

Marjukka Pollari, Susanna Mannisto, Pauli Vähämurto ja Sirpa Leppä

Kiveslymfooma

Kiveslymfooma on harvinainen, aggressiivinen lymfooma-alatyyppejä. Se on kuitenkin tavallisin iäkkäiden miesten kivessyöpä ja histologialtaan yleisimmin diffuusi suurisoluihin B-solulymfooma. Biologisesti kiveksen diffuusi suurisoluihin B-solulymfooma eroaa primaarisesti imusolmukealueilla esiintyvistä tautimuodosta ja muistuttaa keskushermoston diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa. Sillä on taipumus uusiutua muihin imusolmukealueiden ulkopuolisiin elimiin, erityisesti vastakkaiseen kivekseen ja keskushermostoon. Kiveslymfooman hoito koostuu sairaan kiveksen poistosta, sen jälkeisestä solunsalpaajien ja vasta-aineen yhdistelmähoidosta, keskushermostoon kohdennetusta solunsalpaajahoidosta sekä vastakkaisen kiveksen ehkäisevästä poistosta tai sädehoidosta. Taudin ennuste on nykyisin kohtalaisen hyvä. Uusia hoitomuotoja kaivataan erityisesti iäkkäämpien, hauraiden potilaiden hoitoon.

Kiveslymfooma on kiveksessä esiintyvä harvinainen imukudossyöpä. Sen vuosittainen ilmaantuvuus on 0,09–0,26/100 000 henkilöä, mikä käsittää 1–2 % aiemmin non-Hodgkin-lymfoomina luokitelluista imukudossyövistä (1). Kiveslymfoomaan sairastutaan yleensä 66–71-vuotiaana, ja se on yleisin iäkkäiden miesten pahanlaatuinen kiveskasvain (1–4). Erityisesti immuunipuutteisilla, kuten HIV-potilailla, sitä voidaan todeta myös nuoremalla iällä, eikä HIV:n nykyaikainen hoito näytä poistaneen näiden potilaiden suurentunutta lymfoomariskiä (1,5–7).

Kudostyyppiltään kiveslymfooma edustaa useimmiten, 75–94 %:ssa tapauksista, diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa (1,2,8,9). Muita, harvinaisempia alatyyppejä, esimerkiksi follikulaarista lymfoomaa, manttelisolulymfoomaa, Burkittin lymfoomaa ja T-solu- tai luonnollisten tappajasolujen eli NK-solulymfoomaa on myös kuvattu (9–12).

Diffuusi suurisoluihin B-solulymfooma on kokonaisuudessaan monimuotoinen tautiryhmä, josta on aiemmin julkaistu kattava suomenkielinen katsaus (13). Kiveksen diffuusi suurisoluihin B-solulymfooma on oma tautientiteettinsä, joka eroaa sekä geneettisesti että kliiniseltä käyttäytymiseltään muista ryhmän tautimuodoista (1,2,8,14,15). Se uusiutuu

tyypillisesti muissa imusolmukealueiden ulkopuolisissa elimissä, yleisimmin vastakkaisessa kiveksessä ja keskushermostossa (1,14). Myös myöhäisiä taudin uusiutumisia, jopa 10–14 vuotta diagnoosin jälkeen, on kuvattu. Erityisesti keskushermostoon uusiutuvan taudin ennuste on huono (1,14–16).

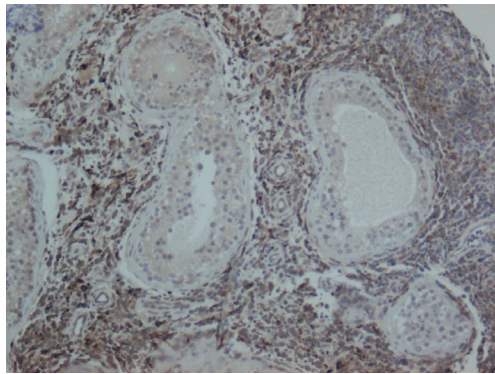
Nykyhoidoilla valtaosa kiveksen diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa sairastavista potilaista paranee. Viiden vuoden kuluttua elossa olevien osuus (kokonaisuudessaan) on aiempien hoitotutkimusten perusteella 66–85 % (17,18). Paranemiseen tähtäävät hoidot ovat kuitenkin raskaita, ja erityisesti iäkkäämpien potilaiden yleiskunto ja perussairaudet rajoittavat heidän hoitomahdollisuuksiaan. Uusiutuneen taudin hoito on edelleen hyvin vaativaa ja potilaiden ennuste huono. Väestön ikääntyessä ja lymfoomien ilmaantuvuuden lisääntyessä kaivataan kiveslymfoomankin hoitoon uusia, tehokkaita ja paremmin siedettyjä hoitomuotoja.

