

# Blood Brain Barrier Disruption eli BBBD-hoito aivolymfooman hoidossa – anestesiologit osana moniammatillista hoitotiimiä

Aivolymfoomapotilaiden ennustetta on voitu merkittävästi parantaa veri-aivoesteen väliaikaisesti avaavalla BBBD-hoidolla. Hoidon toteuttaminen vaatii tarkkaa moniammatillista yhteistyötä eri erikoisalojen toimijoiden välillä. Artikkelissa käydään läpi BBBD-hoitoja ja niiden anestesiologista hoitoa OYSissa, joka on Pohjoismaiden ainoa BBBD-hoitoja tarjoava keskus.

**A**ivolymfooma on harvinainen imusolmukeesyöpä, jonka ilmaantuvuus kasvaa erityisesti yli 65-vuotiaassa väestössä. Aivolymfooma on aggressiivinen lymfoomamuoto, jossa tautia esiintyy ainoastaan keskushermoston (aivot, selkäydin, aivokalvot, aivo-selkäydinnestetilä ja silmät) alueella. Vaikka tauti yleensä näkyy ku-

vantamistutkimuksissa yksittäisinä tuumoreina, kyseessä on kuitenkin aivojen systeemitauti, joka leviää aivoissa diffuusisti kasvaen verisuonten ympärille mansettimaisesti. (1)

Aivolymfooma on huonoennusteinen tauti, ja hoitamattomana se johtaa kuolemaan muutamassa kuukaudessa. Kirurgisella hoidolla on aivolymfooman osalta merkitystä vain diagnostiikassa. Sädehoito pienentää kasvaimia ja >>

**Merja Vakkala**

Dosentti, Anestesiologian ja tehohoidon erikoislääkäri, oyl  
OYS, OpTa, Anestesia ja tehohoito  
merja.vakkala@ppshp.fi

**Juha-Matti Isokangas**

LT, Radiologian erikoislääkäri, ayl  
OYS, Diagnostiikka, Kuvantaminen  
matti.isokangas@ppshp.fi

**Elina Huttunen**

LL, Anestesiologian erikoislääkäri  
OYS, OpTa, Anestesia ja tehohoito  
elina.huttunen@ppshp.fi

**Kari Palosaari**

LT, Radiologian erikoislääkäri  
OYS, Diagnostiikka, Kuvantaminen  
kari.palosaari@ppshp.fi

**Outi Kuittinen**

Professori, Itä-Suomen yliopisto  
Syöpätautien ja sädehoidon erikoislääkäri  
outi.kuittinen@ppshp.fi

**Eila Sonkajärvi**

LT, Anestesiologian ja tehohoidon erikoislääkäri, ayl  
OYS, OpTa, Anestesia ja tehohoito  
eila.sonkajarvi@ppshp.fi

**Hanne Kuitunen**

LT, Syöpätautien erikoislääkäri, ayl, VAJ  
OYS, MedTa, Syöpätaudit ja hematologia  
hanne.kuitunen@ppshp.fi



Kuva 1. BBBD-hoidossa käytettävää 25-prosenttista mannitolia. Näin konsentroitunut mannitoli kiteytyy helposti, minkä vuoksi sitä säilytetään lämpökaapissa ja käytetään ruumiinlämpöisenä. Etualalla suodatin, joka poistaa kiteitä.



Kuva 2. Toinen hoitopäivä menossa. Neurointerventioradiologi on vienyt katetrin vasemman nivusen kautta nikamavaltimoon. Katetrin sijainti on varmistettu varjoainekuvauksella. Veriaivoeste on juuri avattu 25-prosenttisellä mannitolilla ja aloitettu valtimonsisäisen metotreksaatin anto pumpulla.

pidentää hieman elinaikaa. Nykymuodossaan se kuitenkin johtaa kognitiiviseen heikkenemiseen ja sitä suositellaan harkittavaksi vain niille potilaille, jotka eivät ikänsä, peruskuntonsa tai perussairauksiensa vuoksi sovellu hoidettavaksi solunsalpaajahoidolla, tai eivät saa vastetta solunsalpaajahoidolle.

