Tampereen yliopisto

Erika Silvennoinen

FOLLIKULAARINEN LYMFOOMA
ja sen hoito

Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta
Syventävien opintojen kirjallinen työ
12/2025

TIIVISTELMÄ

Erika Silvennoinen: Follikulaarinen lymfooma ja sen hoito
Syventävät opinnot
Tampereen yliopisto
Lääketieteen tiedekunta
Joulukuu/2025

Follikulaarinen lymfooma on heterogeeninen B-solulymfooma. Suomessa siihen sairastuu yli 300 ihmistä vuodessa ja sen esiintyvyys on ollut viime vuosikymmeninä kansainvälisesti kasvussa. Taudin hoito koki käännekohdan vuosituhannen vaihteessa, kun rituksimabista tuli osa hoitoa. Rituksimabin yhdistäminen kemoterapiaan ja rituksimabin käyttö yksinään on kasvattanut potilaiden kokonaiselossaoloaikaa. Ylläpitohoito immunokemoterapian jälkeen on lisännyt potilaiden tautivapaata aikaa. Suuri osa potilaista kuoleekin nykyään muihin syihin kuin follikulaariseen lymfoomaan. Osa potilaista ei tarvitse elinaikanaan mitään hoitoa, toisaalta joillain tauti etenee nopeasti ja aggressiivisesti. Yksilöllisen hoitosuunnitelman luominen on keskeistä. Oikean hoitolinjan suunnitteluun on tärkeää saada tulevaisuudessa lisää ennusteellisia työkaluja, jotta huonomman ennusteen potilaat pysyttäisiin tunnistamaan mahdollisimman varhaisessa vaiheessa.

Tässä syventävien opintojen tutkielmassa kuvataan follikulaarista lymfoomaa sairastavien potilaiden hoitoa ja ennustetta Tampereen yliopistollisessa keskussairaalassa. Tutkielmassa esitellään follikulaarisen lymfooman hoito Suomessa, sekä perehdytään follikulaarisen lymfooman hoidon muutoksiin vuosien aikana ja eri hoitojen vaikutuksiin esimerkiksi potilaiden kokonaiselossaoloon ja tautivapaaseen aikaan. Lisäksi tarkastellaan tunnettujen riskitekijöiden vaikutusta selviytymiseen. Aineisto kerättiin TAYS:issa vuonna 1997–2020 diagnosoiduista potilaista. Lopullisessa aineistossa potilaita oli 491. Seuranta-ajan mediaani oli 7,5 vuotta. Potilaista viiden vuoden kuluttua diagnoosista elossa oli 81 %. Etenemisvapaan ajan mediaani ensilinjan hoidosta oli 7,1 vuotta. Reilu puolet potilaista sai ensilinjan hoitona immunokemoterapiaa. Rituksimabin käyttö yksinään kasvoi hiljalleen ajan myötä. Tauti uusiutui seuranta-aikana ainakin kerran 40 %:lla potilaista. Tautiin kuoli potilaista 13,2 %. Heidän kokonaiselossaoloajan mediaaninsa oli 2,9 vuotta.

Avainsanat: Follikulaarinen lymfooma, hoito, rituksimabi, immunokemoterapia, ennuste, elossaolo

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin Originality Check -ohjelmalla.

TEKOÄLYN KÄYTTÖ OPINNÄYTTEESSÄ

Opinnäytteessäni on käytetty tekoälysovelluksia:

☐ Ei
☒ Kyllä

Ilmoitukseni mukaan olen käyttänyt opinnäytteessäni tutkielmaprosessin aikana seuraavia tekoälysovelluksia:

Tekoälysovellusten nimet ja versiot: ChatGPT-5.1

Käyttötarkoitus: Tekoälysovellusta on käytetty SPSS ohjelmistosovelluksen käytön opettelussa ja yksittäisten tekstien käännösapuna tekstin lukuvaiheessa.

Osiot, joissa tekoälyä on käytetty: Tekoälysovellusta on käytetty satunnaisesti tekstin kääntämiseen. Tutkielman tekstiä ei ole otettu suoraan tekoälysovelluksesta. Tulokset-osiossa tekoälysovellusta on hyödynnetty neuvomaan, miten jokin asia teoriassa saadaan analysoitua SPSS-ohjelmistosovelluksessa.

Olen tietoinen siitä, että olen täysin vastuussa koko opinnäytteeni sisällöstä, mukaan lukien osat, joissa on hyödynnetty tekoälyä, ja hyväksyn vastuun mahdollisista eettisten ohjeiden rikkomuksista.

Sisällys

1. JOHDANTO 1
2. TUTKIMUKSEN TEOREETTINEN TAUSTA 2
2.1 Folllikulaarinen lymfooma 2
2.2 Oireet ja diagnosointi 2
2.3 Ennuste ja siihen vaikuttavat tekijät 4
2.4 Hoito 5
2.5 Uusiutuneen taudin hoito 7
3. TUTKIMUKSEN TAVOITTEET 9
4. AINEISTO JA MENETELMÄT 10
5. TULOKSET 11
5.1 Potilasaineisto 11
5.2 Hoidot 12
5.3 Relapsit 15
5.4 Transformaatio 16
5.5 Potilaiden selviytyminen 17
5.6 Kuolleisuus 29
6. POHDINTA 30
LÄHDELUETTELO 34

1. JOHDANTO

Follikulaarisen lymfooman ilmaantuvuus on lisääntynyt viime vuosikymmeninä ja Suomessa siihen sairastuu nykyään noin 300 ihmistä vuosittain (Syöpärekisteri). Ilmaantuvuuden lisääntymisen syytä ei tiedetä. Samalla follikulaarisen lymfooman hoito on muuttunut merkittävästi viimeisten vuosikymmenten aikana. Merkittävin muutos oli, kun monoklonaaliset vasta-aineet tulivat osaksi hoitoa 2000-luvun alussa. Sittemmin myös relapoituneeseen ja hoitoihin reagoimattomaan tautiin on kehitetty uudenlaisia hoitoja, kuten bispesifiset vasta-aineet ja CAR-T-soluhoidot.

Follikulaarinen lymfooma on tärkeä tutkimuksen aihe, koska sen esiintyvyys kasvaa, mutta toisaalta potilaiden elinaika on myös pidentynyt kehittyneiden hoitojen myötä. Potilaiden eläessä pidempään ja saadessa enemmän hoitolinjoja, on erityisen tärkeää huomioida elämänlaatu tautia hoidettaessa. Tutkimuksen avulla voidaan saada työkaluja taudin alkuvaiheeseen, kun punnitaan potilaan kannalta parasta hoitovalintaa. Suurella osalla potilaista tauti etenee rauhallisesti, mutta osalla tauti uusii pian hoidon jälkeen tai transformoituu eli muuntuu aggressiivisemmaksi. Jos tällaiset suuren riskin potilaat osataan tulevaisuudessa tunnistaa entistä paremmin jo varhaisvaiheessa, esimerkiksi ennusteellisten työkalujen avulla, voitaisiin heille suunnitella aikaisin kohdennetumpi hoitopolku sopivalla hoidolla ja seurannoilla, ja toisaalta hoitaa hyväennusteiset potilaat kevyemmillä hoidoilla.

Tämän syventävän opinnäytetyön tarkoitus on esitellä kirjallisuuskatsauksen muodossa follikulaarinen lymfooma tautina ja käydä läpi taudin hoitoja ja hoitotuloksia Tampereen yliopistollisessa keskussairaalassa. Tutkimusosuudessa esitellään aineiston potilaiden perustiedot, potilaiden saamat hoidot eri hoitolinjoissa, sekä analysoidaan potilaiden ennustetta hyödyntäen mm. seuraavia muuttujia: kokonaiselossaoloaika (eli overall survival, OS), tautispesifi elossaoloaika (eli disease-specific survival, DSS) ja etenemisvapaa-aika (eli progression-free survival, PFS).

2. TUTKIMUKSEN TEOREETTINEN TAUSTA

2.1 Folllikulaarinen lymfooma

Lymfoomat eli imusolmukesyövät ovat heterogeeninen tautiryhmä. Vuosittain noin 2000 suomalaista sairastuu lymfoomaan. Suurin osa sairastuneista on yli 60-vuotaita (Kalashnikov ym. 2022, Syöpätilastot), mutta toisaalta lymfoomat ovat yleisin alle 30-vuotiaiden syöpäryhmä (Jyrkkiö 2023). Lymfoomat jaetaan B- ja T-solulymfoomiin taudin alkuperäsolun mukaisesti. B- ja T-solulymfoomista B-solulymfoomat ovat yleisempiä. Alkuperäsolun lisäksi lymfoomat jaetaan aggressiivisiin ja hidaskasvuisiin eli indolentteihin tauteihin. Aggressiiviset muodot etenevät nopeasti, mutta voivat nykyhoidoin olla parannettavissa kokonaan, kun taas indolentit muodot voivat edetä hyvinkin hitaasti, mutta niiden katsotaan olevan parantumattomia, jos tauti todetaan levinneenä.

Yleisin lymfooma Suomessa on diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma (DLBCL), johon sairastui yli 700 ihmistä vuonna 2022 (Syöpärekisteri). Follikulaarinen lymfooma kuuluu B-solulymfoomiin ja on yleisin indolentti lymfooma Suomessa. Syöpärekisterin mukaan follikulaariseen lymfoomaan sairastui 2000-luvun vaihteessa vuosittain noin sata ihmistä, viime vuosina uusia syöpätapauksia on ollut noin 300 vuosittain (Syöpärekisteri). Samalla se on toiseksi yleisin lymfooma Länsi-Euroopassa ja Yhdysvalloissa (Jacobsen 2022). Diagnoosin saaneiden keskimääräinen ikä on noin 65–70 vuotta (Syöpätilastot).

Follikulaarinen lymfooma on yleensä CD10-, CD20-, CD23- ja BCL-6-positiivinen. Tapauksista 85–90 %:ssa voidaan immunohistokemiallisesti todeta t(14;18) translokaatio, mikä johtaa BCL2:n yliekspressioon. (Kridel ym. 2012, Zohren ym. 2015.) BCL2 on proteiini, jonka geeni sijaitsee normaalisti kromosomissa 18. Proteiini estää solun joutumista apoptoosiin. (NIH, National cancer institute dictionary of cancer terms. n.d.)

2.2 Oireet ja diagnosointi

Follikulaarinen lymfooma etenee yleensä hitaasti, eikä ole aggressiivinen. Tämän takia tauti voi olla oireeton pitkäänkin. Osalla potilaista on diagnosointihetkellä yleisoireita eli B-oireita, joiden takia he hakeutuvat tutkimuksiin. B-oireisiin lukeutuvat yli 10 % painonlasku puolen vuoden aikana, runsas yöhikoilu ja lämpöily ilman infektiofokusta (Aromaa-Häyhä ym. 2024). Potilaat voivat itse huomata suurentuneen imusolmukkeen tai imusolmukemassa voi

aiheuttaa esimerkiksi paineoireita, joka saa potilaan hakeutumaan tutkimuksiin. Joskus tauti löytyy myös sattumalöydöksenä esimerkiksi muun kuvantamisen yhteydessä.

Diagnoosi perustuu histologiseen näytteeseen kokonaisesta imusolmukkeesta tai muusta kudoksesta, missä tautia on. Histologisessa näytteessä nähdään sentrosyyttejä ja sentroblasteja. (Jacobsen 2022.) Follikulaarinen lymfooma jaotellaan WHO 5-luokituksen mukaan klassiseen follikulaariseen lymfoomaan (aiemmin gradus 1-3a), follikulaariseen suurisoluiseen lymfoomaan (aiemmin gradus 3b) ja epätyypilliseen follikulaariseen lymfoomaan (follicular lymphoma with uncommon features) (Alaggio ym. 2022). Follikulaarinen suurisoluinen lymfooma käyttäytyy kuten diffuusi suurisoluinen lymfooma, joten se myös hoidetaan samalla tavalla (Aromaa-Häyhä ym. 2024).

Taudin levinneisyys on tärkeä selvittää, koska se määrittelee osaltaan suositellun hoitomuodon (taulukko 1). Follikulaarisen lymfooman levinneisyydessä käytettävä Ann Arborin luokitus otettiin käyttöön vuonna 1971 ja sitä käytettiin alun perin Hodgkinin lymfoomaan (NIH, National cancer institute. n.d.). Levinneisyyden määrittämiseksi potilaalle tehdään vartalon CT tai PET-CT, missä kuvataan kaula, rintakehä, vatsa-alue ja lantio (Dreyling ym. 2021). Levinneisyysasteen I-II kohdalla tehdään aina PET-CT levinneisyyden varmistamiseksi, ennen paikallista sädehoitoa. Lisäksi luokan I-II levinneisyydessä otetaan luuydinnäyte luuydininfiltraation poissulkemiseksi. Levinneisyysasteissa III-IV ei luuydinbiopsia vaikuta hoidon valintaan, vaan niihin käytettävät hoitomuodot tehoavat myös luuytimeen levinneeseen tautiin. (Aromaa-Häyhä ym. 2024.)

Taulukko 1. Ann Arbor levinneisyysluokitus (NIH, National cancer institute. n.d. Carbone ym. 1971)

Levinneisyysaste	
I	Tautia yhdellä imusolmukealueella tai yhdellä imusolmukkeiden ulkopuolisella alueella
II	Tautia kahdella tai useammalla imusolmukealueella samalla puolella palleaa
III	Tautia imusolmukealueilla molemmin puolin palleaa
IV	Tauti levinnyt imusolmukkeiden ulkopuolelle ekstralymfaattisiin elimiin tai kudoksiin

2.3 Ennuste ja siihen vaikuttavat tekijät

Follikulaarisen lymfooman ennuste on parantunut ajan myötä, erityisesti immunokemoterapian ansiosta. Syöpärekisterin mukaan Suomessa potilaiden viiden vuoden eloonjäämisennuste vuosina 2018–2022 oli naisilla 85 % ja miehillä 87 % (Syöpätilastot). Miessukupuoli on kuitenkin kirjallisuudessa tunnistettu riskitekijäksi. Selittäväksi tekijäksi on esitetty ainakin estrogeenin vaikutusta suojaavana tekijänä lymfoomariskille sekä taudin etenemisnopeudelle. (Rajamäki ym. 2022b.)

