

Erkki Elonen

Lymfoomat

Keskeistä

- Lymfoomat ovat heterogeeninen tautiryhmä aggressiivisuuden, hoidon tarpeen ja ennusteen suhteen. Toisissa hoito on aloitettava viiveettä, toisissa hoitoa ei ehkä tarvita koskaan.
- Kun aikuisella on yleistynyt lymfadenopatia, hepatosplenomegalia tai suurentunut (> 2 cm) imusolmuke, joka ei pienee kuukauden seuranta-aikana, hänet on syytä lähettää biopsoitavaksi keskusseen, jossa on hyvät patologivalmiudet.
- Jos potilaalla on lymfooman hoidon jälkeen pitkittynyttä oireilua, hänet on syytä tutkia perusteellisesti lymfooman uusiutumisen poissulkemiseksi. Nopea tutkimuksiin pääsy on tärkeää.
- Hoidonjälkeisten haittavaikutusten (varhentunut menopausi, hypotyreoosi, sydäntaudit, infektiot ja sekundaarisyövät) mahdollisuus on otettava huomioon pitkäaikaisseurannassa.

Määritelmä

- Hodgkinin lymfoomat ja non-Hodgkin-lymfoomat ovat kliiniseltä kavaltaan ja ennusteeltaan heterogeeninen ryhmä lymforetikulaarisen järjestelmän sairauksia. Non-Hodgkin-lymfoomat jaetaan B-solulinjan ja T-solulinjan lymfoomiin ja nämä edelleen lukuisiin alaryhmiin.
- WHO:n luokituksessa on useita kymmeniä lymfoomatyyppiä. Tavallisimpia non-Hodgkin-lymfoomia ovat diffuusit suurisoluiset

B-solulymfoomat, follikulaarinen lymfooma ja lymfosyyttinen lymfooma (kroonisen lymfaattisen leukemian lymfoomamaniafestaatio).

- Hodgkinin lymfooma jaetaan klassiseen Hodgkinin lymfoomaan ja lymfosyyttivaltaiseen nodulaariseen Hodgkinin lymfoomaan.

Epidemiologia

- Hodgkinin lymfoomaan sairastuu vuosittain n. 150 suomalaista. Tautitapauksia ilmenee kaikissa ikäryhmissä, mutta suurin osa on nuoria aikuisia.
- Non-Hodgkin-lymfoomiin sairastuu vuosittain Suomessa n. 1 200 ihmistä, joiden keski-ikä on n. 60 v.
- Non-Hodgkin-lymfoomien ilmaantuvuus suurenee kaikissa länsimaissa, etenkin Pohjoismaissa, mutta kuolleisuus on hieman vähentynyt.
- Hodgkinin lymfooman ilmaantuvuus on hieman suurentunut viime vuosikymmeninä, mutta kuolleisuus on vähentynyt hyvin huomattavasti.

Oireet ja löydökset

HODGKININ LYMFOOMA

- Useimmat potilaat ovat oireettomia tai oireet liittyvät kasvaimen aiheuttamiin painevaikutuksiin, kuten yskä keuhkoportin (-hiluksen) kasvaimiin ja retrosternaalinen painon tunne tai yläonttolaskimo-oireyhtymä välikarsinan kasvaimiin.



- Monet potilaat toteavat itse kaulalla, soliskuopassa tai kainalossa olevan suurentuneen ja kivuttoman imusolmukkeen.
- Pienellä osalla potilaista on yleis-oireita: kuumeilu, yöhikoilu, painon lasku (= B-oireet), voimakas kutina tai alkoholin nauttimiseen liittyvä kipu kasvainalueella.
- Tauti alkaa useimmiten supraklavikulaarisista imusolmukkeista ja leviää imuteitä pitkin kainaloon tai välikarsinaan sekä edelleen retroperitoneaalisiiin imusolmukkeisiin.
- Tauti saattaa infiltroida imusolmukkeista muihin elimiin, kuten välikarsinan imusolmukkeista sydänpussiin, keuhkoportista viuhkamaisesti keuhkokudokseen tai para-aortaalisista solmukkeista selkäydinkanavaan.
- Nuoren aikuisen välikarsinan kasvain on usein Hodgkinin lymfooma.

- Hematogeeninen leviäminen luuytimeen tai maksaan tapahtuu myöhään, vasta kun tauti on levinnyt alavälikarsinan tai paraaortaalialueen imusolmukkeista pernaan.