Oireet ja diagnostiikka

Ensioire on yleensä kiinteä ja kivuton kyhmy kiveksessä. Kasvaimet ovat keskimäärin 6 cm:n kokoisia, eikä ilmaantuvuudessa ole eroa oikean ja vasemman kiveksen välillä (8,19). Ki-

TAULUKKO 1. Lymfoomien Ann Arborin levinneisyysluokitus.

I	Tautia yhdellä imusolmukealueella (jos leviämistä viereiseen imusolmukkeiden ulkopuoliseen kudokseen, luokitus on IE)
II	Tautia kahdella tai useammalla imusolmukealueella samalla puolella palleaa (jos leviämistä viereiseen imusolmukkeen ulkopuoliseen kudokseen, luokitus on IIE)
III	Tautia imusolmukealueilla molemmiin puoliin palleaa (jos leviämistä viereiseen imusolmukkeen ulkopuoliseen kudokseen, luokitus on IIIE)
IV	Laajasti imusolmukkeiden ulkopuolisiin elimiin levinnyt tauti



KUVA 1. Histologia kuva primaarisesta kiveksen diffuusista suurisoluisesta B-solulymfoomasta. Pahanlaatuisista solukkoa näkyy normaalien tubulusrakenteiden välissä.

veslymfooma on yleisin molemmissa kiveksissä yhtäaikaaisesti esiintyvä syöpä. Diagnoosivaiheessa molempiin kiveksiin leviämistä on raportoitu 6–10 %:ssa tapauksista (1,3,8). Potilaista 5–30 %:lla esiintyy pitkälle edenneeseen tautiin liittyviä yleis- eli B-oireita, joita ovat kuumeilu, yöhikoilu ja painon väheneminen (1,3,8,14).

Kiveslymfooman levinneisyys määritetään Ann Arborin luokituksen mukaisesti (**TAULUKKO 1**) (20). Tauti esiintyy yleisimmin toiseen tai molempiin kiveksiin ja mahdollisesti läheisiin imusolmukkeisiin rajoittuneena (stage I–IIE). Se voi esiintyä myös edenneenä, useille imusolmukealueille sekä mahdollisesti imusolmukealueiden ulkopuolisiin elimiin levinneenä (stage IIIE–IV) (1).

Kiveslymfooman diagnostiikka noudattelee pääpiirteiltään diffuusien suurisoluisen B-solulymfoomien diagnostiikkaa (13). Runsas

tuoreenäyte on oleellisen tärkeä patologisana-
tomisen diagnoosin saamisessa. Näytteen riittävyys ei ole yleensä ongelma kiveslymfooman yhteydessä, sillä diagnoosi tehdään tyypillisesti kokonaisuutena poistetusta, pahanlaatuisesta kiveksestä (**KUVA 1**).

Suurin osa kiveslymfoomista (60–96 %) on alkuperältään aktivoituneen B-solun kaltaisia (21,22). Molekyyli- ja genetiikaltaan kiveksen diffuusi suurisoluisen B-solulymfooma eroaa muista diffuuseista suurisoluisista B-solulymfoomista ja muistuttaa monilta osin primaarista keskushermoston tautia (23). Tyypillisiä geneettisiä muutoksia ovat uudelleenjärjestymät immuunivasteen muuntajia, kuten ohjelmoituneen solukuoleman (programmed cell death) ligandeja 1 ja 2 (PD-L1 ja PD-L2), koodaavien geenien sekä immuunivasteeseen ja T-solujen toimintaan liittyvien geenien, kuten *CIITA:n* ja *FOXP1:n*, alueella (21,23). *MYD88*-geenin mutaatiot, *NFKB1:n* monistumat ja B-solureseptorivälitteisen signaloinnin aktivoituminen johtavat taudeille tyypilliseen onkogeneeseen Tollin kaltaisen reseptorin eli TLR-välitteiseen signalointiin (23).

Levinneisyys selvittelyinä tehdään varjoainetehtöisen tietokonetomografian (TT) lisäksi fluorideoksiglukoosi-positroniemissiotomografia-TT (FDG-PET-TT). Toisen kiveksen mahdollinen lymfoomalevinneisyys tulisi selvittää kaikukuvauksella (**KUVA 2**). Keskushermostolevinneisyys suljetaan pois pään magneettikuvauksella, aivo-selkäydinnesteen sytologisella tutkimuksella ja virtaussytometrialla potilailta, joilla on keskushermosto-oireita. Keskushermostoon levinneen taudin yhteydessä tarvitaan lisäksi aina silmälääkärin arvio mahdollisen silmänsisäisen levinneisyyden poissulkemiseksi.

