

Pauliina Peltola, Kari Remes, Helena Ollila, Mervi Putkonen ja Maija Itälä-Remes

Luovuttajan lymfosyytti-infuusiot allogeenisen kantasolujen siirron jälkihoidossa

JOHDANTO. Allogeenisen kantasolujen siirron (ASCT) jälkihoidossa luovuttajan lymfosyytti-infuusio (DLI) on mahdollinen hoitokeino pahanlaatuisen veritaudin relapsin ehkäisemiseksi tai hoitamiseksi. Tutkimuksessa selvitettiin DLI-hoidon tehoa Tyksin kantasolujensiirtoyksikössä.

AINEISTO. Tyksissä vuosina 2009–2019 allogeenisen kantasolujen siirron jälkeen DLI:n sai 46 potilasta. Lymfosyytti-infuusioita annettiin ennakoivasti, kliinisen taudin hoidoksi tai profylaktisesti suuren relapsiriskin pienentämiseksi.

TULOKSET. Ennakoivan hoidon saaneiden elinikä ja taudin etenemättömyysaika olivat merkitsevästi pidemmät kuin kliinisen taudin tai profylaktisen hoidon saaneiden. DLI-hoidon merkittävin riski on kään-teishyljintä. Yli puolelle tutkimuksen potilaista ei ilmaantunut akuuttia tai kroonista kään-teishyljintäreaktiota, mutta toisaalta yksi potilas kuoli akuuttiin ja yksi krooniseen kään-teishyljintäreaktioon.

PÄÄTELMÄT. DLI on keino lisätä siirron jälkeistä graft-versus-leukemia-vaikutusta. Sen hyöty on suurin ennakoivana hoitona vähäisen tautimäärän hoidossa. DLI-hoidon tehoon ja turvallisuuteen voidaan vai-kuttaa sopivilla annoksilla ja liitännäishoidoilla.

Allogeeninen kantasolujen siirto (ASCT) on käypä hoito suuren riskin veritau-deissa, erityisesti aikuisten akuutissa myelooisessa leukemiassa (AML) ja mye-lodysplastisissa oireyhtymissä (MDS). Se on myös usein ainoa mahdollisesti parantava hoito (1). Kantasolujen siirtoa varten vieraan luovut-tajan kantasoluja kerätään luuytimeistä tai taval-lisimmin afereesilaitteella ääreisverestä ja anne-taan esihoidon jälkeen potilaalle tarkoituksena korvata sairass luuydin terveellä.

ASCT:n teho perustuu paljolti vieraan siir-teen graft-versus-leukemia (GVL) -ilmiöön, jossa luovuttajan valkosolut, tärkeimpinä T-lymfosyytit ja luonnolliset tappajasolut eli NK-solut, tunnistavat potilaan pahanlaatuiset solut ja tuhoavat ne. Siirretyt T-lymfosyytit voivat myös hyökätä potilaan muita kudoksia vas-taan ja aiheuttaa kään-teishyljintätaudin (graft-versus-host disease, GVHD). Sitä estetään

siirron jälkeisellä immunosuppressiivisella lää-kehoidolla, mutta vaikeana GVHD voi johtaa potilaan menehtymiseen (2).

Usein ASCT:n epäonnistumisen syynä on taudin uusiutuminen. Tärkeä osa kantasolu-jen siirtoa onkin siirron jälkihoitovaihe, jonka tavoitteena on tautirelapsin esto ja tarvittaessa sen hoito. Jo 1970-luvulla havaittiin luovuttajan T-solujen merkitys remission pysyvyydelle, ja 1980-luvulla toteutettiin ensimmäiset DLI-hoi-dot kroonisen myelooisen leukemian (KML) osalta (3,4). DLI:n antileukeeminen teho on osoitettu myelooisissa ja lymfaattisissa syövässä (5). DLI:tä varten lymfosyytit kerätään samalta luovuttajalta kuin kantasolut alun perin. DLI:llä tavoitellaan GVL-vaikutusta, mutta riskinä on vaikea GVHD ja myös luuytimen aplasia.