Magnano, ym. totesivat, että täydellisen hoitovasteen saaminen 30 kuukauden ajaksi (CR30) on merkittävä tekijä ennusteen kannalta. CR30-potilaiden suhteellinen eloonjääminen oli 100 %. Vastaava luku muille kuin CR30-potilaille oli 73 %. (Magnano ym. 2019.)

Jos tauti on levinnyt, on levinneisyyden sijainnilla merkitystä ennusteeseen; ihon primäärissä follikulaarisessa lymfoomassa viiden vuoden päästä elossa on yli 90 % potilaista ja tauti on näin ollen hyväennusteinen (Lima 2015), kun taas luuytimeen levinneen taudin ennuste on huonompi (Kato ym. 2016).

Ennusteellisilla tekijöillä pyritään arvioimaan follikulaarisen lymfooman uusiutumis- ja kuolemanriskiä. Ennusteelliset tekijät ovat tärkeitä taudin heterogeenisyyden vuoksi ja auttavat arvioimaan potilaan hoitojen optimaalista aloitusajankohtaa ja hoitomuotoa.

Arvioitaessa potilaan ennustetta käytetään yleisimmin FLIPI-pisteytystä (Follicular Lymphoma International Prognostic index) (Jacobsen 2022, Aromaa-Häyhä ym. 2024). FLIPI-pisteen (taulukko 2) saa korkeasta iästä (yli 60 vuotta), levinneisyydestä (Ann Arbor-levinneisyysaste III tai IV), alentuneesta hemoglobiiniarvosta (alle 120 g/l), ikätason viitearvot ylittävästä seerumin laktaattidehydrogenaasi-pitoisuudesta ja useasta taudin imusolmukeaffisiosta (tautia yli neljällä eri imusolmukealueella). FLIPI-pisteet 0–1 kuvaavat matalaa riskiä, 2 keskitason riskiä ja 3 tai enemmän pistettä korkeaa riskiä. (Aromaa-Häyhä ym. 2024.)

FLIPI:n rinnalle on kehitetty muitakin ennusteluokituksia, kuten FLIPI2, FLIPI m7, GELF ja PRIMA-PI, mutta vain FLIPI on näistä kliinisessä käytössä (Jacobsen 2022, Aromaa-Häyhä ym. 2023). FLIPI on helppo toteuttaa sen sisältäessä kliinisiä muuttujia ja tavanomaisia verikokeita. Uusimmissa malleissa, esimerkiksi m7-FLIPIssä tutkitaan seitsemää eri geenimutaatiota ja se onkin vaativampi ennustemalli toteuttaa (Jacobsen 2022). Vaikka

follikulaariseen lymfoomaan on kehitetty eri ennustemalleja ja niillä on omat vahvuutensa ja heikkoutensa, niistä mikään ei ole tullut vielä yleiseen kliiniseen käyttöön FLIPI:n rinnalle.

FLIPI-pisteiden lisäksi potilaan elinaikaennusteen arviointiin käytetään elossaoloaikaa ennen taudin etenemistä eli aikaa ensilinjan hoidosta seuraavaan relapsiin tai kuolemaan (PFS-aika). Kun aikaväli on alle kaksi vuotta, potilaan ennuste on huonompi (POD24-tauti) (Jurinovic ym. 2016).

Taulukko 2. FLIPI-pisteytys (Solal-Celigny ym. 2004)

Ennustetekijät		
Ikä	> 60 vuotta	1 piste
Imusolmukealueet	> 4	1 piste
Hemoglobiini	<120 g/l	1 piste
Laktaattidehydrogenaasipitoisuus	koholla	1 piste
Levinneisyys	levinneisyysaste III ja IV	1 piste

FLIPI-pisteet	Riskitaso
0–1	matala
2	keskitaso
≥3	korkea

2.4 Hoito

Follikulaarisen lymfooman hoito riippuu taudin oireisuudesta, levinneisyydestä ja siitä, onko kyse ensilinjan hoidosta vai uusiutuneen taudin hoidosta. Lisäksi hoidon valintaan vaikuttavat potilaan muut sairaudet ja yleiskunto, potilaan ikä ja ennuste sekä aiemmin annetut hoidot. Yleiskunnon arvioon voidaan diagnoosivaiheessa määrittää ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), jossa luokitellaan potilaan toimintakyky asteikolla 0–5 (Täysin normaali toimintakyky–kuollut) (ECOG-Acrin cancer research group, n.d.).

Paikallista, levinneisyysasteen I-II tautia voidaan hoitaa ensisijaisesti affisioituneen alueen sädehoidolla parantavalla tavoitteella 24 Gy:n annoksella (Lowry ym. 2011, Aromaa-Häyhä ym. 2024). Tietyissä tapauksissa voidaan jäädä aktiiviseurantaan tai aloittaa hoidoksi pelkästään rituksimabi. Mikäli levinneisyysasteen I-II tautitaakkaa ei voida hoitaa

sädehoidolla sijainnin tai suuren tautitaakan takia, hoidetaan tauti levinneisyysasteen III-IV mukaisesti. (Aromaa-Häyhä ym. 2024.)

Mikäli potilaalla on levinneisyysasteen III-IV tauti, mutta potilas on oireeton, eikä aktiivihoidon indikaatiota ole, voidaan jäädä aktiiviseurantaan (Aromaa-Häyhä ym. 2024). On myös tutkittu, että laajemman levinneisyysasteen oireettomia, matalan kasvainmassan potilaita voisi hoitaa pelkällä rituksimabilla. Tämä voi siirtää kemoterapian tarvetta myöhemmäksi ja osalla vältetään intensiivisemmän hoidon tarve kokonaan. (Northend ym. 2025.)

Oireista levinneisyysasteen III-IV tautia hoidetaan ensisijaisesti CD20-vasta-ainehoidolla joko yksittäisaineena tai yhdistettynä sytostaattihoitoon. Follikulaarisen lymfooman hoidossa suositellaan immunoterapiahoitoa potilaille, joilla tauti on lieväoireinen. Suomessa ensisijainen immunoterapia on rituksimabi. Immunoterapian indikaatiot ovat lieväoireinen tauti ilman pleura- tai perikardiumaffisiota, merkittävää hematopoieesin häiriötä tai elinkompressiota. (Aromaa-Häyhä ym. 2024.)

Immunokemoterapiana suositellaan ensilinjan hoidossa rituksimabin yhdistämistä bendamustiiniin (R-bendamustiini) tai yhdistelmäsytostaattihoidoista syklofosfamidiin, vinkristiiniin, prednisoloniin (R-CVP) ja useimmiten doksorubisiiniin (R-CHOP). Immunokemoterapian indikaatiot ovat voimakkaat B-oireet, useimmiten lisäksi yli 7 senttimetrin massa tai adenopatia kolmella eri imusolmukealueella, joista jokainen on ≥ 3 senttimetriä, kompressio-oireet, pleura- tai peritoneaalieffuusio, suurentunut oireinen perna, luuydinaffisio, joka aiheuttaa hematopoieesin häiriön tai nopeasti etenevä tauti. (Aromaa-Häyhä ym. 2024.) Yhdistelmähoidoilla on erilaiset haittaprofiilit, esimerkiksi antrasykliineihin liittyy sydäntoksisuus, bendamustiiniin immunosuppressio, ja hoito valitaankin yksilöllisesti (Jantunen ym. 1996, Mott 1997, Gafter-Gvili & Polliack 2015). Ensilinjan hoidossa rituksimabin ja kemoterapian yhdistelmän vaihtoehtona on myös rituksimabin ja lenalidomidin yhdistelmä, R2 (Aromaa-Häyhä ym. 2024). Lenalidomidi muuttaa immuunivastetta vaikuttamalla luonnollisiin tappajasoluihin ja monosyytteihin (Zucca ym. 2019).

Mikäli tauti etenee nopeasti, on syytä poissulkea muuntuminen aggressiiviseksi lymfoomaksi eli transformaatio uudella koepalalla ennen hoitolinjausta. Seurannassa voi tapahtua spontaania regressiota jopa 10–20 %:lla seurantaan jääneistä. (Aromaa-Häyhä ym. 2024). Spontaanin regression syytä ei tiedetä, mutta osalla potilaista sen tiedetään kestävän kaksi vuotta tai jopa pidempään (Kumar ym. 2004, Morigi ym. 2019).

Rituksimabia voidaan käyttää aktiivihoidon jälkeen ylläpitohoitona kahden kuukauden välein, kahden vuoden ajan (tai taudin etenemiseen asti, jos se aikaväli lyhyempi), jos hoidolle on saatu vaste (Fowler 2011, Aromaa-Häyhä ym. 2024). Salles ym. faasin 3 PRIMA-tutkimuksessa ylläpitohoidon todettiin parantavan selvästi PFS-aikaa immunokemoterapiahoidon jälkeen: kolmen vuoden kohdalla progressiovapaiden potilaiden osuus oli 74,9 % ylläpitoryhmässä ja 57,6 % tarkkailuryhmässä (Salles ym. 2011).

2.5 Uusiutuneen taudin hoito

Relapoituneen taudin hoidon valintaan vaikuttaa moni asia. Esimerkiksi aikaväli relapsia edeltäneestä mahdollisesta ylläpito-rituksimabihoidosta relapsiin on yksi huomioonotettava tekijä: jos follikulaarinen lymfooma uusiutuu kuuden kuukauden sisällä rituksimabia sisältävästä hoidosta, pidetään sitä rituksimabiresistenttinä tautina ja saman vasta-ainehoidon toistamisen ei katsota hyödyttävän potilasta. Mikäli immunokemoterapia on tarpeen, voidaan harkita toista CD20-vasta-ainetta, obinututsumabia, yhdistettynä eri sytostaattiin kuin ensilinjassa. Obinututsumabia voidaan antaa myös ylläpitohoitona. Myös aiemmin kuvattu immunomodulaattori lenalidomidi on vaihtoehto relapoituneen taudin hoidossa. (Aromaa-Häyhä ym. 2024.)

Mikäli 1. linjan hoidolla on saavutettu pitkä vaste, relapoituneen taudin hoidossa voidaan käyttää rituksimabia yksinään, jos aihetta intensiivisemmälle hoidolle ei ole. Intensiivihoitoa harkitaan potilaille, joilla tauti transformoituu aggressiiviseksi lymfoomaksi edeltävän immunokemoterapiahoidon jälkeen tai joille tulee relapsi alle kahden vuoden sisällä ensimmäisen hoitolinjan alusta, sekä myöhemmässä hoitolinjassa, jos tautivapaa-aika on lyhyt. (Aromaa-Häyhä ym. 2024.)

Suomen lymfoomaryhmän follikulaarisen lymfooman hoitosuosituksessa suositellaan bispesifistä vasta-ainetta mosunetutsumabia relapoituneen taudin hoidossa potilaille, jotka ovat edeltävästi saaneet ainakin kahta systeemihoitoa (Aromaa-Häyhä ym. 2024). Palveluvalikoima (PALKO) antoi mosunetutsumabin käytöstä kuitenkin kielteisen päätöksen eikä lääke kuulu siis Suomen palveluvalikoimaan (Palveluvalikoima 2024).

Vuonna 2021 Food and Drug Administarionin (FDA) hyväksyi ensimmäisen CAR-T-soluterapian (Chimeric Antigen Receptor T-cell therapy) relapoituneen tai hoitoon reagoimattoman (R/R) follikulaarisen lymfooman hoitoon. Hyväksyntä perustui ZUMA-5-tutkimukseen, jossa arvioitiin aksikabtageenisiloleuseelia, eli anti-CD19 CAR-T-soluterapiaa, aikuispotilailla, joilla oli

vähintään kahden hoitolinjan jälkeen relapoitunut tai hoitoon reagoimaton FL. (FDA, U.S. Food & drug administration, 2021.) CAR-T-terapiassa verestä kerätään potilaan omia T-soluja, joihin siirretään CAR-geeni, jolloin solut tuottavat kimeeristä antigeenireseptoria. CAR-molekyylit tehostavat T-solujen tarttumista esimerkiksi CD19-proteiiniin, joita syöpäsolut (ja jotkut normaalit solut) ilmentävät. Ne myös tehostavat T-solujen tuhoamisprosessia syöpäsoluja vastaan. (NIH, National cancer institute, 2025.) Suomessa CAR-T-soluterapiaa suositellaan potilaille, joilla on (R/R) -tauti kolmen tai useamman systeemihoitoa sisältäneen hoitolinjan jälkeen (Aromaa-Häyhä ym. 2024).

3. TUTKIMUKSEN TAVOITTEET

Tämän tutkimuksen tavoitteena on arvioida follikulaarisen lymfooman hoidon muutoksia TAYS:issa vuosina 1997–2020 hoidetuilla potilailla ensilinjassa sekä relapoituneessa taudissa. Lisäksi tavoitteena on tarkastella taudin etenemisvapaata aikaa ja kokonaiselossaoloaikaa ensilinjassa ja uusiutuneessa taudissa. Eroja tarkastellaan myös imusolmukkeisiin rajoittuneen (nodaalinen) ja imusolmukkeiden ulkopuolelle levinneen (ekstranodaalinen) taudin välillä. Potilaat jaettiin diagnoosin perusteella neljään vuosiryhmään ajallisen muutoksen selvittämiseksi: diagnoosi vuonna 1997–2005, 2006–2010, 2011–2015 ja 2016–2020 (taulukko 3).

Taulukko 3. Vuosiryhmät

1997–2005 n (%)	88 (17,9)
2006–2010 n (%)	105 (21,4)
2011–2015 n (%)	147 (30)
2016–2020 n (%)	150 (30,5)
NA n (%)	1(0,2)

4. AINEISTO JA MENETELMÄT

Aineisto on kerätty Tampereen yliopistollisessa sairaalassa vuonna 2024 ja sen analysointiin on käytetty SPSS-ohjelmistoa. Tutkimus on osa laajempaa kokonaisuutta, jossa kerättiin follikulaarista lymfoomaa sairastavista potilaista kansallista aineistoa Findatan luvalla neljän eri yliopistosairaalan osalta (Kuopio, Oulu, Turku ja Tampere).