NON-HODGKIN-LYMFOOMAT

- Oireet ovat epäspesifisiä ja johtuvat niistä elimistä, joihin tuumori infiltroi. Useat potilaat ovat lymfooman toteamishetkellä oireettomia.
- Neljänneksellä non-Hodgkin-lymfoomapotilaista on jokin edellä mainituista B-oireista. Oireiden yleisyyteen vaikuttavat histologia, levinneisyys ja kasvunopeus.
- Diagnoosivaiheessa vähän alle puolella potilaista on lymfoomapesäkkeitä vain imusolmukkeissa, mutta toisaalta vajaalla 20 %:lla potilaista vain imusolmukkeiden ulkopuolisissa elimissä. Yleisimmät ekstranodaaliset elimet ovat mahalaukku, iho, luusto, keskushermosto, kilpirauhanen ja suolisto.
- Vaikka taudinkuvan perusteella on vaikea tehdä lymfoomadiagnoosia, seuraavissa tapauksissa on syytä epäillä non-Hodgkin-lymfoomaa:
 - Vanhan ihmisen oireeton monen imusolmukealueen lymfadenopatia on usein hitaasti etenevä non-Hodgkin-lymfooma, useimmiten follikulaarinen lymfooma.
 - Vanhan ihmisen verenkuvassa todetun lymfositosisen syy on usein hidaskasvuinen non-Hodgkin-lymfooma tai krooninen lymfaattinen leukemia.
 - Pitkittänyt, mikrobilääkehoidon reagoimaton nielurisatulehdus saattaa olla lymfooma.
 - Paikallinen aggressiivisesti kasvava tai yleisoireinen lymfadenopatia on usein nopeakasvuinen non-Hodgkin-lymfooma.

Diagnoosi ja levinneisysselvittelyt

- Hodgkinin lymfooman ja non-Hodgkin-lymfooman diagnoosi perustuu aina kunnolliseen histopatologiseen tutkimukseen. Tätä varten tarvitaan yleensä kirurginen biopsia.
- Jos potilaalla on palpoiden tuntuva yli 2 cm:n läpimittainen imusolmuke, joka ei pienene kuukauden seurannassa tai vastaavainen lymfadenopatia todetaan kuvantamistutkimuksissa, on syytä tehdä ajanvarauslähete keskukseen, jossa lymfoomanäytteet voidaan ottaa, käsitellä ja tutkia.
- Jos lymfadenopatiaan liittyy yleisoireita, nopea progressio tai verenkuvamuutoksia, tutkimukset on syytä tehdä viiveittä.
- Diagnostiikassa käytetään ohjearna pahanlaatuisten veritautien WHO-luokitusta.
- Kemiallisista laboratoriotutkimuksista ei ole suurta apua diagnoosin teossa, mutta joihinkin lymfoomiin liittyy veren huomattava lymfositosisi. Laboratoriokokeet ovat tärkeitä eri elinten kunnan ja potilaan hoitoisuuden arvioinnissa. HIV- ja hepatiittiviruskantajuus tulee sulkea pois.
- Levinneisysselvittely auttaa ennusteen määrittämisessä ja hoidon valinnassa.
 - Levinneisyys selvitetään kliinisen tutkimuksen lisäksi kuvantamalla kaulan ja vartalon alue tietokonekerroskuvauksella ja tekemällä luuydinbiopsia. Tarvittaessa tehdään PET-TT-kuvaus tai magneettikuvaus.
 - Levinneisyysluokka ilmoitetaan Ann Arbor -kriteerien mukaan (I–IV A tai B, ks. **TAULUKKO 1**).
 - Hodgkinin lymfoomassa ennuste on sitä parempi, mitä paikallisempi tauti on. B-oireiden esiintyminen merkitsee huonompaa ennustetta.
 - Non-Hodgkin-lymfooman

- ennusteen määrittämisessä voidaan käyttää International Prognostic NHL Index (IPI) -luokitusta tai sen muunnelmia. Huonon ennusteen pisteitä annetaan seuraavista tekijöistä:
1. ikä > 60 v
 2. Ann Arbor -levinneisyys III tai IV (lymfoomaa molemmilla puolilla palleana)
 3. WHO-suorituskyky > 1 (työkyvytön taudin oireiden vuoksi)
 4. P-LD-pitoisuus viitealueen yläpuolella
 5. lymfoomaa löytyy useammasta kuin yhdestä ekstranodaalisesta elimestä.
- Ennuste on sitä huonompi, mitä enemmän pisteitä kertyy.

