

Rosa-Maria Sirén

**AUTOLOGISTEN KANTASOLUSIIRTOJEN
TOKSISUUS JA ENNUSTE TAYSIN
POTILAILLA VUOSINA 2014-2018**

TAMPEREEN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta, Lääketieteen tutkinto-ohjelma

Tiivistelmä 12/2022

Sirén, Rosa-Maria:

Autologisten kantasolusiirtojen toksisuus ja ennuste
Taysin potilailla vuosina 2014-2018

Syventävien opintojen tutkielma:

76 sivua, ei liitteitä

Lymfoomat ovat imukudoksesta alkunsa saavia pahanlaatuisia kasvaimia, joita voi esiintyä myös ekstranodaalisesti elimistön muissa kudoksissa. Lymfoomat luokitellaan tyypillisesti Hodgkinin ja non-Hodgkinin lymfoomiin, joista jälkimmäiseen kuuluu n. 90% todetuista lymfoomista. Tyypillisin oire on adenopatia. Systemiset B-oireet, kuten kuumeilu, selittämätön painonlasku ja yöhikoilu viittaavat usein edenneeseen tautiin. Diagnoosi perustuu histopatologisen näytteen tutkimukseen. Lymfooman ennustetta voidaan arvioida Ann Arbor-levinneisyysluokituksella ja tautikohtaisten riskipisteytysten avulla.

Lymfoomien hoitona käytetään ensisijaisesti solunsalpaajia, sädehoitoa ja B-soluisissa taudeissa myös monoklonaalisia vasta-aineita. Ensilinjan hoidon jälkeen 20-30 % non-Hodgkinin lymfoomista ja noin 15 % Hodgkinin lymfoomista uusiutuu. Korkea-annoksista solunsalpaajahoitoa yhdessä autologisen kantasolusiirron kanssa käytetään pääasiassa uusiutuneiden tai refraktaarien, nopeakasvuisten lymfoomien hoitoon. Se on nykyään myös ensilinjan standardi konsolidaatiohoito T-solulymfoomalle ja manttelisolulymfoomalle. Intensiivihoidon voi olla hyvin toksinen ja aiheuttaa elinvaurioita. Intensiivihoidon saaneilla potilailla on ajan myötä korkeampi riski useille erimyhäishaitoille.

Tutkimuksemme tavoitteena oli selvittää TAYS:ssa vuosina 2014–2018 autologisen kantasolusiirron saaneiden 78 potilaan ennuste ja hoidon akuutti- ja myöhäistoksisuus. Aineisto koostui potilaista, jotka sairastivat diffuusua suurisoluista B-solu-(DLBCL), manttelisolu-(MCL), follikulaarista-(FL), T-solu-(TCL), primaaria keskushermosto-(PCNSL) tai Hodgkinin lymfoomaa(HL). Koko aineiston potilaista oli 2 vuoden kohdalla elossa 84 % ja 5 vuoden kohdalla vastaavasti 72 %. Elosoalo laski tasaisesti 4 vuoden kohdalle, jonka jälkeen alkoi plateau. Paras ennuste oli HL- ja MCL-potilailla, ja huonoin vastaavasti TCL- ja FL-potilailla.

Intensiivihoidon aikana potilaista mukosiitin haittana sai 65,4 % ja sepsiksen 52,6 %. Pneumoniaa esiintyi 23,1 %:lla, sydäntoksisuutta 15,4 %:lla, hypogammaglobulinemiaa 15,4 %:lla sekä maksa- ja munuaistoksisuutta vastaavasti 7,7 %:lla ja 12,8 %:lla. Pneumocystis jirovecii-keuhkokuumetta esiintyi 11,5 %:lla, cytomegalovirus (CMV)-infektioita 7,7 %:lla ja seuranta-aikana 7,7 %:lla diagnosoitiin sekundäärimaligniteetti.

Hoidon akuuteista toksisuuksista CMV-infektio, pneumonia ja sydäntoksisuus olivat eniten yhteydessä potilaidemme kuolemaan, mutta vain CMV-infektioilla yhteys oli tilastollisesti merkitsevä. Tulokset vastasivat pääosin aiempaa kirjallisuutta, mutta tutkimustietoa tarvitaan lisää erityisesti toksisuuksien yhteydestä kuolemaan.

Avainsanat: autologinen kantasolusiirto, non-Hodgkinin lymfooma, Hodgkinin lymfooma, toksisuus

SISÄLLYSLUETTELO

1. JOHDANTO	4
1.1. Lymfoomat.....	4
1.2. Non-Hodgkin-lymfoomat.....	6
1.2.1. Diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma	8
1.2.2. Manttelisolulymfooma	9
1.2.3. Follikulaarinen lymfooma	12
1.2.4. Primaari keskuhermostolymfooma	14
1.2.5. T-solulymfoomat	17
1.3. Hodgkinin lymfooma	20
1.4. Autologinen kantasolusiirto	23
1.4.1. Indikaatiot ja hoitoon solveltavuus	23
1.4.2. Hoidon kulku	25
1.4.3. Toksisuus	26
1.4.4. Ennuste intensiivihoidon jälkeen	30
1.5. Allogeenin kantasolusiirto	33
2. AINEISTO JA MENETELMÄT	34
3. TULOKSET.....	37
3.1. Potilaat	37
3.2. Korkea-annoshoito.....	40
3.3. Toksisuus	40
3.4. Ennuste autologisen kantasolusiirron jälkeen	32
3.4.1. Elossaolo	32
3.4.2. Etenemisvapaa elossaolo	47
3.4.3. Toksisuuksien vaikutus elossaoloon	51
4. POHDINTA.....	56
LÄHDELUETTELO	66

1. JOHDANTO

1.1. Lymfoomat

Lymfooma eli imusolmukeesyöpä on pahanlaatuinen kasvain, joka saa alkunsa imukudoksen soluista. Imukudoksen lisäksi sitä voi esiintyä ektranodaalisesti elimistön muissa kudoksissa. Lymfoomat tyypillisesti luokitellaan Hodgkinin ja non-Hodgkinin lymfoomiin, joista jälkimmäiseen kuuluu noin 90% todetuista lymfoomista. (1) Jako perustuu ryhmissä havaittuihin erilaisiin patologisiin muutoksiin, taudin kliinisiin piirteisiin ja historiallisesti myös aikaansaatuun hoitovasteeseen (2). Tuorein WHO-luokitus ei enää tunne luokitteluperusteena non-Hodgkin-lymfoomia, vaan ne on luokiteltu B- ja T-solulähtöisiin lymfoomiin (3). Hodgkinin lymfooma taas aiheutuu useimmiten muuntuneista B-soluista ja se voidaan edelleen jakaa viiteen alatyyppeihin (2). Non-Hodgkin-lymfooman alatyyppejä on luokiteltu yli 60, joista yleisimmät ovat diffuusi suurisolainen B-solulymfooma ja follikulaarinen lymfooma (1).

Tunnettu riskimekanismi lymfooman synnyssä liittyy T-solujen toimintavajeeseen ja säätelyhäiriöihin, ja esimerkiksi AIDS altistaa tietyille lymfoomatyypeille.

Immunosuppression lisäksi myös tulehdukselliset pitkäaikaissairaudet, sairastetut infektiot, geeniperimä, elämäntavat ja ultraviolettiasteily ovat yhteydessä lymfoomien syntyyn. (3)

Hodgkinin lymfoomaa esiintyy tyypillisesti pallean yläpuolisissa imusolmukkeissa, kun taas non-Hodgkinin lymfooma voi saada alkunsa lähes mistä tahansa elimestä. Non-Hodgkinin lymfoomalle erityisiä alueita ovat maha-suolikanava, iho ja keskushermosto. Lymfooman leviäminen imusolmukkeiden ulkopuolelle tapahtuu suoraan kudosisvaasiolla tai verenkierron mukana tyypillisesti pernaan, maksaan, keuhkoihin tai luuytimeen. Lymfooman tyypillisin, ja useimmiten potilaan

huomaama oire on adenopatia, eli imusolmukkeiden suureneminen. Lymfooman systeemiset oireet eli B-oireet, joita ovat kuumeilu, selittämätön painonlasku ja yöhikoilu viittaavat usein edenneeseen tautiin. (4)

Diagnoosi ja tautityypitys perustuvat tautikudoksesta otetun, useimmiten kirurgisen biopsian huolelliseen histopatologiseen tutkimukseen (1). Tautidiagnoosin yhteydessä tulee selvittää taudin levinneisyys ja muut ennustetekijät. Eliministön kuvaamisessa käytetään sekä tietokonetomografiaa (CT), että positroniemissiotomografiaa (PET), joiden yhdistelmä, PET-CT-kuvaus on tarkin lymfooman levinneisyys selvittelyssä. Aivojen ja selkäytimen levinneisyyttä tutkittaessa tarvitaan myös magneettikuvausta (MRI) ja kiven kohdalla ultraääntä. Luuytimeistä otetulla aspiraattilla ja biopsialla arvioidaan levinneisyyttä luuytimeen. Aivo-selkäydinnesteenäyte otetaan, mikäli taudilla on merkittävä riski levitä keskushermostoon tai potilaalla on siihen viittaavia oireita. (5)

Laboratoriokokeista tutkitaan verenkuvaa, maksa- ja munuaisarvot, joilla arvioidaan luuytimen ja muiden elinten kuntoa. Verinäytteillä tulisi selvittää HIV-infektio ja hepatiittivirukset. Verikokeita käytetään myös riskiluokitusten osana: levinneiden Hodgkinin lymfoomien IPS-luokituksessa (International Prognostic Score) käytetään hemoglobiinin, leuko- ja lymfosyyttien sekä albumiinin määrää, paikallisessa Hodgkinin lymfoomassa laskon (La) arvoa, diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman IPI-luokituksessa (International Prognostic Index) laktaattidehydrogenaasia (LD) ja follikulaarisen lymfooman FLIPI-luokituksessa (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) hemoglobiini- ja LD-arvoja. (1)

Kuvantamisen ja mahdollisen luuydinnäytteen avulla lymfoomat jaetaan Ann Arbor-levinneisyysasteisiin (stage). Levinneisyysaste I tarkoittaa lymfooman esiintymistä vain yhdellä imusolmukealueella, II asteessa lymfoomaa on kahdella tai useammalla alueella samalla puolella palleaa ja III asteessa lymfoomaa on molemmin puolin

palleaa. Levinneisyysasteessa IV tauti on levinnyt ekstralymfaattisesti imusolmukealuiden ulkopuolelle. Astenumeron perään voidaan liittää kirjain B, joka kertoo, että potilaalla on lymfooman B-oireita. (4)

Lymfoomien hoitona käytetään ensisijaisesti solunsalpaajia, sädehoitoa ja B-soluisissa taudeissa myös monoklonaalisia vasta-aineita. Ensilinjan hoidon valinta perustuu histologian lisäksi lymfooman levinneisyysasteeseen ja potilaan riskitekijöihin. Niitä arvioidaan riskiluokituksilla, kuten esimerkiksi FLIPI:llä follikulaarisessa lymfoomassa, MIPI:llä (Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index) manttelisolulymfoomassa ja IPS:llä edenneessä klassisessa Hodgkinin lymfoomassa. (6)

1.2. Non-Hodgkin-lymfoomat

Non-Hodgkin-lymfoomat on hyvin heterogeeninen tautiryhmä, jossa on yli 60 alatyyppeä (1). Sen kulku on vaikeammin ennustettava kuin Hodgkinin lymfooman ja sillä on suurempi taipumus levitä imusolmukealueiden ulkopuolelle (7). Noin 85–90 % non-Hodgkin-lymfoomista saa alkunsa B-soluista, ja loput syntyvät T-soluista tai luonnollisista tappajasoluista (NK) (1). Yleisimmät non-Hodgkin-lymfooman alatyypit teollistuneissa maissa ovat diffuusi suurisoluihin B-solulymfooma (DLBCL) (n. 30 %) ja follikulaarinen lymfooma (n. 20 %). Muiden alatyypien osuudet kaikista non-Hodgkin-lymfoomista ovat korkeintaan noin 10 %. (7)

Non-Hodgkinin lymfooma oli vuonna 2018 maailmanlaajuisesti 10. yleisin syöpä miehillä ja 12. yleisin naisilla. Uusia tapauksia oli vuodessa reilu 500 000 ja kuolemia vajaa 250 000. (8) Suomessa tautiin sairastuu vuosittain noin 1489 ihmistä (9). Yhdysvalloissa non-Hodgkin-lymfoomat aiheuttavat syöpätaudeista kuudenneksi eniten kuolemia eturauhas-, rinta-, keuhko-, suolisto- ja virtsarakkosyöpien jälkeen

(7). Taudin yleisin sairastumisikä on 65 – 74 vuotta ja mediaani-ikä noin 67 vuotta (5).

Non-Hodgkinin lymfooman sairastumisriskiä lisääviä tekijöitä tutkitaan edelleen, mutta niiden on huomattu liittyvän muun muassa immuunipuolustuksen häiriöihin, sairastettuihin infektioihin, elämäntapoihin, geeniperimään, rotuun ja ammatillisiin tekijöihin. Lihavuuden on todettu lisäävän riskiä sairastua DLBCL:ään ja tupakoinnilla on havaittu yhteys erityisesti follikulaarisen lymfooman syntyyn. Jotkin tutkimukset ovat löytäneet geenilokuksia, joilla on yhteys suurempaan riskiin sairastua follikulaariseen lymfoomaan, manttelisolulymfoomaan ja DLBCL:ään. Sekä virus- että bakteeri-infektioilla on havaittu olevan yhteys taudin kehittymiselle. Esimerkiksi *Helicobacter pylori* aiheuttaa suurimman osan mahalaukun limakalvon MALT-lymfoomista. Epstein-Barrin viruksella (EBV) on havaittu olevan yhteyttä Burkittin lymfoomaan ja nenänielun NK–T-solulymfoomaan. Hepatiitti-C-virus on yhdistetty pernan marginaalivyöhykkeen lymfoomaan ja suurisoluiiseen B-solulymfoomaan. (1)

Noin kahdella kolmesta non-Hodgkin-potilaasta esiintyy suurentuneita, tunnustellen kivuttomia imusolmukkeita. B-oireiden lisäksi potilaalla voi olla väsymystä, ihon kutinaa, ihottumaa ja pahoinvointia. Koska tautia voi esiintyä kaikissa elimissä, sen aiheuttamat oireet ovat erittäin moninaisia ja kasvaimen sijainnista riippuvaisia; esimerkiksi primaarissa aivolymfoomassa esiintyy pääosin vain neurologisia oireita.

(5) Seerumin LD-pitoisuus on usein koholla lymfoproliferatiivisissa taudeissa, ja non-Hodgkinin lymfoomissa sen suuri arvo on yhteydessä taudin huonompaan ennusteeseen (10).

IPI on kansainvälinen ennusteluokitus aggressiivisille non-Hodgkinin-lymfoomille, ja sen on todettu ennustavan pitkäaikaista elossaoloa merkittävästi tarkemmin kuin pelkkä levinneisyydestä kertova Ann Arbor-luokitus. IPI:ssä huomioitavia ennustetekijöitä ovat potilaan ikä, Ann Arbor-luokitus, ekстранodaalisten

pesäkkeiden määrä, WHO:n mukainen toimintakykyluokitus (ECOG) ja seerumin LD. Potilaat jaetaan neljään ennusteryhmään saatujen riskipisteiden mukaisesti. Eniten riskipisteitä saaneella potilaalla on huonoin ennuste. (7)

1.2.1. Diffuusi suurisolainen B-solulyymfooma

Diffuusi suurisolainen B-solulyymfooma on yleisin non-Hodgkin-lymfooma (n. 30 %). DLBCL voidaan biologisesti jakaa lähtösolun mukaisesti itukeskussolu- ja aktivoitunut B-solu-lähtöisiin. DLBCL on yleisempi vanhemmilla potilailla, noin 70-vuotiailla, mutta sitä esiintyy myös nuorilla aikuisilla ja harvoin lapsilla. Useimmilla potilailla on nopeasti kasvava tuumorimassa, joka sisältää yhden tai useamman imusolmukkeen sekä usein myös ekстранodaalista kudosta. Noin 40 %:lla potilaista tautia on imusolmukkeiden ulkopuolella. Tyypillisin ekстранodaalinen primaaripesäke on maha-suolikanavassa. Noin kolmasosalla DLBCL-potilaista esiintyy B-oireita. Seerumin LD on usein koholla. Noin puolella potilaista tauti on paikallinen, levinneisyydeltään stage I-II, ja puolella levinnyt, stage III-IV tauti. Taudin levinneisyys luuytimeen todetaan 10-20 %:lla. (11) Diffuusin suurisoluisen B-solulyymfooman ennusteeseen vaikuttavat sen levinneisyys elimistössä, lähtösolu, tietyt geenimutaatiot sekä saadut IPI-pisteet (12).

Ensilinjan hoidon valintaan vaikuttavat taudin levinneisyys, histopatologiset piirteet, potilaan ikä ja IPI-pisteytys. Paikallista, stage I-II tautia hoidetaan R-CHOP-solunsalpaajalla, jossa CHOP:iin (syklofosfamidi, doksirubisiini, vinkristiini, prednisolon) yhdistetään monoklonaalinen vasta-aine rituksimabi. R-CHOP kuureja annetaan 4, täydennettynä kahdella rituksimabi-hoidolla, jos IPI-pisteitä on 0. Jos IPI-pisteitä on enemmän, annetaan 6 R-CHOP-hoitoa. (13) Tuumorimassaan annetaan sädehoito, jos kyseessä on ekстранodaalinen tai bulky-tauti eli DLBCL-tuumorin koko on yli 7,5 cm, tai mikäli ei päästä tavoiteltuun solunsalpaajahoitomäärään. Tautimassan vastetta solunsalpaajalle seurataan PET-

CT-kuvauksella, joka tehdään viimeistään hoitojen loputtua remissiovarmistuksena. Potilaille, joilla on korkea riski (IPI>1 tai taudin riskialtis lokalisaatio) taudin leviämiseksi keskushermostoon, annetaan keskushermostoprotektsiona korkea-annoksista metotreksaattia hoitojen alkuvaiheessa. (14)

Ensilinjan hoidon jälkeen 60–70 % DLBCL-potilaista parantuu taudista. Kuitenkin 30–40 %:lla tauti uusiutuu, ja pienellä osalla se on refraktaari R-CHOP-hoidolle.

Uusiutunutta tai ensilinjan hoidolle refraktaaria tautia voidaan hoitaa rituksimabilla ja solunsalpaajilla, kuten R-ICE (ifosfamidi, karboplatiini, etoposidi)- ja R-DHAP (deksametasoni, sytarabiini ja sisplatiini) -yhdistelmillä. Korkea annoksinen solunsalpaajahoido yhdistettynä autologiseen kantasolusiirtoon on hoitomuotona riittävän hyväkuntoisille, pääosin alle 70-vuotiaille potilaille. Kuitenkin merkittävä osa kantasolusiirron saaneista ei parane ja heidän ennusteensa on huono. Erityisesti autologiseen kantasolusiirtoon sopimattomien potilaiden ennuste uusiutuneen DLBCL:n jälkeen on huono. (15) Retrospektiivisessä Scholar-1-tutkimuksessa refraktaarien DLBCL-lymfoomapotilaiden ennuste ilman autologista kantasolusiirtoa oli 2 vuoden kohdalla 11 %, ja mediaani elossaoloaika viimeisen hoidon jälkeen 5,1 kuukautta (16).

Kantasolusiirron jälkeen uusiutunutta tai resistenttiä DLBCL:ää voidaan hoitaa myös kimeerisellä antigeenireseptori T-soluterapialla (CAR-T). CAR-T-terapia on tutkimuksissa todettu tehokkaaksi hoitomuodoksi tavanomaiseen hoitoon vastaamattomien B-solulinjan lymfoomiin. (5)

1.2.2. Manttelisolulymfooma

Manttelisolulymfooma (MCL) on harvinainen, muuntuneista B-soluista alkunsa saanut non-Hodgkin-lymfooma, ja kattaa niistä noin 3–10 %. Se on usein

aggressiivisesti käyttäytyvä eikä tautia täysin parantavaa hoitoa ole. (17) Potilaiden mediaani-ikä diagnoosin jälkeen on 5-7 vuotta (18).

Manttelisolulymfooman synnyssä merkittävää on solusyklin poikkeava säätely, DNA-vauriot ja genomien muutokset. Keskeisiä geneettisiä muutoksia ovat erityisesti sykliini D1-geenin ja SOX-11-geenin yliekspressio sekä TP53-geenin mutaatiot. Manttelisolulymfoomaan sairastumisen riskitekijöitä tutkitaan edelleen, mutta yhteyksiä on havaittu muun muassa geenilokusten, rodun, borrelia-tartunnan ja autoimmuunisairauksien välillä. (17)

Manttelisolulymfoomaan sairastuneiden potilaiden mediaani-ikä vaihtelee 60-65 vuoden välillä ja miehet sairastuvat siihen naisia useammin. Diagnoosihetkellä noin 30 %:lla on B-oireita ja noin 70 %:lla taudin levinneisyys on stage III-IV. Tautia on imusolmukkeissa noin 75 %:lla, maksassa noin 35 %:lla ja luuytimessä noin 60 %:lla. Imusolmukkeiden ulkopuolella tautia esiintyy lisäksi erityisesti maha-suolikanavassa, mutta myös ihossa, keuhkoissa ja rinnoissa. Suurentuneet pinnalliset imusolmukkeet, vatsakivut ja sen toiminnan muutokset sekä suurentunut perna ovat yleisiä oirelöydöksiä. Manttelisolulymfooman ennusteeseen vaikuttavat lymfooman alatyypin (blastoidi vai klassinen), levinneisyys ja potilaan ominaisuudet. MIPI on manttelisolulymfooman ennusteessa käytettävä riskiluokitus, jossa annetaan pisteitä potilaan iästä, suorituskyvystä, leukosyyttien määrästä sekä LD-pitoisuudesta. (19)

Aggressiivista tai oireista manttelisolulymfoomaa sairastavien potilaiden ensilinjan hoitona on yhdistetty monisolunsalpaaja, kuten NORDIC3-protokolla, jossa R-maxi-CHOP ja R-HD-Ara-C eli korkea annoksinen sytarabiini annetaan vuoroittain. Saadun vasteen jälkeen sopiville potilaille pyritään toteuttamaan korkea-annoksinen solunsalpaajahoido yhdistettynä autologiseen kantasolusiirtoon. Sittemmin hoitotulokset ovat parantuneet vielä mukaan liitettyllä ylläpitorituksimabilla, jota

annetaan tyypillisesti 3 vuoden ajan. (5) Aiemmin elossaolo 3 ja 5 vuoden kohdalla oli n. 82 % ja n. 72 % (20). Ylläpitorituksimabi-tutkimuksessa elossaolo on noussut ollen 3 vuoden kohdalla 94 % ja 5 vuoden kohdalla 87 % (21).

Vain pieni osa manttelisolulymfoomista kasvaa hitaasti ja heidän hoitonsa voidaan aloittaa vasta kun potilaalle tulee oireita tai tauti muuttuu aggressiivisemmaksi. Pienimassaisen ja oireettoman lymfooman muutoksia seurataan aktiivisesti. Lisäksi erityisesti paikallista tautia iäkkäillä potilailla voidaan hoitaa sädehoidolla. (19) Joissain tutkimuksissa on saatu tuloksia, jotka viittaisivat allogeenisen kantasolusiirron olevan mahdollisesti ainoa kuratiivinen hoito, mutta se ei ole standardi hoitomuoto nykyisellään. Hoidon merkitys vaatii lisää tutkimusta, sillä allogeeniseen kantasolusiirtoon liittyy merkittävää toksisuutta. (22)

Uusiutuneen taudin hoito riippuu uusiutumisaikakohdasta, aiempien hoitojen tehosta sekä potilaan ominaisuuksista, kuten iästä ja fyysisestä kunnosta. Nuorille, usein alle 65-vuotiaille pyritään tekemään allogeeninen kantasolusiirto, jossa kantasolut kerätään vieraalta luovuttajalta. Iäkkäitä ja huonokuntoisia potilaita hoidetaan muilla kuin ensilinjassa annetuilla solunsalpaajilla, esimerkiksi R-Bendamustiinilla. Vaihtoehtoisena lääkehoitoina manttelisolulymfoomaan on Brutonin tyrosiinikinaasestäjä ibrutinibi. (23) Uusin tulokas uusiutuneen tai refraktaarin manttelisolulymfooman hoidossa on CAR-T-soluterapia, joka on juuri otettu käyttöön myös Suomessa (24, 25).

