tutkimusten seurantaajan mediaani oli noin 6 vuotta. Vastaavasti OSHO#39 tutkimuksessa 7 vuotta ja SAKK 35/98 9,5 vuotta. PRIMA:ssa rituksimabilla hoidettuja potilaita oli noin 500 (Fleury ym. 2016). Sekundaarimalignoomien esiintyvyys on Turun potilasaineistossa lähes samanlainen kuin SAKK 35/98 tutkimuksessa.

Turun potilasaineiston tautivapaanajan mediaania (3,0 vuotta) verratessa esim. EORCT 20981 tutkimuksen rituksimabia saaneiden mediaaniin (3,7 vuotta) voidaan todeta niiden olevan lähellä toisiaan. Tautivapaaseen-aikaan ja elossaoloaikaan vaikuttaa paljon taudin levinneisyys, josta seuraa jonkin verran eroa tutkimusten välillä. Tutkimuksessa havaittu elossaolonajan mediaani (12,0 vuotta) on linjassa kirjallisuudessa todetun mediaanin kanssa (Kahl & Yang 2016).

Follikulaarisen lymfooman histologinen luokittelu ei ole ollut yhdenmukaista, koska tautitapaukset on erikseen jaettu luokkaan 1 tai 2. Nykyään nämä luokat on yhdistetty, sillä molempien luokkien potilaat hoidetaan samalla tavalla. Aluksi luokan 3 taudista käytettiin nimeä follikulaarinen suurisolulymfooma, mutta molekyyli-genetiikan ja kliinisen käytöksen eroavaisuuden vuoksi päädyttiin 3A ja 3B luokkaan (Freedman 2014). Tässä tutkimuksessa histologinen luokka merkittiin patologin kirjaaman luokan mukaan.

Rituksimabi-ylläpidon ja seurannan vertailussa satunnaistetussa tutkimuksessa vajaalla 400 oireettomalla potilaalla levinneessä taudissa ei havaittu eroa transformoitumistaipumuksessa. The National LymphoCare tutkimuksessa yli 2600 potilasta sai joko R-CHOP tai R-CVP hoidon transformaationopeus ei poikennut ryhmien välillä. Kyseisessä tutkimuksessa transformoitumista tapahtui 14,3 % potilaista, joten Turun aineiston tulos on hyvin linjassa kansainvälisten tulosten kanssa (13,0 %). Transformoitumista ei pystytä ilmeisesti estämään nykyisillä hoidoilla (Kridel ym. 2017).

## LÄHDELUETTELO

- Aguiar-Bujanda D, Blanco-Sánchez MJ, Hernández-Sosa M, Galván-Ruíz S & Hernández-Sarmiento S (2015). Critical appraisal of rituximab in the maintenance treatment of advanced follicular lymphoma. *Cancer management and research* 7: 319-330.
- Davies A, Berge C, Boehnke A, Dadabhoy A, Lugtenburg P, Rule S ym. (2017). Subcutaneous Rituximab for the Treatment of B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of the Scientific Rationale and Clinical Development. *Advances in Therapy* 34: 2210-2231.
- Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, Salles G, Vitolo U & Ladetto M (2016). Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 27: 83-90.
- Fleury I, Chevret S, Pfreundschuh M, Salles G, Coiffier B, van Oers, M. H. J. ym. (2016). Rituximab and risk of second primary malignancies in patients with non-Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Annals of oncology* 27: 390-397.
- Freedman A (2014). Follicular lymphoma: 2014 update on diagnosis and management. *American Journal of Hematology* 89: 429-436.
- Hitz F, Ketterer N, Lohri A, Mey U, Pederiva S, Renner C ym. (2011). Diagnosis and treatment of follicular lymphoma. *Swiss medical weekly* 141: w13247.
- Izutsu K (2014). Treatment of Follicular Lymphoma. *Journal of Clinical and Experimental Hematopathology* 54: 31-37.
- Joensuu H, Aalberg V, Roberts PJ, Kellokumpu-Lehtinen P, Jyrkkiö S, Kouri M ym. (2013). *Syöpätaudit*. Duodecim, Helsinki.
- Kahl BS & Yang DT (2016). Follicular lymphoma: evolving therapeutic strategies. *Blood* 127: 2055-2063.
- Kridel R, Sehn LH & Gascoyne RD (2017). Can histologic transformation of follicular lymphoma be predicted and prevented? *Blood* 130: 258-266.
- Kridel R, Sehn LH & Gascoyne RD (2012). Pathogenesis of follicular lymphoma. *Journal of Clinical Investigation* 122: 3424-3431.
- Martinelli G, Schmitz SH, Utiger U, Cerny T, Hess U, Bassi S ym. (2010). Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single-agent rituximab at two different schedules in trial SAKK 35/98. *Journal of Clinical Oncology* 28: 4480-4484.
- Provencio Pulla M, Alfaro Lizaso J, de la Cruz Merino, L, Gumá i Padró J, Quero Blanco C, Gómez Codina J ym. (2015). SEOM clinical guidelines for the treatment of follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Clinical and Translational Oncology* 17: 1014-1019.
- Salles G, Barrett M, Foà R, Maurer J, O'Brien S, Valente N ym. (2017). Rituximab in B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of 20 Years of Clinical Experience. *Advances in Therapy* 34: 2232-2273.
- Suomen Syöpärekisteri (2018). <https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautilastot/>. Luettu 2.7.2018
- Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G, Dreyling M, Ghielmini M, Hsu Schmitz SF ym. (2011). Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Journal of the National Cancer Institute* 103: 1799-1806.