Hoito ja ennuste

HODGKININ LYMFOOMA

- Paikallinen ja B-oireeton (Ann Arbor I–IIA) Hodgkinin lymfooma hoidetaan hoitovasteen mukaan 2–4 kk kestäväällä ABVD-monisolunsalpaajahoidolla (doksorubisiini, bleomysiini, vinblastiini, dakarbatsiini), minkä jälkeen tautialueille annetaan sädehoito.
- Levinneen tai B-oireita aiheuttavan taudin hoitona käytetään yleensä 6–8 kk kestäväää monisolunsalpaajahoidoa (ABVD tai huonoennusteisissa taudeissa BEACOPP: bleomysiini, etoposidi, doksorubisiini, syklofosfamidi, vinkristiini, prokarbatsiini, prednisoni), minkä jälkeen voidaan tarvittaessa antaa sädehoitoa jäännöskasvaimiin. Lymfosityyttivaltaista nodulaarista Hodgkinin lymfoomaa hoidetaan paikallisella sädehoidolla tai ABVD:n ja vasta-aineen, rituksimabin, yhdistelmähoitolla.
- Hoitojakson jälkeen tehdyn PET-TT- tai TT-kuvauksen avulla arvioidaan jäännöskasvainten aktiivisuutta (lymfoomaa vai arpikudosta). Positiivinen löydös tulee

TAULUKKO 1. Lymfoomien Ann Arbor -levinneisyysluokitus.

Luokka	Kuvaus
I	Tautia on yhdellä imusolmukealueella. Jos on leviämistä viereiseen ekstranodaaliseen kudokseen, luokitus on IE.
II	Tautia on kahdella tai useammalla imusolmukealueella samalla puolella palleaa. Jos on leviämistä viereiseen ekstranodaaliseen kudokseen, luokitus on IIE.
III	Tautia on imusolmukkeissa molemmin puolin palleaa. Jos on leviämistä viereiseen ekstranodaaliseen kudokseen, luokitus on IIIE.
IV	Diffuusisti ekstralymfaattisiin elimiin levinnyt lymfooma (esim. luuydin)

Lymfoomien B-oireet

- 10 %:n painonlasku puolen vuoden aikana, kuumeilu yli 38 °C, yöhikoilu
- Lymfaattiseksi kudokseksi luetaan myös nielurisat, Waldeyerin rengas sekä perna.

varmistaa histologisen näytteen avulla.

- Paikallisissa Hodgkinin lymfoomissa pysyvästi paranevien osuus on yli 95 %. Säästävällä hoidolla pyritään vähentämään hoidon toksisuutta ja myöhäisiä häirtävaihtokutuksia sekä kuolleisuutta.
- Laajalle levinneissä Hodgkinin lymfoomissa on 5 vuoden kuluessa elossa keskimäärin 90 % potilaista, riskiryhmästä riippuen 67–98 %.
- Uusiutuneen Hodgkinin lymfooman hoidossa pyritään uuteen remissioon solunsalpaajahoidolla, minkä jälkeen joskus tehdään autologinen kantasolujen siirto.
- Uusina lääkkeinä Hodgkinin lymfooman hoitoon ovat tulleet solunsalpaajan ja anti-CD30-vasta-aineen yhdistelmäiläkke bren-tuksimabivedotiini sekä immuunivasteen vapauttajat nivolumabi ja pembrolitsumabi.

NON-HODGKIN-LYMFOOMAT**Folikulaarinen lymfooma**

- Folikulaarinen lymfooma on paikallinen 10–20 %:lla potilaista (Ann Arbor -luokka I tai II). Näistä osa voidaan parantaa sädehoidolla.
- Laajemmalle levinnyttä lymfoomaa sairastavia mutta oireettomia potilaita voidaan seurata usein pitkiäkin aikoja ilman hoitoa.