1.2.3. Follikulaarinen lymfooma

Follikulaarinen lymfooma (FL) on toiseksi yleisin non-Hodgkin lymfooma (n. 20%) ja kattaa noin 70 % kaikista hidaskasvuisista non-Hodgkin lymfoomista. Se on indolentti, B-solulähtöinen lymfooma, joka jaetaan histologian perusteella graduksiin 1-3. Graduusia käytetään apuna muun muassa taudin ennusteen ja hoidon valinnassa. Mediaani-ikä diagnoosihetkellä on 65 vuotta. (26) Turvonneet ja kivuttomat imusolmukkeet jopa vuosien ajan ovat tyypillinen oire follikulaarisessa lymfoomassa. Tautia löytyy yleisimmin kainalo-, kaula- ja nivusimusolmukkeista, harvinaisempaan löydöksenä voi olla oireeton tuumorimassa mediastinumissa. Yli puolella potilaista follikulaarinen lymfooma affisioi lymfaattisten elinten lisäksi luuydintä. Alle 20 %:lla potilaista on B-oireita ja yhtä monella on kohonnut veren LD-pitoisuus. (27)

Follikulaarinen lymfooma voi transformoitua aggressiiviseksi non-Hodgkin-lymfoomaksi, kuten diffuusiksi suurisoluiseksi B-solulymfoomaksi tai Burkittin lymfoomaksi. Transformoitunut tauti käyttäytyy aggressiivisemmin ja reagoi huonommin solunsalpaajiin, minkä vuoksi sen ennuste on huono. Taudin transformaatioon viittaavat nopeasti kasvava tuumorimassa, B-oireet ja kohonnut seerumin LD- ja kalsiumarvo. (27)

FLIPI-luokitus on follikulaarisen lymfooman ennustetta kuvaava riskiluokitus, jossa yksi piste annetaan aina seuraavista: ikä yli 60 vuotta, hemoglobiini alle 120 g/l, LD-pitoisuus koholla (18-69-vuotialilla yli 205 U/l ja >70-vuotiailla yli 255 U/l), levinneisyys Ann Arbor luokan mukaan III-IV ja lymfooma levinnyt yli neljälle imusolmukealueelle. Saatujen pisteiden perusteella potilaat jaetaan huonontuvan ennusteen mukaan matalaan (0-1 pistettä), keskikorkeaan (2 pistettä) ja korkeaan riskiluokkaan (3 pistettä tai enemmän). (28)

Ensilinjan hoidon valinta riippuu taudin levinneisyydestä ja oireista sekä potilaan ominaisuuksista. Alle 10 %:lla potilaista tauti on stage I-II. Follikulaarisella lymfoomalla on hyvä vaste sädehoitoon, joka on tyypillinen hoitomuoto paikalliselle taudille. Sädehoidon jälkeen kymmenen vuoden elossaolo-osuus on 60-80 %. Useimmilla potilailla follikulaarinen lymfooma on diagnoosihetkellä levinnyt, ollen stage III-IV. Edenneen taudin potilaat eivät vaadi välitöntä hoitoa, mikäli tauti on oireeton eikä sillä hetkellä aiheuta muiden elinten kompressiota tai vakavia sytopenioita. Tällöin taudin seuranta riittää, kunnes tauti on oireinen tai lääketieteellisesti hoitoa vaativa. (28) Oireisen ja edenneen stage III-IV taudin hoidossa tähdätään pääasiassa elämänlaadun parantamiseen, oireiden hillintään ja sytopenioiden korjaamiseen. Hoitomuotona voidaan käyttää solunsalpaajia CHOP, bendamustiini tai COP (syklofosfamidi, vinkristiini, prednisoloni) yhdistettynä vasta-aine rituksimabiin. Tyypillisesti hoitoa jatketaan ylläpitorituksimabilla 2 vuoden ajan. (29) Potilaat, joiden taudin gradus on 3B, hoidetaan aggressiivisten lymfoomien tapaan (27).

Suurin osa follikulaarisista lymfoomista uusiutuu ensilinjan hoidon jälkeen, ja valtaosa uusiutumista todetaan ensimmäisen viiden vuoden aikana. Uusiutunutta tautia hoidetaan rituksimabin ja solunsalpaajien yhdistelmällä ja mahdollisesti sädehoidolla. Sekä autologinen että allogeeninen kantasolusiirto parantaa potilaiden tautivapaata elinaikaa uusiutumisen jälkeen, allogeeninen siirto voi olla jopa parantava hoito. (30) Toksisuutensa vuoksi sitä kuitenkin käytetään vasta autologisen siirron jälkeen ja nuorilla potilailla. Autologinen siirto tulee harkittavaksi, jos tauti uusiutuu nopeasti, alle kahden vuoden sisään primäärihoidosta. (31) Transformoituneen follikulaarisen lymfooman hoidossa käytetään R-CHOP:ia, jos sitä ei ole aiemmin käytetty hoidossa sekä konsolidaationa myös autologista kantasolusiirtoa, mikäli potilas on aiemmin sairaushistoriansa aikana saanut

solunsalpaajahoitoa ja hän on biologisen ikänsä ja perussairauksiensa suhteen siirtoon sopiva. (28)

1.2.4. Primaarinen keskushermostolymfooma

Primaarinen keskushermosto- eli aivolymfooma (PCNSL) on harvinainen ja aggressiivinen ekstranodaalinen non-Hodgkin lymfooma. Aivolymfoomaa esiintyy aivoissa, selkäytimessä, likvorissa, aivokalvoissa ja silmissä. (32) Jopa 90 % aivolymfoomista on diffusia suurisoluista B-solulymfoomaa, harvemmin tavataan myös Burkittin lymfoomaa, T-solulymfoomaa tai hidaskasvuista lymfoomaa (33).

PCNSL:ään sairastutaan yleisimmin 50-70-vuotiaana, mediaani-ikä on 66 vuotta.

Aivolymfooman ennuste on huono verrattuna muihin lymfoomiin ja taudista selviytymiseen vaikuttavat merkittävästi potilaan immuunipuutokset ja ikä. (34)

Yleisimmät oireet ovat neurologisia: epileptiset kohtaukset, persoonan muutokset, sekavuus ja uneliaisuus. Lisäksi tavataan korkean kallonsisäisen paineen aiheuttamia oireita, kuten päänsärkyä, pahoinvointia, oksentelua, papillaedeemaa ja niskajäykkyyttä. Tyypillisiä lymfooman B-oireita on vain harvalla.

Aivolymfoomapotilaista 10-20 %:lla tautia on silmänsisäisesti, jolloin oireena voi olla näön sumeutta sekä näöntarkkuuden ja näkökenttien heikentymistä. (32)

Silmäaffisio voi olla myös oireeton, joten potilaiden diagnoosivaiheessa silmälääkärin tarkistus on aiheellinen. (35)

Diagnoosivaiheessa potilaan keskushermosto tulee levinneisyyden selvittelyä varten kuvata magneettikuvauksella (MRI) tai vaihtoehtoisesti tietokonetomografialla ja ottaa selkäydinnäyte, josta tarkistetaan solu- ja proteiinimäärät, glukoositaso sekä tehdään virtaussytometria-analyysi. Lisäksi suositellaan kuvaamaan vartalon tietokonetomografia/PET-TT sekä ottamaan luuydinnäytteet, jotta voidaan varmasti poissulkea leviäminen keskushermoston ulkopuolelle. Diagnoosi varmistetaan

yleisimmin stereotaktisesti otetun kudoksenäytteen patologisella tutkimuksella. (32) PCNSL-lymfoomalle on olemassa ennusteluokitus IELSG, mutta se ei ole rutiinisti kliinisessä käytössä (36).

Koska aivolymfooma esiintyy laajalti monina leesion ja syvälläkin aivokudoksessa, kirurgisen hoidon osuus on vain diagnostiikassa (34). PCNSL on hyvinkin herkkä sädehoidolle ja tietyille solunsalpaajille, mutta ongelmallisen hoidosta tekee kasvaimen sijainti veri-aivoesteen takana estäen useiden solunsalpaajien terapeutin annoksen pääsyn kasvaimeen (32).

Aivolymfooman kansallinen hoitosuositus on juuri julkaistu. Ensilinjan hoito koostuu induktiohoidosta, jolla pyritään mahdollisimman hyvään hoitovasteeseen, sekä täydentävästä konsolidaatiohoidosta, jonka tavoitteena on mahdollisimman pitkä remissio. Hoidon tavoite on ensisijaisesti kuratiivinen. Nuoremmille (alle 70-75 -vuotiaille) potilaille, joilla ei ole merkittäviä muutoksia sydämen ja munuaisten toiminnassa, annetaan induktiohoitona HD-metotreksaattipohjainen immunokemoterapia, jossa ensisijainen suositus on MATRix (metotreksaatti, sytarabiini, thiotepa ja rituksimabi) x 4. Konsolidaatiohoitona käytetään yleisimmin karmustiini-tiotepa isoannoshoitoa (HD-BCNU-tiotepa) yhdistettynä autologiseen kantasolusiirtoon. Aivojen sädehoidon ei ole todettu pidentävän potilaiden elossaoloa, ja siihen liittyvien neurologisten myöhäishaittojen vuoksi sitä ei pidetä ensisijaisena konsolidaatiohoitona. (37)

lääkkäämmille (yli 70-75 -vuotiaille) potilaille ilman merkittäviä perussairauksia annetaan yleisimmin induktiohoitona HD-metotreksaattipohjaista immunokemoterapiaa, kuten R-MT (rituksimabi, metotreksaatti ja temotsolomidi), R-MPV (rituksimabi, metotreksaatti, prokarbatsiini ja vinkristiini) R-MBVP (rituksimabi, metotreksaatti, karmustiini [BCNU], teniposidi ja prednisoni) ja konsolidaatiohoitona voidaan käyttää suun kautta annettavaa sytostaattihoitoa,

kuten ylläpito-temotsolomidia. Potilaat, joka eivät kuntonsa tai elintoimintojensa vuoksi siedä HD-metotreksaattipohjaista hoitoa: hoidon tavoite on oireiden lievitys, taudin etenemisen hidastaminen sekä elämänlaadun kohentaminen ja ylläpito. Hoitona voidaan käyttää esimerkiksi deksametasonia ja kokoaivoston sädehoitoa. (37)

Riippumatta valitusta ensilinjan hoidosta, tauti uusii noin 50 %:lla ja 10-15 % taudeista on refraktaareja ensilinjan hoidolle (37). Uusiutuneen tai ensilinjan hoidolle refraktaarin aivolymfooman ennuste on huono, mediaani elossaoloaika on noin 3,5 kuukautta (38). Tutkimusnäyttö uusiutuneen taudin hoidosta on puutteellista, minkä vuoksi uusiutunutta tautia sairastavat potilaat suositellaan ensisijaisesti hoidettavaksi kliinisissä lääketutkimuksissa. Uusiutuneen taudin hoidon valintaan vaikuttavat potilaan aiemmin saamat hoidot, potilaan ikä ja yleiskunto sekä taudin uusiutumisenopeus. Jos metotreksaattipohjaisesta ensilinjan hoidosta on kulunut yli 6 kuukautta, on metotreksaattipohjainen hoito ensisijainen hoitovaihtoehto uusiutumissa. Muina solunsalpaajina on käytetty mm. isoannos-sytarabiinia, tiotepaa, etoposidia ja temotsolomidia yhdessä rituksimabin kanssa. Myös autologinen kantasolusiirto voidaan toteuttaa sopiville potilaille, mikäli sitä ei ole aiemmin annettu. Puhtaasti oireenmukaisena hoitona voidaan käyttää deksametasonia. (37)

Sekä ensilinjan HD-MTX-hoidolle resistentin tai uusiutuneen PCNSL hoidossa voidaan käyttää Blood Brain Barrier Distruption-hoitoa (BBBD), joka usein yhdistetään autologiseen kantasolusiirtoon, jos tätä ei ole aiemmin annettu. BBBD-hoito lisää veri-aivoesteen läpäisykykyä mannitolin avulla, jolloin lääkkeet pääsevät vaikuttamaan kohdekudokseen. (39)

1.2.5. T-solulymfoomat

T-solulymfoomat on harvinainen ja heterogeeninen ryhmä, joka voidaan jakaa perifeerisiin T-solulymfoomiin (PTCL) ja ihon T-solulymfoomiin (CTCL), ja nämä edelleen useisiin alatyyppeihin. PTCL-lymfoomat ovat yleisempiä kattaen noin 12-15 % kaikista non-Hodgkin-lymfoomista, kun CTCL-lymfoomilla vastaava luku on noin 2-3 %. Yleisin sairastumisikä vaihtelee alatyypeittäin ollen 55-70 vuotta. Keskimäärin T-solulymfoomien ennuste ja hoitotulokset ovat merkittävästi muita lymfoomia huonompia. Tärkein ennustetekijä on tautityypin histologia, mutta myös IPI-riskipisteytyksellä on ennustusarvoa. (40, 41)

Perifeerinen T-solulymfooma saa alkunsa elimistön kypsistä T-soluista. PTCL:ää todetaan Suomessa noin 100 vuodessa, ja suurin osa niistä on taudinkulultaan aggressiivisia. Yleisimmät PTCL:n nodaaliset alatyypit ovat perifeerinen T-solulymfooma NOS (PTCL-NOS), angioimmunoblastinen T-solulymfooma (AITL) ja anaplastinen suurisolulymfooma (ALCL). Muita PTCL:n ekstranodaalisia alatyyppejä ovat nasaalinen NK/T-solulymfooma, enteropatiaan assosioituva T-solulymfooma (EATL) ja heptospleeninen T-solulymfooma. (40)

Suurempaan riskiin sairastua PTCL:ään on yhdistetty tietyt infektiot, psoriasis, keliakia, tupakointi, alkoholinkulutus ja suvussa esiintyvät hematologiset maligniteetit. Eräät taudin alatyypit ovat yleisempiä miehillä ja esiintyvyydessä on todettu merkittäviä eroja eri maanosien ja etnisyyksien välillä. (41, 42) Perifeeristen T-solulymfoomapotilaiden yleisimpiä oirelöydöksiä ovat B-oireiden ja lymfadenopatian lisäksi vaikeat immunopuutostilat, hemofagosyyttinen syndrooma, disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio (DIC), CMV- JA EBV-viremia, Pneumocystis jirovecii-keuhkokuume ja leukoenkefalopatia. (40)

Diagnosoinnissa käytetään apuna CT-kuvausta sekä mahdollisesti fluorodeoksiglukoosi-positroniemissiotomografia-kuvausta (FDG-PET). T-solulymfomien kudosuutosten yleisrakenteen tarkka arviointi on haastavaa ja tärkeää, minkä vuoksi histologiseksi näytteeksi pyritään saamaan esimerkiksi kokonainen imusolmuke. (40)

Perifeerinen T-solulymfooma NOS on yleisin nodaalinen T-solulymfooma. Potilaiden mediaanisairastumisikä on noin 65 vuotta, ja tauti on usein edennyt ja sen ennuste huono: 5 vuoden jälkeen elossaolo on 20-30 %. (41, 43) PTCL-NOS voi esiintyä myös ekstranodaalisesti. Tyypillisimmät paikat ovat iho, luuydin ja ruuansulatuskanava. (44)

Angioimmunoblastinen T-solulymfooma on toiseksi yleisin PTCL-lymfooma ja sairastumisiän mediaani on noin 65 vuotta. Tutkimuksissa on todettu erityisesti EBV-infektion olevan yhteydessä AITL:n patogeneesiin. Yleisimmät oireet potilailla ovat lymfadenopatia ja B-oireet. Noin 90 %:lla potilaista tauti on diagnoosivaiheessa stage III-IV ja yli 70 %:lla levinneenä luuytimeen. AITL:lle tyypillistä on myös sen yhteydessä esiintyvä hepatosplenomegalia, dysgammaglobulinemia, immuunipuutostilat ja ihottuma (20-50 %:lla). (42, 45) Keskimääräinen kokonaiselossaolo 5 vuoden jälkeen AITL-diagnoosista on noin 32 %. Potilaiden IPI-pisteytyksellä on ennustuksellista arvoa: eräässä tutkimuksessa todettiin 5 vuoden OS-luvuksi 56 % IPI-pisteille 0-1 ja vastaavaksi OS-luvuksi 25 % IPI-pisteille 4-5. (46)

Anaplastinen suurisolulymfooma kattaa noin 16 % kaikista T-solulymfoomista ja sitä voi esiintyä imusolmukkeissa, ihossa ja muissa elimissä. Ihossa esiintyvä ALCL on yleensä vähemmän aggressiivinen ja sitä hoidetaan CTCL-lymfomien tapaan. Tyypillisesti potilailla on B-oireiden lisäksi ihon erilaisia leesioita ja osalla kutinaa. Noin 10 %:lla ihon ALCL leviää myöhemmin syvempiin kudoksiin ja imusolmukkeisiin, jolloin sitä hoidetaan systeemisen tautimuodon tavoin. Systeemiset ALCL-muodot

jaetaan ALK-positiivisiin ja ALK-negatiivisiin kasvaimen genetiikan perusteella. ALK-positiiviset ovat hyväennusteisia ja niissä hoidoksi riittävät CHOEP-hoidot, ALK-negatiivisissa taas pyritään CHOEP-hoidon lisäksi kantasoluhoidoihin. (40, 47)

T-soluinen follikulaarinen lymfooma (F-PTCL) on harvinainen ja melko tuore T-solulyymfoomatyyppi. Sillä on follikulaarinen kasvutapa ja se saa alkunsa muuntuneista T-auttajasoluista, mutta sillä on tyypillisestä T-solulyymfoomasta, AITL:sta eroava histologia. Tautia esiintyy tyypillisesti ikääntyneillä, mediaani-ikä on 67 vuotta. B-oireita on raportoitu noin kolmanneksessa tapauksista. F-PTCL on tyypillisesti diagnoosihetkellä edennyt ja siihen liittyy joskus hepatosplenomegaliaa ja ihovaurioita, jotka ovat samanlaisia kuin PTCL-NOS-potilailla. Tautia on luuytimessä noin 26 % tapauksista. Tällä hetkellä F-PTCL-potilaita hoidetaan samoin kuin PTCL-NOS-potilaita. (48)

Harvinaisin ALCL-tyyppi on rintaimplanttilymfooma (breast implant associated anaplastic large cell lymphoma, BIA-ALCL), jota on todettu sekä rintasyövän takia tehdyissä rekonstruktioissa että esteettisiin indikaatioin asetettujen rintaimplanttien kapsleissa. Lymfooman kehittymiseen on yleensä kulunut aikaa 8-11 vuotta rintaimplantin asettamisesta. Vuosien 2016 ja 2018 välillä Suomessa on todettu kahdeksan rintaimplanttilymfoomaa. Hoito on ensisijaisesti kirurginen eli koko rintaimplantin poisto, mikä on yleensä kuratiivinen hoito. Mikäli kasvainta ei saada poistettua leikkauksella, potilaalle voidaan antaa sädehoitoa. Solunsalpaajia ja vasta-ainehoitoa käytetään, jos syöpä on levinnyt implanttikapselin ulkopuolelle. (49)

PTCL:ltä puuttuvat vakiintuneet hoitosuositukset, ja Suomessa hoito perustuu kliinisiin lääketutkimuksiin. T-solulyymfooman aiheuttaman immuunipuutostilan vuoksi potilaat ovat tavallista herkempiä infektioille hoitojen aikana. CMV- ja EBV-infektoiden aktivoitumista on syytä tarkkailla, ja potilaille suositellaan annettavaksi profylaksia *Pneumocystis jirovecii*-keuhkokuumetta vastaan. Potilaiden ensilinjan

hoitona on 6 kuuria CHOEP-salpaajaa, jonka jälkeen vasteen saavuttaneet potilaat etenevät autologiseen kantasolusiirtoon, mikäli tämä katsotaan iän ja perussairauksien perusteella mahdolliseksi. Intensiivihoidon sopimattomille potilaille annetaan kuusi CHOP- tai CHOEP-kuuria. Keskushermostoon levinneessä ja erityisesti EATL-lymfooman hoidossa voidaan käyttää myös metotreksaattipohjaista hoitoa. Uusiutuneen tai refraktaarin taudin kuratiivistavoitteisessa hoidossa pyritään allogeeniseen kantasolusiirtoon. (40)

Ihon T-solulymfoomat (CTCL) on heterogeeninen tautiryhmä, joka jaetaan useisiin alatyyppeihin. Sairastumisikä on yleensä yli 60 vuotta. Lymfooman tyypillisin piirre on iholla esiintyvät, sairauden myötä usein muuttuvat iholeesiot. Iholla voi olla läiskiä, näppylöitä, paksuuntuneita sekä koholla olevia plakkeja ja tyypillisiä tuumoreita. Joskus kehittyy myös erythrodermiaa eli ihon yleistä punoitusta ja ärtymistä. (50) Yleisin ihon lymfoomatyyppi on mycosis fungoides, joka kasvaa yleensä hitaasti. Aggressiivinen mycosis fungoides voi levitä myös ihonalaisiin kudoksiin ja sieltä imusolmukkeisiin, luuytimeen sekä muihin elimiin. CTCL:n hoitona on ihon paikallisten muutosten hävittäminen lääkevoiteilla tai sädehoidolla ja mahdollisesti hoidollisella UV-säteilyllä sekä systeeminen lääkehoito, jolloin käytetään solunsalpaajia ja monoklonaalisia vasta-aineita. (51)

1.3. Hodgkinin lymfooma:

Hodgkinin lymfooma on itukeskuksen B-soluista alkunsa saava imusolmukeesyöpä ja kattaa kaikista lymfoomadiagnooseista noin 10 %. Maailman terveysjärjestö WHO luokittelee Hodgkinin lymfoomat kahteen päätyyppiin: ei-klassiseen nodulaariseen lymfosyyttivaltaiseen ja klassiseen Hodgkinin lymfoomaan, joista jälkimmäinen jakautuu edelleen neljään alatyyppeihin. Klassisen taudin alatyyppejä ovat sidekudoskyhmyinen, sekasoluinen, runsaslymfosyyttinen ja vähälymfosyyttinen

muoto. Noin 95 % Hodgkinin lymfoomista on klassista tautimuotoa, ja vain noin 5 % nodulaarista lymfosyyttivaltaista. (52) Suomessa Hodgkinin lymfoomaan sairastuu vuosittain noin 170 ihmistä kaikista ikäryhmistä, ja suurin osa tapauksista on nuoria aikuisia (9). Hodgkinin lymfooman esiintymishuippu jakautuu kahteen eri ikäryhmään: 20—24- ja 75—79-vuotiaisiin (53). Hodgkinin lymfooma on yksi parhaiten parannettavissa oleva syöpä, ja jopa yli 80 % alle 60-vuotiaista potilaista parantuu taudista (54).

Yleensä oireena on kivuton imusolmukkeiden suurentuminen, joka lisääntyy kuukausien kuluessa. Noin 60 %:lla potilaista tautia löytyy mediastinumista ja/tai kaulan imusolmukkeista. Tautia esiintyy myös kinaloiden, vatsan, keuhkohiluksen ja nivusten imusolmukkeissa sekä pernassa. B-oireiden esiintymisellä on vaikutus ennusteeseen, sillä niitä on useimmin potilailla, joilla tauti on levinnyt tai joilla on mediastinumissa laaja tautimassa (ns. bulky-kasvain). (55) Imusolmukealueiden lisäksi Hodgkinin lymfoomaa voi esiintyä myös ekstranodaalisissa kudoksissa, mutta se on melko harvinaista (n. 1 % Hodgkinin lymfoomista). Affisioalueina on kuvattu ruuansulatuskanava, perna, keuhkot, keskushermosto, maksa ja luuydin. (56)

Hodgkinin lymfooman syntymiseen vaikuttavia riskitekijöitä tutkitaan edelleen, mutta yhteyksiä on havaittu virusinfektioilla, immuunisupressiolla ja geneettisillä tekijöillä: Hodgkinin lymfoomaan sairastuneen perheen muilla jäsenillä on muuta väestöä suurempi riski sairastua. Elimistön poikkeavalla immuunivasteella infektion torjunnassa voi olla merkitystä Hodgkinin lymfooman patogeneesissä. HIV-tartunnan saaneilla on todettu merkittävästi suurempi riski sairastua Hodgkinin lymfoomaan kuin muulla väestöllä. Myös EBV-virus on yhdistetty taudin syntyyn.