Aineiston potilaat haettiin ICD-10 diagnoosikoodin C82 perusteella. Tehdyn haun perusteella saatiin 950 potilaan listaus, joista 491 potilasta täytti sisäänottokriteerit ja valikoitui lopulliseen aineistoon. Aineistosta rajattiin pois ne potilaat, joille oli kirjattu väärä diagnoosi, potilaat, joilla tauti oli todettu ennen vuotta 1997, sekä toiseen sairaanhoitopiiriin kuuluvat potilaat, jotka kävivät Taysissa vain konsultaatiossa, eikä heiltä saatu riittäviä sairauskertomustietoja analyyseja varten. Aineistosta poistettiin myös potilaat, joilla oli primaaristi transformoitunut tauti.

Analyysit tehtiin SPSS:n Kaplan-Meierin analyysillä. Analyyseissä laskettiin OS-, PFS- ja DSS-aikoja. DSS laskettiin diagnoosipäivästä tautikuolemaan (myös hoidon akuutti kuolemaan johtava komplikaatio laskettiin tähän). OS laskettiin diagnoosipäivästä mihin tahansa kuolemaan. PFS1-aika laskettiin ensimmäisestä hoitopäivästä ensimmäiseen relapsiin, kuolemaan tai viimeiseen seurantapäivään ja seuraavat PFS-ajat laskettiin vastaavalla tavalla kyseisen linjan hoitopäivän ja sitä seuraavan relapsin mukaan.

5. TULOKSET

5.1 Potilasaineisto

Aineiston potilaiden perustietoja on esitelty taulukossa 4. Aineistossa oli 491 potilasta. Hieman yli puolet potilaista oli naisia. Diagnoosihetkellä potilaiden mediaani-ikä oli 64 vuotta, mutta vaihteluväli oli laaja. Levinneisyysasteen III-IV potilaita oli enemmistö ja kahdeksalla potilaalla tietoa ei löytynyt. Potilaiden mediaani seuranta-aika oli 7,5 vuotta, pisin seuranta-aika oli 25 vuotta.

Taulukko 4. Perustietoja potilaista

Potilaiden määrä (n)	491
Seuranta-ajan pituus (vuosina), mediaani (vaihteluväli)	7,5 (0–25,5)
Ikä diagnoosin saadessa (vuosina), mediaani (vaihteluväli)	64 (19–95)
Sukupuoli, n (%)	
naisia	266 (54,2 %)
miehiä	225 (45,8 %)
Levinneisyysaste, n (%)	
I-II	187 (38,7 %)
III-IV	296 (61,3 %)
NA	8

NA= not available

Taulukossa 5 kuvataan potilasaineiston riskitekijät ja FLIPI-pisteet. B-oireita oli kuudesosalla potilaista. Ekstranodaalitauti oli puolella potilaista. Matalaan riskiluokkaan kuului 137 potilasta, keskitason riskiluokkaan 102 potilasta ja korkeaan riskiluokkaan 157 potilasta. Riskitasoa ei voitu määrittää viidesosalle potilaista puuttuvien tietojen takia.

Taulukko 5. Aineiston potilaiden riskitekijät ja FLIPI-pisteet

Riski	n (%)
LD koholla	160 (32,6)
Hb<120	73 (14,9)
B-oreita	78 (15,9)
Ekstranodaalitauti	238 (48,5)
>4 imusolmukealuetta	149 (30,3)
Levinneisyysaste III-IV	296 (60,3)
FLIPI 0-1	137 (34,6)
FLIPI 2	102 (25,8)
FLIPI ≥3	157 (39,6)
FLIPI ei määritetty	95

5.2 Hoidot

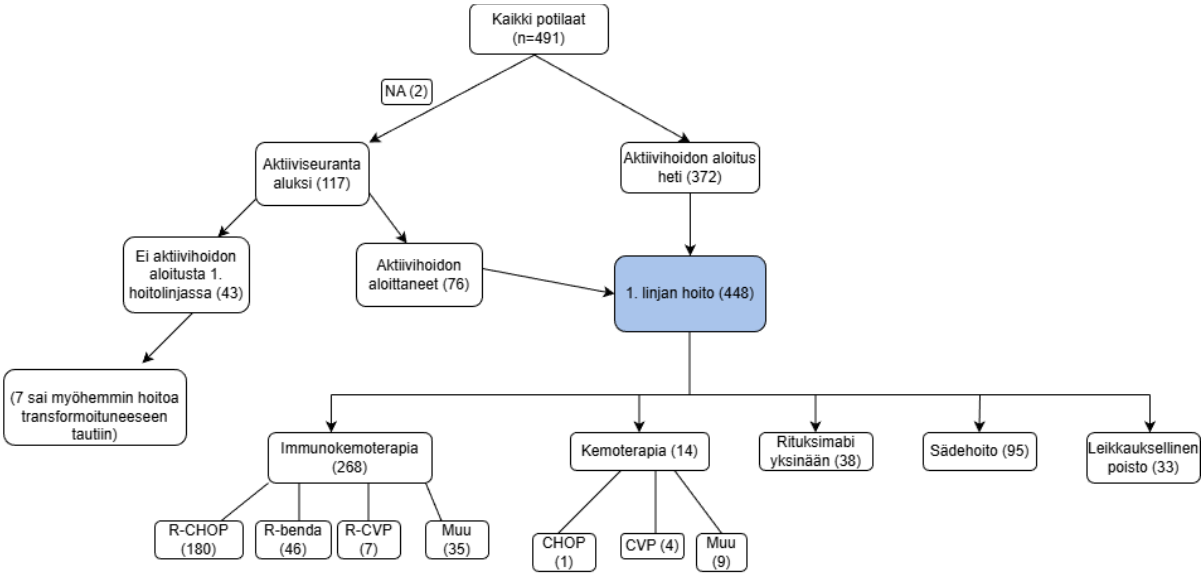
Diagnoosin jälkeen aktiivihoitoa sai yhteensä 448 potilasta. Heistä reilu puolet sai kemo- tai immunokemoterapiaa. Yleisin immunokemoterapia oli R-CHOP, jota sai 181 potilasta. Pelkkää sädehoitoa sai viidesosa. Ylläpito-rituksimabia sai kolmannes potilaista.
Noin neljäsosalla potilaista jäätiin alussa aktiiviseurantaan. Aktiiviseurantaan jääneistä kahdelle kolmasosalle potilaista päädyttiin aloittamaan aktiivihoito myöhemmin.
Tauti uusi vähintään kerran seuranta-aikana 196 potilaalla (40 %). Heistä toisen linjan aktiivihoitoa sai seuranta-aikana 185 potilasta. Seuranta-ajan lopussa viidelle prosentille ei ollut aloitettu ensimmäistäkään hoitoa. Luvut on esitelty taulukossa 6 ja kaaviossa 1.

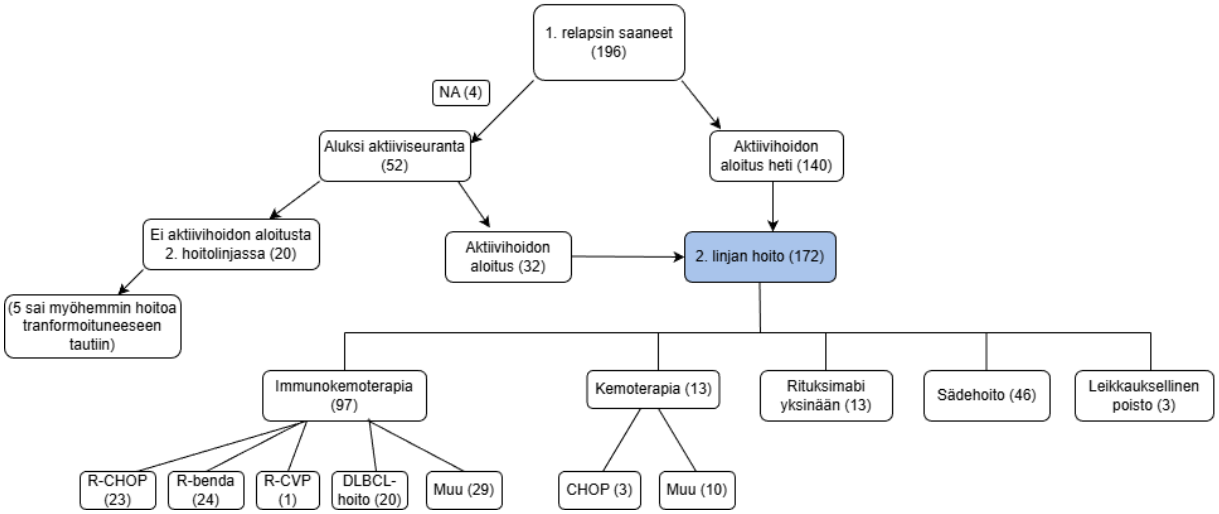
Intensiivihoidon ja autologisen kantasolusiirron sai 30 potilasta, joista yksi ensimmäisessä hoitolinjassa ja 13 toisessa hoitolinjassa. Kantasolusiirron saaneet potilaat ovat mukana analyyseissä saamansa induktiosytostaatin pohjalta.

Taulukko 6. Ensimmäisen ja toisen linjan hoitomuodot

	Ensimmäinen linja	Toinen linja
	Kaikki potilaat (n=491)	Relapoituneet potilaat (n=196)
Aktiivihoidettujen potilaiden määrä, n (%)	448 (91,2)	172 (87,8)
(Immuno)kemoterapia	281 (57,4)	97 (49,4)
(R)-CHOP	181	23
(R)-BENDA	46	24
(R)-CVP	11	1
Muu	43	36
Toisessa hoitolinjassa DLBCL-hoito	-	13
Rituksimabi yksinään	38 (7,7)	13 (6,6)
Pelkkä sädehoito	95 (19,3)	46 (23,5)
Pelkkä leikkauksellinen poisto	33 (6,7)	3 (1,5)
Ylläpito-rituksimabi	159 (32,4)	41 (20,9)

Kaavio 1. Vuokaavio ensimmäisen ja toisen linjan hoidoista





Pelkän rituksimabin käyttö hoitona ensilinjassa kasvoi ajan myötä; käyttö kasvoi ensimmäisen (n=87) ja viimeisen (n=150) vuosiryhmän välillä yli kaksinkertaiseksi (p<0,001). Immunokemoterapian laajempi käyttö rituksimabin käyttöönoton jälkeen selittää kemoterapian käytön vähenemisen. Myös ylläpito-rituksimabin käyttö yleistyi erityisesti 2010-

luvulta lähtien, ja vuosiryhmien välillä on tilastollisesti merkitsevä ero ylläpitohoidon suhteen (p<0,001). Tarkemmat tiedot on esitetty taulukossa 7.

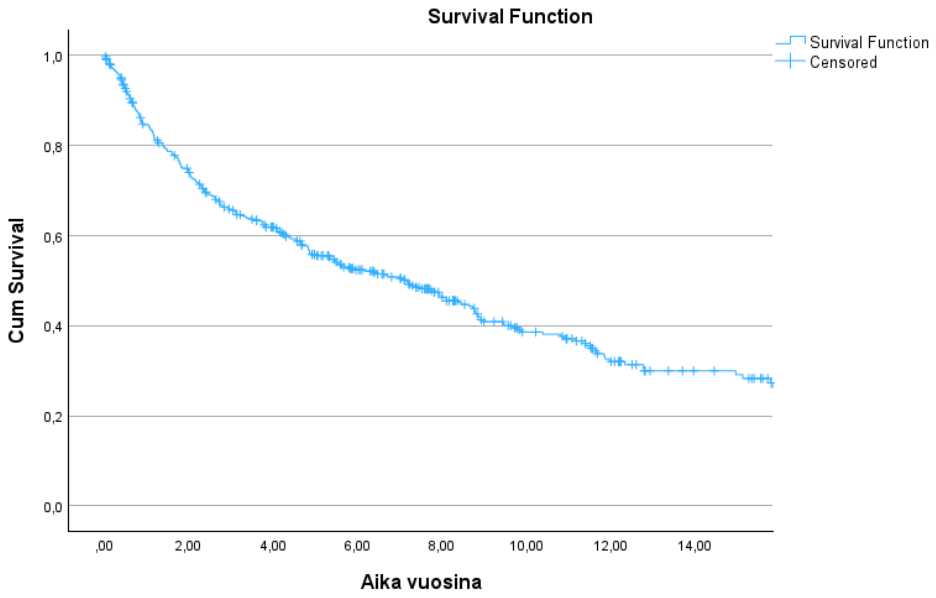
Taulukko 7. Vuosiryhmien vertailu ensimmäisen hoitolinjan suhteen (Yhdestä potilaasta ei tietoja)

	Ryhmä 1 (1997-2005) n=88	Ryhmä 2 (2006-2010) n=105	Ryhmä 3 (2011-2015) n=147	Ryhmä 4 (2016-2020) n=150
Mono-rituksimabi n (%)	4 (4,5)	7 (6,7)	11 (7,5)	16 (10,7)
Immunokemoterapia n (%)	42 (47,7)	64 (61)	87 (59,2)	77 (51,3)
Kemoterapia n (%)	13 (14,8)	0	2 (1,4)	0
Pelkkä sädehoito n (%)	17 (19,3)	18 (17,1)	27 (18,4)	32 (21,3)
Leikkauksellinen poisto n (%)	8 (9,1)	8 (7,6)	9 (6,1)	8 (5,3)
Aktiiviseuranta n (%)	4 (4,5)	8 (7,6)	11 (7,5)	17 (11,3)
Ylläpito-rituksimabi n (%)	4 (4,5)	19 (18)	72 (49)	65 (43,3)

5.3 Relapsit

Tauti relapoitui ainakin kerran 40 %:lla potilaista. Kahden vuoden sisällä ensimmäisestä hoidosta relapsin sai 84 potilasta, joista 19:lla tauti oli transformoitunut (22,6 %). PFS1-ajan mediaani oli 7,1 vuotta. Toisen relapsin sai neljäsosa potilaista. PFS2-ajan mediaani oli 1,5 vuotta (taulukko 8). Kuvaajassa 1 on kuvattu PFS1-aikaa.

Kuvaaja 1. Kaplan-Meier kuvaaja PFS1-ajasta



Taulukko 8. Relapsit ja PFS-aikojen mediaanit

	Määrä n (%) koko potilasryhmästä	% edellisestä relapsista	PFS-ajan mediaani vuosina edellisestä hoidosta
1. relapsi	196 (40)		7,1
2. relapsi	114 (23,2)	58,2	1,5
3. relapsi	57 (11,6)	50	1,1
4. relapsi	33 (6,7)	57,9	0,86

5.4 Transformaatio

Taudin histologinen transformaatio tapahtui 64:lla (13,1 %) potilaalla. Mediaani aika diagnoosista transformaatioon oli 4,3 vuotta (vaihteluväli 0,38–16,9 vuotta). Kahden vuoden sisällä ensimmäisestä hoitolinjasta transformaatio tapahtui 19 potilaalla. Transformaatiot on esitetty taulukossa 9.