- Jos tautitaakka on suuri, potilas oireilee tai lymfooma etenee, hoito on aiheellinen. Aktiivista hoitoa sietäville potilaille annetaan useimmiten R-CHOP-hoitoa (syklofosfamidi, doksorubisii-ni, vinkristiini, prednisoni sekä vasta-aine rituksimabi) 3 viikon välein 6 kertaa sekä rituksimabiylläpitohoitoa. Muita vaihtoehtoja ovat esim. rituksimabin ja bendamustiinin, fludarabiinin ja syklofosfamidin tai rituksimabin, fludarabiinin, mitoksantronin ja deksametasonin yhdistelmähoito. Vain kevyempää hoitoa sietäviä voidaan hoitaa suun kautta annosteltavalla klorambusiililla.
- Folikulaarisen lymfooman uusiutumiseriski on suuri, mutta uudella hoidolla saadaan usein uusi vaste. Autologinen kantasolujen siirto tulee kyseeseen osalle relapsoituneista potilaista sekä silloin, kun lymfooma on transformoitunut aggressiivisemmaksi, ja kun kemoterapialla on saatu hyvä vaste. Vasta-aineeseen liitetty säteilevä isotooppi, ibritumomabitiukse-taani, tulee myös kyseeseen uusiutuneen lymfooman hoidossa.
- Uusia suunnattuja lääkkeitä ovat vasta-aine obinututsumabi sekä suun kautta otettava idelalisibi.
- Elinajan ennuste on hyvin vaihteleva; keskimäärin se on n. 10 vuotta.

Manttelisolulymfooma

- Manttelisolulymfoomapotilaita hoidetaan suuriannoksisella CHOP-hoidolla ja sytarabiinilla, joihin on liitetty vasta-aine rituksimabi, sekä potilaan iän ja kunnon mukaan autologisella kantasolujen siirrolla. Elin aika riippuu potilaan ennustetekijöistä ja hoitoisuudesta. Niistä, joita voidaan hoitaa voimakkaalla monisolunsalpaajahoidolla, yli puolet on remissiossa yli 5 vuotta. Pitkäaikais-seurannassa myöhäisiä relapseja kuitenkin ilmaantuu. Uudempia manttelisolulymfooman lääkkeitä ovat bortetsomibi, lenalidomidi ja ibrutinibi.

Diffuusit suurisoluiset**B-solulymfoomat**

- Primaarihoidon tavoite on pääsääntöisesti kuratiivinen. Ant-rasykliinipitoinen monisolunsalpaajahoido, johon on liitetty vasta-aine rituksimabi, on tärkein hoitomuoto. Solunsalpaajahoidon intensiteetti ja pituus suunnitellaan levinneisyyden ja IPI-pisteytyksen mukaan.
- Paikallinen levinneisyysastetta I oleva lymfooma hoidetaan kuudella R-CHOP-hoidolla tai kolmella R-CHOP-hoidolla ja sädehoidolla tuumorialueelle.
- Levinneen IPI 0–1 -taudin hoitona käytetään kuutta R-CHOP-monisolunsalpaajahoidoa kolmen viikon välein. Suurten kasvainten alueelle, imusolmukkeiden ulkopuolisiin pesäkkeisiin ja solunsalpaajahoidon jälkeisiin kasvaimiin annetaan solunsalpaajahoidon jälkeen harkinnan mukaan sädehoitoa.
- Levinneen 2–5 IPI-pisteen lymfooman hoitona käytetään kahden tai kolmen viikon välein annettavaa R-CHOP- tai R-CHOEP-hoitoa (E=etoposidi), minkä jälkeen voidaan harkinnan mukaan antaa sädehoitoa suurten kasvainten ja

- mahdollisten jäännöskasvainten alueelle. Lisäksi voidaan antaa keskushermoston lymfooman profylaksina suuriannoksista metotreksaatti- tai sytarabiinihoitoa.
- Korkea ikä ei useinkaan ole este pysyvään paranemiseen pyrkivälle hoidolle.
 - Nykyaikaisella hoidolla n. 60–70 % aktiivisesti hoidettavissa olevista potilaista paranee pysyvästi.

Aggressiivisimmat lymfoomat

- Lymfoblastilymfooma ja Burkittin lymfooma ovat kaikkein nopeimmin eteneviä lymfoomia. Lymfoblastilymfoomassa annetaan samankaltaisia hoitoja kuin akuutissa lymfaattisessa leukemiassa. Burkittin lymfooman hoito on intensiivinen, mutta jos tauti pysyy remissiossa yli vuoden, se on todennäköisesti kokonaan parantunut.

Uusiutunut lymfooma

- Uusiutuneen lymfooman hoidoksi voidaan joillekin potilaille solunsalpaajahoidon lisäksi tehdä autologinen tai allogeeninen kantosolujen siirto.

Jälkiseuranta

- Hodgkinin lymfooman uusiutumista vaara on suurimmillaan ensimmäisten 2 vuoden aikana taudin toteamisesta, mutta uusiutuminen on mahdollista kymmenkin vuoden kuluttua.
- Nopeakasvuiset lymfoomat eivät yleensä uusiudu, kun taudin hoidosta on kulunut 3 vuotta.
- Hidaskasvuisissa lymfoomissa uu-

siutumista vaara jatkuu läpi elämän.

