

Lapsuusiän kantasolusiirrot HUS:ssa vuosina 1993-2006

Lilli Leimi, LK

Helsinki 25.3.2010

Tutkielma

lilli.leimi@helsinki.fi

Ohjaajat: Kim Vettenranta, dos. ja Risto Lapatto, dos.

Asiantuntijatarkastaja: Liisa Hovi, prof.

HELSINGIN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

HELSINGIN YLIOPISTO – HELSINGFORS UNIVERSITET

Tiedekunta/Osasto – Fakultet/Sektion – Faculty Lääketieteellinen tiedekunta		Laitos – Institution – Department
Tekijä – Författare – Author Lilli Leimi		
Työn nimi – Arbetets titel – Title Lapsuusiän kantasolusiirrot HUS:ssä vuosina 1993-2006		
Oppiaine – Läroämne – Subject		
Työn laji – Arbetets art – Level Tutkielma	Aika – Datum – Month and year 25.3.2010	Sivumäärä – Sidoantal - Number of pages 47
Tiivistelmä – Referat – Abstract		
<p>Tutkielma kuvaa lapsuusiän kantasolusiirtojen merkittävimmät tulokset ja komplikaatiot keskeisissä tautiryhmissä modernin hoidon aikakaudella HUS:ssä. Aineistona on HUS:n Lasten ja nuorten sairaalan veri- ja syöpätautien sekä kantasolusiirtoyksikön potilaista kerätty, vuonna 1993 perustetun ProLapsi-rekisterin sisältämä kliininen kantasolusiirtoaineisto vuosilta 1993-2006. Aineisto sisältää runsaat 90% Suomessa tehdyistä lasten allogeenisista kantasolusiirroista (n=233) sekä kaikki HUS:in autologiset siirrot (n=117) ko. aikajaksolla. Tutkielma on toteutettu kvantitatiivisia tutkimusmenetelmiä käyttäen. Suurin allogeenisen kantasolusiirron saaneiden potilaiden diagnoosiryhmä oli akuutti lymfoblastileukemia, ja suurin autologisen kantasolusiirron saaneiden ryhmä neuroblastoomapotilaat. Allogeenisista kantasolusiirroista 38% tehtiin HLA-identtiseltä sukulaisluovuttajalta ja 53% rekisteriluovuttajan soluilla. Kumulatiivinen kokonaisselviytyminen oli merkitsevästi parempaa sukulaisluovuttajan soluilla tehdyissä siirroissa kuin rekisteriluovuttajan (p=0,003). Allogeenisen kantasolusiirron saaneista potilaista 71% sai jonkin asteisen akuutin ja 42% kroonisen kääntheishyljinnän (GVHD). Sekä akuutin että kroonisen GVHD:n vaikeus puolestaan korreloi kuolleisuuteen. Allogeenisen kantasolusiirron pitkäaikaisvaikutusta arvioitiin seurantatietojen perusteella. 58%:lla elämänlaatu arvioitiin normaaliksi, 35%:lla hieman rajoittuneeksi ja 7%:lla heikoksi.</p>		
Avainsanat – Nyckelord – Keywords Pediatrics; Stem cell transplantation; Autologous; Allogeneic; Graft vs Host Disease		
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited		
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information		

1 JOHDANTO	1
2 KIRJALLISUUSKATSAUS	2
2.1 Keskeiset tautiryhmät	2
2.1.1 Akuutti lymfoblastileukemia (ALL)	2
2.1.2 Akuutti myeloinen leukemia (AML)	3
2.1.3 Krooninen myeloinen leukemia (KML)	4
2.1.4 Myelodysplastiset oireyhtymät (myelodysplastic syndromes, MDS)	4
2.1.6 Aplastinen anemia	5
2.1.7 Kiinteät kasvaimet	6
2.2 Kantasolujen lähteet	7
2.3 Luovuttajan valinta	8
2.3.1 HLA-yhteensopivuus	8
2.3.3 Sytomegaloviruksen vasta-aineet	10
2.4 Esihoito	11
2.5 Siirteen toiminnan käynnistyminen	11
2.6 Graft versus host disease	12
2.6.1 Akuutti GVHD	12
2.6.2 Krooninen GVHD	13
3 AINEISTO	14
4 MENETELMÄT	14
5 TULOKSET	15
5.1 Allogeeninen kantasolusiirto	15
5.2 Allogeenisen kantasolusiirron tautikohtaiset tulokset	21
5.2.1 Akuutti lymfoblastileukemia (ALL)	21
5.2.2 Akuutti myeloinen leukemia (AML)	26
5.2.3 Krooninen myeloinen leukemia (KML)	27
5.2.4 Aplastinen anemia	27
5.3 Käänteishyljintä ja pitkäaikaisvaikutukset	28
5.4 Autologiset kantasolusiirrot	29
6 POHDINTA	32
7 LÄHTEET	38

1 JOHDANTO

Hematopoeettiset kantasolut ovat monikykyisiä kantasoluja, joiden tytärsolut säilyvät erilaistumattomina, ovat itsestään uusiutuvia ja pystyvät tuottamaan jatkuvasti uusia verisoluja. Syöpä syntyy erittäin harvoin varsinaisen kantasolun pahanlaatuisuuden vuoksi, vaan yleensä maligniin fenotyyppiin johtavat perintöaineksen muutokset tapahtuvat terveen kantasolun tytärsoluissa.(1) Verenmuodostuksen uudelleenrakentaminen eli hematopoeettinen kantasolusiirto (hematopoeitic stem cell transplantation, HSCT) on vakiintunut hoitomuoto monissa veri- ja immuunijärjestelmän sairauksissa myös lapsipotilailla. Allogeenisessä toimenpiteessä pyritään terveeltä luovuttajalta saaduilla kantasoluilla normaalisti toimivan hematopoeesin uudelleenrakentamiseen tilanteessa, jossa saajan poikkeavasti toimivan luuydinkudoksen määrä on minimoitu esihoidoilla (conditioning). Autologisessa toimenpiteessä puolestaan nopeutetaan potilaan oman, ja siis lähtökohtaisesti normaalin, luuytimen toiminnallista toipumista suuriannossolusalpaajahoidon jälkeen. Allogeenista kantasolusiirtoa käytetään pahanlaatuisten veritautien osalta lapsipotilailla muun muassa akuutin lymfoblastileukemian (ALL), akuutin myeloosin leukemian (AML), kroonisen myeloosin leukemian (KML), myelodysplastisten oireyhtymien (MDS), juveniilin myelomonosyyttileukemian (JMML), non-Hodgkin lymfooman (NHL) sekä vähäisessä määrin myös Hodgkinin taudin hoidossa. Muissa kuin pahanlaatuisissa veritauoissa allogeenista kantasolusiirtoa voidaan harkita esimerkiksi vaikeassa aplastisessa anemiassa ja synnynnäisissä hematopoeesin häiriöissä kuten Fanconin anemiassa, Blackfan-Diamondin anemiassa, talassemiaassa, sirppisoluanemiassa sekä Wiscott-Aldrich-oireyhtymässä. Autologista kantasolusiirtoa käytetään muun muassa huonoennusteisessa neuroblastoomassa (stage 3 ja 4), uusiutuneissa lymfoomissa, itusolukasvainten (1) sekä yksilöllisen harkinnan mukaan myös muiden kiinteiden kasvaimien hoidossa, mikä mahdollistaa vahvempien solusalpaaja- ja sädehoitojen toteuttamisen. Kantasolusiirroista on myös saatu lupaavia viitteitä autoimmuunisairauksien sekä erilaisten perinnöllisten lysosomaalisten kertymäsaairauksien, kuten Hurlerin syndrooman hoidossa.(2)(3)(4)(5)

Kantasolusiirto on yhä kehittyvä hoitomuoto ja monien tekijöiden vaikutuksia hoidon onnistumiseen tutkitaan tiiviisti. Tämä tutkielma kuvaa lapsuusiän allogeenisen ja autologisen kantasolusiirron tuloksia ja merkittäviä komplikaatioita keskeisissä tautiryhmissä modernin hoidon aikakaudella. Allogeenisen kantasolusiirron saaneilta potilailta kuvataan siirteen toiminnan käynnistymiseen, käänteishyljintään (GVHD) ja ennusteeseen vaikuttavat tekijät, muun muassa annettujen esihoitojen, luovuttajatyypin, siirteen alkuperän ja solumäärän sekä immunoterapian mahdolliset vaikutukset. Autologisella kantasolutuella hoidettujen potilaiden osalta kuvataan toimenpiteeseen liittyvä kuolleisuus ja ennusteeseen vaikuttavat tekijät. Molempien toimenpiteiden osalta arvioidaan myös sairaalahoidon kestoa ja hoidon pitkäaikaisvaikutuksia.

2 KIRJALLISUUSKATSAUS

2.1 Keskeiset tautiryhmät

2.1.1 Akuutti lymfoblastileukemia (ALL)

Nykyisin runsaat 80% akuuttiin lymfoblastileukemiaan sairastuneista lapsista saadaan paranemaan pahanlaatuisesta sairaudestaan tehokkaalla solusalpaajahoidolla ilman kantasolusiirtoa. Vertailevia, satunnaistettuja tutkimuksia solusalpaajahoidon ja toisessa remissiossa suoritettun kantasolusiirron välillä ei ole julkaistu. Julkaistun tiedon valossa kuitenkin näyttää siltä, että kantasolusiirto yhdistettynä koko kehon sädehoitoon vähentää toisen relapsin riskiä verrattuna pelkkään solusalpaajahoitoon silloin, kun ensimmäinen relapsi todetaan varhain, alle 36 kuukauden sisällä primaaritaudin diagnoosista. Myöhäisen relapsin (yli 36 kuukautta diagnoosista) kohdalla tällaista etua ei kuitenkaan ole osoitettu (6). Uuden teknologian kehityksen myötä voidaan vähäinen jäännöstauti (minimal residual disease, MRD) ja tuleva relapsi havaita paremmin jo ensimmäisessä remissiossa (CR1), ja suorittaa kantasolusiirto silloin.(6) Useimmiten kantasolusiirto suoritetaan ALL:n toisessa täydellisessä remissiossa (CR2) ensimmäisen relapsin jälkeen.(7)(8)(9) Vuonna 2005 julkaistu, seitsemän maan yhteistutkimus (10) kuitenkin osoittaa, että allogeenisella kantasolusiirrolla, jossa luovuttajana on HLA-

identtinen sukulainen, on etua erittäin korkean riskin ALL lapsipotilailla jo ensimmäisessä remissiossa verrattuna tehostettuihin solusalpaajahoitoin. Siihen, syntykö rekisteriluovuttajalta siirretyillä soluilla vastaavaa etua, kyseinen tutkimus ei ota kantaa. Monissa muissa tutkimuksissa on osoitettu, että nykyisellä HLA-yhteensopivuuden analysoinnin tasolla päästään jo niin tarkkoihin tuloksiin, että rekisteriluovuttajan kantasoluilla tehty siirto on varsin varteenotettava vaihtoehto, jos sopivaa sisarusluovuttajaa ei ole.(11)(12)(13)(14)

2.1.2 Akuutti myeloinen leukemia (AML)

Akuutin myelooisen leukemian hoitoon kuuluu vakiintuneesti aggressiivinen luuydintä lamaava solusalpaajahoito induktiovaiheessa sekä remission saavuttamisen jälkeen. Voimakkaasti myelosuppressiiviseen hoitoon liittyvät ongelmat ovat kuitenkin antaneet aiheita tutkia allogeenista ja autologista kantasolusiirtoa postremissiovaiheessa. Tutkimusten mukaan allogeenisella kantasolusiirrolla ensimmäisessä remissiossa saavutetaan selkeä etu pitkään jatkuvaan solusalpaajahoitoon ja autologiseen kantasolusiirtoon nähden ainakin silloin, kun luovuttajan on HLA-identtinen sukulainen.(15)(16) Näiden tutkimusten mukaan sekä tauditon että kokonaisselviytyminen oli parempaa HLA-identtiseltä sukulaiselta kantasolusiirteen saaneiden ryhmässä, vaikka hoidon toksisuuteen liittyviä kuolemia oli enemmän. Autologisen kantasolutuen tai pelkän solusalpaajahoidon kesken ei synny suuria eroja selviytymisessä.(15)(16) Pohjoismaisen tutkimuksen (17) mukaan ensimmäisessä remissiossa suoritettu autologinen kantasolusiirto on kuitenkin selkeästi ennustetta huonontava tekijä verrattuna pelkkään solusalpaajahoitoon, jos tauti annetusta hoidosta huolimatta relapsoi. Tämä antaa aiheita pohtia autologisen kantasolusiirron mielekkyyttä, jos solusalpaajahoidolla saavutetaan sama tulos ensimmäisessä remissiossa ja parempi ennuste mahdollisen relapsin kohdalla. Saman pohjoismaisen tutkimuksen mukaan myös toisessa remissiossa tehty allogeeninen siirto parantaa ennustetta selkeästi. Selviytymisessä ei havaittu suuria eroja perheenjäsenen ollessa luovuttajana (matched family donor, MFD) tai rekisteriluovuttajan (matched unrelated donor, MUD) ollessa kyseessä, joten allogeenista kantasolusiirtoa tulisi harkita, vaikka sopivaa sukulaisluovuttajaa ei olisikaan tarjolla.(17)

2.1.3 Krooninen myeloinen leukemia (KML)

Krooninen myeloinen leukemia on lapsuusiällä varsin harvinainen tauti. KML on lähes poikkeuksetta Philadelphia-positiivinen (Ph+), ja hematopoieettinen kantasolusiirto on edelleen ainoa todennettu parantava hoitomuoto. Lopullinen selviytyminen on sitä parempi, mitä aikaisemmassa taudin vaiheessa kantasolusiirto toteutetaan. Siirto tulisikin suorittaa taudin kroonisessa vaiheessa ja mieluiten alle kuusi kuukautta diagnoosista, mikäli HLA-identtinen sisarusluovuttaja on olemassa. Myös rekisteriluovuttajien käyttö on suositeltavaa, mikäli sisarusluovuttajaa ei ole. Siirto kannattaa myös taudin edenneessä vaiheessa (advanced phase), vaikka selviytyminen onkin selkeästi heikompaa kuin kroonisessa vaiheessa. Millään solusalpaajahoidolla ei saavuteta samanlaisia hoitotuloksia kuin kantasolusiirrolla.(18)

2.1.4 Myelodysplastiset oireyhtymät (myelodysplastic syndromes, MDS)

Myelodysplastisilla oireyhtymillä tarkoitetaan joukkoa kantasoluhäiriöitä, joissa hematopoiesi on riittämätöntä ja solut ovat epänormaaleja sekä toiminnaltaan että morfologisesti. Yksi keskeinen MDS:n ryhmään kuuluva tauti on juveniili myelomonosyyttileukemia (JMML). Selviytyminen JMML:sta ilman kantasolusiirtoa on erittäin epätodennäköistä, ja siirto tulisikin näin suorittaa jo taudin varhaisessa vaiheessa. Graft-versus-leukemia (GvL) vaikutuksella näyttää olevan suuri merkitys MDS:n hoidossa, mikä on hyvä pitää mielessä käänteishyljinnän (graft-versus-host-disease, GVHD) estolääkitystä ja hoitoa toteutettaessa. Aggressiivinen GVHD-lääkitys saattaa lisätä relapsin todennäköisyyttä. Relapsi onkin suurin syy hoidon epäonnistumiseen JMML:ssä. Luovuttajavalinnalla (sisarus- vai rekisteriluovuttaja) ei ole lopputuloksen kannalta suurta merkitystä. Pitkäaikaiselviytyminen ja elämänlaatu ovat monilla siirtopotilailla erinomaiset.(19)(20)

2.1.5 Lymfoomat

Hodgkinin (Morbus Hodgkin) ja non-Hodgkinin (NHL) lymfooma hoidetaan ensi sijaisesti solusalpaajilla ja osassa Hodgkinin taudin tapauksista pieniannoksisella sädehoidolla. Rajoittuneissa tapauksissa lapsuusiän lymfoomien paranemisennuste on

jopa yli 90 prosenttia. Potilaille, joilla tauti on uusiutunut, on tehty sekä autologisia että allogeenisia kantasolusiirtoja. Lapsilla kantasolusiirtoja näissä sairauksissa on kuitenkin tutkittu melko vähän ja potilasmäärät ovat olleet pieniä.(21) Relapsoineen tai huonosti lääkehoitoon reagoivan levinneen lymfooman ennuste ei ole yhtä hyvä kuin juuri diagnosoidun ja rajoittuneen. Aggressiivisella solusalpaajahoidolla ja autologisella kantasolutuella on NHL:ssa näissä tapauksissa saatu hieman parempia tuloksia, mutta Hodgkinin taudissa relapsiriski jää edelleen hyvin suureksi. Jättiannoshoidolla ja autologisella kantasolusiirroilla aiheutetaan lisääntynyt MDS:n ja sekundaariseen AML:n riski, ja näiden ennuste on puolestaan huono.(22) Isobritannialaisen monikeskustutkimuksen (23) mukaan jättiannoshoidolla ja autologisella kantasolutuella ei ole merkittävää etua tarjottavanaan solusalpaajahoittoon verrattuna relapsoituneessa Hodgkinin taudissa, mutta primaarissa, huonoennusteisessa taudissa mahdollisesti on. Korealaisessa tutkimuksessa (24) selvitettiin autologisen, perifeerisen veren soluilla suoritettun kantasolusiirron merkitystä vaikeasti paranevan ja uusiutuvan NHL:n hoidossa. Tulokset ovat linjassa monien muiden tutkimusten kanssa: autologisella kantasolusiirroilla saavutetaan parempi selviytymisaste, jos siirto tehdään vaiheessa, jossa hoitovaste on hyvä, mutta etenevässä tai uusiutuneessa taudissa hyötyä ei juurikaan saavuteta. Allogeeninen kantasolusiirto pienentää uuden relapsin todennäköisyyttä relapsoinutta NHL:aa tai Hodgkinin tautia hoidettaessa. NHL:n kohdalla tulokset kuitenkin riippuvat taudin alatyypistä (diffuusi suurisoluiainen B-solu-lymfooma, primaari mediastinaalinen B-solu-lymfooma, lymfoblastilymfooma, Burkittin lymfooma vaiko anaplastinen suurisolulymfooma) ja solukon solusalpaajaherkkyydestä. Allogeenisen kantasolusiirron autologiseen verrattuna paremmat hoitotulokset viittaavat vahvasti GvL:n merkitykseen selviytymisessä myös lymfoomasta.(25)

2.1.6 Aplastinen anemia

Allogeeninen kantasolusiirto, jossa luovuttajana on HLA-identtinen sisarus, on keskeisin hoitovaihtoehto vaikeassa aplastisessa anemiassa. Kantasolusiirtoa tulisi harkita, jos immunosuppressiivinen hoito (immunosuppressive treatment, IST) ei tehoa tai tauti relapsoi. Kantasolusiirroilla on saavutettu jopa 90% selviytymisaste.