Immuunipuutteisilla potilailla tauti esiintyy useammin edenneenä, ekstranodaalisissa kudoksissa, ja heillä on huonompi ennuste ensilinjan hoidon jälkeen. (54)

Paikallisen taudin (stage I-II) ennustetta huonontavia riskitekijöitä ovat potilaan yli 50 vuoden ikä, suuri mediastinumien tuumorimassa (yli kolmasosa rintakehän leveydestä), kohonnut veren lasko (La yli 50mm/), useampi affisioitunut imusolmukealue, ekstranodaaliset pesäkkeet ja massiivinen splenomegalia. (54) IPS (The International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's lymphoma) on riskiluokitus, jolla arvioidaan edenneen Hodgkinin lymfooman (stage IIB-IV) ennustetta. Riskiä lisääviä pisteitä saa seuraavista: ikä yli 45 vuotta, miessukupuoli, hemoglobiini alle 105g/l, hypoalbuminemia (alb < 40g/l), leukosytoosi (leuk $\geq 15 \times 10^9/l$), lymfopenia (lymf < $0.6 \times 10^9 /l$) ja taudin levinneisyys imusolmukealueiden ulkopuolelle. (57)

Hodgkinin lymfooman ensilinjan hoidon valinnassa huomioidaan taudin histologiset piirteet, levinneisyys, mahdolliset riskiä lisäävät ennustetekijät, B-oireet ja bulky-kasvain. Paikalliset taudit jaetaan kahteen luokkaan: toisessa luokassa potilaalla on jokin taudin ennustetta huonontava riskitekijä ja toisessa näitä ei ole. Paikalliselle, paremman ennusteen taudille hoitomuotona on kaksi kuuria ABVD-solunsalpaajaa (doksorubisiini, bleomysiini, vinblastiini, dakarbatsiini), jonka lisäksi annetaan sädehoitoa 20 Grayta (Gy). Paikallisesti rajoittuneet Hodgkin-lymfoomat, joissa on ennustetta huonontavia riskitekijöitä, hoidetaan neljällä kuurilla ABVD-solunsalpaajia ja sädehoidolla (30 Gy). Usein mediastinumien sädehoito korvataan kahdella lisäkuurilla solunsalpaajia varsinkin nuorilla naisilla sädehoidon aiheuttaman rintasyöpäriskin takia. Paikallisessa nodulaarisessa lymfosyyttivaltaisessa Hodgkinin lymfoomassa hoitona voidaan käyttää pelkkää sädehoitoa. (54, 58)

Potilaita, joilla on edennyt Hodgkinin lymfooma, hoidetaan ABVD:lla tai eskaloidulla BEACOPP:lla (bleomysiini, etoposidi, doksorubisiini, syklofosfamidi, vinkristiini, prokarbatsiini, prednisoloni). Ensisijaisesti hoito aloitetaan kahdella ABVD-kuurilla, minkä jälkeen potilasta kuvataan PET-CT:llä. Mikäli tauti ei ole metabolisesti

remissiassa, hoitoa tehostetaan antamalla eBEACOPP-kuurit. (58) BEACOPP:in on satunnaistetuissa tutkimuksissa osoitettu olevan tehokkaampi taudin hoitona kuin ABVD. Lisäksi eräessä meta-analyysissä BEACOPP:illa saavutettiin merkittävästi parempi kokonaiselossaolo (OS). Kuitenkin, koska ensilinjan ABVD-hoidon epäonnistuessa uusiutunut tauti voidaan parantaa vielä pysyvästi, ja koska BEACOPP on toksisempi, ABVD on Hodgkinin lymfooman ensilinjan standardihoitomuoto. Ensilinjan hoitokuurivalinnasta huolimatta noin 75-80 % edenneen taudin potilaista paranee. Myös jäännöstuumorin sädehoitoa on syytä harkita potilaskohtaisesti, jos hoidon jälkeen löytyy vielä yksittäinen PET-positiivinen muutos. (52)

Suurin osa potilaista paranee ensilinjan hoidolla, mutta erityisesti edennyt tauti voi uusiutua tai olla ensilinjan hoidolle resistentti. Huonoin ennuste on taudilla, joka uusiutuu vuoden kuluessa ensilinjan hoidosta. Uusiutuneen taudin hoito aloitetaan solunsalpaajilla, kuten ICE-, BeGeV (bendamustiini, gemsitabiini, vinorelbiini)- tai GDP (gemsitabiini, deksametasoni ja sisplatiini) -yhdistelmällä. Korkea-annoksinen solunsalpaaja yhdistettynä autologiseen kantasolusiirtoon antaa parhaimmat pitkäaikaiset hoitotulokset ja parantaa jopa 50 % uusiutuneen taudin potilaista. Allogeeninen kantasolusiirto on hoitovaihtoehtona nuorelle, hyväkuntoiselle potilaalle, mikäli tauti uusii edelleen autologisen siirron jälkeen. (55)

1.4. Autologinen kantasolusiirto

1.4.1. Indikaatiot ja hoitoon soveltuvuus

Autologinen kantasolusiirto on useille maligneille hematologisille taudeille käytetty hoitomuoto (59). Autologinen kantasolusiirto mahdollistaa resistenteimpien syöpäsolujen tuhoamisen korkea-annoksisella solunsalpaajahoidolla, joka tavallisesti olisi elimistölle liian toksinen. Solunsalpaajahoidon tuhoamat luuytimen solut

saadaan korvattua potilaalta aiemmin kerätyillä kantasoluilla ja luuytimen korjausprosessi mahdollistuu. (60)

Euroopan kantasolusiirtorekisterin (EBMT) perusteella Euroopassa tehdään vuosittain yli 20 000 autologista kantasolusiirtoa. Tärkeimmät hoitoindikaatiot ovat myelooma (yli 12 000 siirtoa) ja non-Hodgkinin lymfooma (noin 7 000 siirtoa). Vuonna 2017 Suomessa ilmoitettiin rekisteriin 284 autologista siirtoa. (61)

Ensilinjan hoidon jälkeen 20-30 % non-Hodgkin-lymfoomista ja noin 15 % Hodgkinin lymfoomista uusiutuu (62). Autologista kantasolusiirtoa käytetäänkin pääasiassa niiden tai refraktaarien, nopeakasvuisten lymfoomien hoitoon. Yleisintä lymfoomaa, DLBCL:ää sairastavien potilaiden uusiutuneen tai refraktaarin taudin ennuste on huono: elinajanodote on vain 3-4 kuukautta ilman uutta hoitoa (63).

Kantasolusiirtoa on vakavien komplikaatioiden riskin pienentyessä käytetty lisääntyvästi myös heti ensilinjassa solunsalpaajahoidon jälkeen, ja se onkin nykyään T-solulymfooman ja manttelisolulymfooman ensilinjan standardi hoitomuoto (62). Tällöin sopiville potilaille annetaan induktiohoidon jälkeen remissioon päästyä konsolidaationa korkea-annoksinen solunsalpaaja ja autologinen kantasolusiirto (63).

Autologinen kantasolusiirto voidaan toteuttaa vain riittävän terveille ja hyväkuntoisille potilaille, jotka kestävät intensiivihoidonjakson ja siitä aiheutuvaa elintoksisuutta. Kaikille potilaille ei siis hoitoindikaatiostakaan huolimatta voida toteuttaa kantasolusiirtoa. Korkea-annoksinen solunsalpaaja eli intensiivihoidon ennen siirtoa voi olla hyvin toksinen ja aiheuttaa elinvaurioita. Autologiseen kantasolusiirtoon hyväksytyillä potilailla tulee olla riittävän hyvät sydän-, hengitys-, maksa- ja munuaisfunktiot, eikä heillä saa olla aktiivisia ja hoitamattomia infektiota. Potilaiden tulisi myös olla psyykkisesti riittävän terveitä noudattamaan annettuja hoito-ohjeita ja osallistumaan seurantaan. (59) Taudin herkkyys kemoterapialle on

välttämätöntä, eli siirtoa edeltävällä solunsalpaajahoidolla (salvage-hoito) tulee saada potilas mieluiten täydelliseen remissioon. DLBCL:ssä yleisimmin käytettyjä salvage-hoitoja ovat R-ICE, R-DHAP ja R-ESHAP (etoposidi, metyyliprednisoloni, sytarabiini, sisplatiini). (64)

Siirtokelpoisten potilaiden absoluuttista yläikärajaa ei ole, sillä biologinen ikä ja kunto ovat tärkeämpiä kuin kronologinen ikä (59). Vaikka vanhuspotilaat sietäisivätkin korkea-annoksista ja systeemistä kemoterapiaa, on tutkimuksissa havaittu huonompia tuloksia suorituskyvyltään heikoilla ja iäkkäillä potilailla. Yleensä korkea-annoksista solunsalpaajaa ja autologista kantasolusiirtoa tarjotaan korkeintaan 65—70-vuotiaille, esimerkiksi Suomessa käytetään usein ikärajaa 70-vuotta. (65)

1.4.2. Hoidon kulku

Autologiseen kantasolusiirtoon käytettävät kantasolut kerätään potilaan omasta, perifeerisestä verestä. Ennen mobilisaatiohoitoon etenemistä potilaalta otetaan verikokeet infektioiden poissulkemiseksi ja varmistetaan taudin hoitoherkkyys, eli kemosensitiivisyys. (68) Kantasolujen mobilisointi luuytimestä tapahtuu siihen tarkoitetulla isoannosolunsalpaajahoidolla, kuten syklofosfamidilla tai sytarabiinilla, ja vaikutusta tehostetaan granulosityttilinjaa stimuloivilla valkosolukasvutekijäpistoksilla (G-CSF). Määritelmästä riippuen 5–30 %:lta autologiseen siirtoon suunnitelluista potilaista ei saada kerättyä riittävää solusaalista korkea-annoksisen solunsalpaajahoidon tukemista varten. Vaihtoehtoina on tällöin potilaskohtaisesti uusi mobilisaatio- ja keräysyritys, siirteen kerääminen luuytimestä, siirtoyriytyksestä luopuminen tai harvoin allogeeninen siirto. Mobilisaation vaikuttaessa riittämättömältä voidaan valkosolukasvutekijän kanssa antaa

pleriksaforia, joka aikaansaa leukosytoosia ja veren kantasolujen määrän lisääntymistä ja mobilisoitumista vereen. (61)

Kantasoluja pyritään keräämään vähintään $2 \times 10^6/\text{kg}$, mutta optimaalinen määrä soluja on yli $5 \times 10^6/\text{kg}$. Suurempi potilaaseen infusoitu kantasolumäärä on yhteydessä verihiutaleiden nopeampaan palautumiseen ja vähäisempiin tukihoidoihin siirron jälkeen. Kerätyt kantasolut säilytetään siirtoon asti jäädytettynä kylmässä nestetyössä. (66) Ennen korkea-annoshoidoa potilaan tautia arvioidaan vastetutkimuksella ja mikäli potilas on saatu induktiohoidoilla remissioon, voidaan korkea-annoksen solunsalpaajahoito toteuttaa (59).

Korkea-annoshoidoista yleisin on BEAM (BCNU, etoposidi, sytarabiini, melfalaani) kattaen jopa yli 90 % Euroopan kantasolusiirtorekisteriin ilmoitetuista siirroista. Harvemmin käytetään myös BEAC-hoitoa (BCNU, etoposidi, sytarabiini, syklofosfamidi). Joissain tutkimuksissa BEAC:in käyttöön on yhdistetty suurempi alttius elintoksisuuteen, mutta aihe vaatii yhä lisää tutkimista. (67)

Yleensä noin kaksi vuorokautta korkea-annoshoidon jälkeen kantasolut infusoidaan laskimoon sentraalisesta kanyylista. Toipuminen hoidosta on yksilöllistä, mutta keskimääräinen intensiivihoidon vaatima sairaalassaoloaika on noin kolme viikkoa. (68)

1.4.3. Toksisuus

Neutropeninen (Neutr <0.5) potilas on haavoittuvainen ja altis infektioille, mutta niiden riski laskee merkittävästi kun siirre on tarttunut. Potilaan verenkuvaa seurataan päivittäin, ja siitä voidaan päätellä siirteen tarttumisaika: kun neutrofiilit ovat yli 0,5 ja trombosyytit yli 20. Tarttumisaika on keskimäärin kaksi viikkoa kantasolupalautuksesta. (69) Potilaalle annetaan tilanteen mukaan yleensä tarvittavien antibioottien lisäksi kipulääkkeitä, verituotteita ja nesteytystä.

Ravintoaineiden ja kalorien saantia voidaan tukea alkuun enteraalisesti, tarvittaessa parenteraalisesti. (59)

Autologisen kantasolusiirron aiheuttamat komplikaatiot voidaan karkeasti jakaa kolmeen aikaperusteiseen ryhmään: ensimmäinen korkea-annoshoidon aloittamisesta siirteen tarttumiseen, toinen neutropeniasta palautumiseen noin 100 päivään asti siirrosta, ja viimeinen ryhmä käsittää 100 päivän jälkeen ilmaantuvat komplikaatiot. Ensimmäiset toksisuushaitat aiheutuvat tyypillisesti käytetystä korkea-annoshoidosta. Potilailla esiintyy pansytopeniaa, mukosiittia, maha-suolikanavan oireita, elinvaurioita ja infektioita, joista eritoten jälkimmäiset aiheutuvat neutropeniasta. Tyypillisiä infektioita ovat bakteeri- ja herpesinfektiot, kandidiaasi ja aspergilloosi. Maksan veno-okklusiivinen tauti (VOD), joka aiheutuu verisuonten endoteelin vahingoittumisesta, saattaa kehittyä ensimmäisen 100 päivän aikana. Vaarana ovat tällöin nestekertymät, kuten askites ja maksan progredioiva vajaatoiminta. VOD-diagnoosi perustuu kliiniseen tilaan, ultraääneen ja maksabiopsiaan. (59)

Huolimatta neutropenian korjaantumisesta, immuunipuolustus jää yhä puutteelliseksi lymfopenian takia. Riski opportunistisille infektioille, kuten *Pneumocystis jirovecii*-, CMV- ja muille hengitystieinfektioille, kuten influenssalle, RSV:lle (respiratory syncytial virus) ja adenoviruksille on keskimääräistä suurempi kuukausien ajan. Intensiivihoidon saaneilla potilailla on ajan myötä korkeampi riski sydän- ja verenkiertoelimistön sairauksille ja metabolisille sairauksille, kuten diabetekselle, dyslipidemialle, kilpirauhasen vajaatoiminnalle ja osteoporoosille. Riski on suurempi myös sekundääristen maligniteettien kehittymiselle, sukupuolirauhasen ja hedelmällisyyden häiriöille sekä neuropsykiatrisille oireille. (59)

Korkea-annoshoidon ja autologisen kantasolusiirron jälkeisen varhaisen hoitokuoleman riski on aiemmassa kirjallisuudessa ollut 3-5,5 %. Yleisimmät varhaiset kuolinsyyt ovat vaikea sepsis-infektio, monielinvaurio (MOF), maksan, sydämen ja munuaisten akuutti vaurio sekä pneumoniitti. (70–77) Eräessä suomalaisessa T-solulyymfoomapotilaita tutkineessa artikkelissa saatiin kaksi kuukautta kantasolusiirron jälkeen hoitokomplikaatiokuolleisuudeksi 11 %. Reilun vuoden aikana vielä 5 % tautiremissiossa olevista potilaista kuoli toksisuuksiin. Kuolinsyitä olivat septinen sokki, pneumonia, maksavaurio, vaskuliitti ja kehittynyt kardiomyopatia. (75)

Yleisimpiin lukeutuva toksisuus autologisen kantasolusiirron jälkeen on suun mukosiitti, jota on aiemmissa tutkimuksissa esiintynyt 65-86 %:lla potilaista. Vakavampaa, haittaluokitukseltaan grade 3-4 mukosiittia on 26-42 %:lla. Toista yleistä haittavaikutusta, ripulia, esiintyy 17-75 %:lla potilaista. (73, 77, 78–86) Suurin osa, noin 90 % kärsii siirron jälkeen neutropenisesta infektiosta, ja todettuja bakteeri-infektioita on 35-60 %:lla. Potilaista 12-35 %:lle kehittyy sepsis. Pneumoniaa on aiemmassa kirjallisuudessa esiintynyt 20-50 %:lla potilaista, ja 2-7 %:lla potilaista on todettu *Pneumocystis jirovecii*-pneumonia. CMV-infektioita esiintyy 2-20 %:lla, ja muita herpesinfektioita 20-30 %:lla. (72, 73, 75, 80, 82–84, 87–93)

Infektioon liittymätön keuhkotoksisuus tarkoittaa esimerkiksi akuuttia hengitysvaikeusoireyhtymää, diffuusia alveolivauriota tai pulmonaalista verenvuotoa. Osalle voi kehittyä organisoituva pneumonia (BOOP) ja idiopaattinen keuhkofibroosi. Keuhkotoksisuuden esiintyvyys intensiivihoidon jälkeen on aiemmassa kirjallisuudessa ollut 4-17 %. (71, 78, 81–83, 85, 94)

Korkea-annoksista sytarabiinia pidetään tärkeimpänä sydäntoksisuuden aiheuttajana intensiivihoidon jälkeen. Hoito vaurioittaa sydänlihasta ja aiheuttaa sähköisen toiminnan häiriöitä. Akuutisti potilaalla voi esiintyä ohimeneviä rytmihäiriöitä, eteis- ja kammiovärinää, ST-muutoksia, myokardiittia ja akutisoitunutta sydämen vajaatoimintaa. Potilaalle voi hoidon jälkeen kehittyä kardiomyopatia ja sydämen vajaatoiminta. Aiemmassa kirjallisuudessa sydäntoksisuutta on esiintynyt 1-26 %:lla lymfoomapotilaista autologisen siirron jälkeen. Esiintyvyyteen vaikuttavat käytetty korkea-annoshoito, muut käytetyt kemoterapiahoitot ja potilaan ominaisuudet, kuten ikä ja perussairaudet. (78, 81, 83, 84, 87, 88, 95–97)

Kantasolusiirron jälkeisen maksatoksisuuden esiintyvyys on vaihdellut 6-48 %:n välillä. Maksatoksisuuden mittarina käytetään maksa-arvoja, kuten ALAT- ja bilirubiini-arvoa. (71, 78, 79, 81, 85, 88) Harvinaisemman, mutta vakavan maksan veno-okklusiivisen taudin keskimääräinen esiintyvyys intensiivihoidon jälkeen on ollut 2-14 %. Vakavassa muodossa useille potilaille kehittyy lisäksi monielinvaurio, jolloin kuolleisuus on jopa 85 %. (74, 98)

Munuaistoksisuuden arvioinnissa käytetään kreatiniini- ja GFR-arvoa. Toksisuuden määrittelyssä on suurta vaihtelua, yleisesti Krea yli 200 ja GFR arvo alle 30 kuvaavat munuaistoksisuutta. Munuaistoksisuutta on aiemmissa tutkimuksissa ollut 3-40 %:lla kantasolusiirtopotilaista. (78, 81, 85, 88) Hemorragista kystiittia eli verenvuotoon johtavaa tulehdusta virtsarakon seinämässä esiintyy siirron jälkeen noin 2-9 %:lla potilaista. (78, 81, 99)

Autologisen kantasolusiirron jälkeen kehittyviä sekundäärisiä maligniteetteja ovat myeloproliferatiiviset taudit, myelodysplastinen oireyhtymä (MDS), leukemia ja monet kiinteät kasvaimet, kuten iho-, rinta-, maksa-, munuais-, keuhko- ja kilpirauhassyöpä. Sekundäärisyöpä on aiempien tutkimusten mukaan kehittynyt 1,3-

19 %:lle autologisen kantasolusiirron saaneista potilaista, kun mediaaniseuranta-aika on ollut 3-6,5 vuotta. Vaihtelu sekundäärimaligniteettien esiintyvyydessä on yhteydessä erityisesti potilaan ikään ja siten yleisesti suurempaan riskiin sairastua maligniteettiin. (71, 72, 82, 100)

1.4.4. Ennuste intensiivihoidon jälkeen

30-40 %:lla DLBCL-potilaista tauti uusiutuu autologisen kantasolusiirron jälkeen (15). Myös Hodgkinin lymfoomaa sairastavista potilaista lähes puolella tauti uusiutuu siirron jälkeen, ja näiden potilaiden ennuste on hyvin huono. Allogeeninen kantasolusiirto onkin autologisen siirron jälkeen relapoituneessa taudissa ainoa potentiaalinen parannuskeino taudista. (101)

Folikulaarisessa lymfoomassa vastaavasti siirron jälkeen uusiutuu 70-80 % ensimmäisen kymmenen vuoden aikana ja useimmat heistä kuolevat tähän tautiin (102). Lymfooman uusiutuminen autologisen kantasolusiirron jälkeen onkin yleisin kuolinsyy siirron saaneilla potilailla. Valtaosa uusiutumista tapahtuu ensimmäisen kolmen vuoden aikana. (103)

Autologisen kantasolusiirron jälkeistä kokonaiselossaoloa (OS) ja etenemisvapaata elossaoloa (PFS) on kuvattu aiemmassa kirjallisuudessa. Hodgkin- ja non-Hodgkin-potilaiden kokonaiselossaolo kolme ja viisi vuotta autologisen kantasolusiirron jälkeen on esitetty taulukossa 1. Taulukossa on esitetty myös etenemisvapaa elossaolo vastaavasti.

Taulukko 1. Kantasolusiirron jälkeinen OS ja PFS non-Hodgkin- ja Hodgkin-potilaille aiemmassa kirjallisuudessa (70, 86, 88, 100, 104-106)

	<i>Non-Hodgkin</i>	<i>Hodgkin</i>
<i>OS 3v</i>	<i>64-78 %</i>	<i>78-91 %</i>
<i>OS 5v</i>	<i>61-78 %</i>	<i>55-79 %</i>
<i>PFS 3v</i>	<i>51-67 %</i>	<i>62-81 %</i>
<i>PFS 5v</i>	<i>45-68 %</i>	<i>44-69 %</i>

Non-Hodgkin-lymfooma-potilaiden aiemmassa tutkimuskirjallisuudessa esiintyvät kantasolusiirron jälkeiset OS ja PFS on kirjattu taulukkoon 2, jossa ennusteet on kuvattu diagnoosityypeittäin: DLBCL, MCL, FL, PCNSL ja TCL. OS ja PFS on esitetty 2 tai 3 vuoden ja 5 vuoden kuluttua siirrosta.

Taulukko 2. Kantasolusiirron jälkeinen OS ja PFS diagnooseittain aiemmassa kirjallisuudessa (72, 73, 85, 104, 107-110, 112-125)

	DLBCL	MCL	FL	PCNSL	TCL
OS 2v/3v	51-70 %	75-86 %	73-92 %	50-95 %	56-73 %
OS 5v	46-63 %	n. 70 %	69-81 %	35-95 %	39-76 %
PFS 2/3v	45-64 %	54-67 %	n. 73 %	45-92 %	52-53 %
PFS 5v	43-50 %	53-66 %	43-57 %	35-95 %	30-60 %

Folikulaarista lymfoomaa sairastaville potilaille 3 vuoden seuranta-aika on hyvin lyhyt huomioiden taudin korkea uusiutumisasaste (70-80 % ensimmäisen 10 vuoden aikana) autologisen siirron jälkeen. Saksalaisessa ja espanjalaisissa tutkimuksissa saadut viiden vuoden PFS-luvut 43-57 % kuvaavat follikulaarisen lymfooman uusiutumistaipumusta paremmin. (111, 123)

Primaarin aivolymfooman vaste salvage-hoidolle ennen kantasolusiirtoa vaikuttaa merkittävästi saatuihin OS- ja PFS-arvoihin. Eräessä tutkimuksessa saatiin täydellisen remission potilaille kahden vuoden kuluttua siirrosta OS-luvuksi 95 % ja osittaisen

remission potilailla vastaava luku oli vain 50 %. Toisessa tutkimuksessa viiden vuoden OS- ja PFS-luvut vastasivat toisiaan: täydellisen remission potilaille ne olivat 95 % ja osittaisen remission potilaille vain 35 %. (73, 113–115, 124)

Myös T-solulyymfoomapotilaiden ennusteeseen vaikuttaa merkittävästi potilaan remission taso salvage-hoidon jälkeen sekä kantasolusiirron toteutus joko ensilinjassa tai vasta relapoitumisen jälkeen (118–120).

1.5. Allogeeninen kantasolusiirto

Akuutit leukemiat, myelodysplastiset oireyhtymät ja myeloproliferatiiviset kasvaimet ovat yleisimmät indikaatiot allogeeniselle kantasolusiirrolle (59). Suomessa allogeenisia kantasolusiirtoja tehdään noin 130–140 vuodessa, ja yleisin indikaatio on akuutti myeloinen leukemia (AML) (126). Allogeeninen kantasolusiirto on hoitovaihtoehto Hodgkin- ja non-Hodgkin-potilaille, joiden tauti on refraktaari tai uusiutunut, eikä autologisella kantasolusiirrolla ole päästy pysyvään remissioon. Allogeenisen kantasolusiirron tavoitteena on aina potilaan parantuminen taudista, ja se voi parantaa pitkän ajan ennustetta myös hyvin refraktaaria lymfoomaa sairastavilla potilailla. (127)

Allogeenisessa kantasolusiirrossa siirre kerätään toiselta ihmiseltä, joka on kudostyyppiltään riittävän sopiva potilaan eli saajan kanssa. Allogeenista kantasolujensiirtohoitoa tarvitsevista potilaista yli 90 %:lle löytyy luovutuskriteerit täyttävä luovuttaja. Optimaalisin luovuttaja on kudostyyppiltään sopiva sisarus, mutta myös sopiva lähisukulainen käy. Suomessa valtaosalle potilaista joudutaan kuitenkin etsimään luovuttaja kotimaisesta SPR Veripalvelun ylläpitämästä Kantasolurekisteristä tai kansainvälisistä luovuttajarekistereistä. (126)

Allogeenisen kantasolusiirron saaneiden potilaiden siirtoon liittyvä hoitokuolleisuus on selvästi korkeampi kuin autologisen kantasolusiirron potilailla, mikä rajoittaa allogeeniseen siirtoon sopivien potilaiden määrää. Heidän terveydentilansa tulee olla riittävän hyvä, eikä allogeenista kantasolusiirtoa juurikaan toteuteta yli 70-vuotiaille potilaille. (127)

Vakavista hoitokomplikaatioista merkittävin on akuutti käänteishyljintä (GVHD), joka aiheuttaa merkittävää toksisuutta ja kuolleisuutta siirron jälkeen. Kuolleisuus yhden vuoden kuluttua allogeenisestä kantasolusiirrosta voi olla yli 30 %. Krooninen käänteishyljintä lisää pitkäaikaista sairastavuutta ja toimintakyvyttömyyttä sekä huonontaa elämänlaatua. Elinten toimintahäiriöt, hedelmättömyys ja sekundaariset syövät ovat merkittävästi yleisempiä allogeenisestä kantasolusiirrosta selviytyneillä kuin muulla väestöllä. (69, 128)

Allogeenisen kantasolusiirron jälkeinen kokonaiselossaolo kolmen vuoden kohdalla vaihtelee aiemmassa kirjallisuudessa ollen 30-65 %. Elossaoloon vaikuttaa annettu korkea-annoshoito ja sen intensiteetti, lymfoomatyyppi sekä luovuttajan ja potilaan ominaisuudet (129, 130).