DLI-hoidot ovat nykyisin tärkeä osa ASCT:n jälkihoitoa ja yksi tehokkaimmista adoptiivisen soluterapian muodoista. Niitä on käytetty klii-

nisen relapsin hoidossa, profylaktisesti kantasolujen siirron jälkeisessä remissiossa, kun taudin uusiutumisen riski on suuri, ja ennakoivasti (pre-emptiivisesti) eli taudin uusiutumisen estoon uusiutumista enteilevissä tilanteissa. Uusiutumista enteilevät kantasolujen siirron jälkeinen molekulaarinen jäännöstauti ja huononeva sekakimerismi. Jälkimmäisellä tarkoitetaan potilaan omien ja luovuttajaperäisten hematopoieettisten solujen suhdetta: kantasolujen siirron tavoitteena on täydellinen luovuttajan kimerismi.

Profylaktisen ja ennakoivan hoidon perusero on, että profylaksi kohdentuu täydellisessä hoitovasteessa oleviin tunnetusti (pääasiassa molekyylogeneettisin perustein) suuren uusiutumisen riskin tauteihin. Ennakoivan hoidon piirissä ovat taudit, joissa jo on uusimista ennakoivia piirteitä (jäännöstauti, sekakimerismi).

Tässä tutkimuksessa selvitettiin Tyksin hematologian klinikan kantasolujensiirtoyksikössä toteutetut DLI-hoidot kymmenen vuoden ajalta, jolloin potilaiden hoito on muutoin ollut varsin vakioitunutta. Erityisen mielenkiinnon kohteina olivat DLI-hoidon käyttö eri aiheisiin – kliinisen tai hematologisen relapsin yhteydessä, ennakoivasti tai profylaktisesti – ja mahdolliset hyötyyn vaikuttavat taustatekijät.

Potilaat ja menetelmät

Potilasaineisto koostui Tyksin siirtoyksikössä vuosina 2009–2019 hoidetuista 46 aikuispotilaasta, jotka saivat ASCT:n jälkeistä DLI-hoitoa. Samana aikana allogeenisella siirrolla hoidettiin kaikkiaan 481 aikuispotilasta. DLI-hoitoon soveltuivat potilaat, joilla ei ASCT:n jälkeen ollut GVHD:ta eikä immunosuppressiivista lääkitystä. DLI:n aiheita olivat siirron jälkeinen kliininen relapsi, ennakoiva käyttö (molekulaarinen jäännöstauti tai huononeva sekakimerismi) tai profylaktinen käyttö pääasiassa molekyylogeneettisesti määriteltäisiin suuren uusimisen riskin tauteihin.

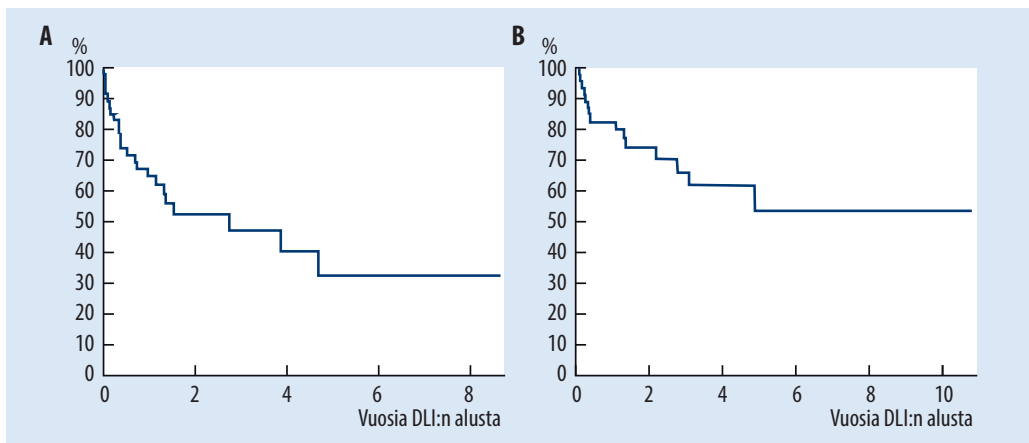
Tiedot kerättiin takautuvasti keskuksen siirtorekisteristä ja potilasasiakirjoista. Tutkimusparametrit taulukoitiin, taajuudet ja mediaanit laskettiin sekä tehtiin asianmukaiset tilastolliset analyysit. Tutkimukseen saatiin Varsinais-

Suomen sairaanhoitopiirin tutkimuslupa, ja se sisältyy Tyksin siirtoyksikön laadunvalvonta-ohjelmaan.