Syklosporiini A:n (CyA) ja antilymfosyyttiglobuliinin (ALG) tai antitymosyyttiglobuliinin (ATG) yhdistelmällä on myös saavutettu varsin hyviä IST-tuloksia.(26) Tutkimuksia (27)(28)(29) optimaalisesta IST-käytöstä ja rekisteriluovuttajan luuytimen käytöstä tilanteessa, jossa ei ole sopivaa sisarusluovuttajaa on vain muutamia, eikä selkeää yhteisymmärrystä hoitolinjasta vallitse.

2.1.7 Kiinteät kasvaimet

Aivokasvaimet muodostavat lasten yleisimmän kiinteiden kasvainten ryhmän. Aivokudoksen sädehoidon tiedetään olevan haitallista lapsen myöhemmälle kehitykselle, älykkyydelle ja hormonitoiminnoille. Tämän takia varsinkin pienten lasten kohdalla pyritään pidättäytymään päähän kohdistuvasta sädehoidosta. Perinteiseen aivokasvaimien hoitoon kuitenkin kuuluu leikkaus sekä säde- ja/tai solusalpaajahoito. Perinteisellä solusalpaajahoidolla, jolla on pyritty välttämään tai siirtämään sädehoitoa pienillä lapsilla, tulokset ovat jääneet vaatimattomiksi.(30) Jättiannossolusalpaajahoidoilla ja autologisella kantasolusiirrolla on saatu lupaavia tuloksia hoidettaessa lasten aivokasvaimia.(31)(32) Amerikkalaisen (33) tutkimuksen mukaan jättiannossolusalpaajahoito ja autologinen kantasolusiirto eivät ole riittävän tehokas hoitomuoto yli 3-vuotiailla lapsilla. Tämän tutkimuksen mukaan kuitenkin alle 3-vuotiaat näyttävät hyötyvän siitä, mitä tukee myös toinen amerikkalainen tutkimus (34), jossa todettiin alle 4-vuotiaiden lasten hyötyvän jättiannoshoidosta ja autologisesta kantasolusiirrosta.

Neuroblastoomat ovat lasten toiseksi yleisimpiä kiinteitä kasvaimia, ja niiden ennuste on levinneissä muodoissa huono. Autologisen kantasolusiirron kehittyminen ja käyttö ovat mahdollistaneet jättiannossolusalpaajahoidot, jolloin hoitotulokset ovat parantuneet. Solusalpaajat tehoavat hyvin korkean riskin neuroblastoomaan, mutta relapsiriski jää pelkällä tavanomaisella hoidolla suureksi. Kantasolusiirto nopeuttaa toipumista jättiannoshoidoista ja vähentää niiden toksisuutta, jolloin tapahtumavapaa selviytyminen (event free survival, EFS) paranee. Autologisten siirtojen toksinen kuolleisuus on ajan kuluessa vähentynyt jopa alle 5 prosenttiin, minkä yksi tärkeimpiä

tekijöitä on perifeerisen veren kantasolujen (peripheral blood stem cells, PBSC) käytön lisääntyminen. Perifeerisen veren kantasoluilla suoritetuissa siirroissa luuytimen toipuminen on nopeampaa ja sen myötä infektiot vähäisempiä, verituotteiden tarve pienempi ja kotiutuminen nopeampaa. Neuroblastooman hoitoon on kokeiltu myös allogeenista kantasolusiirtoa, mutta tutkimus on siltä osin vielä alussa ja vaatii paljon lisäselvitystä, jotta käänteishyljintäongelmien ja siirron hyödyn välinen suhde saataisiin edulliseksi.(35) Myös toistettujen suuriannoshoitojen (niin sanottu tandemhoito) hyötyä lopulliseen selviytymiseen korkeanriskin neuroblastoomassa on tutkittu. Usean jättiannoshoidon, sädehoidon ja autologisen, perifeerisen veren kantasoluilla suoritetun siirron pulssihoito vaikuttaa tehokkaalta.(36)(37)(38)

Muita lasten keskeisimpiä kiinteitä kasvaimia ovat nefroblastooma (Wilmsin tuumori), pehmytkudoskasvaimet, joista yleisin on rabdomyosarkoomat, sekä luustokasvaimet osteosarkooma ja Ewingin sarkooma. Ainakin relapsoineen ja metastoineen rabdomyosarkooman hoidon tulokset jättiannossolusalpaajilla ja autologisella kantasolusiirrolla jäävät varsin vaatimattomiksi.(39) Myös korkean riskin Ewingin sarkoomaan on kokeiltu jättiannoshoitoa ja siihen yhdistettyä kantasolusiirtoa, mutta tuloksista on vaikea vetää kattavia johtopäätöksiä, sillä otannat ovat olleet pieniä, potilasryhmät heterogeenisia eikä yhtenäistä korkean riskin määritelmää ole. Jättiannoshoidosta on mahdollisesti hyötyä joillekin potilaille.(40)(41) Wilmsin tuumori on hyvin hoidettavissa oleva kasvain ja relapsoi harvoin, mutta relapsoituneella taudilla on heikompi ennuste. Uuteen induktiohoitoon on esitetty monia eri vaihtoehtoja, yhtenä jättiannossolusalpaajahoitoa ja autologista kantasolusiirtoa.(42) Vaikka otannat ovat pieniä, tulokset ovat lupaavia.(43)(44)

2.2 Kantasolujen lähteet

Kantasolut on perinteisesti kerätty luuytimeistä. Kuitenkin kiertävän veren kantasolujen (peripheral blood stem cells, PBSC) käyttö on lisääntynyt enenevästi, sillä niiden etuna on paitsi helpompi ja murrosiän ohittaneille potilaille miellyttävämpi keräys, myös verihituleiden ja neutrofiilien tuotannon nopeampi elpymisen siirron jälkeen, ja siten pienentynyt infektioriski. Kantasolut saadaan mobilisoitua luuytimeistä vereen käyttämällä kasvutekijää (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF), joka lisää

neutrofiilien tuotantoa ja niiden vapautumista vereen. Perifeerisen veren kantasoluvalmiste kuitenkin sisältää enemmän T-soluja kuin luuydin, mikä taas näyttää lisäävän kroonisen käänteishylkimisreaktion esiintyvyyttä ja kestoaa.(1) Istukkaveren solujen etuna puolestaan on niiden mahdollisesti suurempi erilaistumispotentiaali aikuisen kantasoluihin nähden. Lisäksi istukkaveren soluja käytettäessä on käänteishylkimisreaktion esiintyminen vähäisempää relapsin todennäköisyyden ollessa kuitenkin vertailukelpoinen muiden kantasolusiirtojen kanssa. Istukkaveren soluilla on ilmeisen vahva vaikutus syöpäsoluihin (GvL). Napaverisiirtojen ongelmaksi jää yksiköiden pienuus, joten niiden paras käyttöalue tällä hetkellä on lapset.(45) Edelleen adoptiivinen soluterapia ei ole mahdollinen istukkaverisiirteitä käytettäessä.

2.3 Luovuttajan valinta

Ennen vuotta 1993 suurin osa allogeenisista kantasolusiirroista tehtiin potilaan HLA-identtisen sisaruksen luovuttamalla soluilla. Viimeisten kymmenen vuoden aikana ennen muuta rekisteriluovuttajien, mutta vähäisemmässä määrin myös haploidenttisten perheenjäsenten sekä istukkaveren käyttö on lisääntynyt. Euroopan veri- ja luuydinsiirtojärjestön (European Group for Blood and Marrow Transplantation, EBMT) tilastojen mukaan 61% vuosina 1999-2002 suoritetuista allogeenisista siirroista tehtiin muun kuin sisarusluovuttajan soluilla.(46)

2.3.1 HLA-yhteensopivuus

Allogeenisen kantasolusiirron lähtökohta on löytää vähintäänkin HLA-yhteensopiva luovuttaja. Sisarussirteissä on lähes poikkeuksetta sopivan luovuttajan kohdalla kysymys HLA-identtisyydestä, jota määritelmän mukaan URD-siirroissa ei ole teoreettisestikaan mahdollista saavuttaa ja tässä tapauksessa puhutaankin HLA-yhteensopivuudesta. HLA-1 ja HLA-2 alloantigenejä koodaavat geenit sijaitsevat kromosomin 6 major histocompatibility –kompleksissa (MHC). Tärkeimmät HLA-1 ryhmään kuuluvat alamuodot ovat HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E ja HLA-F. Myös HLA-2 ryhmään kuuluu 5 alatyyppeä: HLA-DM, HLA-DO, HLA-DP, HLA-DQ ja HLA-DR. Eroavaisuudet luovuttajan ja potilaan välillä sekä ryhmässä 1 että 2

aiheuttavat selkeästi komplikaatioiden lisääntymistä ja lopullisen selviytymisen huonontumista. Toisaalta useissa tutkimuksissa on selvitetty ja osoitettu eri lokuksien yhteensopivuuden tai -sopimattomuuden merkityksen vaihtelu. Perinteisesti katsotaan siirteen itämisen olevan nopeampaa, vaikean akuutin käänneishyljinnän riski pienempi ja kokonaisselviytyminen parempaa, kun luovuttaja ja potilas ovat yhteensopivia ainakin HLA-A, B, C, DQB1 ja DRB1 lokuksien osalta. Tutkimustiedon valossa kuitenkin vaikuttaa, että ero DQB1:n osalta ei vaikuta selviytymismahdollisuuteen, jos potilas ja luovuttaja ovat HLA-A, B, C ja DRB1 lokuksiltaan yhteensopivia. Näiden neljän lokuksen yhteensopivuutta pidetään siis yhtä hyvänä kuin kaikkien viiden. Kuitenkin DQB1 yhteensopimattomuus yhdessä HLA-A, B, C tai DRB1 yhteensopimattomuuden kanssa vaikuttaa olevan selkeästi ennustetta huonontava tekijä. Yhden lokuksen yhteensopimattomuus HLA-A, B tai C-lokuksissa liittyy selkeästi vaikean, akuutin käänneishyljinnän riskin kasvamiseen, erityisesti HLA-A:n kohdalla, jossa yhteensopimattomuus näyttäisi altistavan myös krooniselle käänneishyljinnälle. Joidenkin tutkimusten mukaan HLA-C:n yhteensopimattomuus altistaisi siirteen toiminnan epäonnistumiselle (graft failure). Uusimpana merkittävänä tekijänä on tutkittu DPB1-yhteensopivuutta. Käänneishyljintää esiintyy myös tutkittujen lokusten osalta täysin MHC-yhteensopivien siirtojen yhteydessä, mikä saattaa johtua minor histocompatibility –antigeeneista (mHags).(47)(48)(49) (50)

2.3.2 Veriryhmät

Veriryhmäerojen merkitystä käänneishyljinnän esiintymiseen on pyritty selvittämään. Mitään selkeitä tuloksia ei kuitenkaan ole julkaistu, ja kantasolusiirtoja suoritetaankin usein vastoin normaalia verituotteiden antokäytäntöä vastaan. Suuri veriryhmäero (major ABO incompatibility) tarkoittaa esimerkiksi A-veriryhmän luovuttajan solujen antamista O-veriryhmän vastaanottajalle. Pieneksi veriryhmäeroksi (minor ABO incompatibility) katsotaan esimerkiksi O-veriryhmän luovuttajan solujen antaminen A-veriryhmän saajalle. Molemmiin suuntaan yhteensopimattomuus esiintyy esimerkiksi A- ja B-veriryhmien välillä, kun taas täysi yhteensopivuus tarkoittaa samaa veriryhmää luovuttajalla ja vastaanottajalla. Veriryhmien yhteensopimattomuuden on raportoitu aikuisilla hidastavan siirteen itämistä ja aiheuttaa mahdollisesti siirron jälkeistä hemolyysiä.(51) Lapsipotilaiden kohdalla tämä näyttäisi varsin harvinaiselta(52), eikä

veriryhmäeroja pidetään lapsilla merkittävänä tekijänä luovuttajan valinnassa. Tutkielmassa huomioidaan mahdollisten veriryhmäerojen vaikutus.

2.3.3 Sytomegaloviruksen vasta-aineet

Sytomegalovirus (CMV) on edelleen yksi pelätymmistä infektionaiheuttajista allogeenisen kantasolusiirron jälkeen. Potilaan sytomegaloviruksen vasta-aineiden serologinen status on ensisijaisen tärkeää, mutta luovuttajan serologisen tilanteen merkitys CMV-positiivisen vastaanottajan kohdalla on kiistanalainen. CMV-seropositiivisilla potilailla on yleisesti huonompi ennuste kuin seronegatiivisilla vastaanottajilla. EBMT:n aikuisilla tekemän laajan tutkimuksen mukaan luovuttajan serologisella statuksella ei ole merkitystä seropositiivisen potilaan ennusteeseen, kun luovuttajana on HLA-identtinen sisarus. Tilanne on kuitenkin täysin erilainen rekisteriluovuttajaa käytettäessä: seropositiivisen vastaanottajan selviytyminen on parempi ja sairastuvuus infektiin pienempi, kun rekisteriluovuttaja on myös seropositiivinen.(53) Lasten sytomegaloviruksen aktivoitumisesta on suhteellisen vähän tietoa ja tutkimuksia. Englantilaisen tutkimuksen (54) mukaan luovuttajalla on merkitystä aktivoitumiseen myös lasten kohdalla: sukulaistuovuttajan kantasoluja siirrettäessä CMV-infektion esiintyminen on vähäisempää kuin rekisteriluovuttajaa käytettäessä. Samoin kuin aikuisilla, seropositiivisen vastaanottajan tulisi saada seropositiivisen luovuttajan kantasoluja. Vastaanottajat, jotka saivat siirteen, josta oli T-solut poistettu, kehittivät CMV-reaktivaation selkeästi useammin kuin käsittelemättömän siirteen saaneet. Myös akuutin käänneishyljinnän hoito lisäsi sytomegalovirusinfektion esiintymistä. Sytomegalovirusta voidaan hoitaa profylaktisesti, jolloin CMV:n lääkehoito aloitetaan heti itämisaikana ja jatketaan ainakin 100 päivää siirron jälkeen, tai ennaltaehkäisevästi (niin sanottu pre-emptiivinen hoito) silloin, kun ensimmäiset merkit CMV-infektiosta tai viruksen aktivoitumisesta ovat havaittavissa. Tutkimuksien mukaan profylaktisella hoidolla ei ole etua ilmentyneen CMV:n hoitoon nähden, mutta se lisää bakteeri- ja sieni-infektioiden esiintyvyyttä ja myöhäisiä sytomegalovirusinfektiota.(55)

2.4 Esihoito

Esihoidon (conditioning) tehtävänä ennen kantasolusiirtoa on paitsi hävittää syöpä, allogeenisen siirron kohdalla myös vähentää potilaan toimivan immuunijärjestelmän määrää ja aktiivisuutta (immunosuppressio), mikä vähentää riskiä siirteen hyljintään ja mahdollistaa siirrettyjen solujen tarttumisen.(1) Esihoito käsittää vähintäänkin solusalpaajahoidon, mutta usein myös siihen yhdistetyn koko kehon sädehoidon (total body irradiation, TBI). Sädehoidolla on monia sivuvaikutuksia varsinkin lapsilla: kasvuhäiriöitä, hormonitoiminnan häiriöitä ja oppimisvaikeuksia.(6) TBI:n sijaan syklofosfamidin rinnalle on esitetty toista solusalpaajaa, busulfania. TBI:tä ja busulfania vertailevia tutkimuksia on tehty paljon, ja monissa tutkimuksissa sädehoito vaikuttaisi hieman paremmalta vaihtoehdolta, mutta selkeätä eroa lopullisen selviytymisen osalta ei ole ilmennyt.(56)(57)(58) Muita esihoidossa yleisesti käytettäviä solusalpaajia ovat allogeenisessa siirrossa sytarabiini (ara-C) ja autologisessa melfalaani.