2. AINEISTO JA MENETELMÄT

Tutkimus on retrospektiivinen kohorttitutkimus, jonka potilasaineisto koostuu 78:sta autologisen kantasolusiirron saaneesta lymfoomapotilaasta. Potilaat saivat autologisen kantasolusiirron Tampereen yliopistollisessa sairaalassa (TAYS) syöpätautien vastualueella vuosien 2014—2018 välisenä aikana. Potilaat olivat Pirkanmaan lisäksi KHKS:n (Kanta-Hämeen keskussairaala), PHKS:n (Päijät-Hämeen keskussairaala), EPKS:n (Etelä-Pohjanmaan sairaanhoitopiiri) ja VKS (Vaasan

keskussairaala) alueelta. Tutkimuksen retrospektiivisen luonteen takia ei eettistä lupaa haettu, vaan lupa tutkimukseen saatiin sairauskertomusten rekisterinpitäjänä toimivalta Pirkanmaan sairaanhoitopiiriltä lupakäytäntöjen mukaisesti. Potilaiden haussa käytettiin diagnoosikoodeja C81-C85 ja toimenpideluokituksena autologista kantasolusiirtoa (WW300). Aineisto kerättiin 1.5.2021-31.12.2021 välisenä aikana sähköiselle tiedonkeruulomakkeelle Pirkanmaan sairaanhoitopiirin Uranus-potilastietojärjestelmän potilasasiakirjoista ja laboratoriotiedot Fimlabista.

Lomakkeelle kirjattiin ensin potilaiden sukupuoli, ikä kantasolusiirron aikana, diagnoosipäivä ja sairastetun lymfooman tyyppi. Lymfooman levinneisyysaste kirjattiin Ann Arbor-luokituksen mukaan ja mahdolliset systeemiset B-oireet merkittiin. Potilaat luokiteltiin myös lymfoomatyyppille ominaiseen ennusteluokitukseen erilaisten riskitekijöiden pisteytyksen mukaan.

Ennusteluokituksia eri lymfoomatyypeille ovat IPI, IPS, FLIPI ja MIPI. Seuraavaksi kirjattiin potilaiden saamat solunsalpaajahoidot ja niiden alkamispäivä sekä mahdollinen sädehoito. Mikäli kantasolusiirron indikaationa oli uusiutunut tauti, siitä kirjattiin ylös samat tiedot kuin ensilinjan diagnoosista.

Potilailla käytetty kantasolujen mobilisaatiokuuri, sen alkamispäivä ja kerättyjen kantasolujen määrä/potilaan painokilo kirjattiin. Lisäksi ilmoitettiin, mikäli mobilisaation tehostamiseksi käytettiin pleriksaforia. Kantasolujen palautuksen jälkeisessä seurannassa kirjattiin eri elimille aiheutunut toksisuus.

Haittavaikutuksista huomioitiin sydän-, maksa- ja munuaistoksisuus, pneumoniitti, Pneumocystis jirovecii-infektio, sepsis, mukosiitti, CMV-infektio, hemorraginen kystiitti, VOD, hypogammaglobulinemia (seerumin IgG-pitoisuus vähintään 2 SD alle iänmukaisen viitearvon) ja sekundäärinen maligniteetti. Maksa- ja munuaistoksisuudet määriteltiin maksa-arvon P-ALAT, bilirubiinin P-Bil ja kreatiniinin sekä GFR-arvon avulla.

Viimeiseksi kirjattiin kantasolusiirron jälkeisen mahdollisen relapsin pvm., viimeinen seuranta-päivä, eteneminen allogeeniseen kantasolusiirtoon sekä kuoleman sattuessa kuolinsyy ja -päivä. Kuolinsyyt jaettiin kolmeen ryhmään: tautikuolema, hoitokomplikaatio ja muu syy. Hoitokomplikaatiokuolemia ovat autologisesta kantasolusiirrosta aiheutuneet kuolemaan johtaneet toksisuudet. Tautikuolema-ryhmässä ovat potilaat, jotka kuolivat siirron jälkeen uusiutuneeseen lymfoomaan. Potilaista 8:lle (10,3 %) suoritettiin autologisen kantasolusiirron jälkeen vielä allogeeninen kantasolusiirto.

Taulukoitua aineistoa käsiteltiin tilastotieteelliseen analyysiin suunnitellulla IBM SPSS Statistics-järjestelmällä. Järjestelmässä käytettiin tarvittavia aineiston hallinta- ja testausmenetelmiä tutkimusaineistosta saatavien tulosten selvittämiseksi. Potilaiden elossaolon (OS) ja etenemisvapaan elossaolon (PFS) selvittämiseksi käytettiin Kaplan-Meierin menetelmää, jolla arvioitiin OS ja PFS kaikille tutkimuksen potilaille sekä erikseen diagnoosiryhmittäin. Potilaista taulukoitiin kantasolusiirron jälkeiset relapsit ja kuolinsyyt diagnoosiryhmittäin.

Toksisuuksien esiintyvyys koko ryhmällä ja erikseen hoitokomplikaatioihin kuolleilla taulukoitiin. Lisäksi esitettiin taulukkomuodossa hoitokomplikaatiokuolemien aika kantasolusiirrosta. Tarkan vuorokausimäärän lisäksi aikarajoina käytettiin < 30vrk, < 100 vrk ja > 100 vrk kantasolusiirrosta tapahtuneita kuolemia.

Fisherin tarkalla testillä tutkittiin, onko toksisuuksien esiintymisessä merkitsevää eroa elossa olevien ja kuolleiden välillä. Tilastollisesti merkitsevänä erona katsottiin p-arvo < 0,05. Lisäksi Kaplan-Meierin menetelmällä arvioitiin CMV-infektion, pneumonian ja sydäntoksisuuden vaikutusta elossaoloon.

Potilaiden kokonaisseuranta-aika kantasolusiirron jälkeen laskettiin alkavaksi kantasolujen palautuspäivästä ja loppuvaksi joko potilaan kuolemaan tai seurannan

päättymiseen potilasasiakirjoissa. Seuranta-ajan mediaani oli 43,3 kk (3,6 vuotta) ja vaihteluväli 0,2–86,9 kk (5 pv–7,2 vuotta).

Tautivapaata aikaa laskettaessa seuranta-aika katsottiin alkavaksi kantasolujen palautuspäivästä ja loppuvaksi joko potilaan tautirelapsiin, kuolemaan tai seurannan päättymiseen. Seuranta-ajan mediaani tällöin oli 37,8 kk (3,1 vuotta) ja vaihteluväli 0,2 kk–86,9 kk (5 pv–7,2 vuotta).

3. TULOKSET

3.1. Potilaat

Potilasaineistossa oli 78 potilasta, joista 48 (61,5 %) oli miehiä ja 30 (38,5 %) naisia. Potilaiden mediaani-ikä kantasolusiirron aikana oli 59,0 vuotta. Potilaista nuorin oli 18-vuotias ja vanhin 72-vuotias.

Potilaiden diagnoosiksi on huomioitu kantasolusiirron aikainen tauti. Potilaat sairastivat siirron aikana diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa (DLBCL), fOLLIKulaarista lymfoomaa (FL), manttelisolulymfoomaa (MCL), T-solulymfoomaa (TCL), primaaria aivolymfoomaa (PCNSL) tai Hodgkinin lymfoomaa (Taulukko 1). T-solulymfoomaa sairastaneista potilaista 4 (50 %) sairasti angioimmunoblastista lymfoomaa (AITL) ja muita alatyyppejä sairasti kutakin 1 potilas (12,5 %): PTCL-NOS, unspecified PTCL, enteropatiaan liittyvä T-solulymfooma (EATL) ja fOLLIKulaarinen T-solulymfooma (FTCL). Hodgkinin lymfoomista klassisia lymfoomia (cHL) oli 87,5 % ja ei-klassisia nodulaarisia lymfosyyttivaltaisia (NLPHL) 12,5 %.

Yksi potilas sairasti ensidiagnoosivaiheessa sekä NLPHL:ää että T-solurikasta suurisoluisia B-solulymfoomia, jotka hoidettiin remissioon. Tästä kahdeksan vuoden jälkeen todettiin NLPHL:n relapsi, jonka hoidossa edettiin kantasolusiirtoon. Potilas on huomioitu tutkimuksessa NLPHL-potilaana.

Yhdellä potilaalla oli ensidiagnoosina PCNSL, jonka relapsi kertaalleen hoidettiin. Tauti relapoitui edelleen sijaiten kuitenkin vain aivojen ulkopuolisena DLBCL:nä, jota hoidettiin kantasolusiirrolla. Kyseinen potilas on huomioitu tutkimuksessa DLBCL-potilaana.

Potilaista yksi sairasti ensidiagnoosina lymfoplasmosyyttistä lymfoomia (LPL) ja Waldenströmin makroglobulinemiaa (WM), joka viiden vuoden remission jälkeen transformoitui DLBCL:ksi. Potilas on huomioitu DLBCL-potilaana.

Kaikkiaan 9 potilaalla oli ensidiagnoosina follikulaarinen lymfooma, joista sittemmin 4 transformoitui ennen kantasolusiirtoa DLBCL:ksi. Transformoituneen taudin potilaat huomioitiin aineistossa vain DLBCL-potilaina.

Aineistossa yhdellä potilaalla oli kantasolusiirron aikana kaksi eri lymfoomia: manttelisolulymfooma ja DLBCL. Potilasta hoidettiin manttelisolulymfooman vakiintuneiden hoitosuositusten mukaisesti ja potilaalle toteutettiin täten autologinen kantasolusiirto ensilinjassa. Kyseinen potilas on huomioitu vain manttelisolulymfoomapotilaana tilastollisen käsittelyn selventämiseksi.

Ann Arbor-luokka, B-oireet ja seerumin LD-arvo kirjattiin siirtoa edeltävältä ajalta, eli kantasolusiirtoa ennen relapoituneessa taudissa arvot huomioitiin vasta relapsin jälkeen (Taulukko 1).

Taulukko 1. Potilaiden ominaisuudet

	n	%	Ei tiedossa n (%)
Kaikki potilaat	78		
Mediaani-ikä siirron aikana	59,0 vuotta		
Iän vaihtelu	18-72 vuotta		
Miehet / naiset	48 / 30	61,5 / 38,5	
Diagnoosi			
DLBCL	23, joista transformoituneita 5 (4 FL ja 1 WM)	26,9	
MCL		30,7	
FL	24	6,4	
PCNSL	5	3,8	
TCL	2	10,3	
Hodgkin	8	20,5	
	16		
B-oireet	29	37,2	2 (2,6)
Ann-Arbor			
I	7	9,0	
II	9	11,5	
III	24	30,8	
IV	36	46,2	
ei luokitusta (PCNSL)	2	2,6	
LD-arvo koholla	48	61,5	12 (15,4)
Kantasolusiirto ensilinjassa / relapsin jälkeen	33 / 45	42,3 / 57,7	

3.2. Korkea-annoshoito

Potilaista 42,3 % sai korkea-annoshoitoa ja kantasolusiirron ensilinjassa ja 57,7 % relapsin jälkeen (Taulukko 1). Suurimmalle osalle, 65:lle potilaalle annettiin korkea-annoshoitona BEAM (83,3 %). Muita käytettyjä intensiivihoidoja olivat BEAC 7 potilasta (9,0 %), BCNU-tiotepa 4 potilasta (5,1 %), Benda-EAM 1 potilas (1,3 %) ja syklofosfamidi-melphalan-etoposidi 1 potilas (1,3 %).

3.3. Toksisuus

Tutkimuksen potilailla selvästi yleisimmät haittavaikutukset olivat mukosiitti 51 (65,4 %) ja sepsis 41 (52,6 %). Seuraavaksi yleisimpiä olivat pneumonia 18 (23,1 %), sydäntoksisuus 12 (15,4 %) ja hypogammaglobulinemia 12 (15,4 %) (Taulukko 2).

Potilaalla katsottiin olevan mukosiitti, mikäli sairauskertomusteksteissä oli maininta limakalvovauriosta suun tai nielun limakalvoilla. Sepsikseksi katsottiin sairauskertomustekstissä mainittu veriviljelypositiivinen sepsis ja myös septisen huonovointiseksi kuvailut potilaat, joilla viljelyvastaukset jäivät negatiivisiksi.

Pneumonia merkittiin, mikäli sairauskertomustekstissä epäiltiin kuvantamisen perusteella keuhkokuumetta. Myös vahva epäily oireiston (hengenhädistys, kuume) ja alhaisen happisaturaation perusteella sekä keuhkokuumeen hoidoksi aloitettu mikrobilääkehoito ilman diagnostista kuvantamistulosta tulkittiin pneumoniaksi.

Maksatoksisuudeksi määriteltiin maksa-arvon P-ALAT nousu yli viisinkertaiseksi viitearvoista (miehillä yli 250 U/l ja naisilla yli 175 U/l) tai bilirubiinin (P-Bil) nousua yli viitearvorajan 20 µmol/l. Munuaistoksisuutena pidettiin kreatiniinin (P-Krea) arvoa yli 200 µmol/l tai alle 30 GFR-arvoa. Munuaistoksisuutta oli 10 (12,8 %) ja maksatoksisuutta 6 (7,7 %).

Pneumocystis jirovecii-keuhkokuumetta esiintyi 9 (11,5 %), CMV-infektioita 6 (7,7 %) ja hemorragista kystiittiä 2 (2,6 %). VOD:ia ei todettu kenelläkään tutkimuksen potilaista.

Havaituista sydäntoksisuuksista yleisin oli flimmeri. Muita olivat oireeton etuseinän volttimuutos ja P-TnT:n muutos, EF-lasku 30 %, etuseinämän infarkti, akuutti kongestiivinen vajaatoiminta, krooniseksi kehittynyt vajaatoiminta, endokardiitti ja sydämenpysähdys. Kahdelletoista sydäntoksisuudesta kärsineestä potilaasta 10:lle tehtiin ennen intensiivihoidon aloitusta kardiologin konsultaatio sydämen toiminnan tarkastamiseksi. Ilman konsultaatiota hoitoon edenneet potilaat olivat nuorehkoja: 53- ja 60-vuotias. 53-vuotias kuoli sydänpysähdykseen 5 vrk kuluttua siirrosta. Potilaalla oli edeltävästi verenpainetauti ja 4 vuotta ennen intensiivihoidoa todettu subaraknoidaalivuoto (SAV). Lisäksi kyseisen potilaan suvussa esiintyi hypertrofista kardiomyopatiaa, mutta geenitutkimuksissa potilaalta ei ollut löytynyt tätä aiheuttavaa mutaatiota. 60-vuotias potilas sai intensiivihoidon jälkeen flimmerin, joka kääntyi spontaanisti sinusrytmiin.

Lisäksi yhdellä potilaalla oli ennen kantasolusiirtoa annetun 6 CHOEP-kuurin jälkeen tehohoitoa vaatinut sepsis ja alaseinän nousuinfarkti. Kardiologin konsultaation mukaan potilas oli tästä tarpeeksi toipunut intensiivihoidoa varten. Sepelvaltimoiden angiografian tai tietokonetomografiakuvauksen (TT) tarpeellisuutta mietittiin, mutta niitä ei toteutettu ennen intensiivihoidoa. Potilas sai intensiivihoidon jälkeen uuden alaseinäinfarktin ja kehitti vaikean sydämen vajaatoiminnan.

Seuranta-aikana 6 (7,7 %) potilaalla diagnosoitiin sekundäärimaligniteetti, joita olivat akuutti myeloinen leukemia (2 kpl), haimasyöpä, isoaivojen frontaalinen meningeooma, eturauhassyöpä ja myelodysplastinen oireyhtymä MDS.

Taulukko 2. Potilailla esiintyneet toksisuudet

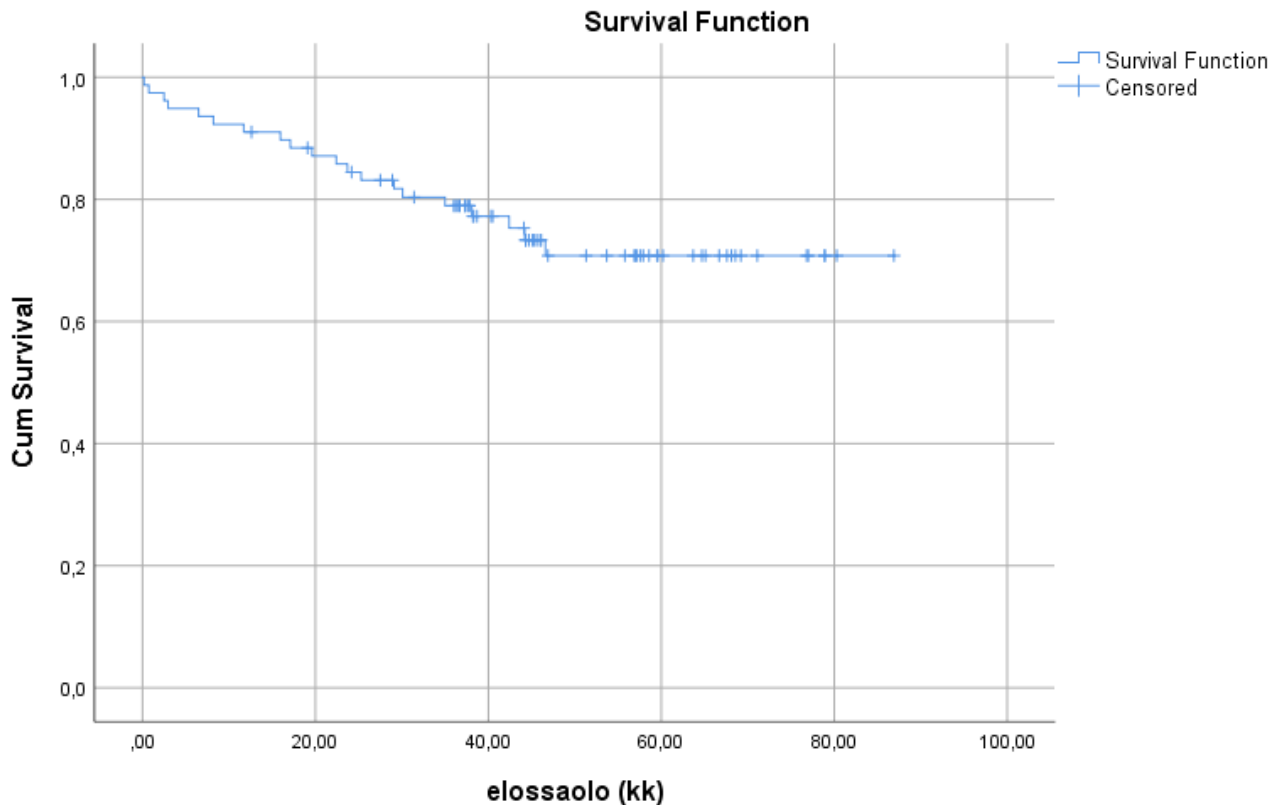
	n = 78	%
mukosiitti	51	65,4
sepsis	41	52,6
sydäntoksisuus	12	15,4
maksatoksisuus	6	7,7
munuaistoksisuus	10	12,8
pneumonia	18	23,1
pneumocystis jirovecii-pneumonia	9	11,5
hemorraginen kystiitti	2	2,6
CMV-infektio	6	7,7
hypogammaglobulinemia	12	15,4
sekundäärimaligniteetti	6	7,7

3.4. Ennuste autologisen kantasolusiirron jälkeen

3.4.1. Eloosaolo

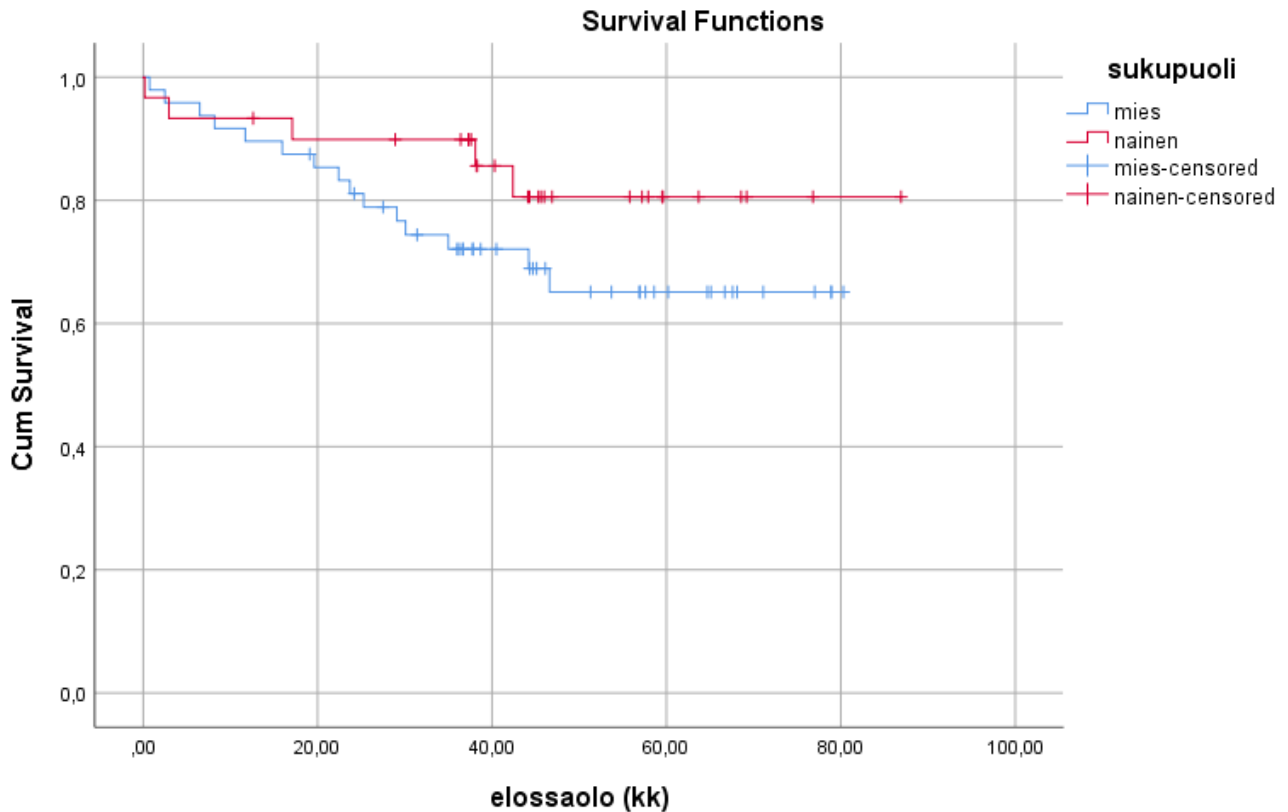
Koko aineiston 78 potilaasta kuoli seuranta-aikana 20 (25,6 %) potilasta.

Hoitokomplikaatioihin kuoli 9 (11,5 %) potilasta ja samoin siirron jälkeiseen relapsiin myös 9 (11,5 %) potilasta. Kaksi (2,6 %) potilasta kuoli muihin syihin. Koko aineiston potilaista oli 2 vuoden kohdalla elossa 84 % ja 5 vuoden kohdalla vastaavasti 72 % (Kuva 1). Eloosaolo laski tasaisesti aina 4 vuoden kohdalle, jonka jälkeen potilaita ei enää seuranta-aikana kuollut.



Kuva 1. Potilaiden elossaolo kantasolusiirron jälkeen

Naisilla elossaolo oli miehiä hieman parempi. Sukupuolen mukaan laskettu elossaolo oli 2 vuoden kohdalla naisille 90 % ja miehille 82 %. Viiden vuoden kohdalla vastaavasti naisille 81 % ja miehille 65 % (Kuva 2). Mediaani-ikä oli molemmilla sukupuolilla sama. FL- ja TCL-potilailla oli huonoin elossaolon ennuste (Kuva 3). Naisista 6 ja miehistä 2 sairasti TCL:ää, taas toisaalta naisista 1 ja miehistä 4 sairasti FL:ää. Miehet sairastivat enemmän DLBCL:ää ja MCL:ää, mutta samoin myös parhaimman ennusteen omaavaa Hodgkinin lymfoomaa. Ikä tai diagnoosi eivät juurikaan tarjoa selitystä sukupuolten väliselle erolle, mutta lymfooma oli diagnosihetkellä miehillä yleensä laajemmin levinnyt. Levinneisyydeltään suurinta, stage IV oli 25 miehellä ja 15 naisella. Stage III oli vastaavasti 10:llä ja 9:llä.