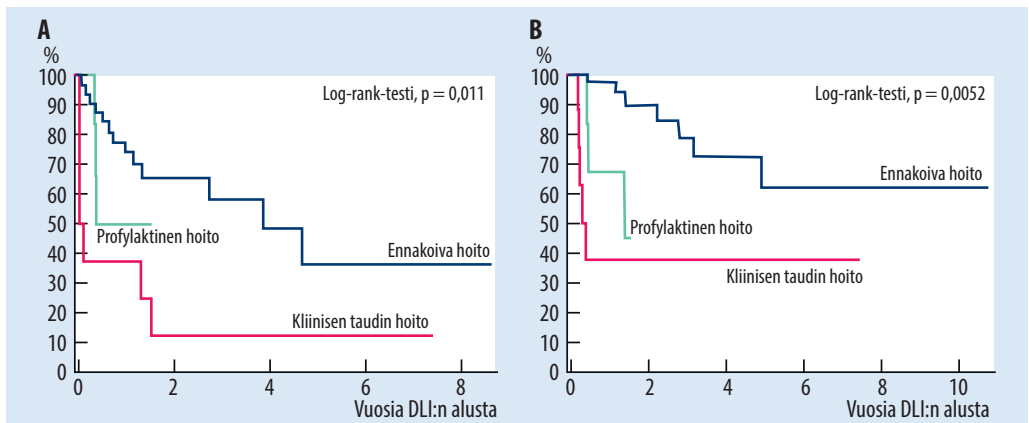
Lymfosyytit kerättiin leukafereesein alkupe- räisiltä kantasolujen luovuttajilta omassa yksikössä sisarusluovuttajien ja haploidenttien (50 %:n HLA-sopivuus, useimmiten käytännössä lähiomainen) luovuttajien osalta tai SPR:n Veripalvelun Kantasolurekisterin kautta (koti- ja ulkomaiset rekisteriluovuttajat). Osa luovuttajien lymfosyyteista eristettiin runsassoluisesta kantasolusiirteestä ennen siirteen infuusiota. Tyksin hematologian laboratorio jakoi sitten lymfosyyttisaaliin suureneviin annoseriin (0,5–1 logaritmin lisääntyminen T-solumäärissä) ja taltioi annokset –196 °C:n nestetyypeen, jossa DLI säilyttää immunoreaktiivisuutensa (6).

DLI:n aloitusannos sisarusluovuttajilta oli noin 1×10^6 T-lymfosyyttia saajan painokiloa kohden, rekisteriluovuttajilta noin 1×10^5 /kg ja haploidenttisissä siirroissa noin 1×10^4 /kg. T-soluannokset annettiin 1–3 kuukauden välein niin, että aloitettiin 3–6 kuukautta kantasolujen siirrosta käänteishyljinnän estohoidon loputtua ja annosta lisättiin aina 0,5–1 logaritmillä. Mahdollista akuutin GVHD:n oireistoa (ihottuma, maksaentsyymipitoisuuksien suureneminen, ripuli) ja sytopenioiden kehittymistä vahdittiin tarkoin, ja vähäinenkin ilmentymä tai merkittävä sytopenia keskeytti DLI-hoidon. Hoitotehoa seurattiin jäännöstaudin (potilaskohtainen PCR, FISH-tekniikka) ja kimerismin (PCR) määrityksin.