2.5 Siirteen toiminnan käynnistyminen

Siirteen toiminnan käynnistyminen (engraftment) tarkoittaa, että potilaan luuydin alkaa siirron jälkeen tuottaa verisoluja niin, että verilitrassa on granulosityttejä yli 500×10^6 vähintään kolmena peräkkäisenä päivänä. Tällöin vakavien bakteeri-infektioiden riski vähenee selkeästi. Kun granulosityttien määrä ylittää $1000 \times 10^6/l$, katsotaan luuytimen toimivan normaalin ytimen tavoin. Itämistä voidaan nopeuttaa käyttämällä kasvutekijää pistoksina kantasolusiirron jälkeen. Tutkimustulokset eri tekijöiden, muun muassa kasvutekijän, siirteen CD34+ -solumäärän ja siirteen monosyyttien tai leukosyyttien määrän merkityksestä itämisen nopeuteen ovat varsin ristiriitaisia.(59)(60)(61)

Engraftment syndroomalla (ES) tarkoitetaan tilannetta, jossa potilaalla esiintyy kuumetta, iho-oireita ja keuhkoödemaa. Se katsotaan käänteisihyljintäreaktiosta erilliseksi komplikaatioksi, ja saattaaakin olla seuraus hylkimisreaktiosta (host-versus-graft reaction). Se liittyy lisääntyneeseen toksisen kuoleman esiintyvyyteen, erityisesti keuhko- ja monielinvaurion takia.(62) ES johtuu tuumorinekroositekijöiden ja

sytokiiniin vapautumisesta, ja aikuisilla sen esiintyminen on liitetty siirron jälkeiseen kasvutekijänkäyttöön.(63) Espanjalaisen tutkimuksen mukaan perifeerisen veren kantasoluilla tehdyn autologisen siirron toimenpiteeseen liittyvän kuolleisuuden päätekijä lapsipotilailla on ES.(64)

2.6 Graft versus host disease

Graft versus host disease eli käänteishyljintä on edelleen keskeinen komplikaatio allogeenisissa kantasolusiirroissa. Optimaalisen tasapainon löytäminen käänteishyljinnän, siirteiden toiminnan käynnistymisen epäonnistumisriskin ja GvL-vaikutuksen välillä on usein varsin haasteellista. Käänteishyljinnän esiintymistä voidaan vähentää poistamalla siirteestä lymfosyytteja ja T-soluja, mutta tällöin kasvatetaan todennäköisyyttä, että siirteiden ”tarttuminen” epäonnistuu, ja vähennetään siirteiden T-solujen syöpäsoluihin kohdistamaa GvL-vaikutusta. Lapsilla käänteishyljinnän hoitaminen on erityisen tärkeää, sillä GVHD itsessään vahingoittaa kasvavaa lasta. Lapsilla käytetään yleisesti GVHD-estohoitona metotreksaattia (MTX) ja syklosporiini A:ta (CyA). Monissa keskuksissa käytetään ennaltaehkäisevästi myös antilymfosyyttiglobuliinia (ALG) tai antitymosyyttiglobuliinia (ATG), ja Suomessakin näiden käyttö on lisääntymässä.(65)

2.6.1 Akuutti GVHD

Perinteisesti akuuttina käänteishyljintänä on pidetty käänteishyljintää, joka esiintyy alle 100 päivää siirron jälkeen. Nykyään jako akuutin ja kroonisen GVHD:n välillä ei ole niin tiukasti aikasidonnainen. Akuutin käänteishyljinnän tärkein riskitekijä on HLA-yhteensopimattomuus. Myös potilaan ja luovuttajan ikä sekä sukupuolierot vaikuttavat käänteishyljinnän todennäköisyyteen. Nuorilla potilailla esiintyy yleisesti vähemmän GVHD:ta kuin vanhemmilla. Jos HLA-yhteensopivien luovuttajien kesken on varaa valita, tulisi ottaa mahdollisimman nuori miesluovuttaja, tai naisluovuttajista se, jolla on vähiten raskauksia. Akuutti käänteishyljintä syntyy kolmessa eri vaiheessa. Ensin potilaan kudokset kärsivät esihoidon solusalpaaja- ja sädehoitojen aiheuttamista kudosvaurioista ja tulehdusreaktiosta. Seuraavassa vaiheessa sekä potilaan että

luovuttajan antigeenia esittelevät solut ja tulehdusreaktion sytokiinit aktivoivat luovuttajan T-solut. Kolmannessa vaiheessa aktivoidut T-solut (effektorisolut) aiheuttavat soluvälitteisen reaktion vastaanottajan kudoksia vastaan. Akuutin käänteishyljinnän asteen määrittäminen perustuu kolmen elimen tilanteen arviointiin: ihon, maksan ja suolen. Akuutin käänteishyljinnän hoitoon käytetään yleisesti prednisolonia ja vaikeissa tapauksissa ATG/ALG:ta tai monoklonaalisia vasta-aineita.(66)

2.6.2 Krooninen GVHD

Krooninen käänteishyljintä voi ilmentyä monissa eri elimissä: ihossa, maksassa, silmissä, suussa, keuhkoissa ja ruuansulatuskanavassa. Naisilla saattaa esiintyä vaginiittia tai vaginan ahtautumaa, ja myös miehillä esiintyy genitaalien käänteishyljintäoireita. Krooninen käänteishyljintä on perinteisesti luokiteltu rajoittuneeksi tai laajaksi oireiden laajuuden ja kohteena olevien elimien määrän mukaan, vaikka mainittu jako onkin todettu monella tapaa epätydyttäväksi.(67) Kroonisen käänteishyljinnän hoitoon käytetään yleisesti syklosporiini A:ta, mykofenolaatti mofetiilia tai prednisolonia, jos kyseessä on rajoittunut GVHD, ja näiden yhdistelmää, jos kyseessä on laaja GVHD. Erittäin vaikean kroonisen käänteishyljinnän hoitoon on käytetty myös talidomidia, takrolimuusia, PUVA-sädetystä sekä ekstrakorporeaalista fotokemoterapiaa.(65) Ruotsalaisen tutkimuksen mukaan kroonisella, mutta ei akuutilla, käänteishyljinnällä ja GvL-vaikutuksella on keskinäinen yhteys lapsuusiän akuuteissa leukemioissa. Tutkimus osoittaa, että lapsilla, jotka kehittivät kroonisen käänteishyljinnän, esiintyi huomattavasti vähemmän relapseja ja lopullinen selviytyminen oli parempaa kuin niillä, joilla kroonista GVHD:ta ei tullut. Lasten krooninen käänteishyljintä on usein rajoittuneempi ja helpommin hallittavissa kuin aikuisten, mikä osin selittää paremman selviytymisen.(68)

3 AINEISTO

Tutkielman aineistona on käytetty HUS:n Lasten ja nuorten sairaalan veri- ja syöpätautien sekä kantasolusiirtoyksikön potilaista kerättyä, vuonna 1993 perustetun ProLapsi-rekisterin sisältämää kliinistä kantasolusiirtoaineistoa vuosilta 1993-2006. Rekisteri on kattava ja sisältää tiedot kaikista kyseisellä aikavälillä hoidetuista veri- ja syöpätautien sekä kantasolusiirtoyksikön potilaista. Rekisteri on tehty Filemaker-ohjelmalla ja se on tallennettu NT-palvelimelle. Tiedot rekisteriin on kerätty potilaskertomuksista. Aineisto kattaa runsaat 90% maan allogeenisista lapsuusiän kantasolusiirroista sekä kaikki HUS:in piirissä tehdyt autologiset siirrot. Tutkielman kohderyhmänä ovat ne 233 lapsipotilasta HUS, TAYS, KYS ja OYS-piireistä, joille on tehty luuytimenvaihto terveeltä luovuttajalta yllä mainitulla ajanjaksolla sekä ne 117 HUS-piirin lapsipotilasta, joille on tuona ajanjaksona toteutettu jättisytostaattihoito yhdistettynä autologiseen kantasolutukeen.

Rekisterissä ovat potilaan henkilötiedot sekä tieto potilaan vanhemmista. Diagnoosihetken tiedoista käyvät ilmi diagnoosipäivämäärä sekä mahdollisten relapsien ajankohdat sekä keskeiset, suoritettavat hoitotoimenpiteet. Rekisteri sisältää tiedot kantasolusiirron ajankohdasta, taudin tilasta siirtohetkellä, esihoidoista ja siirrettyjen solujen lukumäärästä. Myös luovuttajan olennaiset tiedot (sukupuoli, ikä, CMV-status, veriryhmä, sukulaisuus ja ei-sukulaisuus), HLA-yhteensopivuus, potilaan CMV-status, käänneishyljinnän estolääkitys, sen esiintyminen ja laajuus, mahdolliset komplikaatiot, relapsit ja potilaan menehtyminen sekä sen syyt on myös kirjattu rekisteriin. Monista potilaista on myös pitkäaikaisseurantatietoja.

4 MENETELMÄT

Tutkielma toteutettiin kvantitatiivisia tutkimusmenetelmiä käyttäen. Aineisto käytiin läpi kantasolusiirtojen suoritusjärjestyksessä alkaen vuodesta 1993. Aineistosta kerättiin ennalta valitut parametrit SPSS-tilasto-ohjelmaan. Tämän jälkeen kerättyä materiaalia käsiteltiin sekä tehdyn siirtotoimenpiteen perusteella että diagnoosiryhmittäin. Potilaista, joille oli tehty kaksi tai useampia autologisia kantasolusiirtoja (n=32 eli 27%

tehdystä autologisista siirroista), kerättiin tutkimusaineistoon vain ensimmäisen autologisen siirron tiedot, sekä tieto tehtyjen siirtojen kokonaismäärästä. Myös niistä potilaista, joille oli tehty sekä autologinen että allogeeninen kantasolusiirto, on kirjattu vain allogeenisen siirron tiedot, koska autologinen siirto katsottiin näissä tapauksissa tavanomaisen hoidon osaksi. Aineistossa oli seitsemän potilasta, joilla allogeenisia siirtoja oli siirteiden hylkiintymisen takia tehty kaksi tai useampia. Nämä potilaat on kuitenkin kirjattu vain kerran. Lisäksi aineistossa on kaksi potilasta, jotka ovat saaneet ensimmäisen allogeenisen siirron jälkeen sekundaarimaligniteetin, joka on johtanut toiseen allogeeniseen siirtoon, sekä yksi potilas, joka sai pahanlaatuisen veritaudin luovuttajan soluista. Nämä potilaat on kirjattu kahtena eri tapauksena, koska kyseessä oli eri tautien hoito. Analyysien ja kuvaajien tekemiseen käytettiin SPSS-tilasto-ohjelmaa mukaan lukien Kaplan-Meier-menetelmä elinaika-analyysien laatimiseen. Kaplan-Meier-menetelmää käyttämällä laadittiin elinaikakäyriä, joissa tapahtumat kuten taudin relapsoituminen ja potilaan menehtyminen saatiin kuvaajalle pisteinä. Uusi pisteen paikka lasketaan aina uuden tapahtuman ilmaantuessa, jolloin pisteiden välistä tulee epätasainen. Tuloksena saadaan vaakasuora viiva, johon tulee hyppäyksellisiä laskuja pisteiden välille. (69)

5 TULOKSET

5.1 Allogeeninen kantasolusiirto

Tutkimusaineistomme 350 kantasolusiirrosta 67% (n=233) oli allogeenisia. Potilaista 42% (n=99) oli tyttöjä ja 58% (n=134) poikia. Taulukossa 1 on esitetty allogeenisten kantasolusiirtojen määrät ja aiheet diagnoosiryhmittäin.

		Lukumäärä	Prosenttiosuus
Diagnoosi	ALL cr1	44	19
	ALL cr2	59	25
	ALL cr3	12	5
	AML cr1	27	12
	AML \geq cr2	14	6
	KML CP	13	6
	Myelodysplastinen oireyhtymä (MDS)	6	3
	Juveniili myelomonosyyttinen leukemia (JMML)	3	1
	Vaikea aplastinen anemia	18	8
	Kongenitaaliset hematopoieesin häiriöt	9	4
	Aineenvaihduntasairaudet	17	7
	Non-Hodgkin lymfooma	5	2
	Muut	6	3
	Yhteensä	233	100

Taulukko 1. Allogeenisten kantasolusiirtojen määrä diagnoosiryhmittäin

Taulukossa 2 esitetään allogeenisen kantasolusiirron saaneiden potilaiden diagnoosi-ikäryhmät jaoteltuna diagnoosiryhmittäin. Ikäryhmä 1 käsittää kaikki 0-2-vuotiaat, ryhmä 2 3-9-vuotiaat ja ryhmä 3 yli 10-vuotiaat.