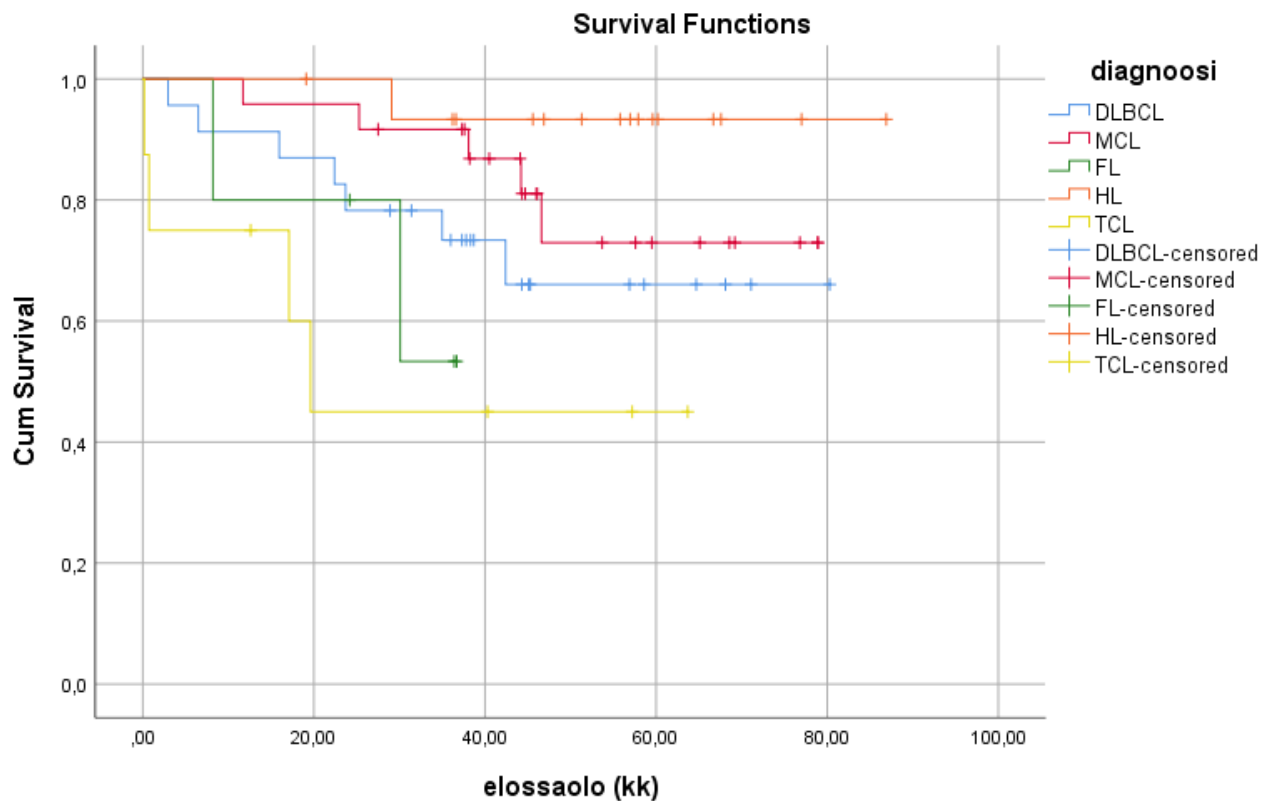
Kuva 2. Potilaiden elossaolo kantasolusiirron jälkeen sukupuolen mukaan

Aineiston 23 DLBCL-potilaasta 7 kuoli seuranta-aikana eli kuolleisuus DLBCL:ään oli tutkimuksessa 30,4 %. MCL-potilaiden kuolleisuus oli vastaavasti 20,8 %, FL-potilaiden 40,0 % ja Hodgkin-potilaiden 6,3 %. Kahdeksasta TCL-potilaasta 4 (50,0 %) kuoli ja 2 PCNSL-potilaasta toinen (50,0 %) kuoli (Taulukko 3).

Taulukko 3. Potilaiden kuolinsyyt ja osuudet diagnoosiryhmittäin

	DLBCL (%)	MCL (%)	FL (%)	TCL (%)	PCNSL (%)	Hodgkin (%)
kuolemia yht.	7 (30,4)	5 (20,8)	2 (40,0)	4 (50,0)	1 (50,0)	1 (6,3)
hoito-komplik.	1	2	1	4	1	0
tauti	5	3	1	0	0	0
muu syy	1	0	0	0	0	1

TCL- ja PCNSL-potilailla oli suurin kuolleisuus ja kaikki kuolleet potilaat menehtyivät hoitojen aiheuttamiin toksisuuksiin, joskin PCNSL potilaita oli kokonaisuudessaan mukana vain 2. Hodgkinin lymfoomaa sairastavien potilaiden kuolleisuus oli selvästi pienin. DLBCL-potilaiden yleisin kuolinsyy oli itse tauti, joka on usein aggressiivinen. Taulukossa 4 vertaillaan elossaoloa diagnoosiryhmien välillä kuvan 3 perusteella.



Kuva 3. Potilaiden elossaolo kantasolusiirron jälkeen diagnoosin mukaan

Taulukko 4. Eloassaolo diagnooseittain 2, 3 ja 5 vuoden kohdalla

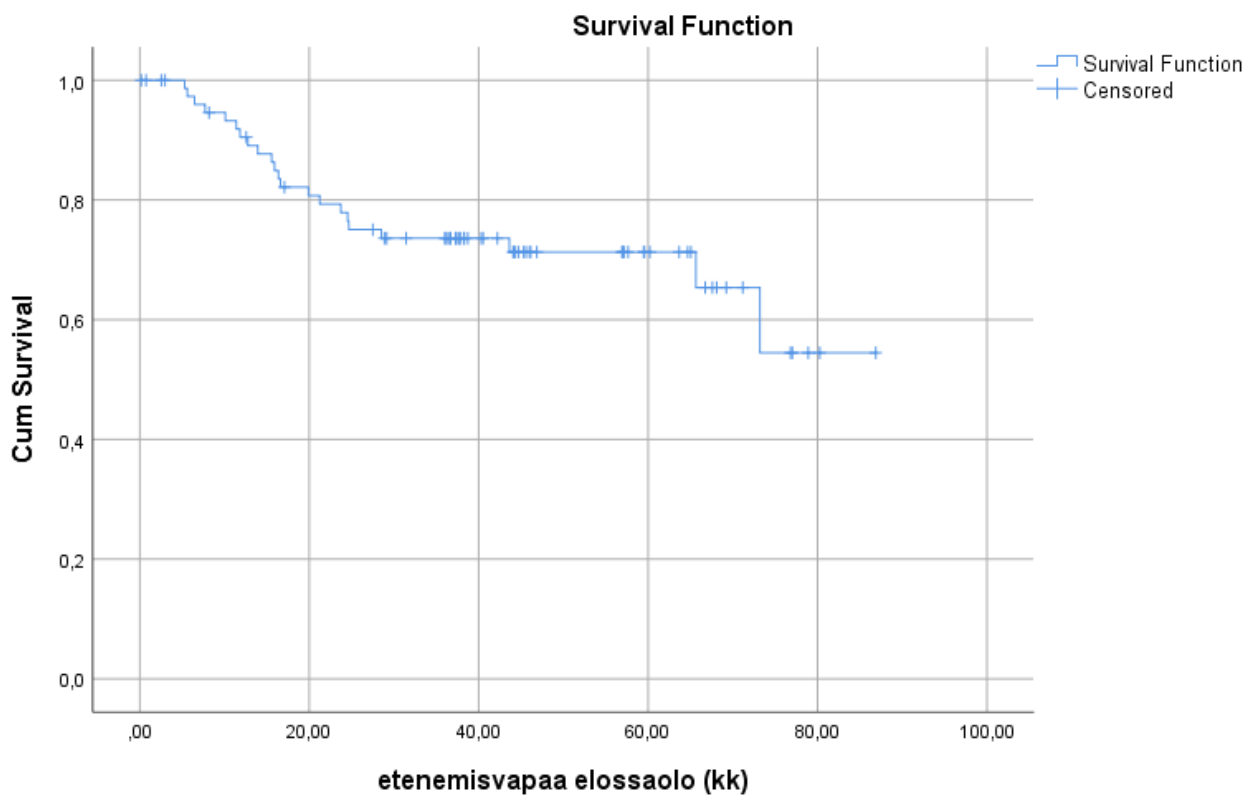
	OS 2v (%)	OS 3v (%)	OS 5v (%)
DLBCL	78	75	66
MCL	95	92	73
FL	80	54	54
TCL	46	46	46
HL	100	94	94

Paras elossaolon ennuste oli Hodgkinin lymfoomapotilailla. Plateau alkoi 28 kk kohdalla, jolloin elossa oli 94 % potilaista. DLBCL- ja MCL-potilaiden elossaolo laski melko tasaisesti, ja tasaantui molemmilla sitten 4 vuoden kohdalle. FL-potilaiden elossaolo laski isoin muutoksin 8 kk ja 2,5 vuoden kohdalla, ja tasaantui tämän jälkeen, kun elossa oli 54 % potilaista. TCL-potilaiden ennuste lähti aikaisimpaan ja jyrkimpään laskuun heti kantasolupalautuksen jälkeen. Potilaat kuolivat hoitojen haittavaikutuksiin. Lisää TCL-potilaita kuoli 18 kk ja 20 kk kohdalla. Tämän jälkeen alkoi plateau, jolloin potilaista oli elossa 46 %.

Folikulaarisesta lymfoomasta transformoituneista DLBCL-potilaista kukaan ei kuollut seuranta-aikana, vaan kaikki diagnoosiryhmän 7 kuollutta potilasta sairastivat alusta asti DLBCL:ää. Erot eivät kuitenkaan olleet tilastollisesti merkitseviä ja potilasmäärät olivat hyvin pieniä.

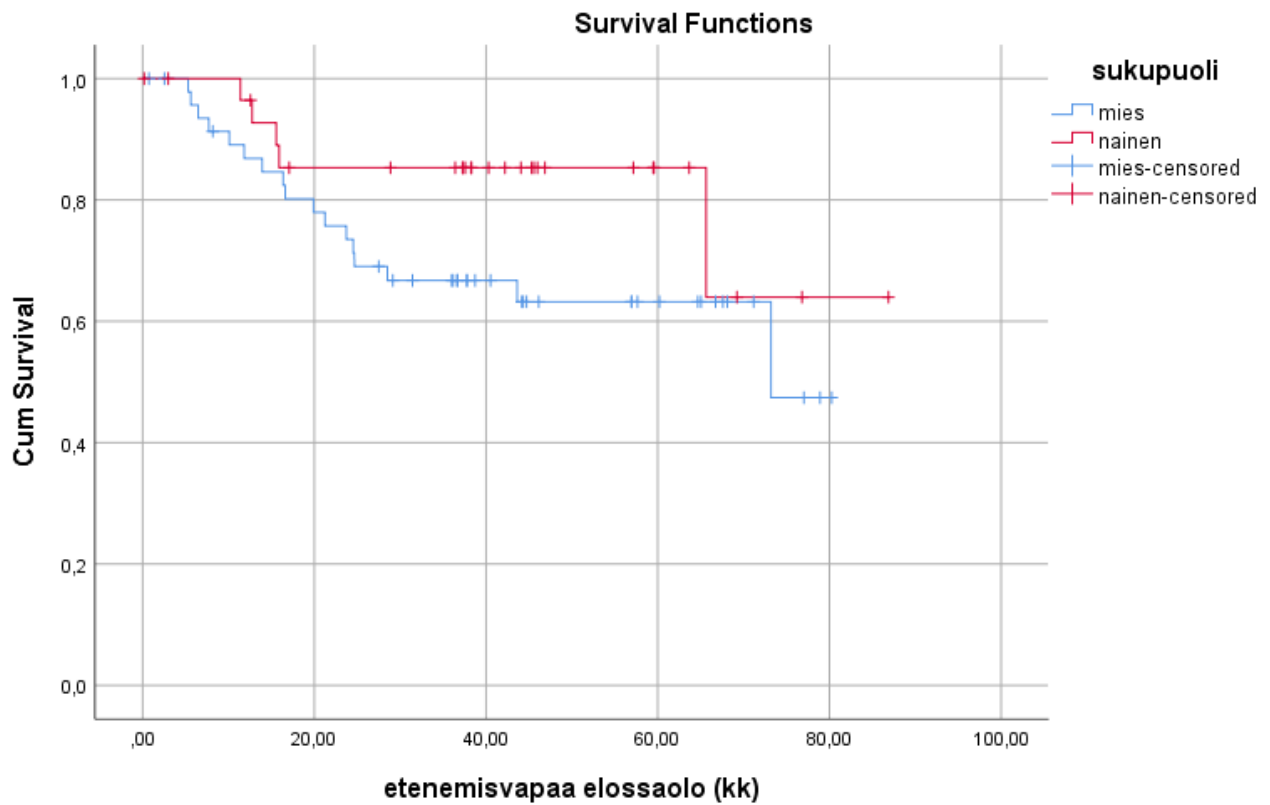
3.4.2. Etenemisvapaa elossaolo

Koko aineiston 78 potilaasta 22 (28,2 %) koki siirron jälkeisen relapsin. Heistä puolet kuoli seuranta-aikana. Koko aineiston potilaista 2 vuoden jälkeen remissiossa oli 74 %. Vastaava luku 5 vuoden jälkeen oli 71 % ja 7 vuoden jälkeen 55 %. Seuranta-aikana etenemisvapaassa elossaolossa ei saavutettu tasannetta, jossa relapsit olisivat loppuneet (Kuva 4).



Kuva 4. Potilaiden etenemisvapaa elossaolo kantasolusiirron jälkeen

Naisista oli 2 ja 5 vuoden kohdalla remissiossa 85 % ja miehistä vastaavasti 70 % ja 63 % (Kuva 5). Seitsemän vuoden kohdalla vastaavat luvut olivat naisille 64 % ja miehille 48 %.

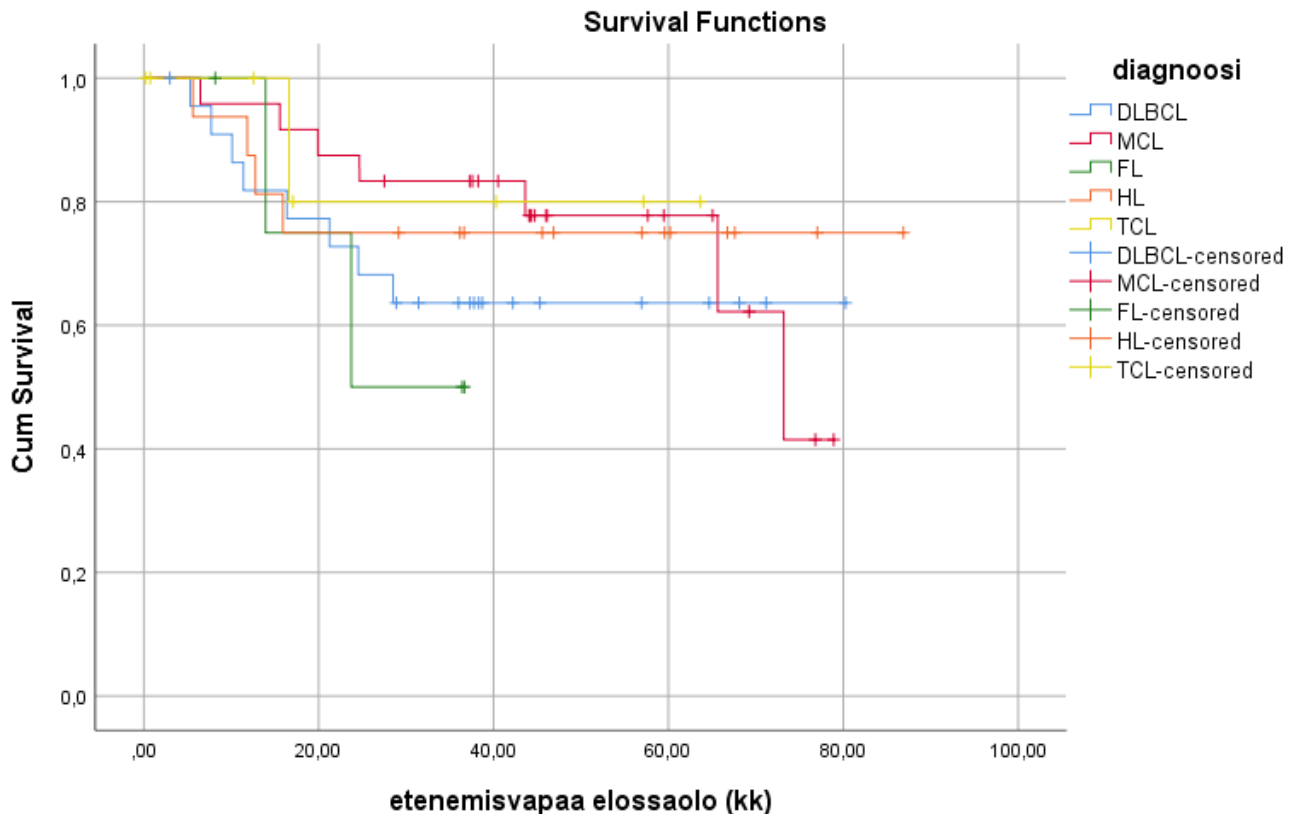


Kuva 5. Potilaiden etenemisvapaa elossaolo kantasolusiirron jälkeen sukupuolen mukaan

Tauti uusiutui kantasolusiirron jälkeen tutkimuksen seuranta-aikana 34,8 % DLBCL-potilaista, 40,0 % FL-potilaista, 29,2 % MCL-potilaista, 25,0 % Hodgkin-potilaista ja 12,5 % TCL-potilaista. Kumpikaan kahdesta PCNSL-potilaasta ei kokenut relapsia. Relapsi, sen ilmentymisen mediaaniaika ja etenemisvapaa elossaolo 2 ja 5 vuoden kohdalla on esitetty diagnooseittain taulukossa 5. Kuvassa 6 on diagnooseittain etenemisvapaa elossaolo ajan funktiona.

Taulukko 5. Taudin relapsit ja remissiassa olevat potilaat 2 ja 5 vuoden kohdalla diagnoosiryhmittäin

	DLBCL	MCL	FL	TCL	Hodgkin
relapsi (%)	8 (34,8)	7 (29,2)	2 (40,0)	1 (12,5)	4 (25,0)
relapsin mediaaniaika (kk)	Ei saavutettu seuranta-aikana	73	23	Ei saavutettu seuranta-aikana	Ei saavutettu seuranta-aikana
PFS 2v (%)	68	83	50	80	75
PFS 5v (%)	63	78	50	80	75



Kuva 6. Potilaiden etenemisvapaa elossaolo kantasolusiirron jälkeen diagnoosin mukaan

DLBCL-, MCL- ja Hodgkinin-lymfoomapotilaat kokivat relapseja melko tasaisesti 4 kk kohdalla alkaen. DLBCL-potilaat saavuttivat plateaun 28 kk kohdalla ja Hodgkin-potilaat vastaavasti 16 kk kohdalla. MCL-potilailla relapsit tulivat näistä alussa hitaimmin, mutta relapsinopeus kasvoi ja etenkin 5 vuoden jälkeen niitä tuli paljon. Seuranta-ajan päätyttyä elossa olevista MCL-potilaista oli remissiossa enää n. 42 %. FL-potilailla relapsit tulivat aikaisessa vaiheessa: 2 vuoden kohdalla elossa olevista oli remissiossa enää puolet. Vähiten relapseja seuranta-aikana kokivat TCL-potilaat. Elossa olevista oli 5 vuoden kohdalla remissiossa 80 %. Toisaalta TCL-potilailla oli tutkimuksen suurin muu kuolleisuus.

Mediaani taudin relapsiaika saavutettiin seuranta-ajan puitteissa vain MCL-ryhmässä (73 kk eli 6,1 vuotta) ja FL-ryhmässä (23 kk).

Seuranta-aikana 1 transformoitunutta DLBCL:ää sairastanut potilas koki relapsin, ja vastaavasti alusta asti DLBCL:ää sairastaneista potilaista 7 koki relapsin. Erot eivät kuitenkaan olleet tilastollisesti merkitseviä ja potilasmäärät olivat hyvin pieniä.

3.4.3. Toksisuuksien vaikutus elossaoloon

Hoitokomplikaatioihin kuoli seuranta-aikana 9 (11,5 %) potilasta ja heillä yleisimmät toksisuudet olivat mukosiitti, sepsis ja pneumonia (Taulukko 6).

Taulukko 6. Toksisuudet hoitokomplikaatioihin kuolleilla

	toksisuus n (%)
mukosiitti	7 (77,8)
sepsis	6 (66,7)
maksatoksisuus	2 (22,2)
munuaistoksisuus	2 (22,2)
sydäntoksisuus	3 (33,3)
pneumonia	6 (66,7)
CMV	3 (33,3)
hemorraginen kystiitti	1 (11,1)
sekund. maligniteetti	1 (11,1)
hypogammaglobulinemia	1 (11,1)

Taulukossa 7 on esitetty hoitokomplikaatiokuolemien aika kantasolusiirrosta.

Hoitokomplikaatioihin menehtyneistä 2 (22,2 %) kuoli alle 30 vrk kuluttua ja 2 (22,2 %) alle 100 vrk kuluttua siirrosta. Loput 5 (55,5 %) kuolivat yli 100 vrk siirrosta.

Hoitokomplikaatiokuolemien aikaväli oli 5 vuorokaudesta 3,7 vuoteen (mediaani 240 vrk). Viiden vuorokauden kohdalla kuollut potilas sai aspiraatiopneumonian ja sydänpysähdyksen. Viimeisin, 3,7 vuoden kohdalla kuollut potilas menehtyi sekundäärimaligniteettiin, akuuttiin myelooiseen leukemiaan. Potilaista 2 (taulukossa 2. ja 8.) saivat ennen kuolemaansa vielä allogeenisen kantasolusiirron.

Taulukko 7. Hoitokomplikaatioihin kuolleilla potilailla 1-9 esiintyneet toksisuudet, kuolinsyy ja aika siirrosta kuolemaan

potilas	toksisuudet	kuolemaan johtanut toksisuus	kuolema (vrk)	aikaraja
1.	pneumonia, mukosiitti	pneumonia	21	<30vrk
2.	sepsis, mukosiitti	sepsis	240	>100vrk
3.	pneumonia, mukosiitti	pneumonia	75	<100vrk
4.	pneumonia, mukosiitti	pneumonia	585 (1,6 vuotta)	>100vrk
5.	sydän-, maksa-, munuaistoksisuus, pneumonia, sepsis, CMV-infektio, mukosiitti, sekund.maligniteetti	sekund. maligniteetti: akuutti myeloinen leukemia (AML)	1340 (3,7 vuotta)	>100vrk
6.	sydäntoksisuus, hemorrag. kystiitti, sepsis	sepsis	515 (1,4 vuotta)	>100vrk
7.	maksatoksisuus, sepsis, CMV-infektio, mukosiitti, hypogammaglob.	sepsis	86	<100vrk
8.	munuaistoksisuus, sepsis, pneumonia, CMV-infektio	pneumonia	1125 (3,1 vuotta)	>100vrk
9.	sydäntoksisuus, sepsis, pneumonia, mukosiitti	sydänpysähdys	5	<30vrk

Fisherin tarkalla testillä selvitettiin, oliko toksisuuksien esiintymisessä merkitsevää eroa ($p < 0,05$) elossa olevien ja kuolleiden välillä eli olivatko jotkin toksisuudet merkitsevästi yhteydessä potilaiden kuolemiin. Taulukossa 8 on esitetty toksisuuksien jakauma koko aineiston potilailla sekä erikseen seuranta-aikana kuolleilla ja elossa olevilla. Toksisuuksien osuutta (%) kuolleiden ja elossa olevien ryhmässä on verrattu keskenään. Pienen otoskoon takia tilastollisena menetelmänä käytettiin Fisherin tarkkaa testiä. Tilastollisesti merkitsevä tulos oli ainoastaan CMV-infektioilla ($p=0,004$), jolla oli yhteys potilaan kuolemaan. Pneumonia ja

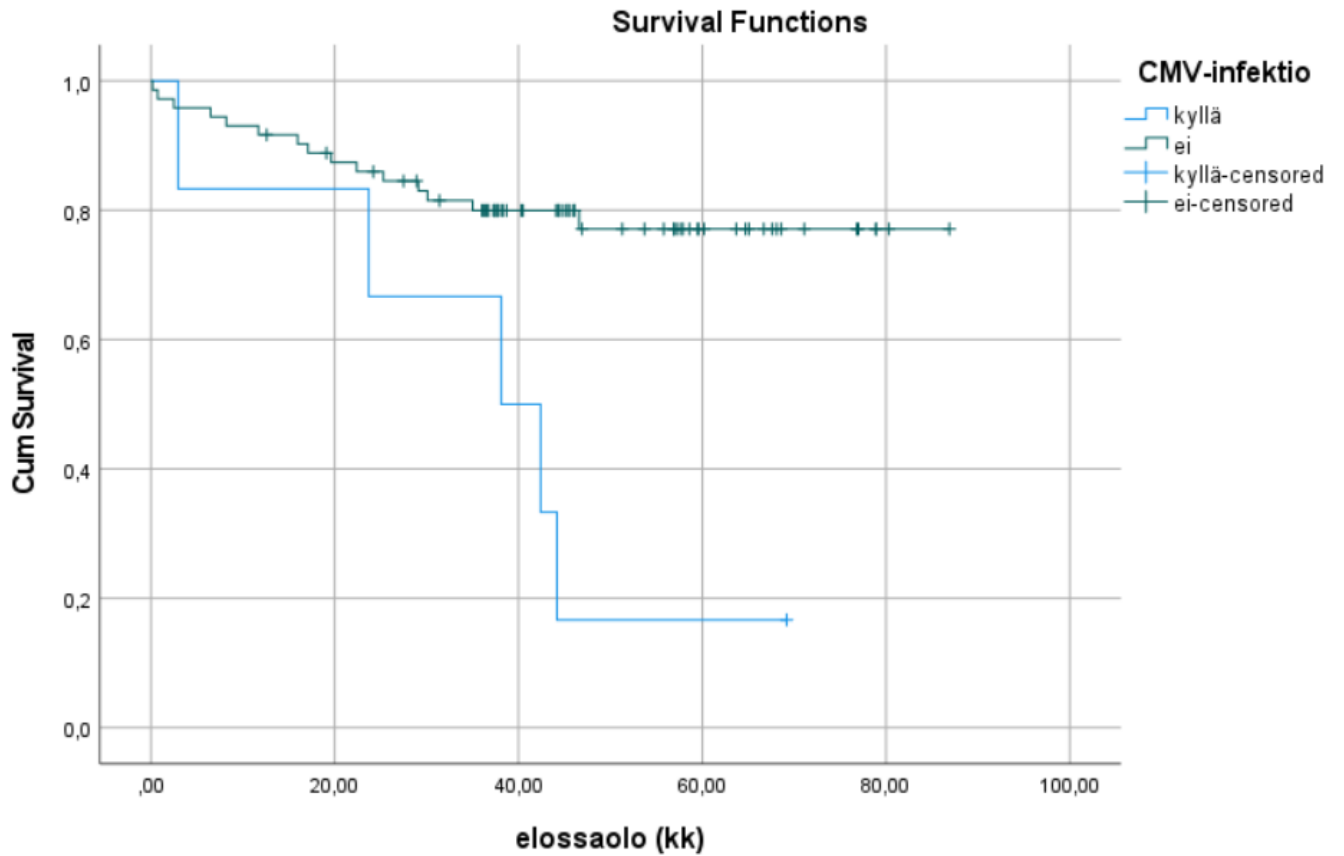
sydäntoksisuus olivat lähellä merkitsevää rajaa (0,062 ja 0,066), mutta erityisesti pienen otoskoon takia tilastollinen voima jäi riittämättömäksi.