Tilastollisessa käsittelyssä DLI-indikaatio jaettiin kolmiluokkaiseksi muuttujaksi (ennakoiva vs kliinisen taudin hoito vs profylaksi). Kategoristen taustamuuttujien ja DLI:n välistä suhdetta tutkittiin khiin neliö -testillä ja Fisherin testillä. Jatkuvat taustamuuttujat eivät noudattaneet normaali jakaumaa, joten niiden ja DLI-indikaation välistä suhdetta tutkittiin Kruskal–Wallisin testillä. Kaplan–Meierin käyrät (**KUVAT 1** ja **2**) muodostettiin sekä DLI:n alkupäivämäärästä kuolemaan asti (kokonaiselinaika) että alkamispäivämäärästä taudin etenemiseen tai kuolemaan asti (taudin etenemättömyysaika, PFS). DLI:n suhdetta elinaikaan tutkittiin log-rank-testillä. Tilastollisen merkitsevyyden rajaksi asetettiin p -arvo $< 0,05$.



KUVA 1. Kaikkien luovuttajan lymfosyytti-infusiolla (DLI) hoidettujen potilaiden taudin etenemättömyysaika (A) ja kokonaiselinaika (B).



KUVA 2. Taudin etenemättömyysaika (A) ja potilaiden kokonaiselinaika (B) luovuttajan lymfosyytti-infusion (DLI) eri käyttöaiheiden osalta.

Analyysit tehtiin SAS-ohjelmalla, versio 9.4 Windows (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Tulokset

Potilaiden ominaispiirteet esitellään **TAULUKOSSA 1**. Kantasolujen siirron saaneiden keski-ikä oli 49 vuotta. Nuorin potilas oli 19- ja vanhin 69-vuotias. Luovuttajien keski-ikä oli 33,5 vuotta (vaihteluväli 19–63 vuotta). Noin puolella potilaista perussairautena oli AML (48 %). Valtaosa potilaista (70 %) tuli siirtoon remissiovaiheessa. Yleisin siirtotyyppi oli rekisteriluovuttajasiirto, ja neljälle potilaalle tehtiin haploidenttinen siirto. Yli 80 % potilaista sai myeloablaatiivisen esihoidon, joko tavanomaisilla solunsalpaajilla siirtoa edeltävällä viikolla

tai sekventiaalisesti, jolloin intensiivistä solunsalpaajahoidoa seurasi muutaman vuorokauden kuluttua varsinainen esihoido.

TAULUKOSSA 2 esitellään DLI:n aiheet, joista yleisin (70 %) oli ennakoiva hoito. **TAULUKOSSA 3** eritellään DLI-hoitojen toteutusta, haittavaikutuksia GVHD:n muodossa ja tehoa. DLI-hoidot aloitettiin keskimäärin kahdeksan kuukauden kuluttua ASCT:stä, ja DLI-infusioita annettiin keskimäärin kolme. Valtaosa potilaista sai samanaikaista atsatisidiinihoitoa. Puolelle potilaista ei ilmaantunut lainkaan akuuttia käänteishyljintää, ja lievää (gradus 1–2) muotoa esiintyi 39 %:lla.

Viidellä potilaalla (11 %) oli vaikea GVHD, johon yksi heistä menehtyi. Krooninen GVHD oli arvioitavissa 35 potilaalta, joista 37 %:lla

TAULUKKO 1. Luovuttajan lymfosyytti-infuusion (DLI) saaneiden potilaiden ominaispiirteet.

Sukupuoli	n	%
Mies	27	59
Nainen	19	41
Ikä		
≥ 60 v	12	26
40–59 v	21	46
< 40 v	13	28
Diagnoosi		
AML	22	48
MDS	4	9
ALL	2	4
Lymfooma	12	26
Multipple myelooma	3	6,5
Muut ¹	3	6,5
Siirtotyyppi		
HLA-identtinen sisarusiirto	16	35
HLA-sopiva MUD	26	57
Haploidenttinen	4	8
ASCT:hen tulleen potilaan tautistatus		
CR, MRD ei tiedossa	11	24
CR, MRD –	9	20
CR, MRD +	12	26
PR	8	17
Kliininen relapsi tai hoitamaton	5	11
Krooninen	1	2
Esihoito		
Myeloablatiivinen	18	39
Sekventiaalinen	20	44
Kevytesihointoinen	8	17