		Ikäryhmät diagnoosi-ian mukaan			Yhteensä	
		1,00	2,00	3,00		
Diagnoosi	ALL cr1	Lukumäärä	7	22	15	44
		Prosenttiosuus	16%	50%	34%	100%
	ALL cr2	Lukumäärä	16	35	8	59
		Prosenttiosuus	27%	59%	14%	100%
	ALL cr3	Lukumäärä	3	8	1	12
		Prosenttiosuus	25%	67%	8%	100%
	AML cr1	Lukumäärä	7	11	9	27
		Prosenttiosuus	26%	41%	33%	100%
	AML ≥ cr2	Lukumäärä	3	7	4	14
		Prosenttiosuus	21%	50%	29%	100%
	KML CP	Lukumäärä	0	6	7	13
		Prosenttiosuus	,0%	46%	54%	100%
	Myelodysplastinen oireyhtymä (MDS)	Lukumäärä	3	2	1	6
		Prosenttiosuus	50%	33%	17%	100%
	Juveniili myelomonosyyttinen leukemia (JMML)	Lukumäärä	3	0	0	3
		Prosenttiosuus	100%	,0%	,0%	100%
	Vaikea aplastinen anemia	Lukumäärä	3	8	7	18
		Prosenttiosuus	17%	44%	39%	100%
	Kongenitaaliset hematopoieesin häiriöt	Lukumäärä	5	4	0	9
		Prosenttiosuus	56%	44%	,0%	100%
	Aineenvaihduntasairaudet	Lukumäärä	13	3	1	17
		Prosenttiosuus	77%	18%	6%	100%
	Non-Hodgkin lymfooma	Lukumäärä	1	3	1	5
		Prosenttiosuus	20%	60%	20%	100%
	Muut	Lukumäärä	5	0	1	6
		Prosenttiosuus	83%	,0%	17%	100%
Yhteensä		Lukumäärä	69	109	55	233
		Prosenttiosuus	30%	47%	24%	100%

Taulukko 2. Allogeenisien kantasolusiirron saaneiden potilaiden diagnoosi-ikä jaoteltuna diagnoosin mukaan. Ikäryhmä 1= 0-2-vuotiaat, 2= 3-9-vuotiaat ja 3= yli 10-vuotiaat

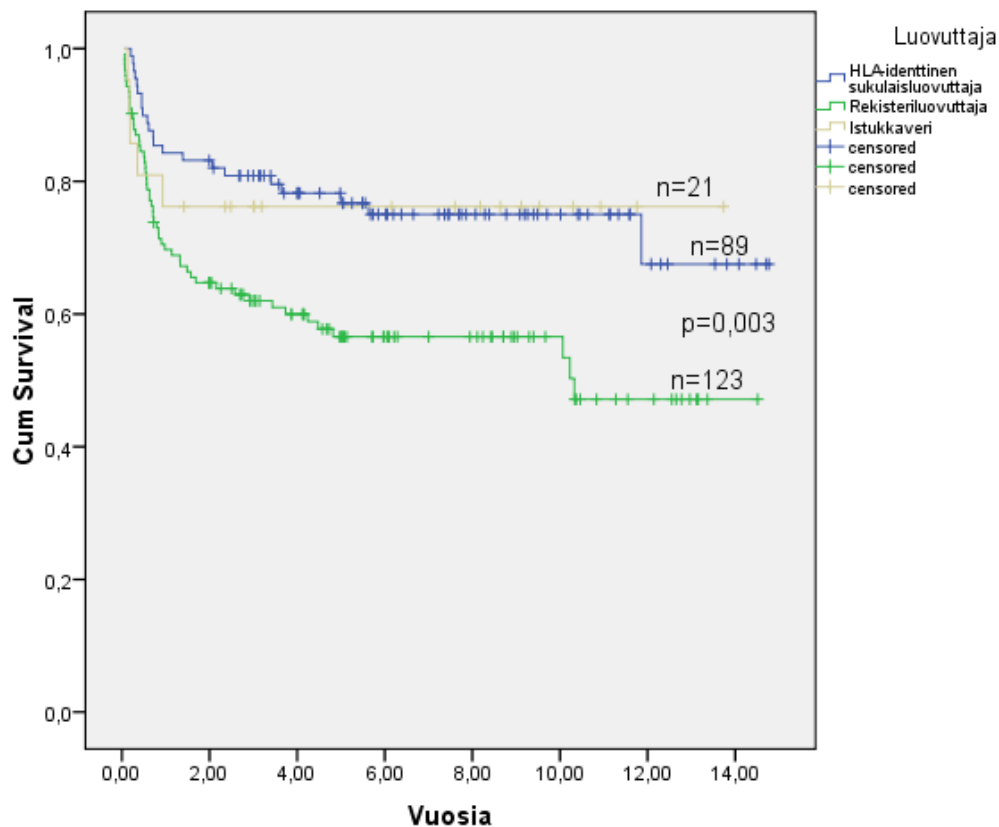
Allogeenisista kantasolusiirroista 38% (n=89) tehtiin HLA-identtiseltä sukulaisluovuttajalta, 53% (n=123) rekisteriluovuttajalta ja 9% (n=21) istukkaverestä. HLA-identtisellä sukulaisluovuttajalla tarkoitetaan tässä 91%:lla (n=81) sisarusluovuttajaa ja 9%:lla (n=8) HLA-identtistä vanhempaa luovuttajana. Rekisteriluovuttajista suurin osa (42%) kuului ryhmään 30-39-vuotiaat, nuorin luovuttaja oli juuri 18-vuotta täyttänyt (n=1) ja vanhin 50-60-vuotias (n=1).

Taulukossa 3 on esitetty luovuttajien sukupuolijakauma, sisarussiirteiden osalta luovuttajan ikä sekä rekisteriluovuttajien kansalaisuus.

HLA-identtinen sisarusluovuttaja			Rekisteriluovuttaja		
Luovuttajan sukupuoli			Luovuttajan sukupuoli		
	N	Prosentti		N	Prosentti
Nainen	43	53	Nainen	48	39
Mies	38	47	Mies	75	61
Yhteensä	81	100	Yhteensä	123	100
Luovuttajan ikä			Luovuttajan kansalaisuus		
	N	Prosentti		N	Prosentti
Alle kouluikäinen	31	38	Kotimainen	66	54
Kouluikäinen	42	52	Ulkomainen	57	46
Alle 30-vuotias	8	10	Yhteensä	123	100
Yhteensä	81	100			

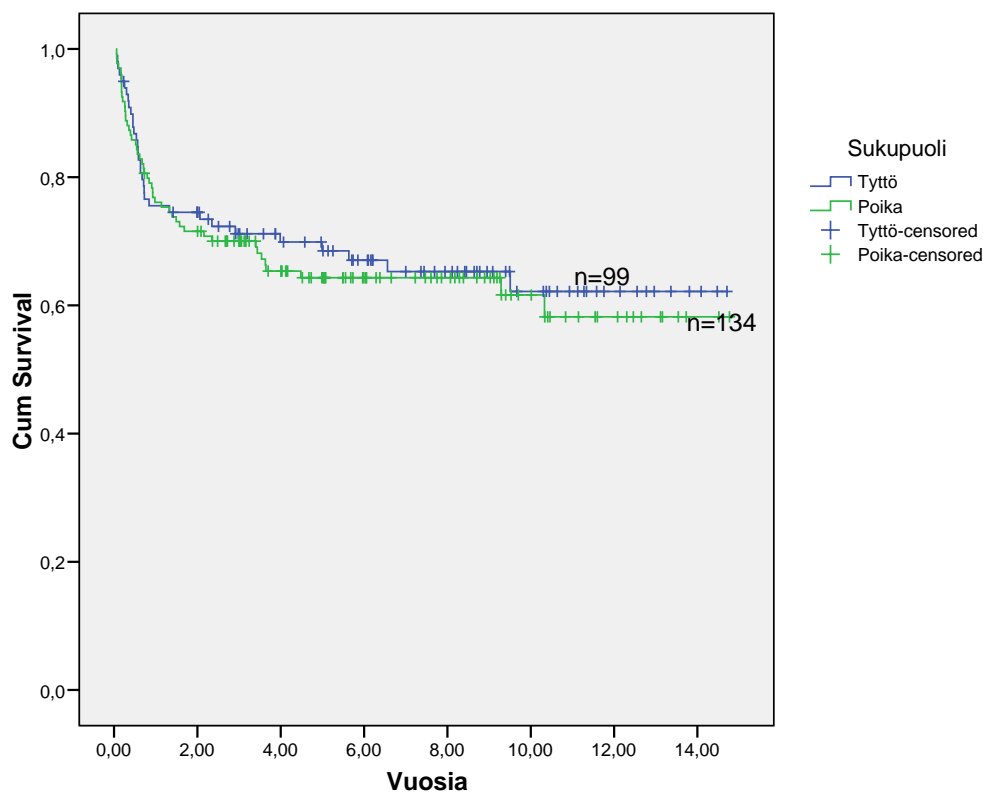
Taulukko 3. Allogeenisen kantasolusiirron sisarus- ja rekisteriluovuttajien sukupuoli-, ikä, ja kansalaisuusjakaumat.

Allogeenisen kantasolusiirron yhteydessä potilaiden kokonaisselviytymisprosentti aineistossamme oli 65%. Koko materiaalissa kuolemista 53% johtui hoidon toksisuudesta (TRM=treatment related mortality) ja 43% taudin relapsoitumisesta. 4% tapauksissa (n=3) kuolinsyy oli perustautina ollut aineenvaihduntasairaus. Kumulatiivinen kokonaisselviytyminen HLA-identtisen sukulaisluovuttajan (matched family donor = MFD) soluilla tehdyissä siirroissa oli selkeästi parempi kuin rekisteriluovuttajan (matched unrelated donor = MUD) tapauksissa (kokonaisselviytymisprosentti MFD=75%, MUD=56%, p=0,003). HLA-identtisten sukulaisluovuttajien kohdalla myös TRM oli huomattavasti vähäisempi (6%) kuin URD-siirroissa (27%). Kuvaajassa 1 esitetään luovuttajan vaikutus allogeenisen kantasolusiirron kokonaisselviytymiseen koko aineistossa.



Kuvaaja 1. Luovuttajan vaikutus allogeenisen kantasolusiirteen saaneiden lasten selviytymiseen.

MUD-siirroissa tyttöpotilaista 43% sai naisluovuttajan soluja ja 57% miesluovuttajan. Pojista 36% sai siirteen naisluovuttajalta ja 64% mieheltä. Selviytyminen oli hieman parempaa tyttöpotilaan saadessa siirteen naisluovuttajalta (71%) kuin miesluovuttajan soluilla (60%) ja pojan saadessa miesluovuttajan soluja (54%) tai naisluovuttajan soluja (42%), mutta nämä erot eivät ole tilastollisesti merkitseviä. Tyttöjen ja poikien välillä ei ollut merkittävää eroa kokonaisselviytymisessä. Kuvaajassa 2 esitetään allogeenisen kantasolusiirron saaneiden lasten kokonaisselviytyminen sukupuolen perusteella.



Kuvaaja 2. Allogeenisestä kantasolusiirron saaneiden lasten kokonaiseloonjääminen sukupuolen mukaan.

Koko kehon sädehoitoa sai 85% (n=199) potilaista. Kaikki leukemiapotilaat, lukuun ottamatta kolmea AML-potilasta (cr1), saivat sädehoidon. Suurin osa potilaista, jotka eivät saaneet koko kehon sädehoitoa, sairastivat aplastista anemiaa tai aineenvaihduntasairautta. Aineiston allogeenisissä kantasolusiirroissa keskimääräinen annettu soluannos oli $4,36 \times 10^8$ tumallista solua/saajan painokilo (vaihteluväli $0,35-19,38 \times 10^8/\text{kg}$). Solumäärällä ei näyttänyt olevan tilastollisesti merkittävää vaikutusta relapsin esiintymiseen (p=0,425) tai siirteen tarttumattomuuden (graft failure) esiintymiseen (p=0,337). Itämisnopeuden ja solumäärän korrelaatio oli selkeästi negatiivinen, eli suuremmalla solumäärällä saavutettiin nopeampi itäminen (p<0,001). Keskimääräinen itämisaika yli 500 granulosyytin saavuttamiseksi oli 19 päivää (vaihteluväli 7-41 päivää) ja yli 1000 granulosyytin kohdalle 22 päivää (vaihteluväli 8-102). Suurin osa allogeenisistä kantasolusiirroista (37%) tehtiin sytomegaloviruksen (CMV) suhteen seropositiiviselta luovuttajalta seropositiiviselle potilaalle. 28% siirroista tapahtui CMV-seronegatiiviselta luovuttajalta seronegatiiviselle potilaalle.

20% siirroista suoritettiin seronegatiiviselta luovuttajalta seropositiiviselle vastaanottajalle ja 13% seropositiiviselta luovuttajalta seronegatiiviselle potilaalle. Kokonaisselviytyminen oli parasta tilanteessa, jossa sekä potilas että luovuttaja olivat CMV-seronegatiivisia (selviytymisprosentti 70%). Huonoin selviytymisprosentti (58%) oli siirroissa, joissa sekä potilas että luovuttaja olivat seropositiivisia. URD-siirroissa seropositiivisen potilaan kokonaisselviytyminen seropositiivisen luovuttajan soluilla tehdyissä siirroissa oli 48%, kun se HLA-identtisen sukulaislouvuttajan soluilla tehdyissä siirroissa 73%. Tämä ero on tilastollisesti merkitsevä ($p=0,027$). Seropositiivisen luovuttajan ja seronegatiivisen potilaan siirroissa selviytyminen oli 64%, seronegatiivisen luovuttajan ja seropositiivisen potilaan 67% (MFD-siirroissa 79%, MUD-siirroissa 62%). HLA-identtisten sukulaislouvuttajien soluilla tehtyjen ja URD-siirtojen välillä ilmeni tilastollisesti merkitsevä ero vain seropositiivinen luovuttajan ja saajan tapauksessa. Tarkastelusta on jätetty pois istukkaverisiirteeseen saaneet potilaat.

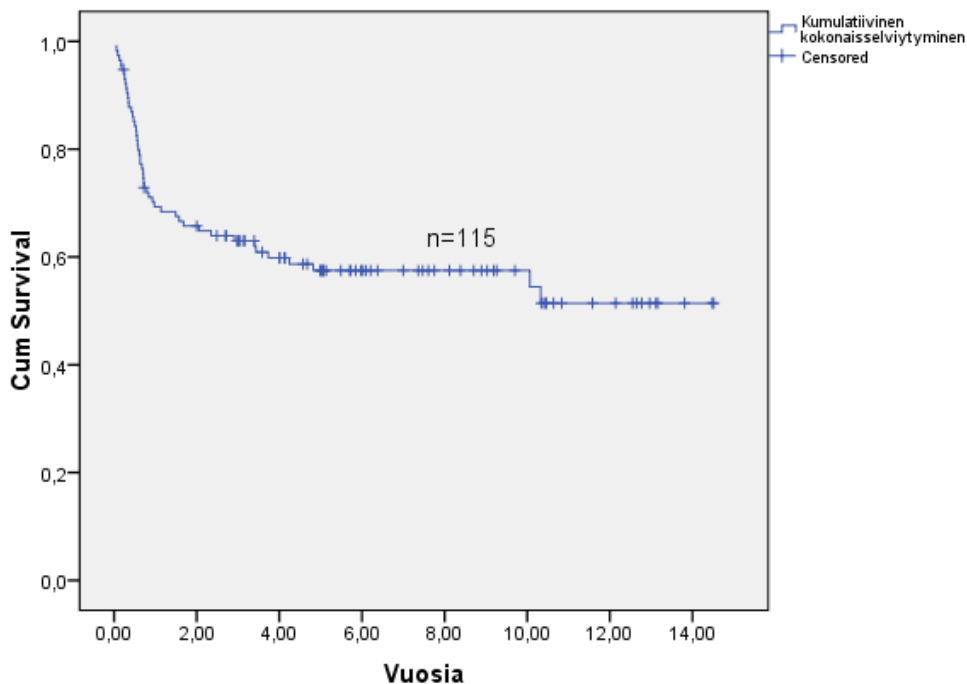
Allogeneisen kantasolusiirron jälkeinen sairaalassaoloaika HUS:ssa ennen kotiuttamista tai siirtoa kotipaikkakunnan sairaalaan oli kaikkien allogeenisten siirtopotilaiden kohdalla keskimäärin 55 vuorokautta (vaihteluväli 17-313 vuorokautta), seuranta aikana eloonjääneillä keskimäärin 46 vuorokautta (vaihteluväli 18-182 vuorokautta).

5.2 Allogeenisen kantasolusiirron tautikohtaiset tulokset

5.2.1 Akuutti lymfoblastileukemia (ALL)

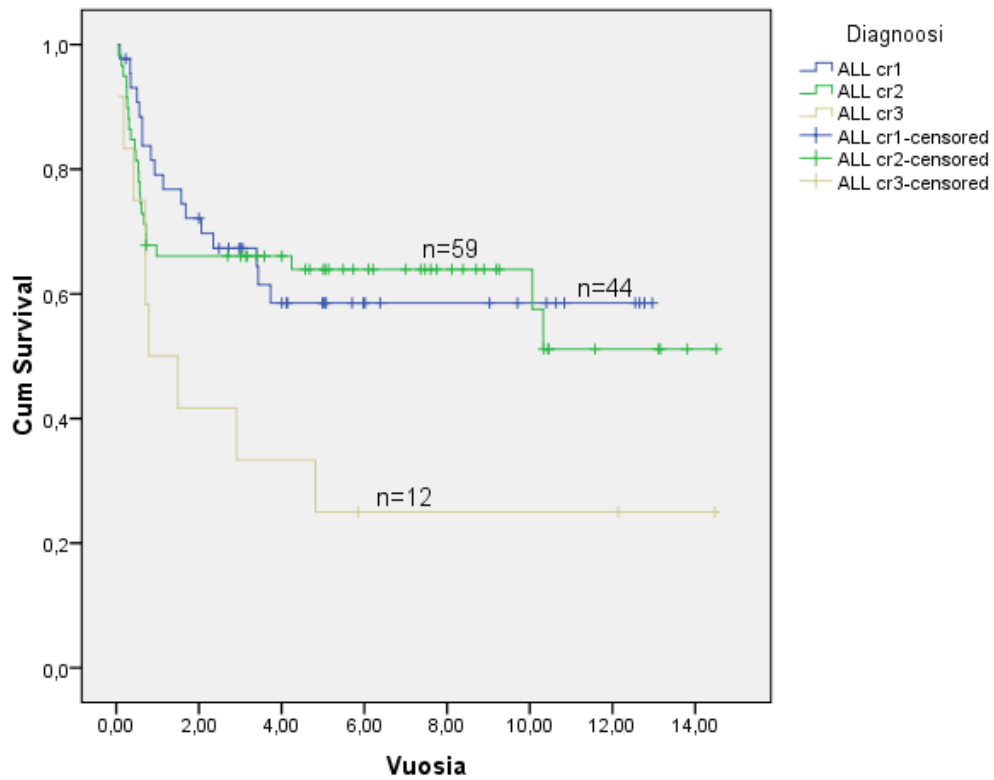
Suurin allogeenisen kantasolusiirron saaneiden potilaiden diagnosoitavien ryhmä oli akuutti lymfoblastileukemia (ALL). Aineistossa allogeenisen kantasolusiirron saaneita ALL-potilaita oli 115. Tarkasteltavana aikajaksona HUS:ssa diagnosoitiin 213 uutta ALL-tautitapausta eli keskimäärin 15 vuodessa. Näistä potilaista päätyi kantasolusiirtoon ensimmäisessä remissiossa vuosina 1993-1999 11% ja vuosina 2000-2006 16%. Aineistossa oli kolme ($n=3$) ALL-potilasta, joille ei löytynyt sopivaa luovuttajaa, ja joille tehtiin solusalpaajahoidon tueksi autologinen kantasolusiirto. Siirroista 38% tehtiin ensimmäisessä remissiossa (cr 1), 51% toisessa remissiossa (cr 2) ja 10% kolmannessa remissiossa (cr 3). Kuvaaja 3 esittää kaikkien allogeenisen

kantasolusiirron saaneiden ALL-potilaiden, riippumatta monenessako remissiassa siirto tehtiin, kokonaiseloonjäämisen.