Ennustetekijät

Kliinisiin riskitekijöihin perustuva lymfoomien ennustetyökalu International Prognostic Index (IPI) -pisteytys toimii myös kiveksen diffuusia suurisoluisista B-solulymfoomaa sairastavien potilaiden ennustetta arvioitaessa (**TAULUKKO 2**) (2–4,8,15,24–28). Kasvaimen mikroympäristön T-lymfosyyttien ja makrofagien suurempi osuus liittyy vasta-aineen ja solunsalpaajan yh-

distelmällä hoidettujen kiveksen diffuusua suurisoluista B-solulymfoomaa sairastavien potilaiden parempaan ennusteeseen (29,30).

Nykyhoito

Kiveslymfooman harvinaisuuden vuoksi laajoja, satunnaistettuja kansainvälisiä hoitotutkimuksia ei ole tehty. Taudin hoito perustuu yleisiin diffuusien suurisoluisen B-solulymfooman hoitotutkimuksiin, muutamaaan varhaisemman vaiheen lääkehoitotutkimukseen sekä takautuvasti koottuihin potilasaineistoihin (17,18).

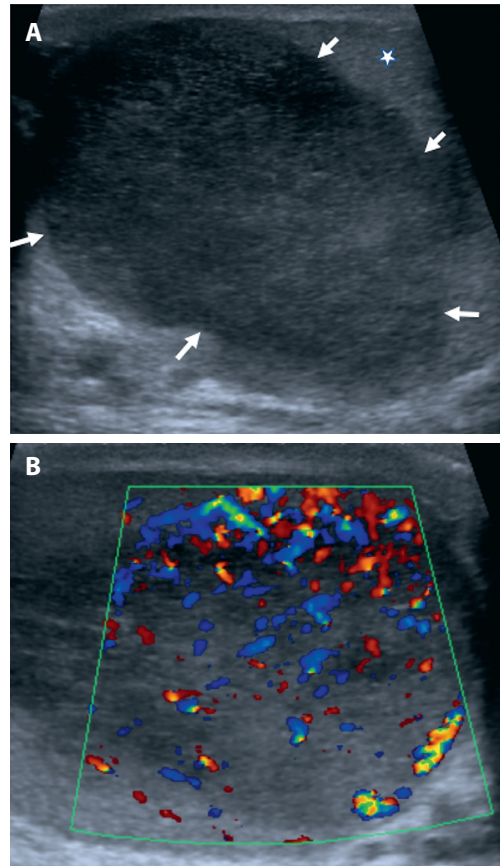
Hoito koostuu sairaan kiveksen poistosta ja sen jälkeisestä CD20-vasta-aine rituksimabin sekä syklofosfamidi-, doksorubisiini- ja vinkristiini-solunsalpaajien ja glukokortikoidin yhdistelmähoidosta (R-CHOP) (17,18,31). Näiden lisäksi hoitoa täydennetään keskushermostoon kohdennetuilla solunsalpaajahoidoilla, joiden tavoitteena on estää taudin eteneminen aivoihin, sekä vastakkaisen kiveksen ehkäisevällä poistolla tai sädehoidolla (17,18,31).

Keskushermostoon kohdennettuna solunsalpaajahoidona on käytetty laskimoon tai aivoselkäydinnestetilään annettua metotreksaattia tai sytarabiinia. Laajojen satunnaistettujen lääkehoitotutkimusten puuttuessa vertailevaa tutkimusta keskushermostoon kohdennetun hoidon tehosta näiden eri antamistapojen osalta ei ole.

Seuranta ja uusiutuneen taudin hoito

Kiveslymfooman seuranta noudattelee muiden diffuusien suurisoluisten B-solulymfomien seuranta (13). Hoitojen aikana seurattaviin mahdollisiin haittavaikutuksiin kuuluvat muun muassa luumydinloma, siihen mahdollisesti liittyvät infektiot ja muut komplikaatiot, antrasykliineihin kuuluvan doksorubisiinin aiheuttamat mahdolliset sydänhaitat sekä vinka-alkaloideihin kuuluvan vinkristiinin aiheuttama perifeerinen neuropatia. Hoitosuunnitelmaa muokataan tarvittaessa hoitojen edetessä ilmaantuneiden haittavaikutusten mukaisesti.

Seurannan erityispiirteisiin kuuluvat mahdollisen taudin uusiutumisen toteamisen lisäksi



KUVA 2. A. Kaikukuva kiveksestä, jonka lymfoomakudos täyttää lähes kokonaan. Kaikurakenteeltaan niukka-kaikuisen tai heterogeenisen lymfoomakudoksen reuna (nuolet) ja kuvan reunalla näkyvä kaikurakenteeltaan normaali kiveskudos (tähti).