ALL = akuutti lymfaattinen leukemia, AML = akuutti myeloinen leukemia, CR = täydellinen remissio, MDS = myelodysplastinen oireyhtymä, MRD = jäännöstauti, MUD = rekisteriluvuttaja, PR = osittainen remissio

¹Atyyppinen krooninen myeloinen leukemia, krooninen lymfaattinen leukemia ja myelofibroosi

TAULUKKO 2. Luovuttajan lymfosyytti-infuusion (DLI) aiheet.

Aihe	n	%
Ennakoiva ¹	32	70
Kliinisen taudin hoito	8	17
Profylaksi remissiossa (suuri relapsiriski ²)	6	13

¹Molekulaarinen jäännöstauti tai lisääntyvä potilaan omien solujen osuus (sekakimerismi) tai molemmat samanaikaisesti

²Molekyylogeneettisin perustein

ei ollut tautia. Lievä rajoittunut krooninen GVHD oli noin puolella potilaista ja vain kolmella potilaalla (9 %) oli laaja-alainen tauti, johon yksi heistä menehtyi. Kolmen potilaan krooninen tauti ilmaantui ilman edeltävää akuuttia GVHD:tä. Yhtään luuytimen aplasiaa ei todettu.

Eri käyttöaiheista DLI osoittautui varsin tehokkaaksi sekakimerismin korjaamisessa: kaksi kolmasosaa muuttui täydelliseksi luovuttajan kimerismiksi (**TAULUKKO 3**). Suotuisa hoitoteho havaittiin myös molekulaarisen jäännöstaudin hoidossa: jäännöstauti hävisi pysyvästi 28 %:lta potilaista ja ohimenevästi 28 %:lta. Kuudesta profylaktisen DLI:n saaneesta potilaasta neljän tauti uusiutui, ja kliinisen taudin hoidossa kaksi potilasta kahdeksasta (25 %) hyötyi DLI:stä. Näiden käyttöaiheiden osalta potilaiden pieni määrä estää merkittävien päätelmien tekemisen. Harmillisesti akuuttiin GVHD-tautiin menehtynyt potilas kuului profylaktisen DLI:n saaneiden joukkoon.

KUVASSA 1 esitetään kokonaiselinaika ja etenemättömyysaika kaikille potilaille, **KUVASSA 2** eri käyttöaiheeryhmiin jaettuna. Kaikkien potilaiden mediaanielinaikaa DLI:n aloituksesta ei ole saavutettu, etenemättömyysaika oli 2,7 vuotta. Eri käyttöaiheista ennakoivan DLI:n saaneiden elinaika oli pisin (mediaanielossa-oloaika ei ole saavutettu), profylaktisen DLI:n saaneiden 1,3 vuotta ja kliinisen taudin hoidoksi DLI:n saaneiden 0,3 vuotta ($p = 0,0052$). Näissä ryhmissä etenemättömyysaika oli vastaavasti 3,9 vuotta, mediaania ei saavutettu ja 0,1 vuotta ($p = 0,011$). **TAULUKOSSA 4** esitetään DLI:n jälkeiseen elinaikaan vaikuttavia tekijöitä eri käyttöaiheeryhmissä.

Pohdinta

ASCT:n epäonnistumisen merkittävin syy on tautirelapsi siirron jälkeen, mikä johtaa yleensä kuolemaan. DLI-hoidolla saavutettava GVL-vaikutus voi mahdollistaa relapsin eston ja hoidon. DLI:tä voidaan käyttää profylaktisesti suuren uusiutumiseriskin taudeissa remission ylläpitämiseksi tai ennakoivasti molekulaarisen jäännöstaudin tai relapsia ennakoivan sekakimerismin hoidossa.