Taulukko 9. Transformaatiot

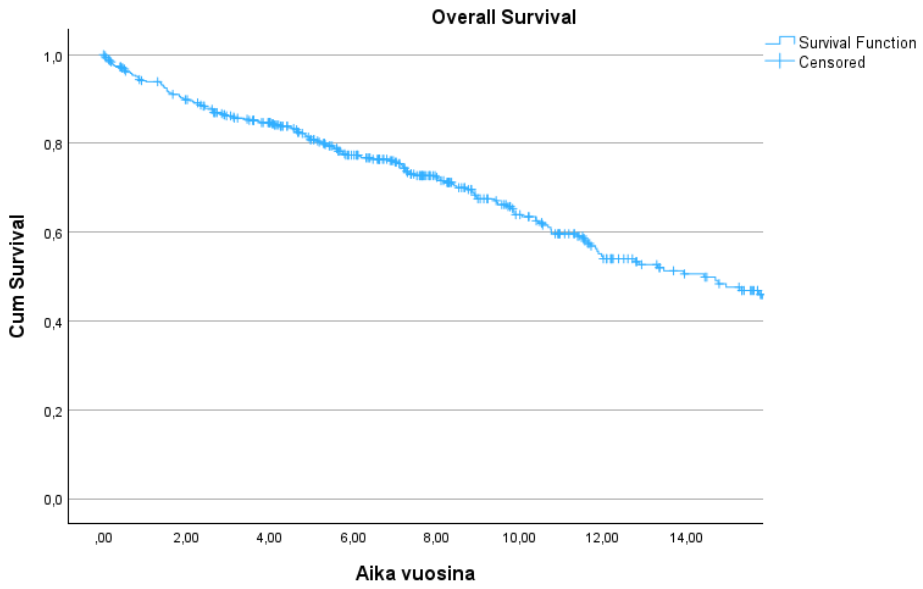
	Potilaat
Transformaatio n (%)	64 (12,9)
Transformaatio ilman aktiivihoitoa	7 (1,4)
Transformaatio 1. hoitolinjan jälkeen	38 (19,4)
Transformaatio 2. hoitolinjan jälkeen	13 (11,7)
Transformaatio 3. hoitolinjan jälkeen	6 (10,5)
Aikaväli diagnoosipäivästä transformaatiopäivään (vuosina) mediaani, (vaihteluväli)	4,2 (0–16,8)

5.5 Potilaiden elossaolo

OS ja DSS

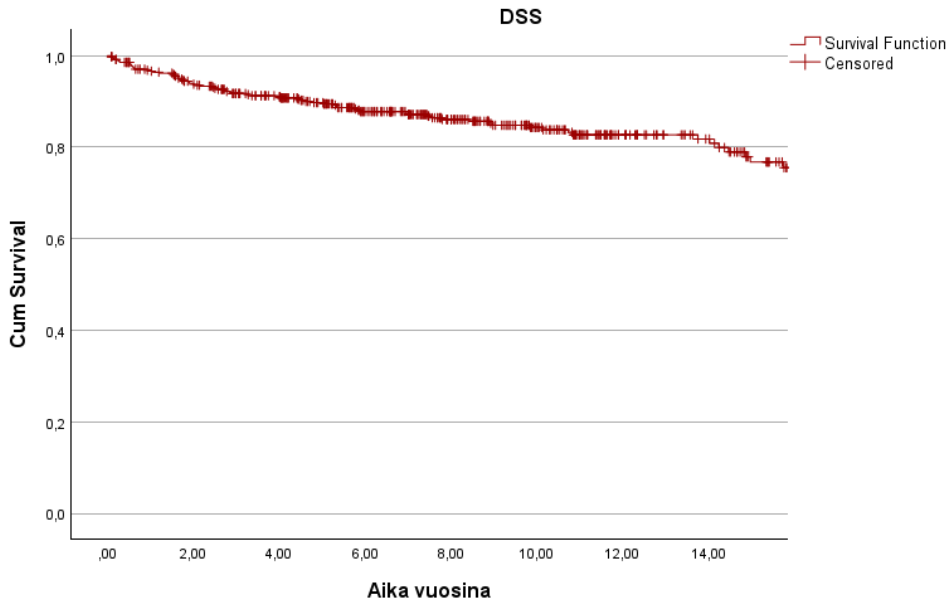
Kuvaajassa 2 on kuvattu potilaiden kokonaiselossaoloa. Potilaiden OS-ajan mediaanin ennuste oli 14,4 vuotta. Viiden vuoden kokonaiselossaolo-osuus oli 81 %. Kymmenen vuoden kokonaiselossaolo-osuus oli 64 %.

Kuvaaja 2. Kaplan-Meier kuvaaja kokonaiselossaolosta kaikilla potilailla



Kuvaajassa 3 on esitetty potilaiden tautispesifinen elossaolo. Viiden vuoden tautispesifinen elossaolo-osuus oli 89,7 % ja kymmenen vuoden 84,3 %. Viidentoista vuoden kohdalla vastaava luku oli 76,8 %. DSS-ajan mediaania ei saavutettu seuranta-aikana.

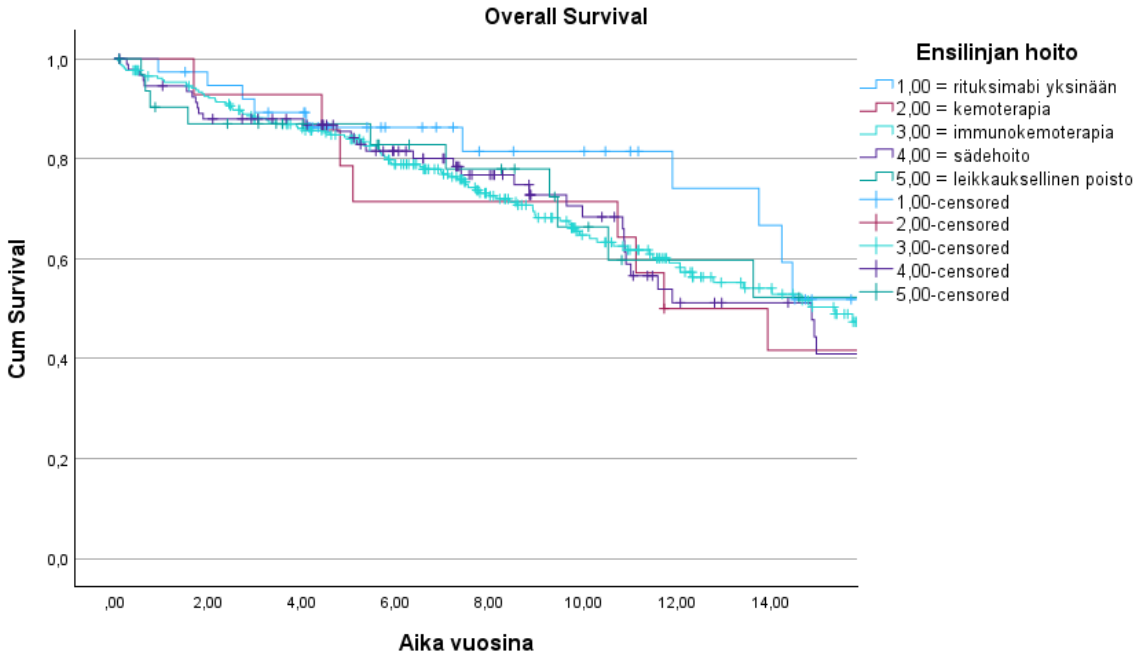
Kuvaaja 3. Kaplan-Meier kuvaaja potilaiden tautispesifisestä elossaolosta.



Ensilinjan hoidon valinnan vaikutus hoitotuloksiin

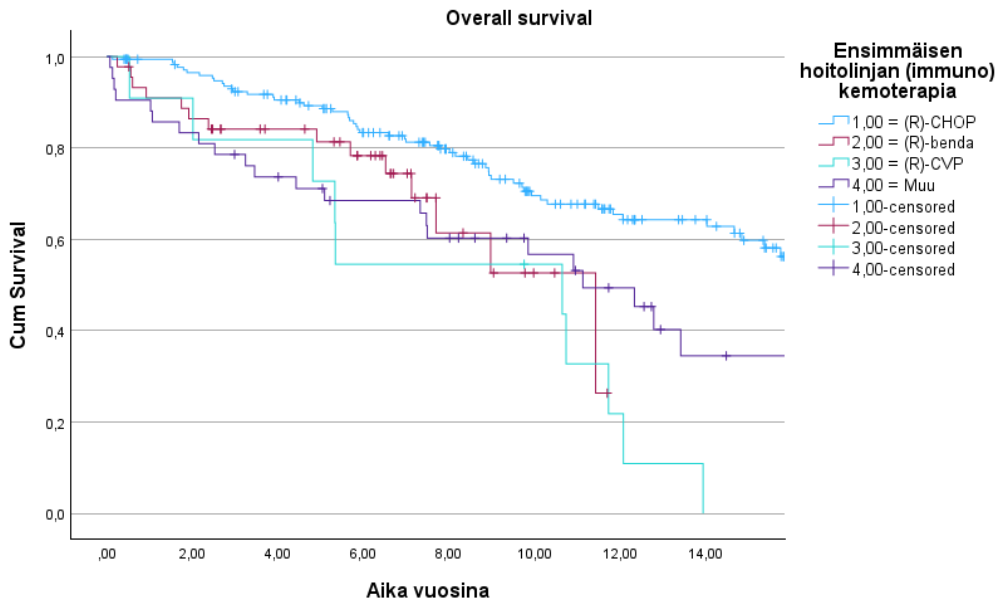
Kuvaajassa 4 on kuvattu potilaiden OS-aikaa ensimmäisen hoitolinjan perusteella. Immuno-kemoterapiaryhmässä (n=268) kokonaiselossaolon mediaani oli 15,4 vuotta. Hoitolinjojen välillä ei ollut tilastollisesti merkitseviä eroja kokonaiselossaolon suhteen (p=0,827).

Kuvaaja 4. Kaplan-Meier kuvaaja kokonaiselossaolosta ensimmäisen hoitolinjan suhteen



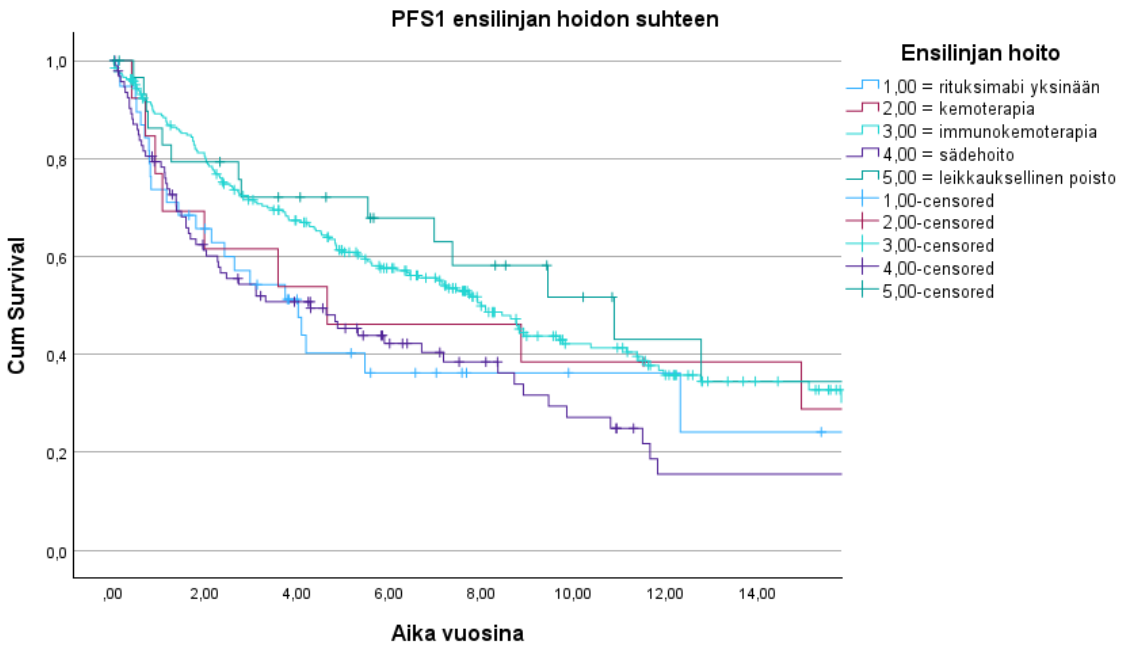
Kuvaajassa 5 on kuvattu potilaiden OS-aikaa ensilinjan (immuno)kemoterapian suhteen. Kuvaajasta nähdään, että paras elossaolo on R-CHOP-ryhmässä (n=181). R-CHOP-ryhmässä kymmenen vuoden kuluttua elossa oli 69,6 %, R-bendamustiini-ryhmässä 52,6 % (n=46), R-CVP-ryhmässä (n=7) 54,5 % ja Muu-ryhmässä (n=35) 56,7 %. Ryhmien välillä oli tilastollisesti merkitsevä ero ($p<0,001$).