- Alkuvaiheen seurannassa tärkeintä on todeta relapsit mahdollisimman varhain. Uusiutumista vaaran aikana 3 kk:n välein tapahtuvilla kontrollikäynneillä otetaan hyvä anamneesi. Imusolmukealueiden palpaatio on tärkeää. Useita viikkoja jatkunut ja paheneva mikä tahansa oire on syytä tutkia perusteellisesti taudin uusiutumisen poissulkemiseksi. Oirealueen kuvantaminen (tietokonetomografia tai magneettitutkimus) on tällöin tärkeintä.
- Laskon suureneminen saattaa viitata Hodgkinin lymfooman ja P-LD:n suureneminen non-Hodgkin-lymfooman uusiutumiseen. Muuten laboratorioarvoista on melko vähän hyötyä uusiutumisen toteamisessa.
- Suurimman uusiutumista vaaran mentyä ohi keskitytään hoidon ja taudin myöhäishaittavaikutusten löytämiseen.

SÄDEHOITO

- Mahdollisten haittavaikutusten seuranta riippuu siitä, mitä alueita sädehoito on kattanut.
 - Kilpirauhanen: hypotyreoosi
 - Munasarjat: varhainen menopaussi
 - Sydän: perikardiitti, vajaatoiminta, läppäviat, varhaistunut sepelvaltimotauti
 - Kaikki alueet: suurentunut sekundaaristen syöpien vaara > 10 vuoden kuluttua, kuitenkin erityisesti rintaja keuhkosityöpä
 - Jos rintarauhasta on sädetetty, säännöllinen rintasyövän seulonta on aloitettava viimeistään 8 vuoden kuluttua. Alle 21-vuotiaalle annetun sädehoidon jälkeen seulonta aloitetaan kuitenkin viimeistään 25-vuotiaana ja 21-vuotiaalle tai sitä vanhemmalle annetun sädehoidon jälkeen viimeistään 40-vuotiaana.

- Tärkeää on myös
 - tupakoinnin lopettaminen
 - sädekentän luomien poisto.

SOLUNALPAAJAHOITO

- Seuranta riippuu solunsalpaajayhdistelmästä.
 - Alkyloivat aineet: sekundaari-leukemian vaara 3–6 vuoden kuluttua
 - Alkyloivat aineet: varhainen menopaussi, hedelmättömyys
 - Antrasykliinit: sydämen vajaa-toiminta.

SPLENEKTOMIA TAI HYPOSPLENISMI

- Septisen infektion vaara; rokotukset pienentävät riskiä, mutta eivät poista sitä kokonaan.
 - Pneumokokkrokotus
 - Hemofilusrokotus
 - Meningokokkrokotus
- Lisäksi suositellaan influenssaroituksen antamista syksyisin. Myös potilaan lähipiirin rokottaminen on suositeltavaa.

Kirjallisuutta

1. Leppä S, Karjalainen-Lindsberg M-L, Franssila K, Lehtinen T, Jyrkkiö S. Non-Hodgkin-lymfoomat. Kirjassa: Joensuu H, Roberts PT, Teppo L, Tenhunen M, (toim.) Syöpätaudit. Kustannus Oy Duodecim 2013
2. Suomen Lymfoomaryhmän asettama työryhmä: Leppä S, Elonen E, Jantunen E, Jyrkkiö S, Karjalainen-Lindsberg M-L, Kuittinen O, Vasala K, Lehtinen T. Diffuusin suurisoluisen lymfooman hoito. Suom Lääkäril 2008;63(4): Lymfoomaliite, ss. 7–15
3. Turpeenniemi-Hujanen T, Jyrkkiö S. Hodgkinin lymfooma. Kirjassa: Joensuu H, Roberts PT, Teppo L, Tenhunen M, (toim.). Syöpätaudit. Kustannus Oy Duodecim 2013
4. Karjalainen-Lindsberg M-L, Leppä S, Jyrkkiö S, Kuittinen O. Lymfoomat. Kirjassa: Porkka K, Lassila R, Remes K, Savolainen E-R (toim.). Veritaudit. Kustannus Oy Duodecim 2015.

Artikkelin täydellinen versio on luettavissa Lääkärin tietokannoista Terveystietä

www.terveysportti.fi

Erkki Elonen

© 2016 Kustannus Oy Duodecim