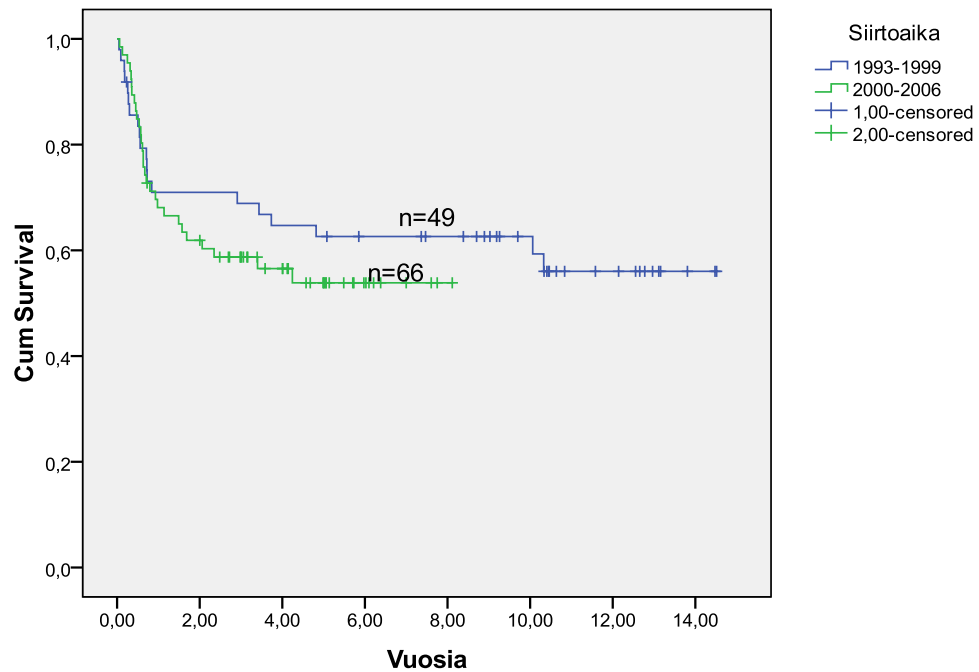


Kuvaaja 3. Kaikkien allogeenisen kantasolusiirron saaneiden ALL-potilaiden kumulatiivinen eloonjääminen.

Aineistossamme kokonaiselviytyminen ensimmäisessä ja toisessa remissiassa kantasolusiirron saaneiden ryhmissä oli sama (61%) kun taas kolmannessa remissiassa suoritetussa kantasolusiirroissa kokonaiselviytyminen oli odotetusti vain 25%. Kuvaajassa 4 eloonjäämiskäyrät on jaoteltu remissiostatuksen mukaan. HLA-identtisen sukulaislouvuttajan soluilla tehdyissä siirroissa kokonaiselviytyminen (64%) oli hieman parempaa kuin URD-siirroissa (54%), mutta ero ei ole tilastollisesti merkitsevä. Vuosina 1993-1999 siirron saaneiden (n=49) ryhmässä hoidon toksisuus oli kuolinsyynä 60% tapauksia, kun taas vuosina 2000-2006 (siirtojen n=66) 34% kuolemista johtui hoidon toksisuudesta ja 66% taudin relapsoitumisesta. Kumulatiivinen kokonaiseloonjääminen ALL-potilaiden kohdalla ei ole kuitenkaan muuttunut eri aikajaksoina. Kuvaaja 5 esittää kaikkien ALL-potilaiden eloonjäämisen jaettuna kahteen ryhmään siirtoajankohdan mukaan.

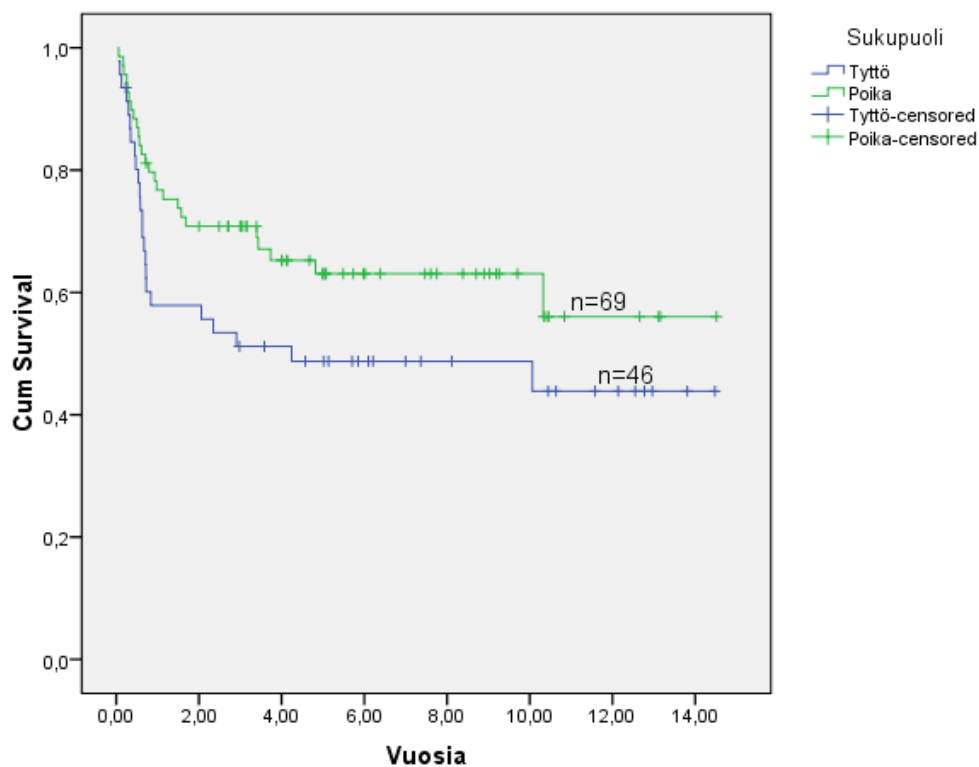


Kuvaaja 4. Allogeenisen kantasolusiirron saaneiden ALL-potilaiden kumulatiivinen eloonjääminen remissiostatuksen mukaan.

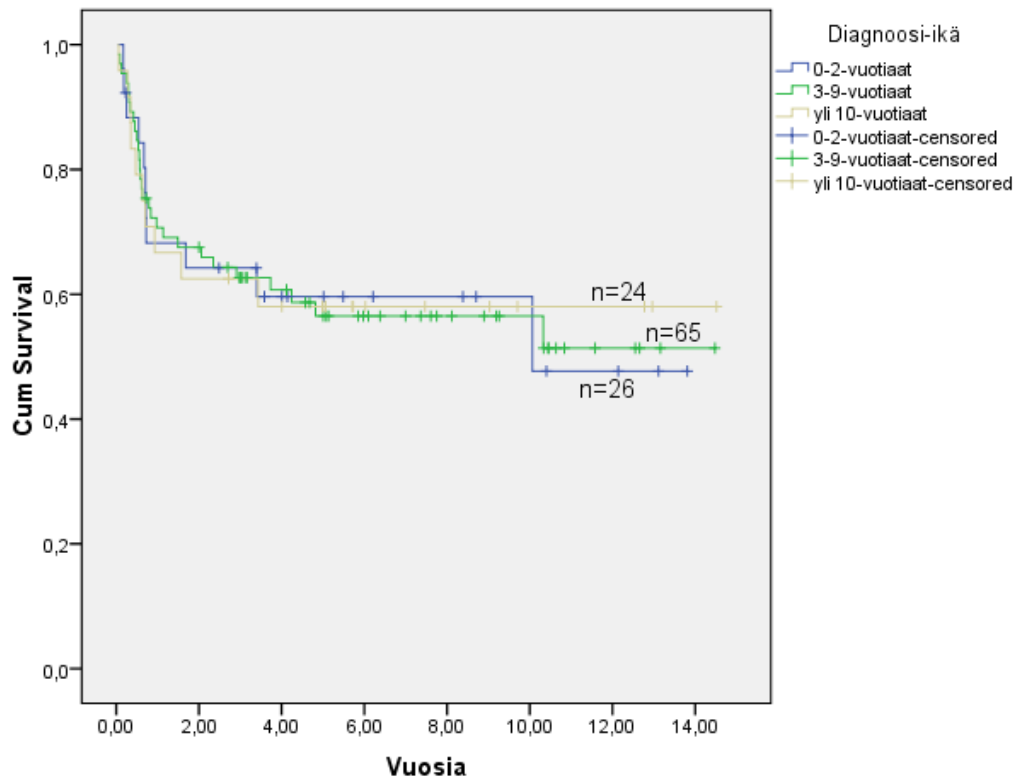


Kuvaaja 5. Kaikkien ALL-potilaiden kumulatiivinen kokonaiseloonjääminen kantasolusiirron ajankohdan mukaan jaettuna.

ALL-potilaista oli 40% (n=46) tyttöjä ja 60% (n=69) poikia. Tyttöjen ja poikien kokonaiseloönjäämisessä ei näyttänyt olevan merkitsevää eroa. Kuvaajassa 6 esitetään ALL-potilaiden kokonaiseloönjääminen sukupuolen mukaan jaoteltuna. ALL-potilaat jaettiin kolmeen ikäryhmään diagnoosihetken iän perusteella. Ikäryhmään 1 kuuluvat 0-2-vuotiaat, ryhmään 2 3-9-vuotiaat ja ryhmään 3 kaikki yli 10-vuotiaat. Aineistossa ei ilmennyt merkittäviä eroja ALL-potilaiden kokonaisselviytymisessä ikäryhmien välillä. Kuvaajassa 7 esitetään ALL-potilaiden kokonaisselviytyminen diagnoosi-iän mukaan.



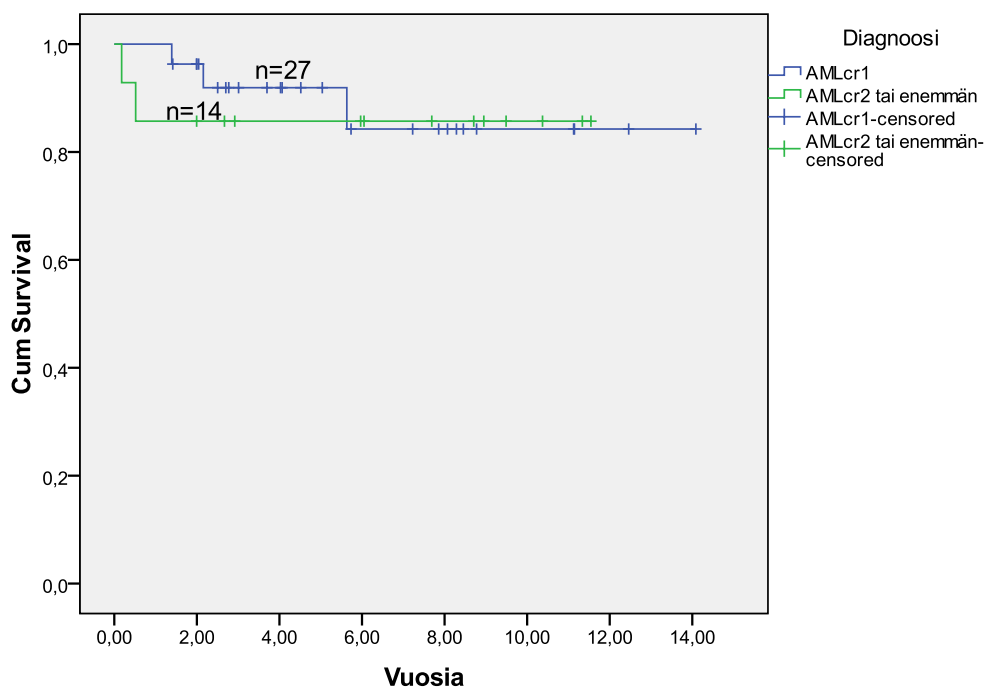
Kuvaaja 6. ALL-potilaiden kumulatiivinen selviytyminen sukupuolen mukaan.



Kuvaaja 7. ALL-potilaiden kumulatiivinen selviytyminen diagnoosi-ään mukaan.

5.2.2 Akuutti myeloinen leukemia (AML)

Akuuttia myelooista leukemiaa sairastavia potilaita oli aineistossa 41. Kokonaisselviytyminen (88%) AML:ssa oli varsin hyvää, eikä ensimmäisessä ja toisessa remissiossa suoritettujen kantasolusiirtojen välillä ilmennyt merkitsevää eroa. HLA-identtisen sukulaisluovuttajan soluilla tehdyissä siirroissa kokonaisselviytyminen oli parempi (91%) kuin URD-siirroissa (81%), mutta ero ei ole tilastollisesti merkitsevää. Kuvaajassa 8 on esitetty allogeenisen kantasolusiirron saaneiden AML-potilaiden selviytyminen remissiostatuksen mukaan.



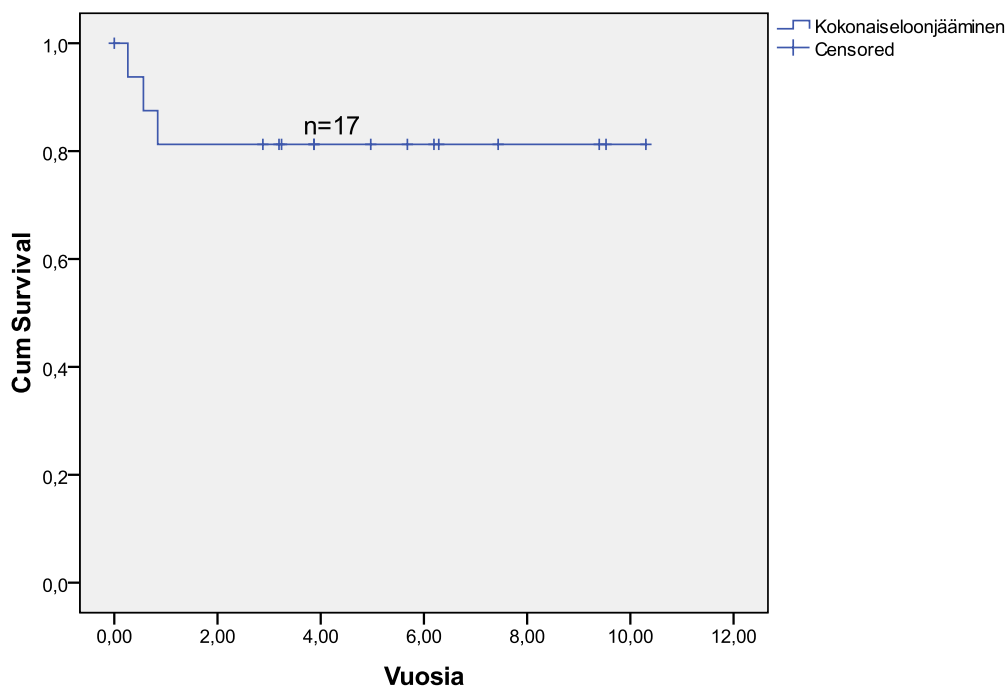
Kuvaaja 8. Allogeenisen kantasolusiirron saaneiden AML-potilaiden kumulatiivinen selviytyminen remissiostatuksen mukaan jaoteltuna.