Aivolymfooma on solunsalpaajaherkkä kasvain, ja tällä vuosituhanella aivolymfooman kemoterapia on kehittynyt merkittävästi. Hoito koostuu induktiohoidosta, jolla pyritään mahdollisimman hyvään hoitovasteeseen, sekä täydentävästä konsolidaatiohoidosta, joka nykyisillään on korkea-annoshoito autologisen kantasolusiirteen turvin. Hoidon tavoite on ensisijaisesti kuratiivinen. Ongelmallisen hoidosta tekee aivolymfooman sijainti veri-aivoesteen takana, mikä estää tehokkaiden solunsalpaajien pääsyn kasvaimen. Kasvaimen alueella veriaivoeste voi vuotaa, mikä mahdollistaa solunsalpaajien pääsyn aivoihin ja hyvän hoitovasteen hoidon alussa. Ehjän veri-aivoesteen suojiin jää kuitenkin kasvainkudosta, mikä ilmenee taudin nopeana uusiutumisena (1,2).

### BBBD-hoito

BBBD-hoidon on kehittänyt Yhdysvalloissa Portlandin yliopistossa professori Edward Neuwelt työryhmänsä kanssa (3). Hoidon tavoitteena on veri-aivoesteen avaaminen tilapäisesti

aivovaltimoon ruiskutettavalla hypertonisella 25-prosenttisellä mannitoli-infuusiolla, jolloin aivokapillaarisuonten seinämän soluvälitila avautuu väliaikaisesti mahdollistaen solunsalpaajien pääsyn aivokudokseen. Lääkepitoisuudet selkäydinnesteessä ovat jopa 20-kertaiset BBBD-hoidon jälkeen aivovaltimon kautta annosteltuna verrattuna perinteiseen laskimonsisäiseen annosteluun.

BBBD-hoito aloitettiin OYSissa Portlandin protokollan mukaisena tammikuun alussa 2007. Professori Neuwelt oli mukana ensimmäisen hoidon toteutuksessa. Hoidon Suomeen tuonut onkologi Outi Kuittinen, neuroradiologi Topi Siniluoto ja neuroanestesiologi Eila Sonkajärvi olivat edellisenä syksynä tehneet opintomatkan Portlandiin. Alkuvaiheessa hoidettiin vain uusiutuneita aivolymfoomia (4). Kokemuksen myötä protokollaa on hiottu tehokkaammaksi sekä käytettävien lääkkeiden osalta että lyhentämällä hoitajaksojen väliä. Viime vuosina hoitoa on laajennettu lupaavien tulosten myötä ensilinjaan, vasta diagnosoidun aivolymfooman hoidoksi (5).

### BBBD-hoidon nykyprotokolla OYSissa

BBBD-hoito toteutetaan OYSissa yhteistyössä onkologian, anestesiologian ja neurointerventioradiologian tiiminä. Veri-aivoeste avataan kahdena peräkkäisenä päivänä, jolloin hoidettavaa aivovaltimoa vaihdetaan eri hoitokerroilla (oikea/

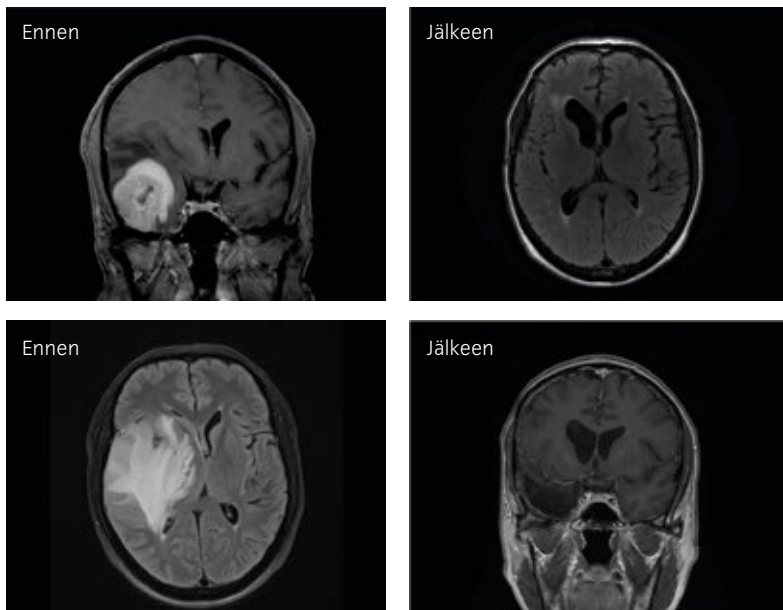
vasen kaulavaltimo tai nikamavaltimo). Tavoitteena on hoitaa jokainen aivoalue vähintään kaksi kertaa hoitokokonaisuuden aikana. Hoito annetaan 3–4 viikon välein kahtena peräkkäisenä päivänä syklien toistuessa 4–6 kertaa. Aina ennen uutta hoitajaksoa hoitovaste arvioidaan pään MRI-kuvantamisella.