B. Dopplerkaikukuva saman potilaan kiveksestä, jossa näkyy vilkas kiveksen lymfoomakudoksen verenkierto.

hoitojen myöhäishaittojen, erityisesti mahdollisten antrasykliinihoitoon liittyvien sydänhaittojen, seuranta. Lymfoomapotilaiden myöhäis-seurannasta on laadittu tuore kansallinen suositus, joka soveltuu myös kiveslymfoomapotilaiden seurantaan (32). Rutiinikuvantamisen hyödyistä seurannassa ei ole näyttöä.

Uusiutuneen taudin hoito on vaativaa ja potilaiden ennuste huono, erityisesti taudin uusiutuessa keskushermostoon (1,14). Kuten muidenkin diffuusien suurisoluisten B-solulymfomien yhteydessä, uusiutuneen ja ensilinjan hoidolle resistentin taudin hoidoksi suositellaan hyväkuntoisille potilaille rituk-

TAULUKKO 2. International Prognostic Index (IPI) -luokitus. IPI-luokituksen riskitekijät: levinneisyysaste III–IV, suurentunut laktaattidehydrogenaasipitoisuus, yli 60 vuoden ikä, WHO-luokka vähintään 2, levinneisyys enemmän kuin yhteen imusolmukkeiden ulkopuoliseen elimeen.

Riskiluokat	Pisteet	Kolmen vuoden elossaolo-osuus (%) (95 %:n luottamusväli)	Kolmen vuoden elossaolo-osuus (%) omassa aineistossamme
Pieni	0 tai 1	91 (89–94)	85
Kohtalaisen suuri	2	81 (73–86)	
Keskisuuri	3	65 (58–73)	37
Suuri	4 tai 5	59 (49–69)	

simabin ja solunsalpaajien yhdistelmähoitoa (esimerkiksi R-ICE eli rituksimabin, ifosfamiidin, karboplatiinin ja etoposidin yhdistelmä tai R-DHAP eli rituksimabin, deksametasonin, sytarabiinin ja sisplatiinin yhdistelmä). Tätä täydennetään hyvän hoitovasteen yhteydessä autologisella kantasolusiirrolla tuetulla suuriannoksisella solunsalpaajahoidolla (31).

Potilaiden iäkkäys, perussairaudet ja heikentynyt yleiskunto rajoittavat kuitenkin usein hoitovaihtoehtoja. Uusien kohdennettujen ja paremmin siedettyjen hoitovaihtoehtojen toivotaan tulevaisuudessa lisäävän näiden potilaiden hoitomahdollisuuksia. Kiveslymfoomaa, erityisesti uusiutunutta tai ensilinjan hoidolle resistenttiä tautia sairastavien potilaiden, hoitaminen kliinisten lääkehoitotutkimusten puitteissa onkin erittäin suositeltavaa aina tilanteen salliessa.

Oma aineisto

Oman pohjoismaisen tutkimuksemme tavoitteena oli arvioida kiveslymfooman eri hoitomuotojen tehoa. Keräsimme takautuvasti yhteensä 235:n primaarista kiveksen diffuusua suurisoluista B-solulymfoomaa sairastaneen potilaan tiedot Helsingin, Tampereen ja Turun yliopistollisten sairaaloiden patologian tietokannoista sekä Tanskan lymfoomarekisteristä vuosilta 1987–2013 (4).

Potilaiden keski-ikä oli diagnoosihetkellä 71 vuotta (vaihteluväli 37–93 vuotta), ja 98 %:lla 233 potilaasta pahanlaatuisen kives oli kirurgisesti poistettu. Suljimme jatkoanalyyseista pois potilaat, joiden tauti oli diagnoosihetkellä edennyt keskushermostoon. Näitä potilaita oli seitsemän (3 %), mikä vastaa kirjallisuudessa aiemmin raportoituja lukuja (15).

Eri hoitomuotojen tehoa arvioivissa analyysissä oli mukana 189 keski-ikältään 69-vuotiaasta (vaihteluväli 37–88 vuotta), ensilinjassa täyteen paranemiseen tähtäävää antrasykliinipitoista hoitoa saanutta potilasta. Suurimmalla osalla eli 124:llä heistä (66 %) tauti oli diagnoosivaiheessa laajalle levinnyt (stage IIIE–IV). Valtaosaa eli 120 potilasta (63 %) oli hoidettu rituksimabiakaudella.