Selvää näyttöä DLI:n hyödystä on niukalti, mikä johtuu tutkimusten pienuudesta, heterogeenisuudesta ja potilasvalinnoista. DLI:n laajamittaista käyttöä ovat hillinneet siihen liittyvät vaikean akuutin GVHD:n ja luuytimen aplasian riskit. DLI:n teho heikentyy selvästi taudin edettyä hematologiseen tai kliiniseen relapsiin.

Kirjallisuustietoja vastaavasti oman tutkimuksemme päätulos oli, että DLI näyttää olevan vaikuttava hoitokeino ASCT:n jälkihoidossa vähäisen tautimassan (molekulaarinen jäännöstauti) sekä sekakimerismin yhteydessä. Myös hoidettavalla taudilla on merkitystä. DLI on erityisen tehokas KML:n hoidossa (5,7). Muiden hematologisten syöpien hoidossa teho on vähäisempi, ja DLI:llä saavutetut remissioluvut ovat ASCT:n jälkeisen relapsin hoidossa olleet 10–50 % (8–10). Uusiutuneen AML:n hoidossa DLI:n teho on vastannut toistetun allogeenisen kantasolujen siirron tehoa (11).

GVL-vaikutus on tehokas allogeenisen siirron jälkeisen kimerismin eli luovuttaja- ja potilasperäisten hematopoieettisten solujen suhteen korjaamisessa, minkä havaitsimme itsekin. Jos täydellistä luovuttajan kimerismia ei saavuteta ASCT:n jälkeen ja potilaan omien solujen osuus lisääntyy, DLI usein korjaa tilanteen ja vähentää relapsiriskiä. Esimerkiksi suuren riskin kroonisessa lymfaattisessa leukemiassa sekakimerismin korjaaminen DLI:llä johti taudin neljän vuoden etenemättömyyteen 65 %:lla potilaista (12).

Profylaktinen DLI lanseerattiin osana sekventiaalista luuytimensiirtoa, jossa induktioke-moterapiaa seurasi heti perään kevytesihoitoinen ASCT, minkä jälkeen taudin uusiutumista estettiin profylaktisella DLI:llä (13). Joissain aineistoissa profylaktisen DLI:n on raportoitu johtaneen pitkäkestoisiin vasteisiin jopa 80 %:lla akuutteja leukemioita sairastaneista (9,14).

Sekä T-solujen poistaminen GVHD-profylaksina että kevennetty esihoito johtavat suurentuneeseen relapsiriskiin ASCT:n jälkeen, jolloin profylaktinen DLI voi olla erityisen hyödyllinen (15,16). Koska profylaktisen DLI:n aiheet ovat vakiintumattomat ja käytäntö on suuntautunut ennakoiviin hoitoihin, omassa aineistossamme profylaktisia DLI-hoitoja sai vain kuusi potilasta.

TAULUKKO 3. Luovuttajan lymfosyytti-infuusioiden (DLI) toteutus, haittavaikutukset (akuutti ja krooninen käänneishyljintä, GVHD) ja teho (luvut mediaaneina vaihteluvälein tai lukumäärinä ja prosentiosuuksina).

DLI-hoitojen aloitus, kk kantasolujen siirrosta	7,6	3–33
DLI-hoitojen lukumäärä	3	1–7
Infusoidut T-solut, x 10⁶/kg	4,05	0,01–228,5
Atsatiidiini		
Kyllä	34	74
Ei	12	26
Akuutti GVHD		
Ei	23	50
Gradus 1	6	13
Gradus 2	12	26
Gradus 3	3	7
Gradus 4	1	2
Kuolema	1	2
Krooninen GVHD		
Ei/rajoittunut/laaja-alainen	13/19/3	37/54/9
DLI-hoitojen tulokset		
Jäännöstauti hävisi		
Pysyvästi	5	28
Ohimenevästi	5	28
Ei tehoa	8	44
Kimerismi parani		
Pysyvästi	14	64
Ohimenevästi	3	13,6
Ei tehoa	5	23
Profylaksi		
Ei relapsia	4	67
Relapsi	2	33
Kliinisen taudin hoito		
Pysyvästi	1	12,5
Ohimenevästi	1	12,5
Ei tehoa	6	75