Suunniteltua hoitoa edeltävästi tauotetaan kaikki muut lääkkeet paitsi kortisoni, antiepileptit, pienimolekyylinen hepariini, beetasalpaaja ja tyroksiini. Lääkkeet tulee olla tauolla neljän puoliintumisajan verran ennen BBBD-hoitoa. Hoidon yhteydessä käytetään vain niitä lääkkeitä, joiden vaikutus aivoparenkyyymiin tunnetaan. Käytössä oleva lääkearsenaali on varsin rajallinen, ja jokaisen annettavaksi suunnitellun lääkkeen vaikutus tulee tarkistaa erikseen. Metotreksaatin käyttö rajoittaa punasolujen antoa ennen ja jälkeen toimenpiteen. Kuulotesti tehdään edeltävänä päivänä. Hoitoja ennen ja hoitojen väli-aikana potilaalla on käytössä antiepilepti (yleensä fenytoiini), jonka optimaalinen pitoisuus ennen hoitoa varmistetaan.

Lääkeprotokollaa on hiottu vuosien aikana ja nykyään käytössä on viiden sytostaatin kombinaatio. Näistä rituksimabi annetaan hoitoa edeltävänä päivänä, etoposidi ja syklofosfamidi laskimonsisäisesti juuri ennen veriaivoesteen aukaisua ja metotreksaatti sekä karboplatiini aivovaltimon kautta veri-aivoesteen aukaisun jälkeen.

Hoitoa edeltävänä iltana aloitetaan nesteytys ja virtsan alkalisointi natriumbikarbonaatilla metotreksaatin munuaispoistuman potentioimiseksi (erittyminen on logaritminen virtsan pH-arvoon nähden). Tätä jatketaan hoitosyklin ajan, kunnes metotreksaattipitoisuus on laskenut riittävästi. Hoitoon tarvitaan kaksi sentraalista lääkelinjaa, joko kaksiluumeninen laskimoportti tai keskuskaskimokatetri. Perifeerisistä lääkeannostelusta on luovuttu tähän liittyneiden pinnallisten laskimotromboosien vuoksi.

Potilas nukutetaan toimenpiteeseen. Potilaasta monitoroidaan verenpainetta invasiivisesti, sydänkäyrää, happisaturaatiota, uloshengitysilman hiilidioksidia, lämpötilaa, tuntidiureesia ja unensyvyyttä (entropia). Anestesiologisena haasteena ovat potilaan perussairauden aiheuttama kouristuskyvyn lasku sekä mahdollinen aivoturvotus, joita BBBD-hoito voimistaa. Anes-



Kuva 3. Aivolymfoomapotilaan kuvia ennen ja jälkeen BBBD-hoidon.

tesiamuodoksi on vakiintunut laskimonsisäinen propofolianestesia potilasta normoventiloiden. Mahdollisen kouristelun motoristen ilmentymien havaitsemiseksi lihasrelaksanttia ei käytetä. Kouristusten estolääkkeenä käytetään (fenobarbitaali-)loratsepaami-diatsepaami-kombinaatiota ennen nukutusta. Verenpainetason optimoimiseen käytetään tarvittaessa noradrenaliinia. Neurointerventioradiologi katetroi selektiivisesti hoidossa käytettävän valtimorungon, jonka jälkeen

onkologinen hoitaja annostelee laskimonsisäisesti maksametabolian kautta aktivoituvat sytostaatit (etoposidi ja syklofosfamidi). Atropiinia annostellaan kolme minuuttia ennen 25-prosenttisen mannitolin antoa ehkäisemään avauksen yhteydessä tapahtuvia voimakkaita hemodynaamisia vasteita.