Kuvaaja 5. Kaplan Meier-kuvaaja kokonaiselossaolosta ensilinjan (immuno)kemoterapian suhteen



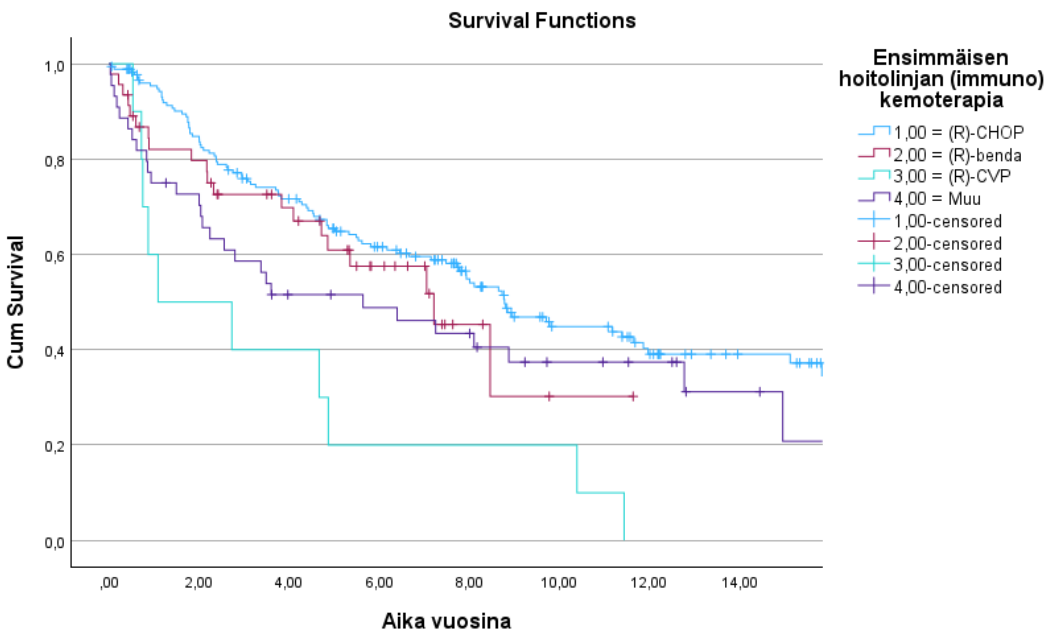
Kuvaajassa 6 on kuvattu potilaiden etenemisvapaata aikaa ensimmäisen hoitolinjan jälkeen ja ryhmiä on vertailtu eri hoitojen välillä. Immunokemoterapiaryhmässä (n=268) PFS1-ajan mediaani oli 8 vuotta. Pelkkää rituksimabia saaneiden ryhmässä (n=38) PFS1-ajan mediaani oli 4 vuotta. Paras PFS1-ajan mediaani oli leikkauksellinen poisto-ryhmässä (10,9 vuotta), jossa potilaita oli vähän (n=33) ja tauti oli paikallinen. Immunokemoterapiaryhmässä PFS1 risteää kemoterapiaryhmän (n=14) kanssa vasta noin yhdeksän vuoden kohdalla ja pelkkää rituksimabia saaneiden ryhmän kanssa 12 vuoden kohdalla. PFS1-ajassa oli ensilinjan hoidon suhteen tilastollisesti merkitsevä ero (p=0,007).

Kuvaaja 6. Kaplan Meier kuvaaja PFS1-ajasta ensilinjan hoidon suhteen



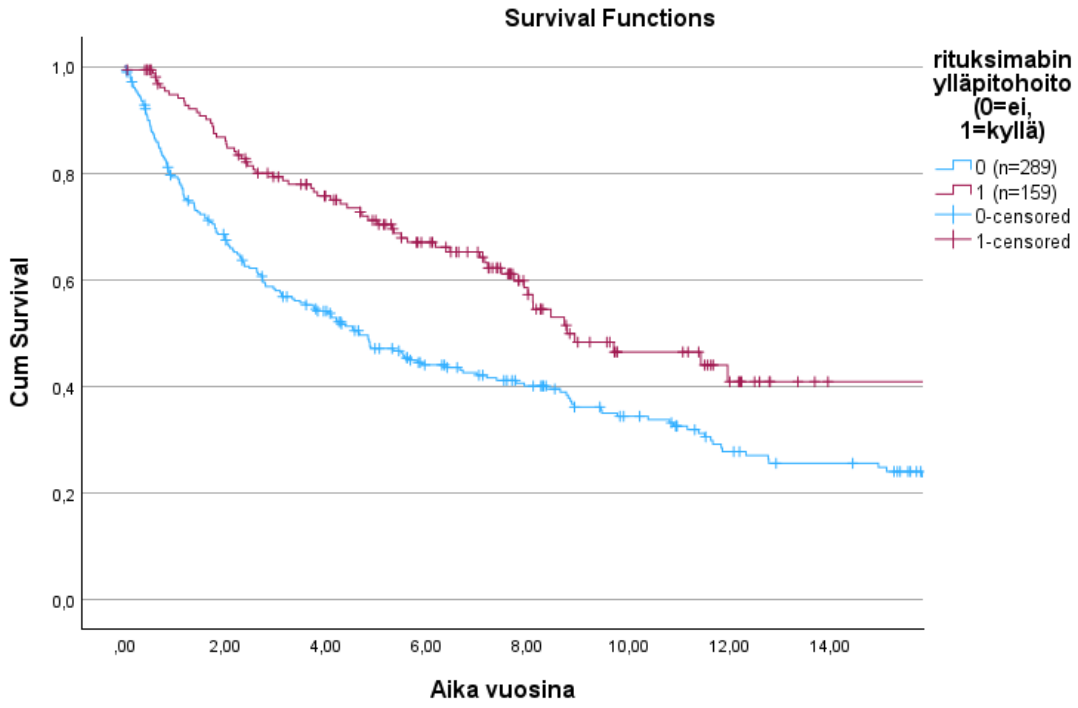
Kuvaajassa 7 on tarkasteltu PFS1-aikaa ensimmäisen linjan eri sytostaattihoitojen välillä. R-CHOP-ryhmän (n=181) PFS1-ajan mediaani oli 8,8 vuotta ja R-bendamustiini-ryhmän (n=46) 7,2 vuotta. Kaikkien ryhmien välillä oli tilastollisesti merkitsevä ero PFS-ajan suhteen (p<0,001). Kuvaajasta nähdään, että pisin PFS1-aika oli R-CHOP-ryhmällä.

Kuvaaja 7. Kaplan-Meier kuvaaja PFS1-ajasta ensilinjan immunokemoterapiavalinnan suhteen



Kuvaajassa 8 on kuvattu ylläpito-rituksimabin vaikutus potilaiden PFS1-aikaan ensilinjan hoidossa. Ylläpito-rituksimabiryhmässä (n=159) PFS1-ajan mediaani oli 8,8 vuotta ja potilailla, jotka eivät ylläpitohoitoa saaneet (n=289), mediaani oli 4,6 vuotta. Ryhmien välillä oli tilastollisesti merkitsevä ero (p<0,001).

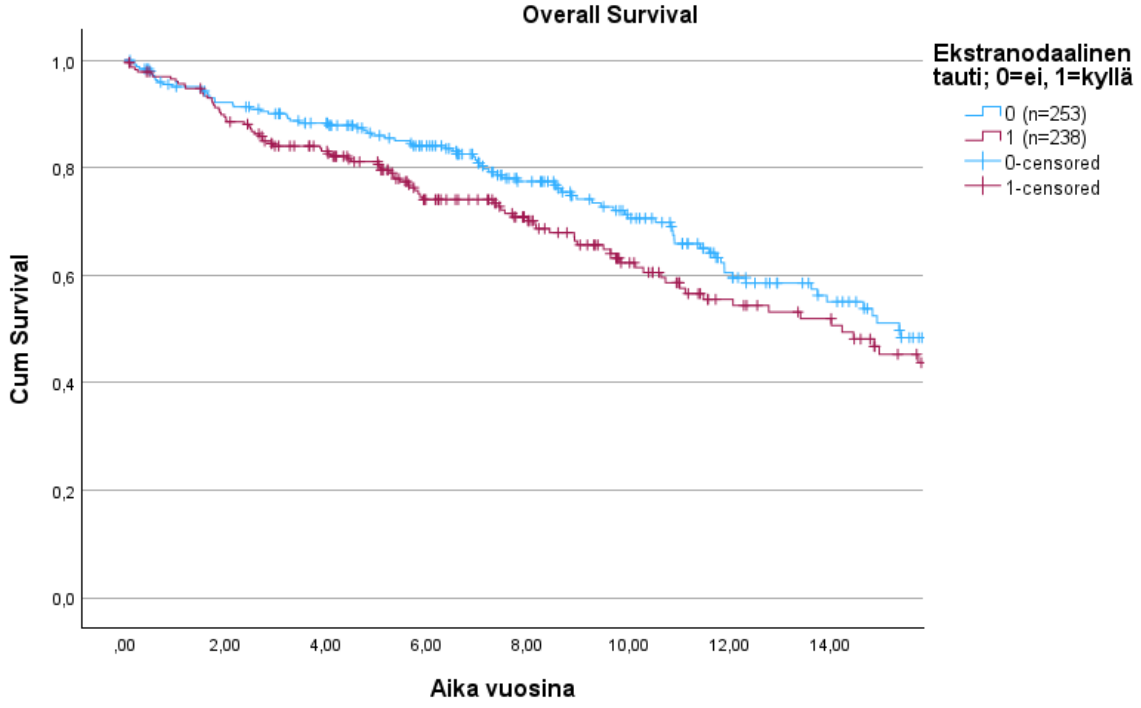
Kuvaaja 8. Kaplan-Meier kuvaaja PFS1-ajasta ylläpito-rituksimabin suhteen



Riskitekijöiden vaikutus ennusteeseen

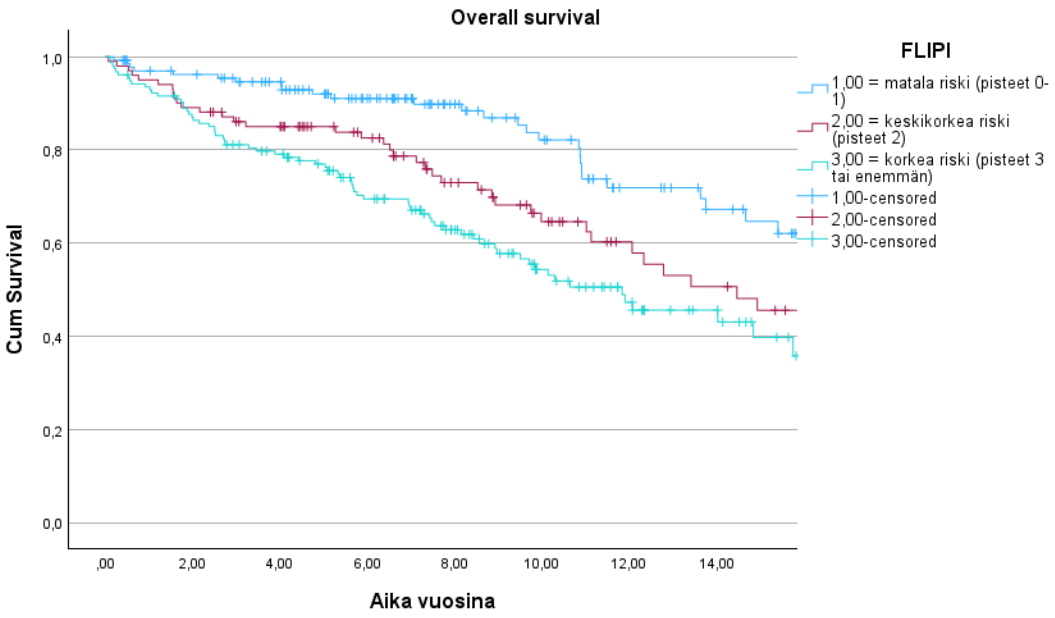
Kuvaajassa 9 on kuvattu potilaiden OS-aikaa diagnoosivaiheessa todetun ekstranodaalitaudin suhteen. Ekstranodaalitautia sairastavista potilaista (n=238) elossa viiden vuoden kuluttua diagnoosista oli 81,1 %. Nodaalitautia sairastavista potilaista (n=253), viiden vuoden kuluttua diagnoosista elossa oli 86 %. Kymmenen vuoden kohdalla vastaavat lukemat olivat 62,3 % ja 70,6 %. OS-ajan mediaani ekstranodaalitautia sairastavilla oli 14,2 vuotta. Nodaalitautia sairastavilla OS-ajan mediaani oli 15,4 vuotta. Ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa (p=0,121).

Kuvaaja 9. Kaplan-Meier kuvaaja kokonaiselossaoloajasta ekstranodaalitaudin suhteen



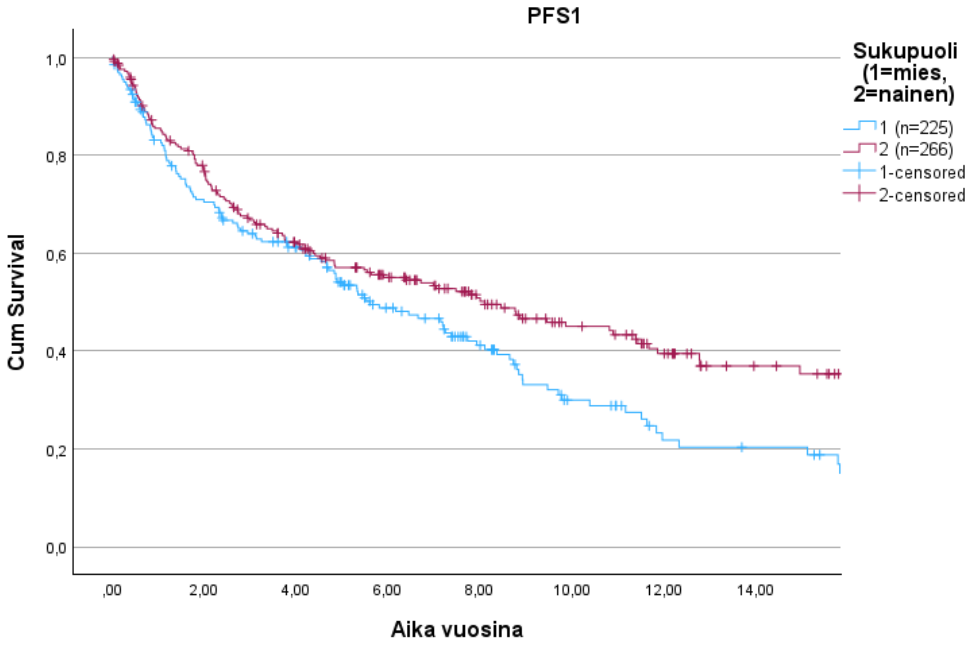
Kuvaajassa 10 tarkastellaan FLIPI-riskiluokituksen vaikutusta kokonaiselossaoloon. Matalan riskin luokassa (n=137) 92 % potilaista oli elossa viiden vuoden kuluttua diagnoosista, keskikorkean riskin luokassa (n=102) 85 % ja korkean riskin luokassa (n=157) 77 %. Viidesosalla potilaista FLIPI-riskiluokkaa ei voitu määrittää. Ryhmien välillä oli tilastollisesti merkitsevä ero ($p<0,001$). Kuvaajasta nähdään, että kokonaiselossaolo oli odotetusti paras matalassa riskiluokassa.