Potilaista 76 (40 %) oli saanut suonensisäistä keskushermostoon kohdennettua solunsalpaajahoidoa osana ensilinjan hoitoja. Aivo-selkäydinnestetilaan annettua solunsalpaajaa oli saanut 63 potilasta eli 33 % kaikista potilaista sekä 16 potilasta eli 21 % niistä, jotka olivat saaneet myös suonensisäistä keskushermostoon kohdennettua solunsalpaajahoidoa.

Vastakkainen kives oli ehkäisevästi hoidettu 88:lta eli noin puolelta potilaista (47 %) joko sädehoidolla (75 potilasta) tai leikkauksella (13 potilasta). Suomalaisista 75 potilaasta kahdeksalla (11 %) lymfoomaa oli diagnoosihetkellä myös vastakkaisessa kiveksessä. Tanskalaispotilaista tätä tietoa ei ollut käytettävissä.

Potilaiden mediaani seuranta-aika oli 80 kuukautta (vaihteluväli 7–120 kuukautta). Viiden vuoden kuluttua elossa oli 60 % ja taudittomana 52 % potilaista, mikä on hieman aiemmissa hoitotutkimuksissa raportoitua vähemmän (17,18). Lymfoomaspesifinen elossaolo-osuus oli 71 % ja yleisin kuolinsyy raportoitujen 102 kuoleman joukossa oli lymfooma, johon kuoli 57 potilasta (56 %). Aiempaa kirjallisuutta vastaavasti yleisesti tunnetut riskitekijät, kuten yli 70 vuoden ikä, laajalle levinnyt tauti, suuri riskipistemäärä ja taudin levinneisyys useammalle imukudoksen ulkopuoliselle alueelle liittyivät potilaiden huonompaan selviytymiseen.

Lymfooman uusiutuminen keskushermosto-

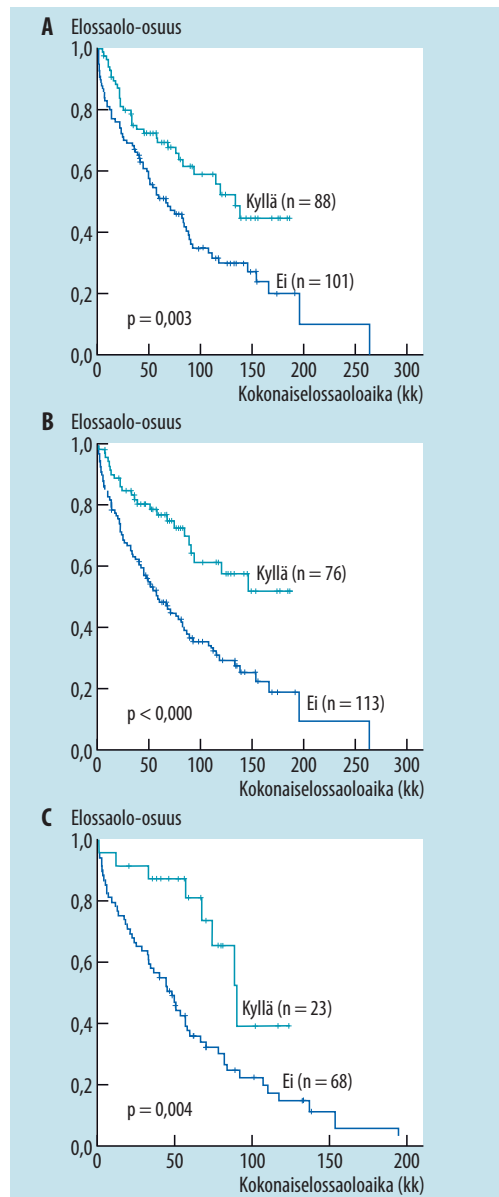
tossa todettiin ensimmäisenä taudin uusiutumisenä vain kahdellatoista potilaalla (6%). Heistä kahdeksan oli saanut suonensisäistä keskushermostoon kohdennettua solunsalpaajahoitoa ja yksi aivo-selkäydinnestetilaan annettua solunsalpaajahoitoa. Yhdelläkään ainoastaan aivo-selkäydinnestetilaan annettua solunsalpaajahoitoa (ilman suonensisäistä keskushermostoon kohdennettua hoitoa) saaneista 47 potilaasta ei todettu taudin uusiutumista keskushermostossa.

Yhden muuttujan analyysissä aivo-selkäydinnestetilaan annetulla hoidolla ei kuitenkaan todettu merkitsevää yhteyttä keskushermostouusiutumien ilmaantuvuuteen. Lymfooman uusiutuminen keskushermostoon taudin myöhäisemmän uusiutumisen yhteydessä todettiin kuudella aineistomme potilaalla. Tietoa keskushermostouusiutumien sijainnista (aivo-parenkyyimi tai leptomeningeaalinen) ei ollut käytettävissä.