5.2.3 Krooninen myeloinen leukemia (KML)

Kroonista myelooista leukemiaa sairastaneita potilaita oli aineistossa kolmetoista (n=13). Kaikki allogeenisen kantasolusiirron saaneet potilaat olivat taudin ensimmäisessä kroonisessa vaiheessa. Potilaista kuusi oli tyttöjä (n=6) ja seitsemän poikia (n=7). Kokonaisselviytyminen KML:ssä oli 77%.

5.2.4 Aplastinen anemia

Vaikeaa aplastista anemiaa sairastavia kantasolusiirtopotilaita oli aineistossa 18. Siirroista 8 tehtiin URD-luovuttajan soluilla, 6 HLA-identtisellä sisarussiirteellä ja 4 istukkaverisiirteellä. HLA-identtisen siirteen saaneiden selviytyminen oli parempaa (83%) kuin URD-siirroissa (63%). Aplastista anemiaa sairastavien kumulatiivinen kokonaisselviytymisensä oli 78%. Yksi potilas kuoli sekundäärisyöpään lähes 12 vuotta kantasolusiirron jälkeen ollen samalla tarkastelujakson viimeinen potilas. Kyseistä potilasta ei ole otettu mukaan kokonaiseloonjäämiskuvaajaan. Kuvaaja 9 esittää aplastista anemiaa sairastavien potilaiden kokonaisselviytymistä.



Kuvaaja 9. Allogeenisen kantasolusiirron saaneiden vaikeaa aplastista anemiaa sairastavien potilaiden kokonaisselviytyminen.

5.3 Käänteishyljintä ja pitkäaikaisvaikutukset

Allogeenisen kantasolusiirron saaneista potilaista 71% (n=165) sai jonkin asteisen akuutin GVHD:n ja 42% (n=86) kroonisen GVHD:n. Akuuteista käänteishyljinnöistä suurin osa oli lievää (37% gradus I ja 25% gradus II), mutta 32% sai gradus III akuutin käänteishyljinnän ja 5% gradus IV:n GVHD:n. Kroonisen käänteishyljinnän saaneet potilaat jakautuivat lähes tasan rajoittuneen ja ekstensiivinen käänteishyljinnän kesken (rajoittunut 48%, ekstensiivinen 52%). Käänteishyljinnän ja relapsin esiintyvyyden välillä ei havaittu korrelaatiota, mutta sekä akuutin että kroonisen käänteishyljinnän vaikeusaste korreloi kuolleisuuteen (akuutissa $p=0,01$ ja kroonisessa $p<0,01$). Potilaista, joilla ilmeni kroonista käänteishyljintää (n=73), oli 49 prosentilla kahden vuoden päästä siirrosta edelleen jokin lääkitys käänteishyljintään. Näiden lisäksi 13 potilasta, joilla oli krooninen käänteishyljintä, kuoli ennen kuin siirrosta oli kulunut kaksi vuotta.

Allogeenisen kantasolusiirron vaikutusta eloonjääneiden elämänlaatuun arvioitiin karkealla ja rekisteritietoihin perustuvalla kolmijakoasteikolla: 1 = normaali elämänlaatu, 2 = normaalia elämää haittaavia tekijöitä ja 3 = ei normaalia ikätasoista elämää/terveydentila varsin heikko. Eloonjääneitä potilaita oli 152, mutta kuuden potilaan tilannetta oli huonojen seurantatietojen takia mahdoton arvioida. Jako on varsin subjektiivinen ja tehty potilaiden siis käytettävissä olleiden seurantatietojen perusteella. Kesimmäiseen ryhmään asetettiin ne potilaat, jotka joutuvat käyttämään säännöllisesti useita lääkkeitä, ovat usealla eri erikoisalalla jatkuvassa seurannassa tai heidän fyysinen tai psyykinen suorituskykynsä oli ikätovereita heikompi. Jos kuitenkin seurantatiedoissa oli tieto, että potilas itse kokee itsensä terveeksi ja hyvävointiseksi, asetettiin hänet ensimmäiseen ryhmään riippumatta muista edellä mainituista tekijöistä. Kolmannessa ryhmässä olevat potilaat ovat invalidisoituneita kroonisen kääntheishyljinnän takia, heillä on jatkuvia kipuja, erittäin huono suorituskyky, vaikeita psyykkisiä ongelmia tai he tarvitsevat esimerkiksi öistä hengitystukea (VPAP/CPAP). Tämän jaottelun mukaan ensimmäiseen ryhmään kuuluu 58% (n=85), toiseen 35% (n=51) ja kolmanteen 7% (n=10) allogeenisen kantasolusiirron saaneista potilaista.

5.4 Autologiset kantasolusiirrot

Tutkimusaineistomme käsitti 117 potilasta, joille oli tehty autologinen kantasolusiirto. Osalle potilaista suoritettiin useampi autologinen siirto, mutta aineistossa huomioitiin tapaukset potilas- eikä siirtokohtaisesti. Potilaista tyttöjä oli 51% (n=60) ja poikia 49% (n= 57). Taulukossa 4 on esitetty autologisten kantasolusiirtojen määrät ja aiheet diagnoosiryhmittäin.

		Lukumäärä	Prosenttiosuus
Diagnoosi	Neuroblastooma	35	30
	Rabdomyosarkooma	15	13
	Nefroblastooma/Wilmsin tuumori	16	14
	Retinoblastooma	1	1
	Ewingin sarkooma/PNET	8	7
	Aivokasvaimet	17	15
	Itusolukasvaimet	3	3
	Osteosarkooma	1	1
	Morbus Hodgkin	2	2
	Non-Hodgkin lymfooma	4	3
	Muut kiinteät kasvaimet	10	9
	AML cr1	2	2
	ALL cr3	2	2
	ALL cr2	1	1
	Yhteensä	117	100

Taulukko 4. Autologisten kantasolusiirtojen määrä diagnoosiryhmittäin

Taulukossa 5 on esitetty autologisen kantasolusiirron saaneiden potilaiden diagnoosiryhmät jaoteltuna diagnoosiryhmittäin. Ikäryhmä 1 käsittää kaikki 0-2-vuotiaat, ryhmä 2 3-9-vuotiaat ja ryhmä 3 yli 10-vuotiaat.

			Ikäryhmät diagnoosi-ikä mukaan			Yhteensä
			1,00	2,00	3,00	
Diagnoosi	Neuroblastooma	Lukumäärä	25	9	1	35
		Prosenttiosuus	71%	26%	3%	100%
	Rabdomyosarkooma	Lukumäärä	9	3	3	15
		Prosenttiosuus	60%	20%	20%	100%
	Nefroblastooma/Wilmsin tuumori	Lukumäärä	2	14	0	16
		Prosenttiosuus	12%	88%	,0%	100%
	Retinoblastooma	Lukumäärä	1	0	0	1
		Prosenttiosuus	100%	,0%	,0%	100%
	Ewingin sarkooma/PNET	Lukumäärä	1	1	6	8
		Prosenttiosuus	13%	13%	75%	100%
	Aivokasvaimet	Lukumäärä	3	8	6	17
		Prosenttiosuus	18%	47%	35%	100%
	Itusolukasvaimet	Lukumäärä	2	1	0	3
		Prosenttiosuus	67%	33%	,0%	100%
	Osteosarkooma	Lukumäärä	0	1	0	1
		Prosenttiosuus	,0%	100%	,0%	100%
	Morbus Hodgkin	Lukumäärä	0	0	2	2
		Prosenttiosuus	,0%	,0%	100%	100%
	Non-Hodgkin lymfooma	Lukumäärä	0	1	3	4
		Prosenttiosuus	,0%	25%	75%	100%
	Muut kiinteät kasvaimet	Lukumäärä	0	3	7	10
		Prosenttiosuus	,0%	30%	70%	100%
	AML cr1	Lukumäärä	1	0	1	2
		Prosenttiosuus	50%	,0%	50%	100%
	ALL cr3	Lukumäärä	1	1	0	2
		Prosenttiosuus	50%	50%	,0%	100%
	ALL cr2	Lukumäärä	1	0	0	1
		Prosenttiosuus	100%	,0%	,0%	100%
Yhteensä		Lukumäärä	46	42	29	117
		Prosenttiosuus	39%	36%	25%	100%

Taulukko 5. Autologisen kantasolusiirron saaneiden potilaiden diagnoosi-ikä jaoteltuna diagnosiryhmittäin. Ikäryhmä 1= 0-2-vuotiaat, ryhmä 2= 3-9-vuotiaat ja ryhmä 3= yli 10-vuotiaat

Neuroblastoomapotilaita oli kaikista autologisen kantasolusiirron saaneista potilaista 30% (n=35). Uusia lasten neuroblastoomia diagnosoidaan HUS:ssa vuosittain keskimäärin 3,6, joten noin kaksi kolmesta potilaasta saa autologisen kantasolusiirron. Potilaita ei jaoteltu stage-luokituksen mukaan, mutta kaikki kantasolusiirron saaneet potilaat olivat stage 3 ja stage 4 potilaita. NBL:n kokonaisselviytyminen oli 49%.

Taulukossa 6 on esitetty muiden kiinteiden kasvaimien kuin neuroblastooman eloonjääneiden lukumäärät diagnoosiryhmittäin.

Diagnoosi	Kuolleisuus		Yhteensä potilaita
	Elossa (n)	Kuollut (n)	
Rabdomyosarkooma	7	8	15
Nefroblastooma/Wilmsin tuumori	13	3	16
Retinoblastooma	1	0	1
Ewingin sarkooma/PNET	6	2	8
Aivokasvaimet	4	13	17
Itusolukasvaimet	2	1	3
Morbus Hodgkin	1	1	2
Non-Hodgkin lymfooma	1	3	4
Osteosarkooma	1	0	1
Muut kiinteät kasvaimet	4	6	10
Yhteensä	40	37	77

Taulukko 6. Autologisen kantasolusiirron saaneiden potilaiden, joilla muu kiinteä kasvain, eloonjääneiden ja kuolleiden lukumäärät diagnoosiryhmittäin.

6 POHDINTA

Tutkielman aineistona oli 350 HUS:in Lasten ja nuorten sairaalassa vuosina 1993-2006 suoritettua kantasolusiirtoa. Allogeenisen kantasolusiirron yhteydessä potilaiden kokonaisselviytymisprosentti aineistossamme oli 65%. Kuolemista 53% johtui hoidon toksisuudesta ja 43% taudin relapsoitumisesta. Ranskalaisessa tutkimuksessa (70) kokonaiseloonjääminen vuosina 1985-2000 allogeenisen kantasolusiirron saaneiden lapsipotilaiden keskuudessa oli jonkin verran parempaa (79,5%), mutta aineisto oli huomattavasti pienempi kuin meidän. Hoidon toksisuuden ja relapsin aiheuttamien kuolemien suhde oli samaa luokkaa tuloksiamme kanssa. Myös EBMT:n eurooppalaisen kantasolusiirtorekisterin tietojen pohjalta tehdyn tutkimuksen (46) mukaan hoidon toksisuuden aiheuttama kuolleisuus oli linjassa tulostemme kanssa. Saman tutkimuksen mukaan ennen vuotta 1996 tehdyissä allogeenisissa kantasolusiirroissa oli suurempi TRM kuin sen jälkeen. Allogeenisen kantasolusiirron tukihoidojen kehittyminen näkyy myös aineistossamme ALL-potilaiden kohdalla hoidon toksisuudesta johtuvien kuolemien vähenemisenä. Vuosina 1993-1999 60% kuolemista

johtui hoidon toksisuudesta, kun vuosina 2000-2006 enää 34%:ssa oli syynä hoidon toksisuus.

Allogeenisista kantasolusiirroista lähes 60% tehtiin muun kuin HLA-identtisen sukulaisluovuttajan soluilla, mikä kuvaa Euroopan nykyistä trendiä ja kantasolurekisterien kehittymistä.(46) Monissa tutkimuksissa on esitetty URD-siirtojen hoitotulosten olevan sisarussiirrännäisten luokkaa.(71)(72)(14) Tutkielmassa kävi kuitenkin ilmi merkitsevä ero ($p=0,003$) kumulatiivisessa kokonaisselviytymisessä HLA-identtisen sukulaisluovuttajan ja rekisteriluovuttajan soluilla suoritetuissa siirroissa HLA-identtisen sukulaisluovuttajan eduksi. HLA-identtisissä siirroissa TRM oli 6% ja URD-siirroissa 27%. Monissa tutkimuksissa on havaittu GVHD:n esiintyvyyden olevan suurempaa URD-siirroissa, ja tämä havaittiin myös meidän aineistossamme sekä akuutin että kroonisen kääntheishyljinnän osalta. Lisäksi kääntheishyljinnän vaikeampia asteita esiintyi enemmän rekisteriluovuttajan soluilla tehdyissä kuin sisarussiiirteiden siirroissa.

Suurin allogeenisen kantasolusiirron saaneiden diagnoosiryhmä oli akuutti lymfoblastileukemia. Aineistomme HUS:ssä diagnosoiduista ALL-lapsipotilaista päätyi allogeeniseen kantasolusiirtoon ensimmäisessä remissiossa vuosina 1993-1999 11% ja vuosina 2000-2006 16%. Ensimmäisessä ja toisessa remissiossa suoritettujen siirtojen kokonaiseloonjäämisessä ei ilmennyt merkittävää eroa, suurin osa siirroista tehtiin kuitenkin toisessa remissiossa. ALL:n kolmannessa remissiossa suoritettujen kantasolusiirtojen ennuste oli odotetusti varsin heikko. Huolimatta imeväisten ALL:n sinänsä huonommasta ennusteesta eri ikäryhmien (0-2-vuotiaat, 3-9-vuotiaat ja yli 10-vuotiaat) välillä ei aineistossamme havaittu merkittäviä eroja kokonaisselviytymisessä, mikä saattaa johtua siitä, että mukana nuorimmassa ikäkohortissa olivat myös 1-2-vuotiaat. Interfant-99 protokollalla hoidetuilla alle 12 kuukautta vanhoilla ALL-potilailla kokonaisselviytyminen oli 55% (73), kun taas meidän aineistossamme selviytyminen nuorimmassa ikäryhmässä oli 58%.

Akuutin myelooisen leukemian kokonaisselviytymisprosentti aineistossamme oli jopa odotettua korkeampi. Ensimmäisessä remissiossa suoritettujen allogeenisen kantasolusiirron kokonaisselviytyminen kanadalaistutkimuksessa oli 74% (74), 8 vuoden tapahtumavapaa selviytyminen espanjalaistutkimuksessa 74,5% (75). Toisessa

remissiassa suoritettujen siirron jälkeinen 5 vuoden tapahtumavapaa selviytyminen oli amerikkalaistutkimuksessa 58% (76), ja kanadalaistutkimuksessa 3 vuoden kokonaisselviytyminen 61% (77). Myös pohjoismaisessa tutkimuksessa (78) toisessa remissiassa kantasolusiirron saaneiden potilaiden kokonaisselviytyminen oli 61% eikä sisarussirteiden tai rekisteriluovuttajan siirteiden saaneiden selviytymisessä havaittu merkitsevää eroa. Näihin verrattuna aineistomme AML-potilaiden kokonaisselviytyminen (88%) oli varsin hyvä eikä ensimmäisessä ja toisessa remissiassa suoritettujen siirtojen välillä ollut merkitsevää eroa.

Vaikeassa aplastisessa anemiassa on HLA-identtisellä sisarussirteellä saavutettu jopa 90% kokonaisselviytyminen (26). Vaikka URD-siirtojen tulokset tässäkin potilasryhmässä ovat parantuneet, jäävät ne edelleen sisarussirteitä heikommiksi (79). Samanlainen ero näkyy aineistossamme, jossa HLA-identtisen sukulaisuovuttajan tapauksessa eloonjäämisprosentti oli 83% ja URD-siirroissa 63%. URD-siirtoja oli myös aineistossamme enemmän (n=8) kuin sisarussirteitä (n=6). Nämä seikat selittänevät miksi selviytyminen vaikean aplastisen anemian kohdalla jäi aineistossamme hieman odotettua pienemmäksi (78%).

Suurin autologisen kantasolusiirron saaneiden diagnosoitua ryhmä oli neuroblastooma, jossa kokonaisselviytyminen oli 49%. Tämä tulos on varsin yhtenevä EBMT:n laajan tutkimuksen mukaan, jossa kokonaisselviytyminen kahden vuoden kohdalla oli 49% (80).