Kuvaaja 10. Kaplan-Meier kuvaaja kokonaiselossaoloajasta FLIPI-riskiluokituksen suhteen



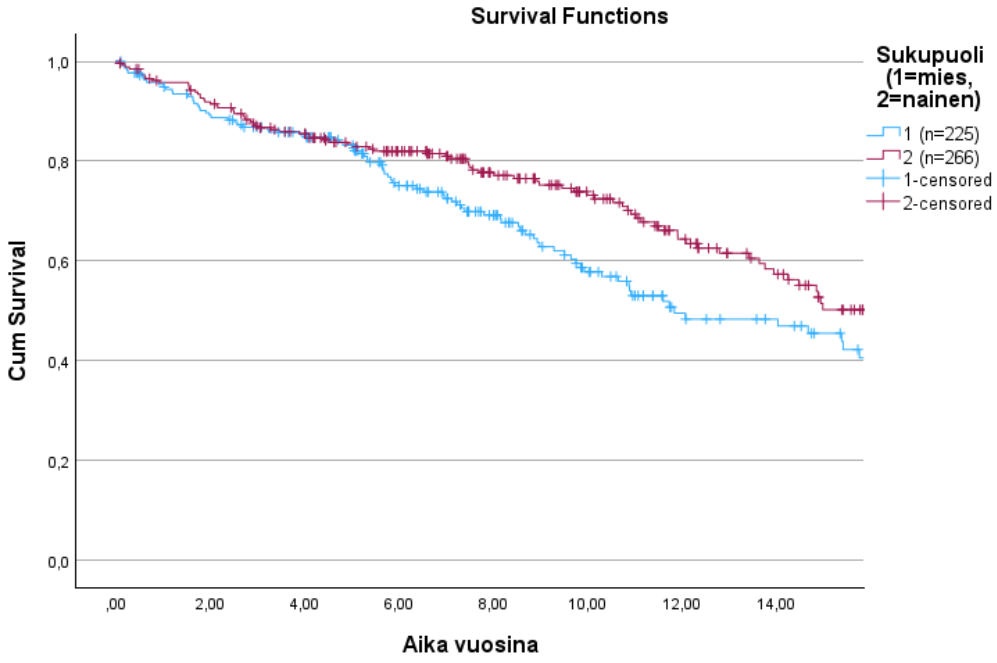
Kuvaajassa 11 tarkastellaan potilaiden PFS1-aikaa sukupuolen suhteen. Aineiston naispotilailla (n=266) PFS1-ajan mediaani oli 8,1 vuotta. Miehillä (n=225) PFS1-ajan mediaani oli 5,6 vuotta. Ryhmien välillä oli tilastollisesti merkitsevä ero (p=0,011). PFS2-ajassa ei ollut sukupuolten välillä tilastollisesti merkitsevää eroa (p=0,291).

Kuvaaja 11. Kaplan-Meier kuvaaja PFS1-ajasta sukupuolen suhteen.



Kuvaajassa 12 on kuvattu potilaiden kokonaiselossaolo sukupuolen mukaan. Naisista (n=266) 83,3 % oli elossa viiden vuoden kuluttua diagnoosista ja 73,1 % kymmenen vuoden kuluttua. Vastaavat luvut miehille (n=225) olivat 83,2 % ja 57,8 %. Ryhmien välillä oli tilastollisesti merkitsevä ero (p=0,013).

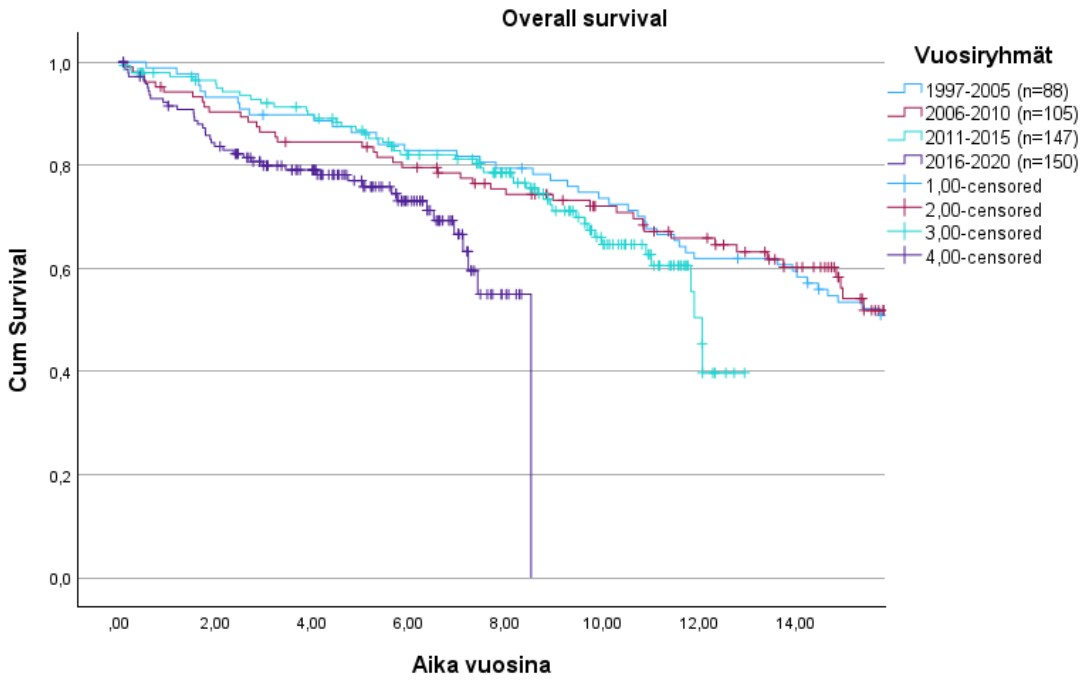
Kuvaaja 12. Kaplan-Meier kuvaaja kokonaiselossaoloajasta sukupuolen suhteen



Diagnoosiajan vaikutus ennusteeseen

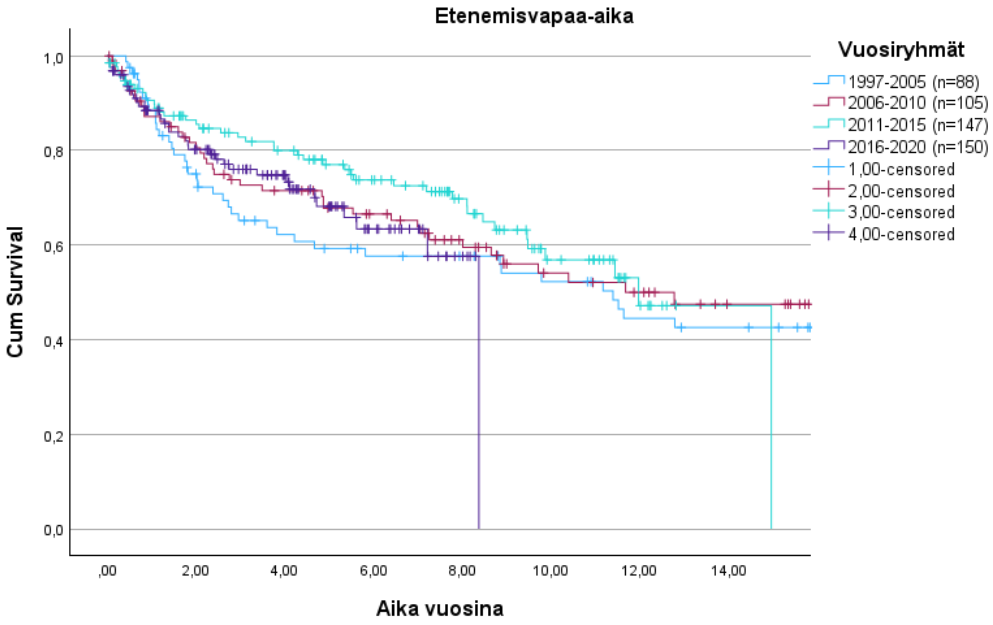
Kuvaajassa 13 on kuvattu OS-ajat vuosiryhmien mukaan. Paras kokonaisolossaolon mediaani oli vuosiryhmässä 1997–2005, 17,1 vuotta. Viiden vuoden kokonaiselossaolot vuosiryhmittäin olivat 86,3 %, 84,5 %, 86,8 % ja 77 %. Ryhmien välillä oli tilastollisesti merkitsevä ero (p=0,002).

Kuvaaja 13. Kaplan-Meier kuvaaja kokonaiselossaolosta diagnoosivuosiryhmittäin



Kuvaajassa 14 on kuvattu PFS1-ajat vuosiryhmittäin. Paras etenemisvapaan ajan mediaani oli vuosiryhmässä 2011–2015, 12 vuotta. Viiden vuoden PFS1-ajat olivat vuosiryhmissä 59,3 %, 67,8 %, 77 % ja 68,2 %. Ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa (p=0,611).

Kuvaaja 14. Kaplan-Meier kuvaaja potilaiden etenemisvapaasta (PFS1) ajasta diagnoosiajan perusteella



Taulukossa 10 on kuvattu riskitekijöitä, joilla voi olla vaikutusta ennusteeseen diagnoosiajan perusteella. Ryhmässä 4 (2016–2020) diagnoosi-iän mediaani oli selvästi muita korkeampi, eroa muihin ryhmiin oli 4,1–11,1 vuotta. Tässä ryhmässä oli myös prosentuaalisesti enemmän korkean riskiluokan potilaita ja diagnoosivaiheessa heikomman toimintakyvyn potilaita (ECOG). B-oireiden esiintymisessä oli ryhmien välillä tilastollisesti merkitsevä ero (p=0,039). Korkean riskin FLIPI-pisteissä ei ryhmien välillä ollut tilastollisesti merkitsevää eroa (p=0,949), eikä myöskään 3-4 ECOG-statuksessa ryhmien välillä ollut tilastollisesti merkitsevää eroa (p=0,584). Diagnoosi-iässä oli tilastollisesti merkitsevä ero vuosiryhmien välillä (ANOVA, p<0,001).

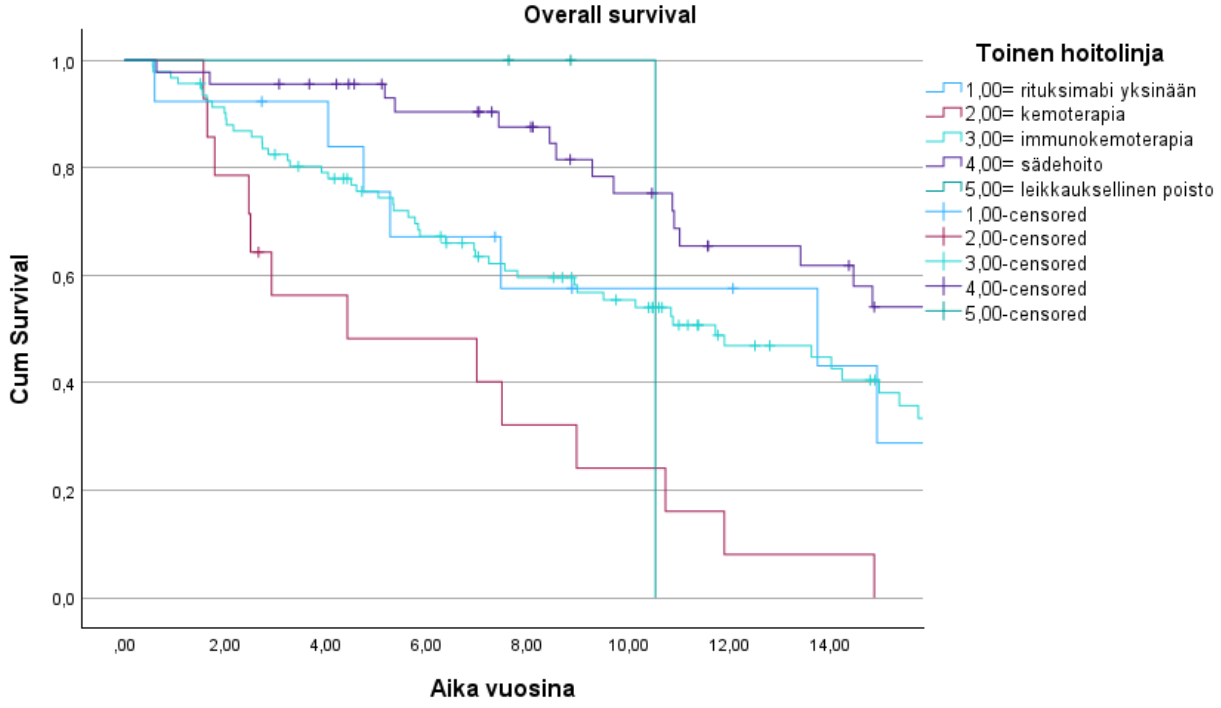
Taulukko 10. Riskitekijöiden vertailu diagnoosiajan perusteella

	Ryhmä 1 (1997–2005) n=88	Ryhmä 2 (2006–2010) n=105	Ryhmä 3 (2011–2015) n=147	Ryhmä 4 (2016–2020) n=150
Ikä diagnoosin saadessa (vuosina), mediaani	57,7	61,4	64,7	68,8
ECOG-status 3–4, n (%)	5 (5,7 %)	6 (5,7 %)	5 (3,4 %)	13 (8,7 %)
FLIPI ≥3, n (%)	23 (26 %)	33 (31 %)	49 (33 %)	52 (35 %)
B-oireita, n (%)	11 (13 %)	10 (9,5 %)	23 (16 %)	34 (23 %)