Potilaat, joiden vastakkainen kives oli ehkäisevästi hoidettu, elivät merkitsevästi pidempään (KUVA 3 A). Vastakkaisen kiveksen ehkäisevän hoidon ennustetta parantava vaikutus säilyi monimuuttuja-analyysissä potilaan diagnoosiin, suorituskyvyn, laktaattidehydrogenaasipitoisuuden ja lymfooman levinneisyyden kanssa (kokonaiselossaolo, $p = 0,002$; lymfoomaspesifinen elossaolo, $p = 0,002$; elossaolo ilman lymfooman etenemistä, $p < 0,001$).

Suoneen annettu keskushermostoon kohdennettu solunsalpaajahoito vaikutti parantavan potilaiden ennustetta merkitsevästi (kokonaiselossaolo, $p < 0,001$; lymfoomaspesifinen elossaolo, $p = 0,023$; elossaolo ilman lymfooman etenemistä, $p = 0,001$) (KUVA 3 B). Aivo-selkäydinnesteeseen annetun hoidon ei todettu vaikuttavan ennusteeseen.

Suoneen annettua suuriannoksista metotrekseattia saaneiden potilaiden osuus rituksimabilla hoidetuista ja ennen rituksimabiaikakautta hoidetuista potilaista oli yhtä suuri. Hoitoon yleisesti liittyvästä mahdollisesta toksisuudesta huolimatta se vaikutti parantavan erityisesti iäkkäiden (yli 70-vuotiaiden) potilaiden ennustetta (kokonaiselossaolo, $p = 0,004$; lymfoomaspesifinen elossaolo, $p = 0,023$; elossaolo ilman lymfooman etenemistä, $p = 0,006$) (KUVA 3 C).



KUVA 3. Kiveksen diffusia suurisoluisia B-solulymfoomaa sairastavien potilaiden elossaoloaikoja ja -osuuksia kuvaavat Kaplan–Meierin käyrät. **A.** Potilaat, joiden vastakkainen kives on ehkäisevästi hoidettu (vihreä käyrä, kyllä). Potilaat, joiden vastakkaisesta kivestä ei ole hoidettu ehkäisevästi (sininen käyrä, ei). **B.** Suoneen annetun keskushermostoon kohdennettua solunsalpaajahoitoa saaneet potilaat (vihreä käyrä, kyllä). Potilaat, jotka eivät ole saaneet suoneen annettua keskushermostoon kohdennettua hoitoa (sininen käyrä, ei). **C.** Suoneen annetun keskushermostoon kohdennettua solunsalpaajahoitoa saaneet yli 70-vuotiaat potilaat (vihreä käyrä, kyllä). Yli 70-vuotiaat potilaat, jotka eivät ole saaneet suoneen annettua keskushermostoon kohdennettua hoitoa (sininen käyrä, ei).

Ydinasiat

- ▶ Kiveslymfooma on iäkkäiden miesten yleisin kivexsen pahanlaatuisen kasvain ja aggressiivinen tauti.
- ▶ Nykyhoidoilla valtaosa potilaista paranee.
- ▶ Erityisesti suoneen annettu suuriannoksinen metotreksaattihoito parantaa potilaiden ennustetta.
- ▶ Taudilla on taipumus uusiutua imukudoksen ulkopuolisiin elimiin ja erityisesti keskushermostoon.
- ▶ Uusiutuneen taudin hoito on hankalaa, erityisesti keskushermostoon uusiutuneen taudin ennuste on huono.

Sen ennustetta parantava vaikutus säilyi sekä ikävakioiduissa elossaoloanalyysissä että monimuuttuja-analyyseissä potilaan diagnoosi-ikä, suorituskyvyn, laktaattidehydrogenaasipitoisuuden ja lymfooman levinneisyyden kanssa (kokonaiselossaolo, $p = 0,001$; lymfoomaspesifinen elossaolo, $p = 0,028$; elossaolo ilman lymfooman etenemistä, $p = 0,003$).

Suoneen annetun suuriannoksinen metotreksaatin liittämistä kiveslymfooman hoitoihin tulisi tämän tutkimuksen perusteella harkita myös iäkkäämmässä potilasryhmässä, toki niin, että potilaan yleisvointi, perussairaudet ja muut hoidon toteutusta mahdollisesti rajoittavat tekijät huomioidaan. Rituksimabi vaikutti paranta-

van erityisesti sellaisten potilaiden lymfoomaspesifistä elossaoloa, joiden riskipistemäärä oli diagnoosihetkellä suuri.