Taulukko 8. Toksisuuksien vertailu kuolleilla ja elossa olevilla potilailla

	kaikki (n=78)	kuolleet (n=20)	elossa (n=58)	osuus kuolleilla (%) vs. osuus elossa olevilla (%)	p-arvo (Fisher's Exact test)
mukosiitti	51	13	38	65,0 vs. 65,5	1,000
sepsis	41	11	30	55,0 vs. 51,7	1,000
sydäntoksisuus	12	6	6	30,0 vs. 10,3	0,066
maksatoksisuus	6	2	4	10,0 vs. 6,9	0,643
munuaistoksisuus	10	5	5	25,0 vs. 8,5	0,113
pneumonia	18	8	10	40,0 vs. 17,2	0,062
pneumocystis jirovecii- pneumonia	9	2	7	10,0 vs. 12,1	1,000
hemorraginen kystiitti	2	1	1	5,0 vs. 1,7	0,450
CMV-infektio	6	5	1	25,0 vs. 1,7	0,004
hypogammaglobulinemia	12	4	8	20,0 vs. 13,8	0,492
sekundäärimaligniteetti	6	3	3	15,0 vs. 5,2	0,172

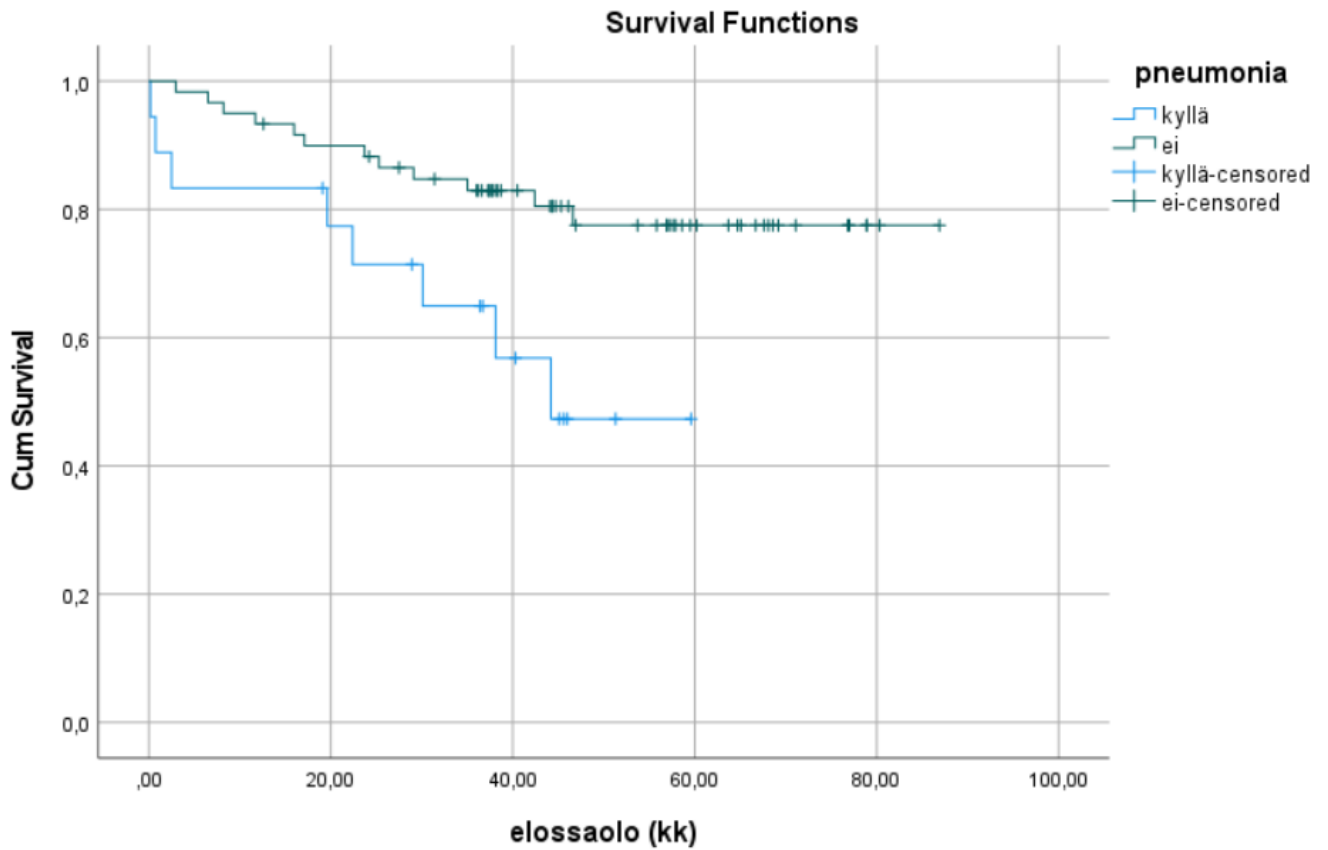
Autologisen kantasolusiirron haittavaikutuksista siis CMV-infektio, pneumonia ja sydäntoksisuus olivat eniten yhteydessä potilaiden kuolemaan. Yhteyttä on esitetty kuvissa 7-9, joissa on verrattu kaikkien potilaiden elossaoloa ilman tutkittua toksisuutta ja sen kanssa.

CMV-infektioon sairastuneista 6 potilaasta 5 (83,3 %) kuoli. Kahden vuoden kohdalla heistä oli elossa 67 % ja 5 vuoden kohdalla 17 % (kuva 7).



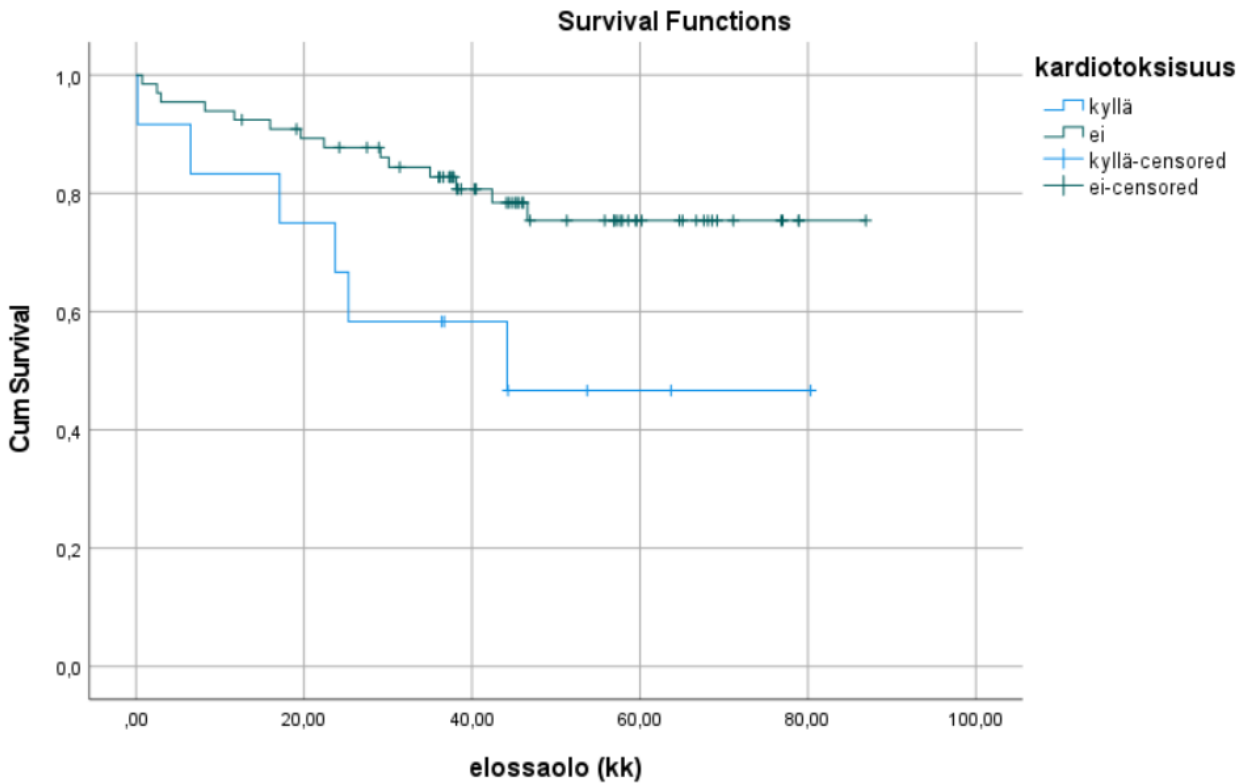
Kuva 7. CMV-infektion vaikutus elossaoloon

Pneumoniaan sairastuneista 18 potilaasta 8 (44,4 %) kuoli. Kahden vuoden kohdalla heistä oli elossa 72 % ja 5 vuoden kohdalla 47 % (Kuva 8).



Kuva 8. Pneumonian vaikutus elossaoloon

Sydäntoksisuutta esiintyi siirron jälkeen 12 potilaalla ja heistä 6 (50,0 %) kuoli. Kahden vuoden jälkeen kantasolusiirrosta heistä oli elossa 58 % ja vastaavasti 5 vuoden jälkeen 47 %. (kuva 9)



Kuva 9. Sydäntoksisuuden vaikutus elossaoloon

4. POHDINTA

Potilasaineiston 78 potilaasta oli 7,2 vuoden (mediaani 3,6 vuotta) seurannan jälkeen elossa 74,4 % (58 potilasta). Kuolemia todettiin neljään vuoteen asti, jonka jälkeen saavutettiin tasanne kokonaiselossaolossa. Kahden vuoden kohdalla elossaolo oli 84 % ja 5 vuoden kohdalla 72 %. Aiemmassa kirjallisuudessa Hodgkin- ja

non-Hodgkin-potilaiden 2 vuoden tai 3 vuoden elossaolo on vaihdellut 77-86 % välissä. Hodgkin-potilaiden ennuste on yleensä selvästi parempi. (79, 67, 87)

Kaikista potilaista 22 (28,2 %) koki kantasolusiirron jälkeisen relapsin. Kahden vuoden kohdalla etenemisvapaa elossaolo oli 74 %, 5 ja 7 vuoden kohdalla PFS oli vastaavasti 71 % ja 55 %. Seuranta-aikana ei saavutettu tasannetta, jossa kaikkien potilaiden relapsit olisivat loppuneet. Aiemmissä tutkimuksissa on raportoitu etenemisvapaaksi elossaoloksi Hodgkin- ja non-Hodgkin-potilaille 2 tai 3 vuotta siirrosta 59-75 %. (79, 67, 87)

Ennusteeseen vaikutti taudin histologia. Kuolleisuus T-solulymfoomaan ja primaariseen aivolymfoomaan oli suurinta, 50 %. Seuraavaksi eniten kuolleisuutta todettiin follikulaariseen lymfoomaan, 40 %. PCNSL-potilaita oli aineistossa vain 2, FL-potilaita 5 ja TCL-potilaita 8, joten sattuma voi vaikuttaa tuloksiin paljon. Diffuusio suurisoluista lymfoomaa sairastaneista potilaista oli seuranta-ajan (7,2 vuotta) kuluttua elossa 69,6 %. Manttelisolulymfooma-potilaista elossa oli vastaavasti 79,2 %. Hodgkin-potilailla oli paras ennuste, elossaolo tutkimuksen päättyessä oli 93,7 %.

Taudin uusiutuminen oli yleisintä FL-potilailla, joista 40,0 % koki relapsin. Tauti relapoitui 34,8 %:lla DLBCL-potilaista, 29,2 %:lla MCL-potilaista, 25,0 %:lla Hodgkin-potilaista ja 12,5 %:lla TCL-potilaista. Kahdesta PCNSL-potilaasta toinen jäi eloon, eikä hänen tautinsa relapoitunut.

Potilasaineistomme DLBCL-potilaiden elossaolo 2 ja 3 vuotta siirrosta oli 78 % ja 75 %. Viiden vuoden kohdalla elossaolo oli 66 %. Tulokset ovat jonkin verran parempia kuin aiemmassa kirjallisuudessa raportoidut luvut, joissa DLBCL-potilaille on kuvattu 2 ja 3 vuoden elossaolo välille 51-70 %. Viiden vuoden jälkeen elossaolo on vaihdellut 46-63 % välillä (80, 104, 107–109, 131). DLBCL-potilaat kokivat relapseja melko tasaisesti, alkaen 4 kk kuluttua siirrosta. He saavuttivat etenemisvapaan elossaolon plateaun 28 kk:n kohdalla.

Manttelisolulyymfooma-potilaiden elossaolo oli aineistossamme 3 vuotta siirrosta 92 % ja 5 vuotta siirrosta 73 %. Ylläpitorituksimabi-hoidon kantasolusiirron jälkeen on tutkimuksissa todettu parantavan MCL-potilaiden elossaolon ennustetta. Oman aineistomme 24 MCL-potilaasta 4 (16,7 %) sai ylläpitorituksimabia. Ennusteessa ei juurikaan ollut eroa: ylläpitorituksimabia saaneista oli elossa seuranta-ajan päättyessä 75 % ja ilman ylläpitorituksimabia hoidetuista 80 %. Potilasmäärä oli kuitenkin hyvin pieni.

Vuonna 2016 julkaistussa pohjoismaisessa tutkimuksessa seurattiin 159 intensiivihoidetun MCL-potilaan ennustetta 15 vuoden ajan. Potilaita hoidettiin ennen kuin ylläpitorituksimabi-hoito lisättiin MCL:n hoitosuositukseen. Potilaiden elossaolo 3 vuoden kohdalla oli n. 82 % ja 5 vuoden kohdalla n. 72 % (20).

Ennustetulokset ilman ylläpitorituksimabi-hoitoa ovat yhdensuuntaisia myös vuonna 2016 julkaistussa eurooppalaisia tutkimuksia sisältävässä katsauksessa (85). Omassa tutkimuksessamme saatu 3 vuoden elossaolo oli edellä mainittuja parempi, mutta eroa ei juuri ollut enää 5 vuoden kohdalla.

Ylläpitorituksimabi-hoitoa käytettiin ranskalaisessa Le Gouill et al. vuoden 2017 tutkimuksessa, jossa potilaiden elossaolo 3 ja 5 vuotta siirrosta oli vastaavasti 94 % ja 87 % (132). Omassa potilasaineistossamme ylläpitorituksimabia sai vain pieni osa (16,7 %), mikä voi selittää Le Gouill et al.- tutkimusta huonomman elossaolon ennusteen.

MCL-potilailla relapsien määrä lisääntyi merkittävästi ajan myötä: mediaaniaika relapsille oli 73 kk (6,1 vuotta), joka on yhdensuuntainen kirjallisuuden kanssa. Eskelund CW et al. tutkimuksessa MCL-potilaiden mediaanirelapseksi ajaksi tuli 8,5 vuotta (32). Vastaavasti Wullenkord R et al. tutkimuksessa mediaaniaika oli 5,4 vuotta (133).

Folikulaarista lymfoomaa sairastavista aineistomme potilaista oli 2 vuoden kohdalla elossa 80 %, mutta 3 ja 5 vuoden kohdalla enää 54 %. Pidemmän ajan ennuste on tutkimuksessamme aiempaa kirjallisuutta huonompi: FL-potilaiden elossaolo 2 tai 3 vuoden kohdalla on vaihdellut 73-92 % välillä ja 5 vuoden kohdalla vastaavasti 69-81 % välillä. (110, 111, 123, 125) FL-potilaiden ennusteeseen vaikuttavat hoitolinjat, erityisesti autologisen kantasolusiirron indikaatiot. Aiemmissä tutkimuksissa on osoitettu ennen siirtoa annettavan rituksimabi-immunoterapian vaikuttavan ennusteeseen positiivisesti. (134) Tutkimuksessamme intensiivihoidon toteutettiin, mikäli tauti uusiutui alle kaksi vuotta primaarihoidosta. Kaikki aineistomme potilaat kehittivät rituksimabille refraktaarin taudin: relapsi tapahtui joko rituksimabi-pitoisen hoidon aikana tai vuoden sisällä sen lopettamisesta.

Le Gouill S et al. FL2000-tutkimuksessa indikaatiot autologiselle kantasolusiirrolle olivat hoitojen aikana etenevä refraktaari tauti (36 %) tai ensimmäinen relapsi missä tahansa vaiheessa (64 %). Relapsille ei asetettu aikarajaa, minkä vuoksi myös vähemmän aggressiiviset taudit ovat mukana ja voivat osittain parantaa kantasolusiirrolla hoidettujen potilaiden elossaolo-lukua. Tutkimuksessa rituksimabille refraktaarien FL-potilaiden 3 vuoden elossaolo kantasolusiirron jälkeen oli 92 %. (110)

Pettengell R et al. tutkimuksessa 5 vuoden elossaolo FL-potilailla oli n. 80 %. Parempaa elossaoloa selittää mahdollisesti se, että tutkimukseen otettiin mukaan potilaita, joilla oli aikarajoituksetta uusiutunut ja rituksimabille herkkä tauti. Lisäksi kaikki potilaat olivat täydellisessä tai todella hyvässä osittaisessa remissiossa. (135)

Aineistomme korkeampaan FL-potilaiden kuolleisuuteen voi vaikuttaa myös se, että toiselle seuranta-aikana kuolleelle FL-potilaalle toteutettiin allogeeninen kantasolusiirto 3 kk autologisen siirron jälkeen. Potilas menehtyi hoitokomplikaatioihin 4 kk kuluttua allogeenisestä siirrosta. Erityisesti aineistomme

pieni otoskoko, 5 FL-potilasta, vähentää yleistettävyyttä ja vertailtavuutta muihin tutkimuksiin.

Potilasaineistomme FL-potilailla relapsin mediaaniaika oli 23 kk. Saadut tulokset tukevat aiemmin kuvattua FL:n korkeaa uusiutumistaipumusta.

T-solulymfooma-potilaiden elossaolo aineistossamme oli 2 ja 5 vuoden kohdalla sama, 46 %. T-solulymfooman aiheuttaman immuunipuutostilan vuoksi potilaat ovat tavallista herkempiä infektioille hoitojen aikana, ja kaikki menehtyneet potilaat kuolivat hoitojen toksisuuksiin 20 kk sisällä siirrosta. Tulokset vastaavat tutkittua tietoa siitä, että T-solulymfoomien ennuste ja hoitotulokset ovat muita lymfoomia huonompia. Kirjallisuudessa TCL-potilaiden elossaolo 2 tai 3 vuotta siirrosta on ollut 56-73 %, ja vastaavasti 5 vuotta siirrosta 39-76 %. (116–121). TCL-potilaiden ennusteeseen vaikuttaa merkittävästi taudin histologia: huonoin ennuste on PTCL:n alatyyppillä NK/T-solulymfoomalla ja paras vastaavasti ihon T-solulymfoomilla. Toinen tärkeä ennustetekijä on kantasolusiirron ajoitus: ensilinjassa vai relapsin jälkeen. Suomessa T-solulymfooman hoitosuosituksiset eivät ole täysin vakiintuneet, mutta yleensä tähdätään ensilinjassa kantasolusiirtoon. Hoito perustuu kliinisiin lääketutkimuksiin. (136) TCL-potilaat kokivat vähiten relapseja seuranta-aikana (12,5 %), toisaalta heillä oli suurin kuolleisuus ja he kuolivat varhain seuranta-aikana.

Primaaria aivolymfoomaa sairastavia potilaita oli aineistossamme vain 2, koska tutkittavalla ajanjaksolla intensiivihoito ei ollut vielä vakiinnuttanut paikkaansa sen virallisissa hoitosuosituksissa. Toinen potilaista kuoli seuranta-aikana äkilliseen hengitysvaikeusoireyhtymään johtaneeseen pneumoniaan.

Tutkimuksen Hodgkin-potilaista oli kolmen vuoden ja samoin myös viiden vuoden kohdalla elossa 94 %. Kolmen vuoden elossaolo oli hiukan parempi kuin aiemmassa kirjallisuudessa saadut luvut 78-91 % (88, 104, 106). Viiden vuoden elossaolo tutkimuksessamme on parempi kuin aiemmin kuvattu osuus 55-79 % (88, 104–106).

Hodgkin-potilaiden ennusteeseen vaikuttaa merkittävästi PET-kuvantamisella selvitetty lymfooman remission aste ennen kantasolusiirtoa (137). Omassa sairaalassamme siirto toteutettiin vain täydellisessä remissiossa oleville potilaille. Sirohi B et al. tutkimuksessa täydellisen remission ennen kantasolusiirtoa saavuttaneiden elossaolo 5 vuotta siirrosta oli 79 %, kun taas osittaisen remission saavuttaneilla se oli vastaavasti vain 59 % (106). Tuloksiin vaikuttavat myös potilaiden ominaisuudet. Hodgkinin-lymfoomapotilaat kokivat relapseja melko tasaisesti, alkaen 4 kk kuluttua siirrosta. He saavuttivat etenemisvapaan elossaolon plateaun 16 kk kohdalla. Tutkimusaineistomme pieni Hodgkin-potilaiden määrä, 16 potilasta, lisää harhan mahdollisuutta ja vähentää yleistettävyyttä koko potilasryhmään.

Autologisen kantasolusiirron jälkeisten toksisuuksien erot esiintyvyydessä tutkimusten välillä ovat suuria. Vertailtavuutta heikentää se, että toksisuuden rajat eivät ole absoluuttisia, vaan ne on määritelty tutkimuksissa eri tavoin. Esimerkiksi mukosiitiksi katsotaan joissain tutkimuksissa vain haittaluokituksestaan korkea, grade 3-4 tasoinen limakalvovaurio, vaikka niitä esiintyykin käytännössä lähes kaikilla potilailla. Myös sepsiksen ja pneumonian määrittelyt eroavat usein toisistaan. Joskus toksisuuksien huomiointi tutkimuksissa edellyttää mainintaa sairauskertomusteksteissä, mikä taas merkittävästi riippuu kirjaamistavoista hoitavissa yksiköissä. Potilaiden ikä, fyysinen kunto ja perussairaudet vaikuttavat toksisuuksien sietokykyyn. Myös iän ja sukupuolen mukaisten raja-arvojen huomiointi voi aiheuttaa eroja tuloksiin.

Aineistomme potilailla yleisimmät kantasolusiirron jälkeiset toksisuudet olivat mukosiitti 65,4 %:lla ja sepsis 52,6 %:lla. Aiemmassa kirjallisuudessa mukosiittia on ollut 65-86 %:lla potilaista. (73, 77–82, 84–87)

Sepsistä taas on esiintynyt 12-35 %:lla (72, 73, 75, 80–82, 87–90). Oman potilasaineistomme suurempi sepsis-esiintyvyys voi johtua määrittelyerosta: tutkimuksessamme potilaalla katsottiin olevan sepsis, mikäli hänet kuvailtiin septisen huonovointiseksi huolimatta negatiivisiksi jääneistä veriviljelyvastauksista.

Seuraavaksi yleisin toksisuus tutkimuksessamme oli pneumonia 23 %:lla.

Pneumocystis jirovecii-keuhkokuumetta esiintyi 11,5 %:lla. Aineistomme hengitystieinfektioiden esiintyvyys vastaa aiempaa kirjallisuutta: pneumoniaa on 20-50 %:lla potilaista, ja 2-7 %:lla potilaista on todettu Pneumocystis jirovecii-pneumonia, joskin määrittelyerot vaikuttavat osuuteen (72, 73, 75, 80–82, 87–91, 93).

15 %:lla potilaistamme oli sydäntoksisuutta, mikä vastaa aiemmissä tutkimuksissa saatuja osuuksia 1-26 % (78, 81, 83, 84, 87, 88 95–97). Omassa aineistossamme munuaistoksisuutta esiintyi 12,8 %:lla ja maksatoksisuutta 7,7 %:lla. Munuais- ja maksatoksisuuden esiintyvyydessä on aiemmassa kirjallisuudessa suurta vaihtelua. Munuaistoksisuutta on ollut 3-40 %:lla kantasolusiirtopotilaista ja maksatoksisuutta vastaavasti 6-48 %:lla. (71, 78, 79, 81, 85, 88) Suuri vaihtelu aiheutuu osaltaan toksisuuden määrittelyistä raja-arvoista, jotka päätetään tutkimuksittain.

Tyypillisesti käytetään plasmasta määritettäviä arvoja, kuten P-Krea ja P-Alat.