Kouristuskynnystä nostetaan syventämällä anestesiaa tiopentaalilla ja diatsepaamilla. Avaus suoritetaan ruiskuttamalla aivovaltimeen 30 sekunnin ajan 25-prosenttista mannitolia, jolloin veriaivoeste avautuu noin 30 minuutiksi ja toipuu tuntien kuluessa. Valtimonsisäisesti annosteltavien sytostaattien aikana on kuvattu noin 10 %:lla kouristuksia. OYSissa hoidetuilla potilailla olemme havainneet tämän erityisesti liittyvän metotreksaatin antoon ensimmäisten hoitojen aikana. Barbituraatit ja >>

**BBBD-hoito toteutetaan yhteistyössä onkologian, anestesiologian ja neurointerventioradiologian tiiminä.**

bentsodiatsepiinivalmisteet ovat olleet tehokkaita kouristelun rauhoittamisessa.

Hoidon jälkeen potilas on yön yli anestesia-valvonnassa, yleensä yhteensä kaksi vuorokautta perättäisten hoitopäivien jälkeen. Potilas vie- roitetaan respiraattorista, jonka jälkeen jatkuu neurologian ja nestebalanssin seuranta. Metot- rekssaatin antoon liittyvä virtsan alkalisointi, hypokalemia- ja hypernatremiataipumuksen hoito sekä verensokeritason optimointi jatkuvat valvonnassa. Kortisoni ja antiepileptit annostellaan ja kontrolloidaan tarvittavat lääkeainepitoi- suudet. Furosemidia ei saa käyttää kuulovaurion riskin takia. Diureesin vauhdittamiseksi käytetään tarvittaessa 15-prosenttisia mannitoliboluk- sia. Metotrekssaattia saaneille potilaille annetaan suojälääkkeenä kalsiumfolinaattia. Karboplatiini- a saaneille potilaille annetaan kuulonsuoja- lääkkeenä natriumtiosulfaattia. Tällä on paljon sivuvaikutuksia: pahoinvointi, hypertensio, hy- pernatremia ja väsymys, jotka saattavat estää tai viivästyttää lääkkeen antamista. Valvontahoitoa helpottaa tarkka ohjeistus, mutta se on silti koh- tuullisen paljon resurssjia vievää.

### Hoidetut potilaat ja tuloksia

Nykyprotokollalla on potilaiden ennustetta pystytty huomattavasti parantamaan. Primaarisyöpää sairastavista yli 2/3 paranee kokonaan. Uusiutuvistakin 43 % on elossa viiden vuoden kohdalla. (5) Vielä 2000-luvun alussa mediaanielinaika tässä potilasryhmässä oli seitsemän kuukautta ja viiden vuoden elossaololuku 16 %, joten parannusta on tapahtunut (6).

Aiemmin olemme hoitaneet muutamien systeemistä lymfoomaa sairastaneiden potilaiden aivorelapseja, jolloin puhutaan sekundaarisesta aivolymfoomasta. Hoidolle saavutettiin hyviä vasteita, mutta ongelmaksi osoittautui taudin uusiutumien onnistuneenkin hoitosarjan jälkeen. Nykyisin tämä potilasryhmä on jätetty pois BBBB-hoidon piiristä. Olemme hoitaneet myös yhden sytostaattiherkkää kivessyöpää sairastaneen nuoren potilaan aivomestastaasit. Hän on pysynyt tautivapaana. (7)

Tähän mennessä OYSissa on hoidettu viidellä lääkkeellä 75 aivolymfoomapotilasta, joista 26 potilasta vuonna 2017 käynnistyneen prospektiivisen faasi II -tutkimuksen puitteissa. Hoide- tuista potilaista 19 on sairastanut relapoitunutta/refraktaaria aivolymfoomaa, 56 potilaalla tautia on hoidettu BBBB-hoidolla ensilinjassa. Viiden

vuoden elossaololuku (overall survival OS) poti- lailla, joilla hoito toteutui, oli ensilinjassa 79 % ja toisessa linjassa 61 %. Hoidon yleisimmät haitat ovat solunsalpaajahoitoon liittyvät sytopeniat ja infektioherkkyys.