Kliinisen relapsin hoidossa DLI:n teho on heikohko, joskaan ei olematon. Euroopan AML-rekisteriaineistossa ASCT:n jälkeisen relapsin hoidossa DLI:n saaneista 21 % oli elossa kahden vuoden kuluttua, DLI-hoitoa saamattomista 9 %. Relapsin hoitotulos oli parempi, jos relapsi ilmaantui yli viiden kuukauden kuluttua allogeenisesta siirrosta, potilas oli alle 37-vuo-

TAULUKKO 4. Luovuttajan lymfosyytti-infusion (DLI) jälkeiseen elinaikaan vaikuttavat tekijät: vertailu eri käyttöaiheiden välillä. Jatkuvat muuttujat on esitetty mediaaneina (kvartiilit Q1, Q3) ja niiden eroa on tutkittu Kruskal–Wallisin testillä. Luokkamuuttujat on esitetty lukumäärinä (%) ja eroa on tutkittu Fisherin testillä.

	Ennakoiva hoito (n = 32)	Kliinisen taudin hoito (n = 8)	Profylaktinen hoito (n = 6)	p-arvo
Kantasolujen siirron saavan potilaan ikä	49 (36, 60)	51 (46, 56)	35 (20, 63)	0,59
Tauti ei remissiassa kantasolujen siirron yhteydessä ¹	10 (31 %)	3 (38 %)	1 (17 %)	0,78
Akuutti GVHD	16 (50 %)	2 (25 %)	5 (83 %)	0,10
Krooninen GVHD	21 (66 %)	7 (88 %)	5 (83 %)	0,52
Infusoidut T-solut (x 10 ⁶ /kg)	6,6 (1,6, 65,8)	0,1 (0,1, 33,6)	1,6 (0,6, 6,6)	0,056
Taudin eteneminen	12 (38 %)	7 (88 %)	2 (33 %)	0,033
Seuranta-aika vuosina	2,3 (1,1, 4,3)	0,3 (0,1, 3,1)	1,3 (0,4, 1,5)	0,032

¹Niiden potilaiden osuus, jotka eivät olleet remissiassa kantasolujen siirtoon tullessaan

tias ja hoitoon liitettiin DLI. Kirjallisuuden päätelmä on, että kliinisen relapsin hoidossa DLI:n teho ilmenee vain vähemmistöllä potilaista, ja tautitaakan vähentäminen ennen DLI:tä on ilmeisen aiheellista (17). Omassa aineistossamme klinisen relapsin hoitotulokset olivat huonot.

DLI ei ole riskitön hoito. Uusiutuneen taudin hoidossa akuutti GVHD on todettu 40–60 %:lla DLI:n saaneista ja vaikeaa (gradus 3–4) tautia 20–35 %:lla, kun ASCT:n esihoito on ollut myeloablatiivinen. Kevytesihoidoisen siirron jälkeen luvut ovat olleet pienemmät. Krooninen GVHD ilmenee DLI:n jälkeen 30–60 %:lla, ja käänteishyljintään on menehtynyt 6–11 % potilaista (9,14,18).

Ydinasiat

- ▶ Allogeneisen kantasolujen siirron (ASCT) jälkihoito on tärkeä osa siirtoprosessia.
- ▶ Jälkihoidossa voidaan luovuttajan lymfosyytti-infusioiden (DLI) avulla lisätä antileukeemista tehoa pyrittäessä estämään ja hoitamaan tautirelapseja ASCT:n jälkeen.
- ▶ DLI:n teho on hyvä ASCT:n jälkeisen jäänöstaudin häätämässä ja sekakimerismin hoidossa pyrittäessä täydelliseen luovuttajan kimerisiin.
- ▶ Kuten ASCT, myös DLI voi laukaista käänteishyljintätaudin.

GVH- ja GVL-vaikutukset korreloivat keskenään, joskin GVL voi ilmetä myös ilman GVHD:tä (5). Selvin elinaikahyöty on liittynyt lieviin GVH-ilmiöihin, koska vaikeisiin liittyy kuolleisuutta (13). GVHD:n ja kliinisen tehon yhteys tuli esiin omassakin analyysissämme, jossa kuolemanriski pieneni merkittävästi, kun potilaalle syntyi millainen tahansa akuutti GVHD.