Monien kirjallisuudessa esiintyvien, allogeenisestä kantasolusiirrosta selviytymiseen vaikuttavien tekijöiden merkitystä ei tutkielmassa havaittu. Esimerkiksi potilaan ja luovuttajan sukupuoli- tai veriryhmäerolla ei havaittu olevan tilastollisesti merkitsevää vaikutusta kokonaisselviytymiseen. Edelleen EBMT:n aikuisilla tekemän laajan tutkimuksen mukaan URD-siirroissa CMV:n suhteen seropositiivisen vastaanottajan selviytyminen on parempi ja sairastuvuus infektiin pienempi, kun rekisteriluovuttaja on myös seropositiivinen (53). Aineistossamme ei tällaista etua seropositiivisten luovuttajien kohdalla havaittu. HLA-identtisen sukulaisuovuttajan soluilla tehdyissä siirroissa kokonaiseloonjääminen seropositiivisen potilaan ja seropositiivisen luovuttajan tapauksessa oli 73%, kun serostatuksen suhteen vastaavassa URD-siirroissa se oli URD-siirroissa 48%. Tämä ero on tilastollisesti merkitsevä (p=0,027).

Seropositiivisen potilaan ja seronegatiivisen luovuttajan kohdalla ei ilmennyt tilastollisesti merkitsevää eroa kokonaiselviytymisessä MFD ja MUD-siirtojen välillä. Aineistossamme havaittiin samankaltaisia tuloksia kuin isossa rekisteriluovuttajasiirtojen tutkimuksessa (81), jossa esitetään, että vain potilaan serostatuksella on merkitystä selviytymiselle, ei niinkään luovuttajan. Seronegatiivisen potilaan selviytyminen oli parempaa kuin seropositiivisen, vaikka ero ei materiaalissamme ole tilastollisesti merkitsevä. Akuuttia käänteishyljintää ilmeni 71%:lla ja kroonista käänteishyljintää 42%:lla potilaista. Sekä akuutin että kroonisen käänteishyljinnän vaikeusaste korreloi kuolleisuuteen ($p=0,001$). Aineistossamme ei havaittu kroonisen käänteishyljinnän esiintymisen edullisia vaikutuksia akuuttien leukemioiden relapsin todennäköisyyteen tai kokonaiselviytymiseen, kuten ruotsalaistutkimuksessa (68). Lisäksi havaittiin kroonisen käänteishyljinnän hoidon olevan hyvin pitkä, sillä lähes puolella potilaista, joilla ilmeni kroonista käänteishyljintää, oli vielä kahden vuoden päästä siirrosta lääkitys käänteishyljintään. Tuloksemme ovat linjassa kansainvälisten tutkimusten kanssa. Italialaisessa tutkimuksessa (82) allogeenisen kantasolusiirron saaneista lapsipotilaista 25%:lle kehittyi krooninen käänteishyljintä, ja 30% potilaista oli se vielä viimeisellä seurantakerralla tai kuollessa. EBMT:n kantasolusiirtorekisteriin perustuvan, monikansallisen tutkimuksen (83) mukaan 63,9%:lla potilaista oli aktiivinen krooninen käänteishyljintä kahden vuoden päästä siirrosta. Tulosta mahdollisesti synkensi mukana aineistossa olleet aikuiset, joiden kroonista käänteishyljintää pidetään usein laajempaan ja vaikeammin hallittavissa olevana kuin lasten.

Tutkielman aikajakso oli valittu niin, että viimeisimpienkin kantasolusiirtojen mahdolliset komplikaatiot – relapsit, kuolemat, kroonisen GVHD:n eteneminen – olisivat jo aineistoa läpikäytässä tiedossa. Mahdollisena hättänä tutkielmassa saattaa olla hoitokäytäntöjen ja –muotojen kehitys aikajakson sisällä. Esimerkiksi CD34-positiivisten solujen käyttöä ei voitu seurata, koska 90-luvun alkupuolelta niistä ei ole juurikaan merkintöjä rekisterissä.

Vaikka itse kantasolusiirto toimenpiteenä on melko yksinkertainen, liittyy siihen edelleen runsaasti riskejä sekä osittain tuntemattomia komplikaatiomekanismeja. Tieto ja taito akuutin vaiheen hoidoista ja lääkkeitä kehittyi jatkuvasti, mutta mahdollisesti suurimpana ongelmana ovat edelleen varsin vaihtelevat pitkäaikaisvaikutukset.

Lapsipotilailla on hoidon ensisijaisesti onnistuttua vielä pitkä elämä elettävänä, ja hoidon vaikutusta elämänlaatuun ja normaaleihin elämänvaiheisiin – kouluttautuminen, itsenäistyminen, pariutuminen ja perheenperustaminen - on tarkasteltava kriittisesti. On mahdotonta ennustaa, ketkä potilaista selviytyvät toissijaisesti hyvin ja pystyvät elämään melko normaalia elämää, ja ketkä esimerkiksi krooninen käänteisshyljintä vammauttaa vaikeasti. Brittiläisessä tutkimuksessa (84) selvitettiin terveyteen liittyvän elämänlaadun muutoksia. Tutkimuksen mukaan elämänlaatu lähti laskuun jo kantasolusiirtoon tullessa, saavutti pohjansa viikko siirron jälkeen, mutta parani jo 4-12 kuukauden aikana siirrosta. 3 vuoden päästä siirrosta elämänlaatu oli palannut normaalille tasolle. Amerikkalaisessa tutkimuksessa (85) selvitettiin lapsuusiän kantasolusiirron pitkäaikaisvaikutuksia erilaisten tautitilojen, hormonivajausten ja elinten vajaatoiminnan esiintymisinä. Keskimääräinen seuranta-aika oli 9 vuotta ja tutkimuksen mukaan 12% selviytyjistä oli yksi terveyteen vaikuttava tila, 46% 2-4 tilaa ja 30% 5-9. Vain 13%:lla ei havaittu mitään pitkäaikaisvaikutuksia. Tutkimuksessa ei kuitenkaan oteta kantaa pitkäaikaisvaikutusten keskinäisiin rasittavuuseroihin tai merkityksiin elämänlaadulle. Aineistomme pohjalta tekemämme elämänlaatu-arvio perustuu enemmänkin normaalia elämää haittaavien tai rajoittavien ongelmien ilmenemiseen ja pitkäaikaisvaikutuksia on arvioitu niiden rasittavuuden perusteella. Arviomme mukaan yli puolet eloonjääneistä, allogeenisen kantasolusiirron saaneista potilaista elää normaalia nuoren ihmisen elämää, ja lisäksi reilu kolmasosa kohtalaisen laadukasta elämää. Nämä luvut ovat varsin rohkaisevia pohdittaessa allogeenisen kantasolusiirron mielekkyyttä. Olisi mielenkiintoista vertailla kantasolusiirron läpikäyneiden nuorten sekä tavallisten, perusterveiden nuorten omia kokemuksia elämänlaadustaan. Vertailuun voisi ottaa mukaan myös jonkin jatkuvaa hoitoa vaativan potilasryhmän, esimerkiksi diabeetikot. Muissa maissa tämän kaltaisia tutkimuksia on tehty, mutta Suomessa ei vielä ainakaan kattavasti. Edelleen olisi mielenkiintoista selvittää, millä hinnalla ja minkälaisia tuloksia lasten kantasolusiirroilla saavutetaan. Kantasolusiirto on pitkä ja kallis hoito. Perheet kokevat sen varmasti aina kannattavana, jos lapsi selviää hengissä, vaikka vammautuisi pysyvästi. Ruotsalaistutkimuksen (86) mukaan kantasolusiirron saaneiden lasten vanhemmat arvioivat lapsensa elämänlaadun lapsen iästä huolimatta huonommaksi kuin lapsi itse. Kantasolusiirron saaneen lapsen tai nuoren ikä ja arvio omasta elämänlaadusta korreloivat tutkimuksessa kuitenkin negatiivisesti. Lapsi itse saattaa siis kokea hoidon aiheuttamat vaivat ja vammat epäoikeutetuiksi varsinkin nuoruudessa ja aikuisuuden kynnyksellä, jolloin ympäristön

paine on erityisen suuri. Yhteiskunnan kannalta taas kallis hoito, joka tuottaa pitkäaikaisesti kalliita hoitoja vaativia, työelämään kykenemättömiä yksilöitä, ei ole mielekäs. Kantasolusiirto toivottomalta vaikuttavassa tilanteessa, esimerkiksi jos potilaalla on runsaasti jäännöstautia, tai jo kerran kantasolusiirron läpikäyneen potilaan alkuperäinen tauti relapsoi, on taloudellisesti riskialtista. Eettisesti ei liene oikein jättää viimeistään hoitomahdollisuutta kokeilematta, mutta hoidon ennusteen taloudellisia vaikutuksia tulisi tarkastella kriittisesti.

Tutkielman perusteella pidän lasten kantasolusiirtoa hyvänä hoitona, jonka riskit ovat tautiin verrattuna siedettävät. Mielestäni kantasolusiirtoa ei kuitenkaan voi pitää rutiinitoimenpiteenä, vaan jokainen potilas ja siirto on harkittava huolellisesti ja tapauskohtaisesti. Vaikka lääkärit tekevät suurelta osin päätökset hoidosta, tulisi vanhempien tietää riskit ja mahdolliset pitkäaikaisseuraukset jo hoitoa suunniteltaessa. Perheen sekä potilaan oman ikätasonsa mukaisesti on ymmärrettävä, että kyseessä on elinsiirto, vieläpä kriittinen sellainen. Kantasolusiirrot ovat kehittyneet paljon hyvin nopeasti, ja tiiviin tutkimustyön myötä päästäneen jatkossa vieläkin parempiin tuloksiin.

7 LÄHTEET

- (1) Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation.[see comment]. *N.Engl.J.Med.* 2006 Apr 27;354(17):1813-1826.
- (2) Sykes M, Nikolic B. Treatment of severe autoimmune disease by stem-cell transplantation. *Nature* 2005 Jun 2;435(7042):620-627.
- (3) Koc ON, Peters C, Aubourg P, Raghavan S, Dyhouse S, DeGasperi R, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells remain host-derived despite successful hematopoietic engraftment after allogeneic transplantation in patients with lysosomal and peroxisomal storage diseases. *Exp.Hematol.* 1999 Nov;27(11):1675-1681.
- (4) Cox-Brinkman J, Boelens JJ, Wraith JE, O'meara A, Veys P, Wijburg FA, et al. Haematopoietic cell transplantation (HCT) in combination with enzyme replacement therapy (ERT) in patients with Hurler syndrome. *Bone Marrow Transplant.* 2006 Jul;38(1):17-21.
- (5) Grewal SS, Krivit W, Defor TE, Shapiro EG, Orchard PJ, Abel SL, et al. Outcome of second hematopoietic cell transplantation in Hurler syndrome. *Bone Marrow Transplant.* 2002 Mar;29(6):491-496.
- (6) Mehta PA, Davies SM. Allogeneic transplantation for childhood ALL. *Bone Marrow Transplant.* 2008 Jan;41(2):133-139.
- (7) Barrett AJ, Horowitz MM, Pollock BH, Zhang MJ, Bortin MM, Buchanan GR, et al. Bone marrow transplants from HLA-identical siblings as compared with chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia in a second remission. *N.Engl.J.Med.* 1994 Nov 10;331(19):1253-1258.
- (8) Schroeder H, Gustafsson G, Saarinen-Pihkala UM, Glomstein A, Jonmundsson G, Nysom K, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in second remission of childhood acute lymphoblastic leukemia: a population-based case control study from the Nordic countries. *Bone Marrow Transplant.* 1999 Mar;23(6):555-560.
- (9) Uderzo C, Valsecchi MG, Bacigalupo A, Meloni G, Messina C, Polchi P, et al. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia in second remission with allogeneic bone marrow transplantation and chemotherapy: ten-year experience of

the Italian Bone Marrow Transplantation Group and the Italian Pediatric Hematology Oncology Association. *J.Clin.Oncol.* 1995 Feb;13(2):352-358.

(10) Balduzzi A, Valsecchi MG, Uderzo C, De Lorenzo P, Klingebiel T, Peters C, et al. Chemotherapy versus allogeneic transplantation for very-high-risk childhood acute lymphoblastic leukaemia in first complete remission: comparison by genetic randomisation in an international prospective study. *Lancet* 2005 Aug 20-26;366(9486):635-642.

(11) Saarinen-Pihkala UM, Gustafsson G, Ringden O, Heilmann C, Glomstein A, Lonnerholm G, et al. No disadvantage in outcome of using matched unrelated donors as compared with matched sibling donors for bone marrow transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia in second remission. *J.Clin.Oncol.* 2001 Jul 15;19(14):3406-3414.

(12) Locatelli F, Zecca M, Messina C, Rondelli R, Lanino E, Sacchi N, et al. Improvement over time in outcome for children with acute lymphoblastic leukemia in second remission given hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors. *Leukemia* 2002 Nov;16(11):2228-2237.

(13) Gassas A, Sung L, Saunders EF, Doyle J. Graft-versus-leukemia effect in hematopoietic stem cell transplantation for pediatric acute lymphoblastic leukemia: significantly lower relapse rate in unrelated transplantations. *Bone Marrow Transplant.* 2007 Nov;40(10):951-955.

(14) Al-Kasim FA, Thornley I, Rolland M, Lau W, Tsang R, Freedman MH, et al. Single-centre experience with allogeneic bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukaemia in childhood: similar survival after matched-related and matched-unrelated donor transplants. *Br.J.Haematol.* 2002 Feb;116(2):483-490.

(15) Woods WG, Neudorf S, Gold S, Sanders J, Buckley JD, Barnard DR, et al. A comparison of allogeneic bone marrow transplantation, autologous bone marrow transplantation, and aggressive chemotherapy in children with acute myeloid leukemia in remission. *Blood* 2001 Jan 1;97(1):56-62.

(16) Alonzo TA, Wells RJ, Woods WG, Lange B, Gerbing RB, Buxton AB, et al. Postremission therapy for children with acute myeloid leukemia: the children's cancer group experience in the transplant era. *Leukemia* 2005 Jun;19(6):965-970.

(17) Abrahamsson J. Clausen N. Gustafsson G. Hovi L. Jonmundsson G. Zeller B. Forestier E. Heldrup J. Hasle H. Nordic Society for Paediatric Haematology and

Oncology (NOPHO). Improved outcome after relapse in children with acute myeloid leukaemia. *Br.J.Haematol.* 2007 Jan;136(2):229-236.

(18) Cwynarski K, Roberts IA, Iacobelli S, van Biezen A, Brand R, Devergie A, et al. Stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in children. *Blood* 2003 Aug 15;102(4):1224-1231.

(19) Locatelli F, Nollke P, Zecca M, Korthof E, Lanino E, Peters C, et al. Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children with juvenile myelomonocytic leukemia (JMML): results of the EWOG-MDS/EBMT trial. *Blood* 2005 Jan 1;105(1):410-419.

(20) Yusuf U, Frangoul HA, Gooley TA, Woolfrey AE, Carpenter PA, Andrews RG, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in children with myelodysplastic syndrome or juvenile myelomonocytic leukemia: the Seattle experience. *Bone Marrow Transplant.* 2004 Apr;33(8):805-814.

(21) Claviez A, Sureda A, Schmitz N. Haematopoietic SCT for children and adolescents with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2008 Oct;42(Suppl 2):S16-24.

(22) Bradley MB, Cairo MS. Stem cell transplantation for pediatric lymphoma: past, present and future. *Bone Marrow Transplant.* 2008 Jan;41(2):149-158.

(23) Stoneham S, Ashley S, Pinkerton CR, Wallace WH, Shankar AG, United Kingdom Children's Cancer Study, Group. Outcome after autologous hemopoietic stem cell transplantation in relapsed or refractory childhood Hodgkin disease. *J.Pediatr.Hematol.Oncol.* 2004 Nov;26(11):740-745.

(24) Won SC, Han JW, Kwon SY, Shin HY, Ahn HS, Hwang TJ, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation in children with non-Hodgkin's lymphoma: A report from the Korean society of pediatric hematology-oncology. *Ann.Hematol.* 2006 Nov;85(11):787-794.

(25) Hochberg J, Waxman IM, Kelly KM, Morris E, Cairo MS. Adolescent non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin lymphoma: state of the science. *Br.J.Haematol.* 2009 Jan;144(1):24-40.