Aivolymfooman hoidon tutkimus on vilkas- ta ja koko ajan tutkitaan uusia lääkkeitä, jotka olisivat helpommin annosteltavissa. Esimerkiksi ibrutinibilla ja lenalidomidilla saadaan kyllä hy- viä vasteita, mutta nämä ovat lyhytkestoisia, eikä aivan lähiaikoina ole näkyvissä BBBB-hoitoa parempia vaihtoehtoja. Myös BBBB-hoidettuja potilaita tutkitaan vilkkaasti. Jatkuvan onkologi- sen tutkimuksen ja seurannan lisäksi esimerkik- si BBBB-hoitosten yhteydessä on veri-aivoesteen avautumista mitattu tavanomaista aivosähkökäy- rää tarkemmalla DC-EEG-mittauksella (8).

OYSissa muotoutunut BBBB-hoitokäytän- tö on osoittautunut huomattavasti taudin yleisiä hoitoja tehokkaammaksi. OYS on pohjoismai- sa ainoa keskus, jossa BBBB-hoito on käytössä. Pohjois-Suomen lisäksi hoidamme potilaita kaik- kialta Suomesta. Tiimiin kuuluu eri ammatti- ryhmien asiantuntijoita: onkologi, onkologi- sen osaston hoitaja, neurointerventioradiologi, röntgenhoitajat, anestesiologi, anestesiahoitajat toimenpidesalissa ja heräämössä sekä sairaala- farmaseutti. Hyvä moniammatillinen yhteistyö, kommunikointi ja kokonaisuuden ymmärtämi- nen vaikuttavat oleellisesti lopputulokseen. ■

### Vitteet

1. Kuitinen O, Kuitunen H. Primaarisen aivolymfooman hoito. *Duodecim* 2017; 133: 1499–505.
2. Harjama L, Kuitunen H, Turpeenniemi-Hujanen T, ym. Constant pattern of relapse in primary central nervous lymphoma patients treated with high-dose methotrexate combinations. A Finnish retrospective study. *Acta Oncol* 2015; 54: 939–943.
3. Neuwelt E, Goldman D, Dahlborg S, ym. Primary CNS lymphoma treated with osmotic blood-brain barrier disruption: prolonged survival and preservation of cognitive function. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1580–1590.
4. Kuitinen O, Siniluoto T, Isokangas M, ym. Veri-aivoeste- en avaaminen tehokeinona aivolymfooman solunsalpaajahoi- dossa. *Duodecim* 2013; 129: 1563–1570.
5. Kuitunen H, Tokola S, Siniluoto T, ym. Promising treatment results with blood brain barrier disruption (BBBB) based immunochemotherapy combined with autologous stem cell transplantation (ASCT) in patients with primary central nervous system lymphoma (PCNSL). *J Neurooncol* 2017; 131: 293–300.
6. Haldorsen I, Krossnes B, Aarseth J, ym. Increasing incidence and continued dismal outcome of primary central nervous system lymphoma in Norway 1989–2003 - time trends in a 15 year national survey. *Cancer* 2007; 110: 1803–1814.
7. Knuutinen O, Kuitunen H, Alahuhta S, ym. Case report: Chemotherapy in conjunction with blood-brain barrier disruption for a patient with germ cell tumor with multiple brain metastases. *Clin Genitourin Cancer* 2018; 16(5): e993–e996.
8. Kiviniemi V, Korhonen V, Kortelainen J, ym. Real-time monitoring of human blood-brain barrier disruption. *Plos ONE* 2017; 12(3): e0174072