Toisen hoitolinjan valinnan vaikutus hoitotuloksiin

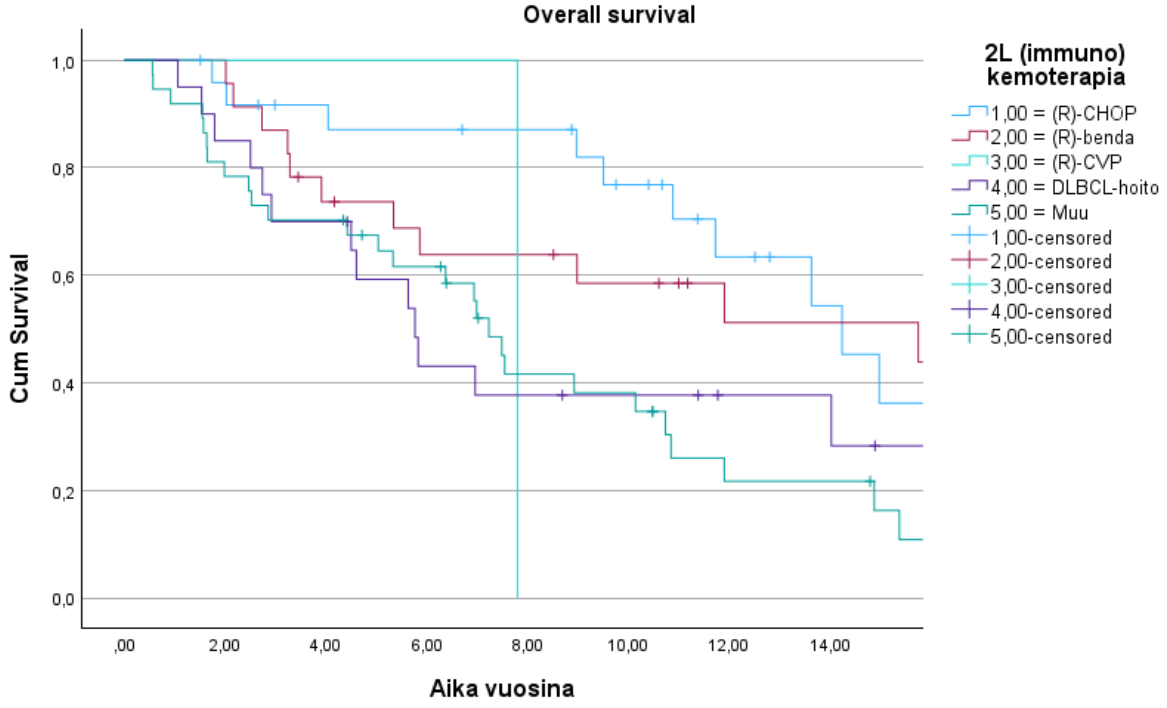
Kuvaajassa 15 on esitelty kokonaiselossaololukuja toisen hoitolinjan suhteen. Pelkkää rituksimabia saaneiden ryhmässä (n=13) viiden vuoden kuluttua elossa oli 75,5 %, kemoterapiaryhmässä (n=13) 48,2 %, immunokemoterapiaryhmässä (n=97) 75,6 %, sädehoitoryhmässä (n=46) 95,6 % ja leikkauksellinen poisto-ryhmässä (n=3) 100 %. Ryhmien välillä oli tilastollisesti merkitsevä ero (p<0,001). Immunokemoterapiaryhmässä OS-ajan mediaani 11,7 vuotta.

Kuvaaja 15. Kaplan-Meier kuvaaja kokonaiselossaolosta toisen hoitolinjan suhteen.



Kuvaajassa 16 on tarkasteltu kokonaiselossaoloa toisen hoitolinjan (immuno)kemoterapian suhteen. Pisin kokonaiselossaoloajan mediaani oli R-bendamustiini-ryhmässä (n=24), 15,7 vuotta. R-CHOP-ryhmässä (n=23) kokonaiselossaoloajan mediaani oli 14,2 vuotta. Lyhin kokonaiselossaoloajan mediaani oli DLBCL-hoitoja saaneiden ryhmässä (n=13), 5,8 vuotta. Tätä selittää taudin transformoituminen. Ryhmien välillä oli tilastollisesti merkitsevä ero (p=0,036).

Kuvaaja 16. Kaplan-Meier kuvaaja toisen hoitolinjan (immuno)kemoterapian suhteen



5.6 Kuolleisuus

Seuranta-ajan lopussa (seuranta-ajan mediaani 7,5 vuotta) reilu 60 % potilaista oli elossa ja 174 potilasta oli kuollut. Follikulaariseen lymfoomaan oli kuollut 65 potilasta (13,2 % kaikista potilaista ja 37,4 % kuolleista potilaista) ja seitsemän potilasta (1,4 % kaikista potilaista ja 4 % kuolleista potilaista) oli kuollut hoitoihin liittyviin akuutteihin komplikaatioihin. Tautiin kuolleiden potilaiden elossaolon mediaani oli 2,9 vuotta, mutta vaihteluväli oli laaja, vajaasta kuukaudesta liki 20 vuoteen. Noin viidesosa potilaista oli kuollut muihin syihin kuin follikulaariseen lymfoomaan. Yhdeksästä potilaasta tietoa kuolinsyystä ei ollut saatavilla.

6. POHDINTA

Tässä retrospektiivisessä tutkimuksessa kerättiin tiedot kaikista 1997–2020 diagnosoiduista follikulaarista lymfoomaa sairastavista potilaista Taysista. Tietoja kerättiin erityisesti potilaiden saamista hoitolinjoista ja analyyseissä tarkasteltiin niiden ajallista kehitystä ja hoitojen vaikutusta selviytyvyyteen. Lisäksi keräsimme tietoja eri riskitekijöistä, joiden vaikutusta potilaiden selviytyvyyteen tarkasteltiin.

Aineiston potilaiden saamat hoidot mukailevat Suomen nykyistä hoitosuositusta (Aromaa-Häyhä ym. 2024). Suuri osa hoidetuista potilaista sai ensilinjan hoidossa immunokemoterapiaa ja käytetyin yhdistelmähoito oli R-CHOP, joka on linjassa Suomen lymfoomaryhmän hoitosuosituksen kanssa. Oma hoitosuositus Suomessa on etu, sillä näin potilaat hoidetaan yhdenmukaisesti ja hoitosuosituksessa on huomioitu lääkehoidot, joihin PALKO on antanut suosituksen, ja joihin Suomessa on myyntilupa tällä hetkellä. Hoitosuosituksen ovat laatineet syöpätautien erikoislääkärit, jotka seuraavat aktiivisesti alan tutkimusta ja hoitosuositusta myös päivitetään säännöllisesti.

Rituksimabin käyttö yksin ja kemoterapian yhteydessä kasvoi vuosiryhmittäin. Myös rituksimabin käyttö ylläpitohoitona kasvoi. Rituksimabin vaikutuksista potilaiden ennusteeseen on tehty paljon tutkimusta ja esimerkiksi ylläpitohoito lisää merkitsevästi potilaiden tautivapaata aikaa (Salles ym. 2011). Tämä huomattiin myös aineiston potilailla (taulukko 8). Kaiken kaikkiaan tulokset potilaiden saamista hoidoista ja niiden vaikutus ennusteeseen on linjassa kirjallisuuden kanssa (Dreyling ym. 2021, Fowler 2011, Jacobsen 2022).

Potilasryhmien vertailu diagnoosiajan perusteella nosti esiin mielenkiintoisen, aiemmasta tutkimustiedosta poikkeavan tuloksen myöhemmän diagnoosiajan potilaiden selviytyvyydestä. Vuosiryhmiä vertaillessa huomattiin, että ensilinjan hoidon jälkeinen viiden vuoden etenemisvapaa-aika kasvoi ajan myötä vuosiryhmään 2011–2015 asti, jonka jälkeen etenemisvapaa-aika heikkeni vuosiryhmässä 2016–2020, vaikka tulos olikin vuosiryhmiä vertaillessa toisiksi paras. Tämä kertoo, että potilaiden ennuste on pääosin parantunut ajan saatossa. Tätä selittää ainakin osin immunokemoterapian ja ylläpitorituksimabin lisääntynyt

käyttö. Sen sijaan lyhin kokonaiselossaolo oli viimeisimmässä diagnoosivuosiryhmässä 2016–2020. Näin ollen oma tuloksemme ei ole yhtenevä kansainvälisten tulosten kanssa, joissa potilaiden ennuste on parantunut ajan myötä (Jacobsen 2022). Tätä selittää ainakin potilaiden korkeampi mediaani-ikä diagnoosin saadessa; vuosiryhmässä 2016–2020 mediaani-ikä oli 4,1–11,1 vuotta enemmän muihin vuosiryhmiin verrattuna. Tässä vuosiryhmässä oli myös enemmän potilaita, joilla oli korkeamman riskin taudin piirteitä muihin ryhmiin verrattuna, kuten korkea FLIPI-riskiluokka, heikompi toimintakyky ja B-oireita. Nämä kaikki voivat yhdessä olla selittämässä lyhyempää elossaoloa.

Reilu kymmenesosa (13,2 %) potilaista kuoli seuranta-aikana follikulaariseen lymfoomaan. Kaikista kuolemista tautikuolemia oli reilu 37 %. Monissa tutkimuksissa on todettu, että noin puolet potilaiden kuolemista johtuu follikulaarisesta lymfoomasta (Kalashnikov ym. 2022, Rajamäki ym. 2022a, Northend ym. 2025). Tässä aineistossa tautikuolemien osuus kaikista kuolemista oli hieman matalampi, reilu kolmasosa. Pidempi potilaiden seuranta-aika voisi vaikuttaa tuloksiin.

Potilaiden mediaani-ikä diagnoosihetkellä oli 64 vuotta. Ikä vertautuu hyvin yleisesti tunnistettuun diagnoosi-ikähaarukkaan (Jacobsen 2022, Rajamäki ym. 2022a ja 2022b, Syöpärekisteri). Syöpärekisterin tilastoista nähdään, että Suomessa vuosina 2019–2023 uusia syöpätapauksia ilmeni eniten 55-vuotiaista alkaen, huippuilmaantuvuuden ollessa 70–74-vuotiailla sukupuolesta riippumatta (Syöpärekisteri). Tutkimuksessamme huomattiin diagnoosin mediaani-iän kasvaneen ajan kuluessa. Tätä selittänee ainakin yleinen väestön vanheneminen Suomessa, ja toisaalta iäkkäämpiä potilaita voidaan tutkia herkemmin ja kokonaisvaltaisemmin kuin ennen.

Tutkimuksessa todettiin, että naisilla oli parempi ennuste verrattuna miehiin. Naisilla oli parempi PFS1-ajan mediaani kuin miehillä (8,1 vuotta vs. 5,6 vuotta). Myös kokonaiselossa oli tilastollisesti merkitsevä ero naisten ja miesten välillä (p=0,013). Naisista kymmenen vuoden kuluttua diagnoosista elossa oli 73,1 % ja miehistä 57,8 %. Viiden vuoden kokonaiselossaolon prosenttiluvut mukailevat Suomen Syöpärekisterin syöpätilaston viiden vuoden eloonjäämisennustettua suomalaisilla potilailla, joka oli vuosina 2018–2022 miehillä 87 % ja naisilla 85 % (Syöpärekisteri), tässä tutkimuksessa 83,2 % ja 83,3 %. Mahdollinen syy

miessukupuolen huonommalle ennusteelle voinee olla estrogeenin mahdollinen suojaava ominaisuus taudin kehittymiselle ja etenemiselle (Rajamäki ym. 2022b).

Aineiston potilailla liki puolella oli ekstranodaalitauti diagnoosihetkellä. Potilaista, joilla tauti rajoittui imusolmukealueille, oli viiden vuoden kuluttua elossa 86 %, ekstranodaalitautia sairastavista potilaista elossa oli noin 81 %. Elossaolo oli odotetusti parempi potilailla, joilla tauti ei ollut levinnyt imusolmukealueiden ulkopuolelle. On tärkeää kuitenkin huomioida, että iholymfoomalla on hyvä ennuste rajoittuneena levinneisyysasteen I tautina, vaikka se lukeutuu ekstranodaalitautiin. Ryhmien välillä ei ollut kuitenkaan tilastollisesti merkitsevää eroa. Magnano ym. tutkimuksessa todettiin, että CR30-potilaihin lukeutui enemmän nodaalisen taudin potilaita. Ekstranodaalitauti vaikutti myös lyhyempään OS-aikaan (Magnano ym. 2019), niin kuin tässäkin tutkimuksessa.

FLIPI-riskiluokitusta käytetään follikulaarista lymfoomaa sairastavien potilaiden riskiluokitteluun. Havaitsimme, että myös tässä aineistossa perinteinen riskiluokitus toimi hyvin. Aineiston potilailla matalassa riskiryhmässä viiden vuoden kokonaiselossaolo oli 92 %, mikä vastaa FLIPI:n ennustetta. Keskikorkeassa riskiryhmässä luku oli 85 % ja korkeassa riskiryhmässä 77 %, mitkä eroavat jonkin verran FLIPI:n ennustemallista. Aineiston potilaiden jakautuminen riskiryhmiin erosi yleisestä FLIPI-ennustemallista; matalan ja keskikorkean riskin potilaita oli aineistossa FLIPI-ennustemallia vähemmän, ja korkean riskiluokan potilaita hieman enemmän. Viidesosalle potilaista FLIPI-pisteytystä ei voitu määrittää, mikä voi vaikuttaa analyysiin. Tuloksia vertaillessa täytyy ottaa huomioon, että FLIPI-riskiluokitus on tehty ennen rituksimabin käyttöönottoa ja follikulaarisen lymfooman hoidot ovat muutenkin kehittyneet ajan myötä. Erityisesti korkean riskiluokan potilailla selviytyminen on parantunut ajan saatossa, sillä matalan riskiluokan potilailla selviytyvyys on ollut alun alkaenkin selvästi hyvä. Tutkimuksemme mukaan FLIPI on kuitenkin edelleen hyvä työkalu erottamaan potilaat eri ennusteryhmiin.

Tutkielman heikkouksia olivat retrospektiivisestä tutkimusasetelmasta johtuvat potilaiden puuttuvat tiedot aineiston keruuvaiheessa, kuten puutteellinen gradus tai FLIPI-pisteytystä määrittävän tekijän puuttuminen, mikä esti joidenkin potilaiden kohdalla riskiluokan laskemisen. Toisaalta esimerkiksi graduksen kohdalla puuttuvien tietojen määrä oli vähäinen

(6 %). Aineisto kerättiin manuaalisesti, joka voi altistaa kirjausvirheille. Tutkimuksen vahvuuksina oli datan keräys suoraan sairauskertomuksista, mikä mahdollisti kattavan tiedonkeruun esimerkiksi hoidoista, mikä ei automatisoidulla keräyksellä onnistu. Aineisto kerättiin muutaman hengen datankeruutiimillä yhdenmukaisesti ja järjestelmällisesti.