Aineistomme potilaista 7,7 %:lla todettiin CMV-infektio, mikä vastaa aiemman kirjallisuuden esiintyvyyttä 2-20 % (72, 73, 87, 88, 138). Myös hemorragisen kystiitin 2,6 %:n esiintyvyys potilaillamme vastaa aiempaa tutkimustietoa, jonka mukaan siitä kärsii 2-9 % potilaista (78, 81, 99).

Tutkimuksemme seuranta-aikana (mediaani 3,6 vuotta) 7,7 %:lla potilaista diagnosoitiin sekundäärinen maligniteetti. Sekundäärimaligniteettien esiintyvyys autologisen kantasolusiirron jälkeen on yhteydessä erityisesti seuranta-ajan kestoon ja potilaiden ikään sekä siten yleisesti suurempaan riskiin sairastua maligniteettiin.

Sekundäärisyöpä on aiempien tutkimusten mukaan kehittynyt 1,3-19 %:lle autologisen kantasolusiirron saaneista potilaista, kun mediaaniseuranta-aika on ollut 3-6,5 vuotta. (71, 72, 82, 100)

Potilasaineistostamme hoitojen haittavaikutuksiin kuoli seuranta-aikana 9 (11,5 %) potilasta. Heillä useimmin esiintyneet toksisuudet mukosiitin ja sepsiksen lisäksi olivat pneumonia, CMV-infektio ja sydäntoksisuus. Hoitokomplikaatiokuolemien aikaväli oli 5 vrk:sta 3,7 vuoteen (mediaani 240 vrk).

Fisherin tarkan testin mukaan toksisuuksista CMV-infektio, pneumonia ja sydäntoksisuus olivat eniten yhteydessä potilaidemme kuolemaan. CMV-infektioon sairastuneista 83,3 %, pneumoniaan sairastuneista 44,4 % ja sydänhaittavaikutuksia saaneista 50,0 % kuoli. Kuitenkin vain CMV-infektiolla tulos oli tilastollisesti merkitsevä. Suurin osa ihmisistä saa CMV-tartunnan elinaikanaan ja se voi myöhemmin aktivoitua esimerkiksi immunosuppression vuoksi johtaen infektiin. CMV-infektion saaneilla aineistomme potilailla on mahdollisesti ollut hyvin voimakas immuunipuutos ja täten alttius vakavalle tautimuodolle. Sytomegaloviruksen aiheuttamaan keuhkokuumeeseen liittyy erityisen korkea kuolleisuus. (139)

Sydäntoksisuudesta kärsivien potilaidemme suuri kuolleisuus voi osittain johtua haittojen vakavuusasteesta ja toisaalta potilaiden pienehköstä määrästä: 12 potilaallamme esiintyi flimmerin lisäksi muun muassa sydäninfarkti, sydänpysähdys ja akuutti kongestiivinen vajaatoiminta. Aineistomme sydäntoksisuudesta kärsineistä potilaista 10:lle toteutettiin ennen intensiivihoidon aloitusta kardiologin konsultaatio. Ilman konsultaatiota hoitoon edenneet potilaat olivat nuorehkoja: 53- ja 60-vuotias ja toinen heistä kuoli sydänpysähdykseen 5 vrk kantasolusiirrosta. Hänellä oli edeltävästi verenpainetauti sekä 4 vuotta aiemmin todettu SAV.

Sydänhaittojen ennakointi autologiseen kantasolusiirtoon etenevillä potilailla on haastavaa, sillä kaikki lymfoomapotilaat saavat ennen kantasolusiirtoa

antrasykliinipitoista solunsalpaajahoitoa, joka on kirjallisuudessa yhdistetty kasvaneeseen sydäntoksisuusriskiin (97).

Aiemmassa kirjallisuudessa on hyvin rajatusti tutkittua tietoa autologisen kantasolusiirron jälkeisten toksisuuksien tilastollisesta yhteydestä potilaan kuolemaan. Hoitojen haittavaikutuksiin liittyvä kuolleisuus ja aiemmissa tutkimuksissa kuolinsyynä pidetyt toksisuudet tarjoavat vertailukohteen. Kuolleisuus kantasolusiirron jälkeisiin toksisuuksiin on aiemmassa kirjallisuudessa vaihdellut 4,8-11,7 % välillä ja yleisimmät kuolemaan liittyneet toksisuudet ovat olleet sydäntoksisuus, keuhkojen haittavaikutukset ja sepsis. CMV-infektion yhteydestä lymfoomapotilaiden kuolemaan autologisen kantasolusiirron jälkeen ei ole riittävästi tutkimustietoa.

Caballero MD et al. Espanjalaisessa GEL-TAMO-tutkimuksessa diffuusio suurisoluista B-solulymfoomaa sairastavista 452 potilaasta 11,7 % kuoli intensiivihoidon haittavaikutuksiin, mikä vastaa oman potilasaineistomme osuutta. Seuranta-ajan mediaani oli 32 kk. Yleisimmiksi kuolemaan johtaneiksi toksisuuksiksi katsottiin määrittämättömät bakteeri-infektiot (15,1 %), määrittämätön verenvuoto (15,1 %), ARDS (akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä) (13,2 %), ja sydämen vajaatoiminta (13,2 %). Samoin omassa aineistossamme sydäntoksisuus, bakteerien aiheuttamat sepsis-infektiot ja pneumonia, joka ainakin osittain liittyy ARDS:iin, olivat yhteydessä hoitokomplikaatiokuolemiin. (70) Aineistossamme ei esiintynyt kuolemaan johtavia verenvuotoja. Mahdollisena eroavaisuutena omaan tutkimukseemme voinee olla trombosyyttien tankkausraja, joka tyypillisesti on 10 sairaalassamme. Asiasta ei löydy mainintaa Caballero MD et al. tutkimuksessa.

Aineistomme kanssa yhteneviä tuloksia saivat myös Geisler CH. et al manttelisolulymfooma-potilaille ja Stiff PJ et al. Non-Hodgkin potilaille.

Hoitokomplikaatiokuolleisuus oli 5,0 % ja 4,8 % ja mediaani seuranta-aika 40,8 kk ja

75,6 kk. Kuolemaan johtivat yleisimmin pneumoniitti, määrittämätön keuhkovaurio ja sydämen vajaatoiminta. (71, 72)

Tutkimuksemme suurin rajoite on pieni potilasmäärä, erityisesti PCNSL-, FL- ja TCL-potilaiden osalta. Toksisuuksien määrittely vaikuttaa osaltaan tuloksiimme muihin tutkimuksiin nähden ja toisaalta seuranta-ajan rajallisuuden vuoksi kaikkia toksisuuksia ei havaittu. Tutkimuksemme aineisto on tarkoitus yhdistää koko Suomen kattavaan potilasmateriaaliin, jolloin tieto ennusteesta ja toksisuudesta on paremmin yleistettävää. Tämä tutkimus antaa tärkeää tietoa potilaita hoitaneelle yksikölle hoitotuloksista. Niitä voidaan hyödyntää erilaisten lymfoomapotilaiden hoitojen valintaan ja niiden haittavaikutusten ehkäisyyn. Tulevaisuudessa toksisuuden määrittelyn yhtenäisyys tutkimusten välillä olisi vertailun kannalta tärkeää. Lisää tutkimustietoa tarvitaan autologisen kantasolusiirron jälkeisten toksisuuksien yhteydestä lymfoomapotilaiden kuolemaan.

Lähdeluettelo

1. Armitage, James O., et al. "Non-hodgkin lymphoma." *The Lancet* 390.10091 (2017): 298-310.
2. Amini, Rose-Marie, & Gunilla Enblad. "Relationship between Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas." *Medical Oncology* 20.3 (2003): 211-220.
3. de Leval, Laurence, & Elaine S. Jaffe. "Lymphoma classification." *The Cancer Journal* 26.3 (2020): 176-185.
4. Lewis WD, Lilly S, Jones KL. "Lymphoma: Diagnosis and Treatment." *Am Fam Physician*. (2020) Jan 1;101(1):34-41.
5. Sapkota S, Shaikh H. "Non-Hodgkin Lymphoma." (2020) Dec 14. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.
6. Ansell SM, Armitage J. "Non-Hodgkin lymphoma: diagnosis and treatment." *Mayo Clin Proc*. 2005 Aug; 80 (8): 1087-97.
7. Singh R, Shaik S, Negi BS, Rajguru JP, Patil PB, Parihar AS, Sharma U. "Non-Hodgkin's lymphoma: A review." *J Family Med Prim Care*. 2020 Apr 30;9(4):1834-1840.
8. Miranda-Filho A, Piñeros M, Znaor A, Marcos-Gragera R, Steliarova-Foucher E, Bray F. "Global patterns and trends in the incidence of non-Hodgkin lymphoma." *Cancer Causes Control*. 2019 May;30(5):489-499. Epub 2019 Mar 20.
9. Pitkääniemi J, Malila N, Tanskanen T, Degerlund H, Heikkinen S, Seppä K (toim.) *Syöpä 2020, Tilastoraportti Suomen syöpätalanteesta*. Suomen syöpärekisteri. www.cancerregistry.fi
10. Yadav C, Ahmad A, D'Souza B, Agarwal A, Nandini M, Ashok Prabhu K, D'Souza V. "Serum Lactate Dehydrogenase in Non-Hodgkin's Lymphoma: A Prognostic Indicator." *Indian J Clin Biochem*. 2016 Apr;31(2):240-2. Epub 2015 Jun 21
11. Li S, Young KH, Medeiros LJ. "Diffuse large B-cell lymphoma." *Pathology*. 2018 Jan;50(1):74-87. Epub 2017 Nov 20.
12. Harkins RA, Chang A, Patel SP, Lee MJ, Goldstein JS, Merdan S, Flowers CR, Koff JL. "Remaining challenges in predicting patient outcomes for diffuse large B-cell lymphoma." *Expert Rev Hematol*. 2019 Nov;12(11):959-973. Epub 2019 Sep 12.
13. Poeschel V, Held G, Ziepert M, Witzens-Harig M, Holte H, Thurner L, Borchmann P, Viardot A, Soekler M, Keller U, Schmidt C, Truemper L, Mahlberg R, Marks R, Hoeffkes HG, Metzner B, Dierlamm J, Frickhofen N, Haenel M, Neubauer A, Kneba M, Merli F, Tucci A, de Nully Brown P, Federico M, Lengfelder E, di Rocco A, Trappe R, Rosenwald A, Berdel C, Maisenhoelder M, Shpilberg O, Amam J, Christofyllakis K, Hartmann F, Murawski N, Stilgenbauer S, Nickelsen M, Wulf G, Glass B, Schmitz N, Altmann B, Loeffler M, Pfreundschuh M; FLYER Trial Investigators; German Lymphoma Alliance. "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*. 2019 Dec 21;394(10216):2271-2281.
14. Suomen Lymfooma ryhmä; Nopeakasvuisten B-solulymfoomien hoitosuositus 19.9.2019. Suomen onkologiayhdistys. <https://www.onkologiayhdistys.fi/fin/alaryhmat/lymfoomaryhma/hoitosuositukset/>
15. Li S, Young KH, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology*. 2018 Jan;50(1):74-87. Epub 2017 Nov 20.
16. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, Link BK, Hay A, Cerhan JR, Zhu L, Boussetta S, Feng L, Maurer MJ, Navale L, Wieszorek J, Go WY, Gisselbrecht C. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 2017 Oct 19;130(16):1800-1808. Epub 2017 Aug 3.

17. Jain P, Wang M. Mantle cell lymphoma: 2019 update on the diagnosis, pathogenesis, prognostication, and management. *Am J Hematol*. 2019 Jun;94(6):710-725. Epub 2019 Apr 19.
18. Falcone U, Kuruvilla J. Autologous hematopoietic cell transplantation of mantle cell lymphoma: emerging trends. *Curr Opin Hematol*. 2017 Nov; 24 (6): 502-508.
19. Cortelazzo S, Ponzoni M, Ferreri AJM, Dreyling M. Mantle cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020 Sep;153:103038. Epub 2020 Jul 4.
20. Eskelund CW, Kolstad A, Jerkeman M, Rätty R, Laurell A, Eloranta S, Smedby KE, Husby S, Pedersen LB, Andersen NS, Eriksson M, Kimby E, Bentzen H, Kuittinen O, Lauritzsen GF, Nilsson-Ehle H, Ralfkiaer E, Ehinger M, Sundström C, Delabie J, Karjalainen-Lindsberg ML, Workman CT, Garde C, Elonen E, Brown P, Grønbaek K, Geisler CH. 15-year follow-up of the Second Nordic Mantle Cell Lymphoma trial (MCL2): prolonged remissions without survival plateau. *Br J Haematol*. 2016 Nov;175(3):410-418. Epub 2016 Jul 5.
21. Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, Moreau A, Bouabdallah K, Dartigeas C, Damaj G, Gastinne T, Ribrag V, Feugier P, Casasnovas O, Zerazhi H, Haioun C, Maisonneuve H, Houot R, Jardin F, Van Den Neste E, Tournilhac O, Le Dû K, Morschhauser F, Cartron G, Fornecker LM, Canioni D, Callanan M, Béné MC, Salles G, Tilly H, Lamy T, Gressin R, Hermine O; LYSA Group. Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017 Sep 28;377(13):1250-1260.
22. Sandoval-Sus JD, Faramand R, Chavez J, Puri S, Parra P, Sokol L, Kharfan-Dabaja MA, Shah B, Ayala E. Allogeneic hematopoietic cell transplantation is potentially curative in mantle cell lymphoma: results from a single institution study. *Leuk Lymphoma*. 2019 Feb;60(2):309-316. Epub 2018 Jul 2.
23. Maddocks K. Update on mantle cell lymphoma. *Blood*. 2018 Oct 18;132(16):1647-1656. doi: 10.1182/blood-2018-03-791392. Epub 2018 Aug 28.
24. Mian A, Hill BT. Brexucabtagene autoleucl for the treatment of relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Expert Opin Biol Ther*. 2021 Apr;21(4):435-441. Epub 2021 Mar 11.
25. Palveluvalikoimaneuvosto PALKO, Breksukabtagenei autoleuseeli (Tecartus®) manttelisolulymfooman hoidossa, 15.12.2021
26. Freedman A. Follicular lymphoma: 2018 update on diagnosis and management. *Am J Hematol*. 2018 Feb;93(2):296-305.
27. Kaseb H, Ali MA, Koshy NV. Follicular Lymphoma. 2021 Jan 28. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan--.
28. Freedman A, Jacobsen E. Follicular lymphoma: 2020 update on diagnosis and management. *Am J Hematol*. 2020 Mar;95(3):316-327. Epub 2019 Dec 22.
29. Bachy E, Seymour JF, Feugier P, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, Xerri L, Catalano JV, Brice P, Lemonnier F, Martin A, Casasnovas O, Pedersen LM, Dorvaux V, Simpson D, Leppä S, Gabarre J, da Silva MG, Glaisner S, Ysebaert L, Vekhoff A, Intragumtornchai T, Le Gouill S, Lister A, Estell JA, Milone G, Sonet A, Farhi J, Zeuner H, Tilly H, Salles G. Sustained Progression-Free Survival Benefit of Rituximab Maintenance in Patients With Follicular Lymphoma: Long-Term Results of the PRIMA Study. *J Clin Oncol*. 2019 Nov 1;37(31):2815-2824. doi: 10.1200/JCO.19.01073. Epub 2019 Jul 24.
30. Fowler N. Frontline strategy for follicular lymphoma: are we ready to abandon chemotherapy?. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016;2016(1):277-283.
31. Suomen Lymfooma ryhmä; Follikulaarisen lymfooman hoitosuositus versio 4, syyskuu 2019. Suomen onkologiayhdistys. <https://www.onkologiayhdistys.fi/fin/alaryhmat/lymfoomaryhma/hoitosuositukset/>
32. Mullangi S, Lekkala MR. CNS Lymphoma. 2021 Feb 22. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan--.

33. Grommes C, Rubenstein JL, DeAngelis LM, Ferreri AJM, Batchelor TT. Comprehensive approach to diagnosis and treatment of newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Neuro Oncol.* 2019 Feb 19;21(3):296-305.
34. Yang H, Xun Y, Yang A, Liu F, You H. Advances and challenges in the treatment of primary central nervous system lymphoma. *J Cell Physiol.* 2020 Dec;235(12):9143-9165. Epub 2020 May 18.
35. Kuittinen O., Kuitunen H. Primaarisen aivolymfooman hoito. *Duodecim: Lääketieteellinen Aikakauskirja.* 2017;133(16):1499-505)
36. Tang D, Chen Y, Shi Y, Tao H, Tao S, Zhang Q, Ding B, He Z, Yu L, Wang C. Epidemiologic Characteristics, Prognostic Factors, and Treatment Outcomes in Primary Central Nervous System Lymphoma: A SEER-Based Study. *Front Oncol.* 2022 Feb 10;12:817043
37. Suomen Lymfoomaryhmä; Kansallinen keskushermostolymfoomahoitosuositus 2022 (pdf), Suomen onkologiyhdistys.
<https://www.onkologiyhdistys.fi/fin/alaryhmat/lymfoomaryhma/hoitosuositukset/>)
38. Langner-Lemercier S, Houillier C, Soussain C, Ghesquières H, Chinot O, Taillandier L, Soubeyran P, Lamy T, Morschhauser F, Benouaich-Amiel A, Ahle G, Moles-Moreau MP, Moluçon-Chabrot C, Bourquard P, Damaj G, Jardin F, Larrieu D, Gyan E, Gressin R, Jaccard A, Choquet S, Brion A, Casasnovas O, Colin P, Reman O, Tempescul A, Marolleau JP, Fabbro M, Naudet F, Hoang-Xuan K, Houot R. Primary CNS lymphoma at first relapse/progression: characteristics, management, and outcome of 256 patients from the French LOC network. *Neuro Oncol.* 2016 Sep;18(9):1297-303. Epub 2016 Mar 6.
39. Kuitunen H, Tokola S, Siniluoto T, Isokangas M, Sonkajärvi E, Alahuhta S, Turpeenniemi-Hujanen T, Jantunen E, Nousiainen T, Vasala K, Kuittinen O. Promising treatment results with blood brain barrier disruption (BBBD) based immunochemotherapy combined with autologous stem cell transplantation (ASCT) in patients with primary central nervous system lymphoma (PCNSL). *J Neurooncol.* 2017 Jan;131(2):293-300. Epub 2016 Oct 17.
40. Suomen Lymfoomaryhmä. Valmisteleva työryhmä Prof. Outi Kuittinen (pj.), Dos. Susanna Mannisto, LT Tiina Lyly-Yrjänäinen, LT Erika Alanne, LT Samuli Vaittinen. T-solulymfomien hoitosuositus. 1.10.202. Lymfoomaryhmän kansalliset hoitosuositukset | Onkologiyhdistys
41. Phan A, Veldman R, Lechowicz MJ. T-cell Lymphoma Epidemiology: the Known and Unknown. *Curr Hematol Malig Rep.* 2016 Dec;11(6):492-503.
42. Zing NPC, Fischer T, Zain J, Federico M, Rosen ST. Peripheral T-Cell Lymphomas: Incorporating New Developments in Diagnostics, Prognostication, and Treatment Into Clinical Practice-PART 1: PTCL-NOS, FTCL, AITL, ALCL. *Oncology (Williston Park).* 2018 Jul 15;32(7):e74-e82.
43. Oluwasanjo A, Kartan S, Johnson W, Alpdogan O, Gru A, Mishra A, Haverkos BM, Gong J, Porcu P. Peripheral T-Cell Lymphoma, not Otherwise Specified (PTCL-NOS). *Cancer Treat Res.* 2019;176:83-98.
44. Zain JM. Aggressive T-cell lymphomas: 2019 updates on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2019 Aug;94(8):929-946. Epub 2019 Jun 11.
45. Lunning MA, Vose JM. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma: the many-faced lymphoma. *Blood.* 2017 Mar 2;129(9):1095-1102. Federico M, Rudiger T, Bellei M, Nathwani BN, Luminari S, Coiffier B, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Savage KJ, Weisenburger DD, Armitage JO, Mounier N, Vose JM. Clinicopathologic characteristics of angioimmunoblastic T-cell lymphoma: analysis of the international peripheral T-cell lymphoma project. *J Clin Oncol.* 2013 Jan 10;31(2):240-6. Epub 2012 Aug 6 Epub 2017 Jan 23.
46. Federico M, Rudiger T, Bellei M, Nathwani BN, Luminari S, Coiffier B, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Savage KJ, Weisenburger DD, Armitage JO, Mounier N, Vose JM. Clinicopathologic characteristics of angioimmunoblastic T-cell lymphoma: analysis of the

- international peripheral T-cell lymphoma project. *J Clin Oncol*. 2013 Jan 10;31(2):240-6. Epub 2012 Aug 6
47. Lymphoma Research Foundation. Understanding Anaplastic Large Cell Lymphoma 2020. <https://lymphoma.org/aboutlymphoma/nhl/alcl/>.
 48. Ramos, J., Ward, N. Follicular T-cell lymphoma: a short review with brief discussion of other nodal lymphomas/lymphoproliferative disorders of T-follicular helper cell origin. *J Hematopathol* 14, 261–268 (2021).
 49. Catarina Svarvar ja Tiina Jahkola. Rintaimplanttilymfooma. Lääketieteellinen aikakauskirja *Duodecim*. 2019;135(13):1228-30.
 50. Pulitzer M. Cutaneous T-cell Lymphoma. *Clin Lab Med*. 2017 Sep;37(3):527-546.
 51. Larocca C, Kupper T. Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: An Update. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2019 Feb;33(1):103-120.
 52. Stathis A, Younes A. The new therapeutical scenario of Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol*. 2015 Oct;26(10):2026-33. Epub 2015 Jun 2.
 53. Lim SH, Johnson PWM. Optimizing therapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2018 Apr 12;131(15):1679-1688. Epub 2018 Mar 2.
 54. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: A 2020 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2020 Aug;95(8):978-989. Epub 2020 Jun 8.
 55. Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress. *CA Cancer J Clin*. 2018 Mar;68(2):116-132. Epub 2017 Dec 1.
 56. Jonjić N, Valković T, Vujaklija DV, Ilijaš KM. Diagnostic challenge of soft tissue extranodal Hodgkin lymphoma in core-needle biopsy: case report. *Scott Med J*. 2021 Feb;66(1):40-45. Epub 2020 Jul 12
 57. Kaseb H, Babiker HM. Hodgkin Lymphoma. 2020 Nov 21. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–.
 58. Suomen Lymfoomaryhmä; Hodgkinin lymfooman hoitosuositus 20.9.2019. Suomen onkologiyhdistys. <https://www.onkologiyhdistys.fi/fin/alaryhmat/lymfoomaryhma/hoitosuositukset/>
 59. Bazinet A, Popradi G. A general practitioner's guide to hematopoietic stem-cell transplantation. *Curr Oncol*. 2019 Jun;26(3):187-191. Epub 2019 Jun 1.
 60. Ali N, Adil SN, Shaikh MU. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation-10 Years of Data From a Developing Country. *Stem Cells Transl Med*. 2015 Aug;4(8):873-7. Epub 2015 Jun 1.
 61. Jantunen, E., Valtola, J., Partanen, A., Turunen, A., Kuittinen, T., Silvennoinen, R., Pyörälä, M., Mäntymaa, P., Pelkonen, J., & Varmavuo, V. (2020). Pleriksafori kantasolujen mobilisaatiossa autologista siirtoa varten. *Duodecim*, 136(9), 997-1004. <https://www.terveysportti.fi/xmedia/duo/duo15557.pdf>
 62. Zahid U, Akbar F, Amaraneni A, Husnain M, Chan O, Riaz IB, McBride A, Iftikhar A, Anwer F. A Review of Autologous Stem Cell Transplantation in Lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep*. 2017 Jun; 12 (3): 217-226.
 63. Kondo E. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Exp Hematop*. 2016;56(2):100-108.
 64. Gisselbrecht C, Van Den Neste E. How I manage patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2018 Sep;182(5):633-643. Epub 2018 May 29.
 65. Schorb E, Finke J, Ihorst G, Kasenda B, Fricker H, Illerhaus G. Age-adjusted high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplant in elderly and fit primary CNS lymphoma patients. *BMC Cancer*. 2019 Mar 29;19(1):287.
 66. Jantunen E, Kvalheim G. Mobilization strategies in hard-to-mobilize patients with lymphoid malignancies. *Eur J Haematol*. 2010 Dec;85(6):463-71.
 67. Robinson, S.P., Boumendil, A., Finel, H. et al. High-dose therapy with BEAC conditioning compared to BEAM conditioning prior to autologous stem cell transplantation for non-