Lopuksi

Kivexsen diffuusi suurisoluisen B-solulymfooma on harvinainen, aggressiivinen lymfooma-alytppi, mutta kuitenkin yleisin iäkkäiden miesten kivessyöpä (1). Se muistuttaa biologisilta ominaisuuksiltaan osittain primaarista keskushermoston diffuusua suurisoluista B-solulymfoomaa, toista harvinaista ja aggressiivista lymfooma-alytppiä, joka esiintyy verikivesesteen kaltaisen veri-aivoesteen suojassa keskushermostossa (23).

Pahanlaatuisen kivexsen poiston, solunsalpaaja-vasta-ainehoidon, keskushermostoon kohdennetun suoneen annettavan solunsalpaajahoidon sekä vastakkaisen kivexsen ehkäisevän poiston tai sädehoidon yhdistelmällä valtaosa potilaista paranee. Taudin uusiutuessa tai ollessa ensilinjan hoidoille resistentti on potilaiden ennuste edelleen varsin huono. Uusia kohdennettuja lääkkeitä on viime vuosien aikana tullut käyttöön myös aggressiivisten lymfoomien kuten diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa (33,34).

Tietoa kivexsen diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman biologisista ennustetekijöistä karttuu. Tutkimuksia kohdennettujen lääkkeitä hyödyntämisestä kiveslymfooman hoidossa on käynnissä, ja ensimmäisiä tutkimustuloksia on odotettavissa lähivuosina. ■

MARJUKKA POLLARI, LT, syöpätautien erikoislääkäri
TAYS, Tampere ja Helsingin yliopisto, lääketieteellinen tiedekunta, tutkimusohjelmayksikkö

SUSANNA MANNISTO, LT, syöpätautien erikoislääkäri
HUS, Syöpäkeskus ja Helsingin yliopisto, lääketieteellinen tiedekunta, tutkimusohjelmayksikkö

PAULI VÄHÄMURTO, LL, radiologiaan erikoistuva lääkäri
HUS, Kuvantaminen ja Helsingin yliopisto, lääketieteellinen tiedekunta, tutkimusohjelmayksikkö

SIRPA LEPPÄ, professori, ylilääkäri
Helsingin yliopisto, lääketieteellinen tiedekunta, tutkimusohjelmayksikkö ja HUS, Syöpäkeskus