Tutkimuksen johtopäätökset ovat, että tunnettujen riskitekijöiden vaikutus ennusteeseen piti hyvin paikkansa myös aineiston potilailla. Vaikka hoitosuositukset ovat ajan myötä päivittyneet, ovat ensilinjan hoitosuositukset muuttuneet vuosien varrella vain vähän ja potilaiden saamat hoitolinjat mukailevat hyvin Suomen lymfoomaryhmän hoitosuosituksia. Immunokemoterapian osuus sekä rituksimabin käyttö yksinään ja ylläpitohoitona kasvoi ajan kuluessa ja vaikutti pääasiassa myönteisesti potilaiden elossaoloon. Ristiriidassa kansainvälisiin tuloksiin tässä tutkimuksessa oli diagnoosiajan vuosiryhmässä 2016–2020 heikompi elossaolo muihin ryhmiin verrattuna, mutta tähän löytyi selittäviä tekijöitä. Kehityksen suuntaa on kuitenkin tärkeä seurata.

LÄHDELUETTELO

Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, D. Attygalle A, Barreto de Olveira Araujo I, Berti E, Bhagat G, Borges A, Boyer D, Calaminici M, Chadburn A, K.C. Chan J, Cheuk W, Chng W-J, K. Choi J, Chuang S-S, E. Coupland S, Czader M, S. Dave S, de Jong D, Du M-Q, S. Elenitoba-Johnson K, Ferry J, Geyer J, Gratzinger D, Guitart J, Gujral S, Harris M, J. Harrison C, Hartmann S, Hochhaus A, M. Jansen P, Karube K, Kempf W, Khoury J, Kimura H, Klapper W, E. Kovach A, Kumar S, J. Lazar A, Lazzi S, Leoncini L, Leung N, Leventaki V, Li X-Q, S. Lim M, Liu W-P, Louissaint Jr. A, Marcogliese A, Medeiros J, Michal M, N. Miranda R, Mitteldorf C, Montes-Moreno S, Morice W, Nardi V, N. Naresh K, Natkunam Y, Ng S-B, Oschlies I, Ott G, Parrens M, Pulitzer M, Rajkumar S.V, C. Rawstron A, Rech K, Rosenwald A, Said J, Sarkozy C, Sayed S, Saying C, Schuh A, Sewell W, Siebert R, R. Sohani A, Tooze R, Traverse-Glehen A, Vega F, Vergier B, D. Wechalekar A, Wood B, Xerri L & Xiao W. 2022. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms, Leukemia 36, sivut 1720–1748. https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2

Aromaa-Häyhä A, Mannisto S & Hernberg M. 2024. Follikulaarisen lymfooman hoitosuositus, Suomen lymfoomaryhmä. Päivitetty 15.3.2024. https://onkologiayhdistys.fi/app/uploads/2024/03/Follikulaarisen-lymfooma-hoitosuositus-2024-paivitys.pdf

Aromaa-Häyhä A, Auvinen P, Marin K, Prusila R, Jokelainen O & Kuittinen O. 2023. Follikulaarisen lymfooman muuttuva hoito, Aikakausikirja Duodecim. 139(2), sivut 117–125. https://www.duodecimlehti.fi/duo17214

Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW & Tubiana M. 1971. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification, Cancer Reseach. 31(11), sivut 1860–1861. PMID 5121694

Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, Salles G, Ladetto M, Tonino S.H, Herfarth K, Seymour J.F & Jerkeman M. 2021. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO clinical practise guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of oncology. 32(3), sivut 298–308. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.008

ECOG Performance Status Scale, n.d. ECOG-ARCIN cancer research group. Verkkosivu. Viitattu 19.10.2025. https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status/

FDA, U.S. Food & drug administration. 2021. FDA D.I.S.C.O. Burst Edition: Yescarta (axicabtagene ciloleucel) for adult patients with relapsed or refractory follicular lymphoma after two or more lines of systemic therapy. Verkkosivu. Viitattu 19.12.2024. https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-disco-burst-edition-yescarta-axicabtagene-ciloleucel-adult-patients-relapsed-or-refractory

Fowler N. 2011. Role of Mainteance Rituximab (Rituxan) Therapy in the treatment of follicular lymphoma, Pharmacy and therapeutics. 36(9), sivut 590–598. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3278141/

Gafter-Gvilli A & Polliack A. 2015. Bendamustine associated immune suppression and infections during therapy of hematological malignancies, Leukemia & Lymphoma. 57(3), sivut 512–519. https://doi.org/10.3109/10428194.2015.1110748

Jacobsen, E. 2022. Follicular lymphoma: 2023 update on diagnosis and management. American journal of hematology, 97(12), sivut 1638–1651. https://doi.org/10.1002/ajh.26737

Jantunen E, Remes J, Vanninen E, Riikonen P & Nousiainen T. 1996. Antrasykliinihoidon sydänhaitat, Lääketieteellinen aikakausikirja Duodecim. 112(14), sivut 1274–1280. https://www.duodecimlehti.fi/duo60261

Jurinovic V, Kridel R, M. Staiger A, Szczepanowski M, Horn H, H. Dreyling M, Rosenwald A, Ott G, Klapper W, D. Zelenetz A, M. Barr P, W. Friedberg J, Ansell S, H. Sehn L, M. Connors J, D. Gascoyne, R, Hiddeman W, Unterhalt M, M. Weinstock D & Weigert O. 2016. Clinicogenetic risk models predict early progression of follicular lymphoma after first-line immunochemotherapy, Blood. 128(8), sivut 1112–1120. https://doi.org/10.1182/blood-2016-05-717355

Jyrkkiö, S. 2023. Imukudossyöpä eli lymfooma – oireet ja hoito. Kaikki syövästä. Verkkosivu. Viitattu 29.12.2024. https://kaikkisyovasta.fi/tietoa-syovasta/syopataudit/imukudossyopa-lymfooma/

Kalashnikov I, Tanskanen T, Viisanen L, Malila N, Jyrkkio S & Leppä S. 2022. Survival, Transformation and Causes of Death of Follicular Lymphoma: A Finnish Nationwide Population-based Study, Blood. 141(1), sivut 9345–9346. https://doi.org/10.1182/blood-2022-170380

Kato D, Yoshioka S, Yabushita T, Shimomura Y, Ono Y, Hiramoto N, Yonetani N, Matsushita A, Hashimoto H, Ishikawa T. 2016. The clinical impact of minimal bone marrow involvement on the outcome of patients with follicular lymphoma. Blood. 128(22), sivu 2966. https://doi.org/10.1182/blood.V128.22.2966.2966

Kridel R, H. Sehn L & D. Gascoyne R. 2012. Pathogenesis of follicular lymphoma, The journal of clinical investigation. 122(10). https://doi.org/10.1172/JCI63186

Kumar R, Bhargava P, Zhuang H, Yu J, Schuster S & Alavi A. 2004. Spontaneous regression of follicular lymphoma, mantle cell and diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphomas detected by FDG-PET imaging, Clinical nuclear medicine. 29(11), sivut 685–688. https://journals.lww.com/nuclearmed/abstract/2004/11000/spontaneous_regression_of_follicular,_mantle_cell,.2.aspx

Lima Margarida. 2015. Cutaneous primary B-cell lymphomas: from diagnosis to treatment. Anais Brasileiros De Dermatologia. 90(5), sivut 687–706.

Lowry L, Smith P, Qian W, Falk S, Benstead K, Illidge T, Linch D, Robinson M, Jack A & Hoskin P. 2011. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lympgoma: A randomised phase III trial, Radiotherapy&Oncology. 100(1), sivut 86–92. https://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.05.013

Morigi A, Casadei B, Argnani L, Cavo M & Zinzani P. 2019. Spontaneous remission of follicular lymphoma, Hematological oncology. 37(5), sivut 626–627. https://doi-org.libproxy.tuni.fi/10.1002/hon.2653

Magnano L, Alonso-Alvarez S, Alcoceba M, Rivas-Delgado A, Muntanola A, Nadeu F, Setoain X, Rodrifuez S, Andrade-Campos M, Espinosa-Lara N, Rodriguez G, Sancho J, Moreno M, Mercadal S, Carro I, Salar A, Garcia-Pallarols G, Arranz R, Cannata J, Terol A, Teruel A, Jimenez-Ubieto A, Rodriguez A, Gonzalez de Villambrosia S, Bello J, Lopez L, Novelli S, de Cabo E, Infante M, Pardal E, Monsalvo S, Gonzalez M, Martin A, Caballero D & Lopez-Guillermo A. 2019. Life Expectancy of follicular lymphoma patients in complete response at 30 months is similar

to that of the Spanish general population, British journal of haematology. 185(3), sivut 480–491. https://doi-org.libproxy.tuni.fi/10.1111/bjh.15805

Mosunetutsumabi suositus. 2024. Palveluvalikoima. Verkkosivu. Viitattu 21.4.2025. https://palveluvalikoima.fi/documents/1237350/211093508/Mosunetutsumabi_suositus+07052024.pdf/7d67c82f-a711-f9f9-eacb-c0403fc47f40/Mosunetutsumabi_suositus+07052024.pdf?t=1715602276559

Mott M.G. 1997. Anthracycline cardiotoxicity and its prevention, Annals of the New York academy of sciences. 824(1), sivut 221–228. https://doi-org.libproxy.tuni.fi/10.1111/j.1749-6632.1997.tb46225.x

NIH, National cancer institute. 2025. CAR T Cells: Engineering Patients' Immune Cells to Treat Their Cancers. Verkkosivu. Viitattu 19.4.2025. https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/research/car-t-cells

NIH, National cancer institute. n.d. Staging. Verkkosivu. Viitattu 21.4.2025. https://training.seer.cancer.gov/lymphoma/abstract-code-stage/staging.html?utm_source=chatgpt.com.

NIH, National cancer institute dictionary of cancer terms. n.d. BCL2. Verkkosivu. Viitattu 21.12.2024. https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/bcl2

Northend M, Wilson W, Ediriwickrema K, Clifton-Hadley L, Qian W, Rana Z, Martin T-L, Townsend W, Young M, Miall F, Cunningham D, Walewski J, Ferhanoglu B, Linton K, Johnston A, Seymour J, Linch D & Ardeshna K. 2025. Early rituximab monotherapy versus watchful waiting for advanced stage, asymptomatic, low tumour burden follicular lymphoma: long-term results of a randomised, phase 3 trial, The Lancet.12(5), sivut 335–345. https://www.thelancet.com/journals/lanhae/article/PIIS2352-3026(25)00034-1/fulltext

Rajamäki A, Hujo M, Sund R, Prusila R, Kuusisto M, Kuitinen H, Jantunen E, Mercadal S, Sorigue M, Sancho J-M, Sunela K & Kuittinen O. 2022a. Mortality among patients with low-grade follicular lymphoma: A binational retrospective analysis, Cancer. 128(13), sivut 2474–2482. https://doi.org/10.1002/cncr.34221

Rajamäki A, Sunela K, Prusila R, Kuusisto M, Mercadal S, Selander T, Kuitunen H, Pollari M, Jantune E, Nystrand I, Sancho J-M, Sorigue M & Kuittinen O. 2022b. Female patients with follicular lymphoma have a better prognosis if primary remission lasts over 24 months, Leukemia & Lymphoma, 62(7), sivut 1639–1647. https://doi.org/10.1080/10428194.2021.1872073

Salles G, Seymour J F, Offner F, Lopez-Guillermo A, Belada D, Xerri L, Feugier P, Bouabdallah R, Catalano J V, Brice P, Caballero D, Haioun C, Pedersen L M, Delmer A, Simpson D, Leppä S, Soubeyran P, Hagenbeek A, Casanovas O, Intragumtornchai T, Ferme C, Gomez da Silva M, Sebban C, Lister A, Estell J A, Milone G, Sonet A, Mendila M, Coiffier B & Tilly H. 2011. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. The Lancet. 377(9759), sivut 42–51. https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(10)62175-7/fulltext

Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, White J, O. Armitage J, Arranz-Saez R, Y. Au W, Bellei M, Brice P, Caballero D, Coiffier B, Conde-Garcia E, Doyen C, Federico M, I. Fisher R, F. Garcia-Conde J, Guglielmi C, Hagenbeek A, Haioun C, LeBlanc M, T. Lister A, Lopez-Guillermo A, McLaughlin P, Milpied N, Morel P, Mounier N, J. Proctor S, Rohatiner A, Smith P, Souberyan P,

Tilly H, Vitolo U, Zinzani P-L, Zucca E, Montserrat E. 2004. Follicular lymphoma international prognostic index. Blood. 104(5), sivut 1258–1265. https://doi.org/10.1182/blood-2003-12-4434

Syöpätilastosovellus, follikulaarinen lymfooma. Suomen syöpärekisteri. Verkkosivu. Viitattu ensimmäisen kerran 21.12.2024. https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautitilastot/

Syöpätilastot, syöpien tietolaatikot, follikulaarinen lymfooma. Suomen syöpärekisteri. Viitattu 10.5.2025. https://syoparekisteri.fi/tilastot/tilastot-teemoittain/syopien-tietolaatikot/

Zohren F, Bruns I, Pechtel S, Schroeder T, Fenk R, Czibere A, Maschmeyer G, Kofal-Krause D, Niederle N, Heil, G, Losem C, Welslau M, Brugger W, Germing U, Kronenwett R, Barth J, Rummel M, Haas R & Kobbe G. 2015. Prognostic value of circulating Bcl-2/IgH levels in patients with follicular lymphoma receiving first-line immunochemotherapy, Blood. 126(12), sivut 1407–1414. https://doi-org.libproxy.tuni.fi/10.1182/blood-2015-03-630012

Zucca E, Rondeau S, Vanazzi A, Østenstad B, J. M. Mey U, Rauch D, E. Wahlin B, Hitz F, Hernberg M, Johansson A-S, de Nully Brown P, Hagberg H, J. M. Ferreri A, Lohri A, Novak U, Zander T, Bersvendsen H, Bargetzi M, Mingorne W, Krasniqi F, Dirnhofer S, Hayoz S, Hawle H, Vilei S, Ghielmini M & Kimby E. 2019. Short regimen of rituximab plus lenalidomide in follicular lymphoma patients in need of first-line therapy. Blood. 134(4), sivut 353–362. https://doi.org/10.1182/blood-2018-10-879643