- Hodgkin lymphoma: no differences in toxicity or outcome. A matched-control study of the EBMT-Lymphoma Working Party. *Bone Marrow Transplant* 53, 1553–1559 (2018).
68. Tays. Kantasolupotilaan hoitopolku. 3.9.2021. [https://www.tays.fi/fi-fi/Palvelut/Sisataudit/Veritaudit/Kantasolupotilaan_hoitopolku\(91811\)](https://www.tays.fi/fi-fi/Palvelut/Sisataudit/Veritaudit/Kantasolupotilaan_hoitopolku(91811))
 69. Balassa K, Danby R, Rocha V. Haematopoietic stem cell transplants: principles and indications. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2019 Jan 2;80(1):33-39.
 70. Caballero MD, Pérez-Simón JA, Iriondo A, Lahuerta JJ, Sierra J, Marín J, Gandarillas M, Arranz R, Zuazu J, Rubio V, Fernández de Sevilla A, Carreras E, García-Conde J, García-Laraña J, Grande C, Sureda A, Vidal MJ, Rifón J, Pérez-Equiza C, Varela R, Moraleda JM, García Ruíz JC, Albó C, Cabrera R, San Miguel JF, Conde E. High-dose therapy in diffuse large cell lymphoma: results and prognostic factors in 452 patients from the GEL-TAMO Spanish Cooperative Group. *Ann Oncol*. 2003 Jan;14(1):140-51
 71. Stiff PJ, Unger JM, Cook JR, Constine LS, Couban S, Stewart DA, Shea TC, Porcu P, Winter JN, Kahl BS, Miller TP, Tubbs RR, Marcellus D, Friedberg JW, Barton KP, Mills GM, LeBlanc M, Rimsza LM, Forman SJ, Fisher RI. Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2013 Oct 31;369(18):1681-90.
 72. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, Andersen NS, Pedersen LB, Jerkeman M, Eriksson M, Nordström M, Kimby E, Boesen AM, Kuittinen O, Lauritzsen GF, Nilsson-Ehle H, Ralfkiaer E, Akerman M, Ehinger M, Sundström C, Langholm R, Delabie J, Karjalainen-Lindsberg ML, Brown P, Elonen E; Nordic Lymphoma Group. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. *Blood*. 2008 Oct 1;112(7):2687-93. Epub 2008 Jul 14.
 73. DeFilipp Z, Li S, El-Jawahri A, Armand P, Nayak L, Wang N, Batchelor TT, Chen YB. High-dose chemotherapy with thiotepa, busulfan, and cyclophosphamide and autologous stem cell transplantation for patients with primary central nervous system lymphoma in first complete remission. *Cancer*. 2017 Aug 15;123(16):3073-3079. Epub 2017 Apr 3.
 74. Kim MK, Kim S, Lee SS, Sym SJ, Lee DH, Jang S, Park CJ, Chi HS, Huh J, Suh C. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for peripheral T-cell lymphoma: complete response at transplant predicts survival. *Ann Hematol*. 2007 Jun;86(6):435-42. Epub 2007 Jan 26.
 75. Jantunen E, Wiklund T, Juvonen E, Putkonen M, Lehtinen T, Kuittinen O, Franssila K, Söderström KO, Leppä S, Elonen E, Remes K, Nousiainen T. Autologous stem cell transplantation in adult patients with peripheral T-cell lymphoma: a nation-wide survey. *Bone Marrow Transplant*. 2004 Feb;33(4):405-10.
 76. Robinson, S.P., Boumendil, A., Finel, H. et al. High-dose therapy with BEAC conditioning compared to BEAM conditioning prior to autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma: no differences in toxicity or outcome. A matched-control study of the EBMT-Lymphoma Working Party. *Bone Marrow Transplant* 53, 1553–1559 (2018).
 77. Jantunen E, Kuittinen T, Nousiainen T. BEAC or BEAM for high-dose therapy in patients with non-Hodgkin's lymphoma? A single centre analysis on toxicity and efficacy. *Leuk Lymphoma*. 2003 Jul;44(7):1151-8.
 78. Sharma, Atul, et al. "Comparison of BEAM vs. LEAM regimen in autologous transplant for lymphoma at AIIMS." Springerplus 2.1 (2013): 1-6.
 79. Kothari J, Foley M, Peggs KS, Mackenzie S, Thomson K, Morris E, Ardeschna KM, Virchis AE, Linch DC, Lambert J. A retrospective comparison of toxicity and initial efficacy of two autologous stem cell transplant conditioning regimens for relapsed lymphoma: LEAM and BEAM. *Bone Marrow Transplant*. 2016 Oct; 51 (10): 1397-1399.
 80. Kriegsmann K, Rieger M, Schwarzbich MA, Sitter S, Kriegsmann M, Bruckner T, Hensel M, Ho AD, Witzens-Harig M, Wuchter P. Outcome after high-dose chemotherapy and

- autologous stem cell transplantation in patients with aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol*. 2018 Jul;101(1):12-20. Epub 2018 May 17.
81. Kumar L, Ganessan P, Ghosh I, Panda D, Gogia A, Mandhanja S. Autologous blood stem cell transplantation for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: complications and outcome. *Natl Med J India*. 2010 Nov-Dec;23(6):330-5.
 82. Davidov M, Perry C, Herishanu Y, Sarid N, Rom E, Amit O, Eshel R, Naparstek E, Avivi I, Ram R. Toxicity and efficacy of autologous hematopoietic cell transplantation in elderly patients with aggressive lymphoma: a historical prospective study. *Ann Hematol*. 2018 Mar;97(3):459-466. Epub 2017 Nov 25.
 83. Schmitz N, Nickelsen M, Ziepert M, Haenel M, Borchmann P, Schmidt C, Viardot A, Bentz M, Peter N, Ehninger G, Doelken G, Ruebe C, Truemper L, Rosenwald A, Pfreundschuh M, Loeffler M, Glass B; German High-Grade Lymphoma Study Group (DSHNHL). 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 Dec;13(12):1250-9. Epub 2012 Nov 16.
 84. Colita A, Colita A, Bumbea H, Croitoru A, Orban C, Lipan LE, Craciun OG, Soare D, Ghimici C, Manolache R, Gelatu I, Vladareanu AM, Pasca S, Teodorescu P, Dima D, Lupu A, Coriu D, Tomuleasa C, Tanase A. LEAM vs. BEAM vs. CLV Conditioning Regimen for Autologous Stem Cell Transplantation in Malignant Lymphomas. Retrospective Comparison of Toxicity and Efficacy on 222 Patients in the First 100 Days After Transplant, On Behalf of the Romanian Society for Bone Marrow Transplantation. *Front Oncol*. 2019 Sep 10;9:892.
 85. Dreyling M, Ferrero S; European Mantle Cell Lymphoma Network. The role of targeted treatment in mantle cell lymphoma: is transplant dead or alive? *Haematologica*. 2016 Feb;101(2):104-14.
 86. Shi Y, Liu P, Zhou S, Yang J, Han X, He X, Zhang C, Gui L, Qin Y, Yang S, Zhao L, Yao J, Jia B, Zhang S, Sun Y, Shi Y. Comparison of CBV, BEAM and BEAC high-dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation in non-Hodgkin lymphoma: Efficacy and toxicity. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2017 Oct;13(5):e423-e429. Epub 2017 Jan 19.
 87. Noesslinger T, Panny M, Simanek R, Moestl M, Boehm A, Menschel E, Koller E, Keil F. High-dose Bendamustine-EAM followed by autologous stem cell rescue results in long-term remission rates in lymphoma patients, without renal toxicity. *Eur J Haematol*. 2018 Sep;101(3):326-331. Epub 2018 Aug 3.
 88. Yeral M, Aytan P, Gungor B, Boga C, Unal A, Koc Y, Kaynar L, Buyukkurt N, Eser B, Ozdoğu H. A Comparison of the BEAM and MITO/MEL Conditioning Regimens for Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Hodgkin Lymphoma: An Analysis of Efficiency and Treatment-Related Toxicity. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020 Oct;20(10):652-660. Epub 2020 May 21.
 89. Lane AA, Armand P, Feng Y, Neuberg DS, Abramson JS, Brown JR, Fisher DC, LaCasce AS, Jacobsen ED, McAfee SL, Spitzer TR, Freedman AS, Chen YB. Risk factors for development of pneumonitis after high-dose chemotherapy with cyclophosphamide, BCNU and etoposide followed by autologous stem cell transplant. *Leuk Lymphoma*. 2012 Jun;53(6):1130-6. Epub 2012 Jan 3.
 90. Christopheit M, Schmidt-Hieber M, Sprute R, Buchheidt D, Hentrich M, Karthaus M, Penack O, Ruhnke M, Weissinger F, Cornely OA, Maschmeyer G. Prophylaxis, diagnosis and therapy of infections in patients undergoing high-dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem cell transplantation. 2020 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2021 Feb;100(2):321-336. Epub 2020 Oct 20.

91. Diab M, ZazaDitYafawi J, Soubani AO. Major Pulmonary Complications After Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Exp Clin Transplant*. 2016 Jun;14(3):259-70. Epub 2016 Apr 4.
92. Santos KB, Souza RS, Atalla A, Hallack-Neto AE. Herpes zoster after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2016 Oct-Dec;38(4):298-301. Epub 2016 Jul 12.
93. Kato H, Yamamoto K, Taji H, Oki Y, Chihara D, Seto M, Kagami Y, Morishima Y. Interstitial pneumonia after autologous hematopoietic stem cell transplantation in B-cell non-hodgkin lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2011 Dec;11(6):483-9. Epub 2011 Oct 5.
94. Hadjinicolaou AV, Nisar MK, Parfrey H, Chilvers ER, Ostör AJ. Non-infectious pulmonary toxicity of rituximab: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Apr;51(4):653-62. Epub 2011 Dec 7.
95. Florescu M, Cinteza M, Vinereanu D. Chemotherapy-induced Cardiotoxicity. *Maedica (Bucur)*. 2013 Mar;8(1):59-67.
96. Scordo M, Bhatt V, Hsu M, Omuro AM, Matasar MJ, DeAngelis LM, Dahi PB, Moskowitz CH, Giralt SA, Sauter CS. A Comprehensive Assessment of Toxicities in Patients with Central Nervous System Lymphoma Undergoing Autologous Stem Cell Transplantation Using Thiotepa, Busulfan, and Cyclophosphamide Conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017 Jan;23(1):38-43. Epub 2016 Oct 3.
97. Kuittinen T, Husso-Saastamoinen M, Sipola P, Vuolteenaho O, Ala-Kopsala M, Nousiainen T, Jantunen E, Hartikainen J. Very acute cardiac toxicity during BEAC chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2005 Dec;36(12):1077-82.
98. Coppel JA, Richardson PG, Soiffer R, Martin PL, Kernan NA, Chen A, Guinan E, Vogelsang G, Krishnan A, Giralt S, Revta C, Carreau NA, Iacobelli M, Carreras E, Ruutu T, Barbui T, Antin JH, Niederwieser D. Hepatic veno-occlusive disease following stem cell transplantation: incidence, clinical course, and outcome. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010 Feb;16(2):157-68. Epub 2009 Sep 18.
99. Trotman J, Nivison-Smith I, Dodds A. Haemorrhagic cystitis: incidence and risk factors in a transplant population using hyperhydration. *Bone Marrow Transplant*. 1999 Apr;23(8):797-801.
100. Smeland KB, Kiserud CE, Lauritzsen GF, Blystad AK, Fagerli UM, Falk RS, Fluge Ø, Fosså A, Kolstad A, Loge JH, Maisenhölder M, Østenstad B, Kvaløy S, Holte H. A national study on conditional survival, excess mortality and second cancer after high dose therapy with autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2016 May;173(3):432-43. Epub 2016 Feb 23.
101. Iqbal M, Kharfan-Dabaja MA. Relapse of Hodgkin lymphoma after autologous hematopoietic cell transplantation: A current management perspective. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2021 Jun;14(2):95-103. Epub 2020 Jun 17.
102. Sesques P, Bourcier J, Golfier C, Lebras L, Nicolas-Virelizier E, Hacini M, Perrin MC, Voillat L, Bachy E, Traverse-Glehen A, Moreau A, Martin L, Ramlal S, Casasnovas O, Le Gouill S, Salles G, Ghesquières H. Clinical characteristics and outcomes of relapsed follicular lymphoma after autologous stem cell transplantation in the rituximab era. *Hematol Oncol*. 2020 Apr;38(2):137-145. Epub 2020 Jan 30.
103. Kanate AS, Kumar A, Dreger P, Dreyling M, Le Gouill S, Corradini P, Bredeson C, Fenske TS, Smith SM, Surenda A, Moskowitz A, Friedberg JW, Inwards DJ, Herrera AF, Kharfan-Dabaja MA, Reddy N, Montoto S, Robinson SP, Abutalib SA, Gisselbrecht C, Vose J, Gopal A, Shadman M, Perales MA, Carpenter P, Savani BN, Hamadani M. Maintenance Therapies for Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphomas After Autologous Transplantation: A Consensus Project of ASBMT, CIBMTR, and the Lymphoma Working Party of EBMT. *JAMA Oncol*. 2019 May 1;5(5):715-722. Erratum in: *JAMA Oncol*. 2019 May 1;5(5):745.

104. Chen YB, Lane AA, Logan B, Zhu X, Akpek G, Aljurf M, Artz A, Bredeson CN, Cooke KR, Ho VT, Lazarus HM, Olsson R, Saber W, McCarthy P, Pasquini MC. Impact of conditioning regimen on outcomes for patients with lymphoma undergoing high-dose therapy with autologous hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015 Jun;21(6):1046-1053. Epub 2015 Feb 14.
105. Roerden, M., Sökler, M., Kanz, L. et al. Outcome after autologous stem cell transplantation in primary refractory or relapsed Hodgkin lymphoma—a long-term follow-up single center experience. *Ann Hematol* 99, 265–276 (2020).
106. Sirohi B, Cunningham D, Powles R, Murphy F, Arkenau T, Norman A, Oates J, Wotherspoon A, Horwich A. Long-term outcome of autologous stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 2008 Jul;19(7):1312-1319. Epub 2008 Mar 19.
107. Shi YF, Zhou SJ, Sun L, Yu K, Chen Y. High-dose rituximab in combination with autologous stem cell transplantation for relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *Med Clin (Barc).* 2020 Sep 25;155(6):235-241. English, Spanish. Epub 2020 Mar 12.
108. Arboe B, Olsen MH, Gørløv JS, Duun-Henriksen AK, Dalton SO, Johansen C, de Nully Brown P. Treatment intensity and survival in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma in Denmark: a real-life population-based study. *Clin Epidemiol.* 2019 Mar 4;11:207-216.
109. Shah NN, Ahn KW, Litovich C, He Y, Sauter C, Fenske TS, Hamadani M. Is autologous transplant in relapsed DLBCL patients achieving only a PET+ PR appropriate in the CAR T-cell era? *Blood.* 2021 Mar 11;137(10):1416-1423.
110. Le Gouill S, De Guibert S, Planche L, Brice P, Dupuis J, Cartron G, Van Hoof A, Casasnovas O, Gyan E, Tilly H, Fruchart C, Deconinck E, Fitoussi O, Gastaud L, Delwail V, Gabarre J, Gressin R, Blanc M, Foussard C, Salles G; GELA and GOELAMS. Impact of the use of autologous stem cell transplantation at first relapse both in naive and previously rituximab exposed follicular lymphoma patients treated in the GELA/GOELAMS FL2000 study. *Haematologica.* 2011 Aug; 96 (8): 1128-35.
111. Jurinovic V, Metzner B, Pfreundschuh M, Schmitz N, Wandt H, Keller U, Dreger P, Dreyling M, Hiddemann W, Unterhalt M, Hoster E, Weigert O. Autologous Stem Cell Transplantation for Patients with Early Progression of Follicular Lymphoma: A Follow-Up Study of 2 Randomized Trials from the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018 Jun;24(6):1172-1179. Epub 2018 Mar 29.
112. Mei MG, Cao TM, Chen L, Song JY, Siddiqi T, Cai JL, Farol LT, Al Malki MM, Salhotra A, Aldoss I, Palmer J, Herrera AF, Zain J, Popplewell LL, Chen RW, Rosen ST, Forman SJ, Kwak L, Nademanee AP, Budde LE. Long-Term Results of High-Dose Therapy and Autologous Stem Cell Transplantation for Mantle Cell Lymphoma: Effectiveness of Maintenance Rituximab. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017 Nov;23(11):1861-1869. Epub 2017 Jul 18.
113. Kasenda B, Schorb E, Fritsch K, Finke J, Illerhaus G. Prognosis after high-dose chemotherapy followed by autologous stem-cell transplantation as first-line treatment in primary CNS lymphoma--a long-term follow-up study. *Ann Oncol.* 2012 Oct;23(10):2670-2675. doi: 10.1093/annonc/mds059. Epub 2012 Apr 3. Erratum in: *Ann Oncol.* 2015 Mar;26(3):608-11
114. Kondo E, Ikeda T, Izutsu K, Chihara D, Shimizu-Koresawa R, Fujii N, Sakai T, Kondo T, Kubo K, Kato Y, Akasaka T, Fukuda T, Ichinohe T, Atsuta Y, Suzumiya J, Suzuki R; Adult Lymphoma Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. High-Dose Chemotherapy with Autologous Stem Cell Transplantation in Primary Central Nervous System Lymphoma: Data From the Japan Society for

- Hematopoietic Cell Transplantation Registry. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019 May;25(5):899-905. 2019 Jan 18.
115. Khurana A, Micallef IN, LaPlant BR, Patrick O'Neill B, Habermann TM, Ansell SM, Inwards DJ, Porrata LF, Paludo J, Bisneto JCV, Johnston PB. Outcomes of Autologous Stem Cell Transplant Consolidation in Primary Central Nervous System Lymphoma: A Mayo Clinic Experience. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020 Dec;26(12):2217-2222. Epub 2020 Aug 18.
 116. Beitinjaneh A, Saliba RM, Medeiros LJ, Turturro F, Rondon G, Korbling M, Fayad L, Fanale MA, Alousi AM, Anderlini P, Betul O, Popat UR, Pro B, Khouri IF. Comparison of survival in patients with T cell lymphoma after autologous and allogeneic stem cell transplantation as a frontline strategy or in relapsed disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015 May;21(5):855-9. Epub 2015 Jan 31.
 117. Rodríguez J, Caballero MD, Gutiérrez A, Marín J, Lahuerta JJ, Sureda A, Carreras E, León A, Arranz R, Fernández de Sevilla A, Zuazu J, García-Laraña J, Rifon J, Varela R, Gandarillas M, SanMiguel J, Conde E. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: the GEL-TAMO experience. *Ann Oncol*. 2003 Dec;14(12):1768-75.
 118. Prochazka V, Faber E, Raida L, Vondrakova J, Kucerova L, Jarosova M, Indrak K, Papajik T. Prolonged survival of patients with peripheral T-cell lymphoma after first-line intensive sequential chemotherapy with autologous stem cell transplantation. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2009 Mar;153(1):63-6.
 119. Escalón MP, Liu NS, Yang Y, Hess M, Walker PL, Smith TL, Dang NH. Prognostic factors and treatment of patients with T-cell non-Hodgkin lymphoma: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer*. 2005 May 15;103(10):2091-8.
 120. Rodríguez J, Conde E, Gutiérrez A, Arranz R, León A, Marín J, Bendandi M, Albo C, Caballero MD; 'Grupo Español de Linfomas/Trasplante Autólogo de Médula Osea' (GEL-TAMO). Frontline autologous stem cell transplantation in high-risk peripheral T-cell lymphoma: a prospective study from The Gel-Tamo Study Group. *Eur J Haematol*. 2007 Jul;79(1):32-8.
 121. Mercadal S, Briones J, Xicoy B, Pedro C, Escoda L, Estany C, Camós M, Colomo L, Espinosa I, Martínez S, Ribera JM, Martino R, Gutiérrez-García G, Montserrat E, López-Guillermo A; Grup per l'Estudi dels Limfomes de Catalunya i Balears (GELCAB). Intensive chemotherapy (high-dose CHOP/ESHAP regimen) followed by autologous stem-cell transplantation in previously untreated patients with peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2008 May;19(5):958-63. Epub 2008 Feb 25.
 122. Assouline, S., Li, S., Gisselbrecht, C., Fogarty, P., Hay, A., van den Neste, E., Shepherd, L. E., Schmitz, N., Baetz, T., Keating, A., Robinson, S., Seftel, M., Stelitano, C., Djurfeldt, M. S., Meyer, R., Chen, B. E., & Crump, M. (2020). The conditional survival analysis of relapsed DLBCL after autologous transplant: a subgroup analysis of LY.12 and CORAL. *Blood advances*, 4(9), 2011–2017.
 123. Jiménez-Ubieto A, Grande C, Caballero D, Yáñez L, Novelli S, Hernández-García MT, Manzanares M, Arranz R, Ferreiro JJ, Bobillo S, Mercadal S, Galeo A, Jiménez JL, Moraleda JM, Vallejo C, Albo C, Pérez E, Marrero C, Magnano L, Palomera L, Jarque I, Martínez-Sánchez P, Martín A, Coria E, López-Guillermo A, Salar A, Lahuerta JJ; GELTAMO (Grupo Español de Linfomas y Trasplantes de Médula Ósea) Cooperative Study Group. Autologous stem cell transplantation may be curative for patients with follicular lymphoma with early therapy failure who reach complete response after rescue treatment. *Hematol Oncol*. 2018 Dec;36(5):765-772. Epub 2018 Sep 12
 124. Young PA, Gaut D, Kimaiyo DK, Grotts J, Romero T, Chute J, Schiller G, de Vos S, Eradat HA, Timmerman J. Durable Survival Outcomes in Primary and Secondary Central Nervous System Lymphoma After High-dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell

- Transplantation Using a Thiotepa, Busulfan, and Cyclophosphamide Conditioning Regimen. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020 Jul;20(7):468-479. Epub 2020 Feb 20.
125. Hess G. The role of stem cell transplantation in follicular lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2018 Mar;31(1):31-40. Epub 2017 Nov 9.
 126. TYKS. Allogeeninen kantasolujensiirto, 5.7.2021. <https://www.vsshp.fi/fi/hoito-jatutkimukset/Sivut/kantasolujensiirrot-allogeeninen.aspx>. Viitattu 11.8.2021.
 127. Dean RM, Bishop MR. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for lymphoma. *Clin Lymphoma*. 2004 Mar;4(4):238-49.
 128. Juric MK, Ghimire S, Ogonek J et al. Milestones of Hematopoietic Stem Cell Transplantation – From First Human Studies to Current Developments. *Front Immunol*. 2016 Nov 09. 7: 470
 129. Ravi Kishore Narra, Nirav N. Shah. Chapter 15 - Allogenic Transplant for Non-Hodgkin Lymphoma. *Hematopoietic Cell Transplantation for Malignant Conditions*. Elsevier, 2019, Pages 209-229, ISBN 9780323568029.
 130. Chakraverty R, Mackinnon S. Allogeneic transplantation for lymphoma. *J Clin Oncol*. 2011 May 10;29(14):1855-63. Epub 2011 Apr 11.
 131. Caballero MD, Rubio V, Rifon J, Heras I, García-Sanz R, Vázquez L, Vidriales B, del Cañizo MC, Corral M, Gonzalez M, León A, Jean-Paul E, Rocha E, Moraleda JM, San Miguel JF. BEAM chemotherapy followed by autologous stem cell support in lymphoma patients: analysis of efficacy, toxicity and prognostic factors. *Bone Marrow Transplant*. 1997 Sep;20(6):451-8.
 132. Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, Moreau A, Bouabdallah K, Dartigeas C, Damaj G, Gastinne T, Ribrag V, Feugier P, Casasnovas O, Zerazhi H, Haioun C, Maisonneuve H, Houot R, Jardin F, Van Den Neste E, Tournilhac O, Le Dû K, Morschhauser F, Cartron G, Fornecker LM, Canioni D, Callanan M, Béné MC, Salles G, Tilly H, Lamy T, Gressin R, Hermine O; LYSA Group. Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017 Sep 28;377(13):1250-1260.
 133. Wullenkord R, Berning P, Niemann AL, Wethmar K, Bergmann S, Lutz M, Schliemann C, Mesters R, Keßler T, Schmitz N, Berdel WE, Lenz G, Stelljes M. The role of autologous stem cell transplantation (ASCT) in aggressive B-cell lymphomas: real-world data from a retrospective single-center analysis. *Ann Hematol*. 2021 Nov;100(11):2733-2744. Epub 2021 Sep 3.
 134. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, Salles G, Ladetto M, Tonino SH, Herfarth K, Seymour JF, Jerkeman M; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021 Mar;32(3):298-308. Epub 2020 Nov 26.
 135. Pettengell R, Schmitz N, Gisselbrecht C, Smith G, Patton WN, Metzner B, Caballero D, Tilly H, Walewski JA, Bence-Bruckler I, To B, Geisler CH, Schots R, Kimby E, Taverna CJ, Kozák T, Dreger P, Uddin R, Ruiz de Elvira C, Goldstone AH. Rituximab purging and/or maintenance in patients undergoing autologous transplantation for relapsed follicular lymphoma: a prospective randomized trial from the lymphoma working party of the European group for blood and marrow transplantation. *J Clin Oncol*. 2013 May 1;31(13):1624-30. Epub 2013 Apr 1.
 136. Suomen Lymfoomaryhmä. Valmisteleva työryhmä Prof. Outi Kuittinen (pj.), Dos. Susanna Mannisto, LT Tiina Lyly-Yrjänäinen, LT Erika Alanne, LT Samuli Vaittinen. T-solulymfoomien hoitosuositus. 1.10.2021.
 137. Senapati J, Devasia AJ, Korula A, Fouzia NA, Kulkarni U, Lakshmi KM, Lionel S, Abraham A, Srivastava A, Mathews V, George B. Disease Status at Transplant has a Significant Impact on Outcomes of Autologous Transplantation (ASCT) in Patients with

- Hodgkin Lymphoma-A Single Center Experience. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2022 Apr;38(2):290-298Epub 2021 May 27.
138. Massoud R, Assi R, Fares E, Haffar B, Charafeddine M, Kreidieh N, Mahfouz R, Kanj SS, El Zakhem A, Kharfan-Dabaja M, Bazarbachi A, El Cheikh J. Cytomegalovirus reactivation in lymphoma and myeloma patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *J Clin Virol.* 2017 Oct;95:36-41. Epub 2017 Aug 18.
139. Juha H. Salonen. Immunosuppressio- ja syöpäpotilaan infektiot. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim*, 2012;128(5):529-32.