VASTUUTOIMITTAJA
Maija Tarkkanen

KIRJALLISUUTTA

- Cheah CY, Wirth A, Seymour JF. Primary testicular lymphoma. *Blood* 2014;123:486–93.
- Lagrange JL, Ramaioli A, Theodore CH, ym. Non-Hodgkin's lymphoma of the testis: a retrospective study of 84 patients treated in the French anticancer centres. *Ann Oncol* 2001;12:1313–9.
- Gundrum JD, Mathiason MA, Moore DB, ym. Primary testicular diffuse large B-cell lymphoma: a population-based study on the incidence, natural history, and survival comparison with primary nodal counterpart before and after the introduction of rituximab. *J Clin Oncol* 2009;27:5227–32.
- Mannisto S, Vahamurto P, Pollari M, ym. Intravenous but not intrathecal central nervous system-directed chemotherapy improves survival in patients with testicular diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Cancer* 2019;115:27–36.
- Verma N, Chaudhary UB, Costa LJ, ym. Primary testicular lymphoma and AIDS. *Ann Clin Lab Sci* 2010;40:75–9.
- Hessol NA, Whittemore H, Vittinghoff E, ym. Incidence of first and second primary cancers diagnosed among people with HIV, 1985-2013: a population-based, registry linkage study. *Lancet HIV* 2018;5:e647–55.
- Hernandez-Ramirez RU, Shiels MS, Dubrow R, ym. Cancer risk in HIV-infected people in the USA from 1996 to 2012: a population-based, registry-linkage study. *Lancet HIV* 2017;4:e495–504.
- Hasselblom S, Ridell B, Wedel H, ym. Testicular lymphoma—a retrospective, population-based, clinical and immunohistochemical study. *Acta Oncol* 2004;43:758–65.
- Kemmerling R, Stintzing S, Muhlmann J, ym. Primary testicular lymphoma: a strictly homogeneous hematological disease? *Oncol Rep* 2010;23:1261–7.
- Heller KN, Teruya-Feldstein J, La Quaglia MP, ym. Primary follicular lymphoma of the testis: excellent outcome following surgical resection without adjuvant chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004;26:104–7.
- Root M, Wang TY, Hescok H, ym. Burkitt's lymphoma of the testicle: report of 2 cases occurring in elderly patients. *J Urol* 1990;144:1239–41.
- Zhang WL, Ma S, Jug R, ym. Primary testicular natural killer/T-cell lymphoma: a CARE-case report and review of literature. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e0181.
- Leppä S, Meriranta L, Pasanen A, ym. Diffuusien suurisoluisen B-solulymfooman nykyhoito. *Duodecim* 2019;135:1185–92.
- Fonseca R, Habermann TM, Colgan JP, ym. Testicular lymphoma is associated with a high incidence of extranodal recurrence. *Cancer* 2000;88:154–61.
- Zucca E, Conconi A, Mughal TI, ym. Patterns of outcome and prognostic factors in primary large-cell lymphoma of the testis in a survey by the International Extranodal Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21:20–7.
- Ahmad SS, Idris SF, Follows GA, ym. Primary testicular lymphoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012;24:358–65.
- Vitolo U, Chiappella A, Ferreri AJ, ym. First-line treatment for primary testicular diffuse large B-cell lymphoma with rituximab-CHOP, CNS prophylaxis, and contralateral testis irradiation: final results of an international phase II trial. *J Clin Oncol* 2011;29:2766–72.
- Aviles A, Nambo MJ, Cleto S, ym. Rituximab and dose-dense chemotherapy in primary testicular lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9:386–9.
- Horne MJ, Adeniran AJ. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the testis. *Arch Pathol Lab Med* 2011;135:1363–7.
- Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, ym. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 1971;31:1860–1.
- Twa DD, Mottok A, Chan FC, ym. Recurrent genomic rearrangements in primary testicular lymphoma. *J Pathol* 2015;236:136–41.
- Menter T, Ernst M, Drachner J, ym. Phenotype profiling of primary testicular diffuse large B-cell lymphomas. *Hematol Oncol* 2014;32:72–81.
- Chapuy B, Roemer MG, Stewart C, ym. Targetable genetic features of primary testicular and primary central nervous system lymphomas. *Blood* 2016;127:869–81.
- Moller MB, d'Amore F, Christensen BE. Testicular lymphoma: a population-based study of incidence, clinicopathological correlations and prognosis. *Eur J Cancer* 1994;30A:1760–4.
- Seymour JF, Solomon B, Wolf MM, ym. Primary large-cell non-Hodgkin's lymphoma of the testis: a retrospective analysis of patterns of failure and prognostic factors. *Clin Lymphoma* 2001;2:109–15.
- Kridel R, Telio D, Villa D, ym. Diffuse large B-cell lymphoma with testicular involvement: outcome and risk of CNS relapse in the rituximab era. *Br J Haematol* 2017;176:210–21.
- Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, ym. 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;28:2373–80.
- International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993;329:987–94.
- Leivonen SK, Pollari M, Bruck O, ym. T-cell inflamed tumor microenvironment predicts favorable prognosis in primary testicular lymphoma. *Haematologica* 2019;104:338–46.
- Pollari M, Bruck O, Pellinen T, ym. PD-L1(+) tumor-associated macrophages and PD-1(+) tumor-infiltrating lymphocytes predict survival in primary testicular lymphoma. *Haematologica* 2018;103:1908–14.
- Vitolo U, Seymour JF, Martelli M, ym. Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27(suppl 5):v91–102.
- Sunela K, Leppä S, Kuittinen O, ym. Lymfoomahoitojen jälkeiset pitkäaikaishaitat – niiden ehkäisy ja seuranta. *Duodecim* 2020;136:2373–81.
- Shingleton JR, Dave SS. Polatuzumab vedotin: honing in on relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2020;38:166–8.
- Korhonen M, Keränen M, Vettenranta K, ym. Syövän immunologinen täsmähoito geneettisesti muokatuilla T-soluilla. *Duodecim* 2018;134:1592–9.

SIDONNAISUODET

Marjukka Pollari: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Pfizer, Roche), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Janssen-Cilag, Gilead, Takeda), luottamustoimet (Suomen Lymfoomaryhmä, Nordic Lymphoma Group (NLG), NLG:n Primary Central Nervous System Lymphoma Working Group)

Susanna Mannisto: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Kyowa Kirin, Roche, Takeda, Sanofi), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Gilead, Roche, Sanofi, Takeda), luottamustoimet (Suomen Lymfoomaryhmä)

Pauli Vähämurto: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Lääkärin hinta Oy), luottamustoimet (Lääkäriliitto, Nuorten Lääkärien Yhdistys, Nuori Lääkäri -lehti)

Sirpa Leppä: Apuraha (Bayer, Celgene, Janssen-Cilag, Roche, Takeda, Nordic Nano-Vector), luontopalkkio/asiantuntijapalkkio (Celgene, Gilead, Janssen-Cilag, Novartis, Roche, Takeda, Merck, Incyte, CHO Pharma USA), luottamustoimet (Syöpäyhdistys, Biotekniikan neuvottelukunta)