(26) Sary J, Locatelli F, Niemeyer CM. European Working Group on Myelodysplastic Syndrome (EWOG-MDS) and Pediatric Diseases Working Party of the EBMT. Stem cell transplantation for aplastic anemia and myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transplant.* 2005 Mar;35(Suppl 1):S13-6.

- (27) Kosaka Y, Yagasaki H, Sano K, Kobayashi R, Ayukawa H, Kaneko T, et al. Prospective multicenter trial comparing repeated immunosuppressive therapy with stem-cell transplantation from an alternative donor as second-line treatment for children with severe and very severe aplastic anemia. *Blood* 2008 Feb 1;111(3):1054-1059.
- (28) Perez-Albuerne ED, Eapen M, Klein J, Gross TJ, Lipton JM, Baker KS, et al. Outcome of unrelated donor stem cell transplantation for children with severe aplastic anemia. *Br.J.Haematol.* 2008 Apr;141(2):216-223.
- (29) Scheinberg P, Wu CO, Nunez O, Young NS. Long-term outcome of pediatric patients with severe aplastic anemia treated with antithymocyte globulin and cyclosporine. *J.Pediatr.* 2008 Dec;153(6):814-819.
- (30) Gardner SL. Application of stem cell transplant for brain tumors. *Pediatr.Transplant.* 2004 Jun;8(Suppl 5):28-32.
- (31) Mason WP, Grovas A, Halpern S, Dunkel IJ, Garvin J, Heller G, et al. Intensive chemotherapy and bone marrow rescue for young children with newly diagnosed malignant brain tumors. *J.Clin.Oncol.* 1998 Jan;16(1):210-221.
- (32) Perez-Martinez A, Lassaletta A, Gonzalez-Vicent M, Sevilla J, Diaz MA, Madero L. High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue for children with high risk and recurrent medulloblastoma and supratentorial primitive neuroectodermal tumors. *J.Neurooncol.* 2005 Jan;71(1):33-38.
- (33) Shih CS, Hale GA, Gronewold L, Tong X, Laningham FH, Gilger EA, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue for children with recurrent malignant brain tumors. *Cancer* 2008 Mar 15;112(6):1345-1353.
- (34) Thorarinsdottir HK, Rood B, Kamani N, Lafond D, Perez-Albuerne E, Loechelt B, et al. Outcome for children <4 years of age with malignant central nervous system tumors treated with high-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue. *Pediatr.Blood Cancer.* 2007 Mar;48(3):278-284.
- (35) Fish JD, Grupp SA. Stem cell transplantation for neuroblastoma. *Bone Marrow Transplant.* 2008 Jan;41(2):159-165.
- (36) George RE, Li S, Medeiros-Nancarrow C, Neuberg D, Marcus K, Shamberger RC, et al. High-risk neuroblastoma treated with tandem autologous peripheral-blood stem cell-supported transplantation: long-term survival update. *J.Clin.Oncol.* 2006 Jun 20;24(18):2891-2896.

- (37) Grupp SA, Stern JW, Bunin N, Nancarrow C, Adams R, Gorlin JB, et al. Rapid-sequence tandem transplant for children with high-risk neuroblastoma. *Med.Pediatr.Oncol.* 2000 Dec;35(6):696-700.
- (38) Kletzel M, Katzenstein HM, Haut PR, Yu AL, Morgan E, Reynolds M, et al. Treatment of high-risk neuroblastoma with triple-tandem high-dose therapy and stem-cell rescue: results of the Chicago Pilot II Study. *J.Clin.Oncol.* 2002 May 1;20(9):2284-2292.
- (39) Weigel BJ, Breitfeld PP, Hawkins D, Crist WM, Baker KS. Role of high-dose chemotherapy with hematopoietic stem cell rescue in the treatment of metastatic or recurrent rhabdomyosarcoma. *J.Pediatr.Hematol.Oncol.* 2001 Jun-Jul;23(5):272-276.
- (40) Al-Faris N, Al Harbi T, Goia C, Pappo A, Doyle J, Gassas A. Does consolidation with autologous stem cell transplantation improve the outcome of children with metastatic or relapsed Ewing sarcoma?[see comment]. *Pediatr.Blood Cancer.* 2007 Aug;49(2):190-195.
- (41) Kalambakas SA, Moore TB, Feig SA. Megatherapy and stem cell transplantation for Ewing's family of tumors: a critical review of current literature. *Pediatr.Transplant.* 2004 Jun;8(Suppl 5):83-88.
- (42) Dallorso S, Dini G, Faraci M, Spreafico F, EBMT Paediatric Working P. SCT for Wilms' tumour. *Bone Marrow Transplant.* 2008 Jun;41(Suppl 2):S128-30.
- (43) Campbell AD, Cohn SL, Reynolds M, Seshadri R, Morgan E, Geissler G, et al. Treatment of relapsed Wilms' tumor with high-dose therapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue: the experience at Children's Memorial Hospital. *J.Clin.Oncol.* 2004 Jul 15;22(14):2885-2890.
- (44) Kremens B, Gruhn B, Klingebiel T, Hasan C, Laws HJ, Koscielniak E, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue in children with nephroblastoma. *Bone Marrow Transplant.* 2002 Dec;30(12):893-898.
- (45) Brown JA, Boussiotis VA. Umbilical cord blood transplantation: basic biology and clinical challenges to immune reconstitution. *Clin.Immunol.* 2008 Jun;127(3):286-297.
- (46) Miano M, Labopin M, Hartmann O, Angelucci E, Cornish J, Gluckman E, et al. Haematopoietic stem cell transplantation trends in children over the last three decades: a survey by the paediatric diseases working party of the European Group

for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2007 Jan;39(2):89-99.

(47) Shaw BE, Madrigal JA, Potter M. Improving the outcome of unrelated donor stem cell transplantation by molecular matching. *Blood Rev.* 2001 Dec;15(4):167-174.

(48) Flomenberg N, Baxter-Lowe LA, Confer D, Fernandez-Vina M, Filipovich A, Horowitz M, et al. Impact of HLA class I and class II high-resolution matching on outcomes of unrelated donor bone marrow transplantation: HLA-C mismatching is associated with a strong adverse effect on transplantation outcome. *Blood* 2004 Oct 1;104(7):1923-1930.

(49) Petersdorf EW. Optimal HLA matching in hematopoietic cell transplantation. *Curr.Opin.Immunol.* 2008 10;20(5):588-593.

(50) Shaw BE, Gooley TA, Malkki M, Madrigal JA, Begovich AB, Horowitz MM, et al. The importance of HLA-DPB1 in unrelated donor hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2007 Dec 15;110(13):4560-4566.

(51) Stussi G, Muntwyler J, Passweg JR, Seebach L, Schanz U, Gmur J, et al. Consequences of ABO incompatibility in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2002 Jul;30(2):87-93.

(52) Helming AM, Brand A, Wolterbeek R, van Tol MJD, Egeler RM, Ball LM. ABO incompatible stem cell transplantation in children does not influence outcome. *Pediatric Blood & Cancer* 2007;49(3):313-317.

(53) Ljungman P, Brand R, Einsele H, Frassoni F, Niederwieser D, Cordonnier C. Donor CMV serologic status and outcome of CMV-seropositive recipients after unrelated donor stem cell transplantation: an EBMT megafile analysis. *Blood* 2003 Dec 15;102(13):4255-4260.

(54) Patel SR, Ridwan RU, Ortin M. Cytomegalovirus reactivation in pediatric hemopoietic progenitors transplant: a retrospective study on the risk factors and the efficacy of treatment. *J.Pediatr.Hematol.Oncol.* 2005 Aug;27(8):411-415.

(55) Meijer E, Boland GJ, Verdonck LF. Prevention of cytomegalovirus disease in recipients of allogeneic stem cell transplants. *Clin.Microbiol.Rev.* 2003 Oct;16(4):647-657.

(56) Davies SM, Ramsay NK, Klein JP, Weisdorf DJ, Bolwell B, Cahn JY, et al. Comparison of preparative regimens in transplants for children with acute lymphoblastic leukemia. *J.Clin.Oncol.* 2000 Jan;18(2):340-347.

- (57) Ringden O, Remberger M, Ruutu T, Nikoskelainen J, Volin L, Vindelov L, et al. Increased risk of chronic graft-versus-host disease, obstructive bronchiolitis, and alopecia with busulfan versus total body irradiation: long-term results of a randomized trial in allogeneic marrow recipients with leukemia. *Nordic Bone Marrow Transplantation Group. Blood* 1999 Apr 1;93(7):2196-2201.
- (58) Bunin N, Aplenc R, Kamani N, Shaw K, Cnaan A, Simms S. Randomized trial of busulfan vs total body irradiation containing conditioning regimens for children with acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium study. *Bone Marrow Transplant.* 2003 Sep;32(6):543-548.
- (59) Figuerres E, Haut PR, Olzewski M, Kletzel M. Analysis of parameters affecting engraftment in children undergoing autologous peripheral blood stem cell transplants. *Bone Marrow Transplant.* 2000 Mar;25(6):583-588.
- (60) Diaz MA, Alegre A, Villa M, Granda A, de la Vega A, Ramirez M, et al. Pediatric experience with autologous peripheral blood progenitor cell transplantation: influence of CD34+ cell dose in engraftment kinetics. *Bone Marrow Transplant.* 1996 Oct;18(4):699-703.
- (61) Dallorso S, Rondelli R, Messina C, Pession A, Giorgiani G, Fagioli F, et al. Clinical benefits of granulocyte colony-stimulating factor therapy after hematopoietic stem cell transplant in children: results of a prospective randomized trial. *Haematologica* 2002 Dec;87(12):1274-1280.
- (62) Spitzer TR. Engraftment syndrome following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2001 May;27(9):893-898.
- (63) Lee CK, Gingrich RD, Hohl RJ, Ajram KA. Engraftment syndrome in autologous bone marrow and peripheral stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1995 Jul;16(1):175-182.
- (64) Foncillas MA, Diaz MA, Sevilla J, Gonzalez Vicent M, Fernandez-Plaza S, Perez A, et al. Engraftment syndrome emerges as the main cause of transplant-related mortality in pediatric patients receiving autologous peripheral blood progenitor cell transplantation. *J.Pediatr.Hematol.Oncol.* 2004 Aug;26(8):492-496.
- (65) Peters C, Minkov M, Gadner H, Klingebiel T, Vossen J, Locatelli F, Cornish J, Ortega J, Bekasi A, Souillet G, Sary J, Niethammer D. European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Working Party Paediatric Diseases. International BFM Study Group--Subcommittee Bone Marrow Transplantation (IBFM-SG). Statement of current majority practices in graft-versus-host disease

prophylaxis and treatment in children. *Bone Marrow Transplant.* 2000 Aug;26(4):405-411.

(66) Jacobsohn DA. Acute graft-versus-host disease in children. *Bone Marrow Transplant.* 2008 Jan;41(2):215-221.

(67) Horwitz ME, Sullivan KM. Chronic graft-versus-host disease. *Blood Rev.* 2006 Jan;20(1):15-27.

(68) Gustafsson Jernberg A, Remberger M, Ringden O, Winiarski J. Graft-versus-leukaemia effect in children: chronic GVHD has a significant impact on relapse and survival. *Bone Marrow Transplant.* 2003 Feb;31(3):175-181.

(69) Uhari M, Nieminen P. Tapahtumaan kuluva ajan analysointi. *Epidemiologia ja biostatistiikka.* 1.th ed. Helsinki: Duodecim; 2001.

(70) Ferry C. Gemayel G. Rocha V. Labopin M. Esperou H. Robin M. de Latour RP. Ribaud P. Devergie A. Leblanc T. Gluckman E. Baruchel A. Socié G. Long-term outcomes after allogeneic stem cell transplantation for children with hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant.* 2007 Aug;40(3):219-224.

(71) Yakoub-Agha I. Mesnil F. Kuentz M. Boiron JM. Ifrah N. Milpied N. Chahata S. Esperou H. Vernant JP. Michallet M. Buzyn A. Gratecos N. Cahn JY. Bourhis JH. Chir Z. Raffoux C. Socié G. Golmard JL. Jouet JP. French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapy. Allogeneic marrow stem-cell transplantation from human leukocyte antigen-identical siblings versus human leukocyte antigen-allelic-matched unrelated donors (10/10) in patients with standard-risk hematologic malignancy: a prospective study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapy. *J.Clin.Oncol.* 2006 Dec 20;24(36):5695-5702.

(72) Saarinen-Pihkala UM. Gustafsson G. Ringdén O. Heilmann C. Glomstein A. Lönnnerholm G. Abrahamsson J. Bekassy AN. Schroeder H. Mellander L. Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology. No disadvantage in outcome of using matched unrelated donors as compared with matched sibling donors for bone marrow transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia in second remission. *J.Clin.Oncol.* 2001 Jul 15;19(14):3406-3414.

(73) Pieters R, Schrappe M, De Lorenzo P, Hann I, De Rossi G, Felice M, et al. A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomised trial. *Lancet* 2007 Jul 21;370(9583):240-250.

- (74) Gassas A, Ishaqi MK, Afzal S, Finkelstein-Shechter T, Dupuis A, Doyle J. A comparison of the outcomes of children with acute myelogenous leukemia in either first or second complete remission (CR1 vs CR2) following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation at a single transplant center. *Bone Marrow Transplant.* 2008 Jun;41(11):941-945.
- (75) Ortega JJ, Díaz de Heredia C, Olivé T, Bastida P, Llort A, Armadans L, Torrabadella M, Massuet L. Allogeneic and autologous bone marrow transplantation after consolidation therapy in high-risk acute myeloid leukemia in children. Towards a risk-oriented therapy. *Haematologica* 2003 Mar;88(3):290-299.
- (76) Nemecek ER, Gooley TA, Woolfrey AE, Carpenter PA, Matthews DC, Sanders JE. Outcome of allogeneic bone marrow transplantation for children with advanced acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 2004 Nov;34(9):799-806.
- (77) Ishaqi MK, Afzal S, Dupuis A, Doyle J, Gassas A. Outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for children with acute myelogenous leukemia in second complete remission: Single center experience. *Pediatr. Transplant.* 2009;13(8):999-1003.
- (78) Abrahamsson J, Clausen N, Gustafsson G, Hovi L, Jonmundsson G, Zeller B, Forestier E, Heldrup J, Hasle H. Nordic Society for Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO). Improved outcome after relapse in children with acute myeloid leukaemia. *Br.J.Haematol.* 2007 Jan;136(2):229-236.
- (79) Perez-Albuerne ED, Eapen M, Klein J, Gross TJ, Lipton JM, Baker KS, et al. Outcome of unrelated donor stem cell transplantation for children with severe aplastic anemia. *Br.J.Haematol.* 2008 Apr;141(2):216-223.
- (80) Philip T, Ladenstein R, Lasset C, Hartmann O, Zucker JM, Pinkerton R, et al. 1070 myeloablative megatherapy procedures followed by stem cell rescue for neuroblastoma: 17 years of European experience and conclusions. European Group for Blood and Marrow Transplant Registry Solid Tumour Working Party. *Eur.J.Cancer* 1997 Oct;33(12):2130-2135.
- (81) Kollman C, Howe CW, Anasetti C, Antin JH, Davies SM, Filipovich AH, et al. Donor characteristics as risk factors in recipients after transplantation of bone marrow from unrelated donors: the effect of donor age. *Blood* 2001 Oct 1;98(7):2043-2051.

- (82) Zecca M, Prete A, Rondelli R, Lanino E, Balduzzi A, Messina C, et al. Chronic graft-versus-host disease in children: incidence, risk factors, and impact on outcome. *Blood* 2002 Aug 15;100(4):1192-1200.
- (83) Socié G, Stone JV, Wingard JR, Weisdorf D, Henslee-Downey PJ, Bredeson C, Cahn JY, Passweg JR, Rowlings PA, Schouten HC, Kolb HJ, Klein JP. Long-term survival and late deaths after allogeneic bone marrow transplantation. Late Effects Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. *N.Engl.J.Med.* 1999 Jul 1;341(1):14-21.
- (84) Clarke SA, Eiser C, Skinner R. Health-related quality of life in survivors of BMT for paediatric malignancy: a systematic review of the literature. *Bone Marrow Transplant.* 2008 Jul;42(2):73-82.
- (85) Leung W, Ahn H, Rose SR, Phipps S, Smith T, Gan K, et al. A prospective cohort study of late sequelae of pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Medicine (Baltimore)* 2007 Jul;86(4):215-224.
- (86) Forinder U, Löf C, Winiarski J. Quality of life following allogeneic stem cell transplantation, comparing parents' and children's perspective. *Pediatr.Transplant.* 2006;10(4):491-496.