Vaikean GVHD:n välttämiseksi potilaiden arviointi ennen jokaista DLI-infusiota on oleellisen tärkeää. Akuutti GVHD ilmaantuu yleensä kuukauden kuluessa infusiosta, mutta pieniannoksisen DLI:n jälkeen tähän voi mennä kuukausiakin. GVHD-riskin vuoksi DLI-infusiota annetaan toistuvina suurenevinä annoksina 1–3 kuukauden välein. Liian suuri infusoidujen T-solujen määrä ei enää paranna hoidon tehoa mutta lisää GVHD:n esiintyvyyttä (19). DLI:n komplikaationa voi noin 10 %:lle potilaista kehittyä luuytimen aplasia sitä seuraavine sytopenioineen. Muukin lääkäri kuin hematologi voi kohdata DLI-hoidossa olevan potilaan, jolloin ongelmien esiintyessä on tärkeää konsultoida hoitoyksikköä.

DLI:n tehoa voidaan pyrkiä parantamaan ja toksisuutta vähentämään erilaisin siirteen solumanipulaatioin ja liitännäishoidoin (7). Yleistynyt käytäntö on liittää DLI-hoitoon hypometyloiva solunsalpaaja atsasitidiini, jolla on sytoreduktiivisen vaikutuksensa lisäksi GVL:ää tehostava vaikutus (16). Atsasitidiinilla on yksinkin tehoa allogeneisen siirron jälkeen erityisesti molekulaarisessa relapsissa (16). Valtaosa

omistakin potilaistamme sai liitännäishoitona kuukausittaista atsasitidiinihoitoa.

Lopuksi

DLI:n teho on kliinisten relapsien hoidon sijaan parhaimmillaan vähäisen tautitaakan yhteydessä ja vajavaisen luovuttajan kimerismin korjaamisessa. Tämä tuli esiin omassakin tutkimuksessamme, joskin vertailuaineiston puute ja aineiston koko eivät mahdollista syvällisiä päätelmiä.

PAULIINA PELTOLA, LK

Turun yliopisto

KARI REMES, emeritusprofessori, kliinisen hematologian erikoislääkäri

MERVI PUTKONEN, LT, kliinisen hematologian erikoislääkäri, osastonylilääkäri

MAIJA ITÄLÄ-REMES, professori, kliinisen hematologian erikoislääkäri, ylilääkäri

Tyks, medisiininen toimialue, kliinisen hematologian ja kantasolusiirtojen yksikkö TD7
Turun yliopisto

HELENA OLLILA, FM, biostatistikko

Tyks, tutkimuspalvelut

Lisää tutkimusnäyttöä DLI:n käytöstä kaitaan optimaalisista ajoituksista ja annoksista eri tilanteissa. Tulevaisuutta ovat solumanipu-laatiot, joilla pyritään erottamaan GVL ja GVH tehon kärsimättä, sekä erilaiset farmakologiset liitännäishoidot GVL:n tehostamiseksi. DLI:llä on ollut käyttöä myös muutoin allogeeniseen kantasolujen siirtoon liittyvissä tilanteissa, kuten luuytimen vajaatoiminnan, siirron jälkeisen lymfoproliferatiivisen taudin (PTLD) ja virus-infektioiden hoidossa sekä immunologisen toimimisen elvyttäjänä. ■

VASTUUTOIMITTAJA

Maija Tarkkanen

SIDONNAISUUDET

Pauliina Peltola: Ei sidonnaisuuksia

Kari Remes: Ei sidonnaisuuksia

Helena Ollila: Ei sidonnaisuuksia

Mervi Putkonen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Amgen, Sanofi, BMS/Celgene, Janssen-Cilag, Takeda), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (BMS/Celgene, Sanofi), luottamustoimet (Suomen hematologiyhdistyksen alainen myeloomaryhmä)

Maija Itälä-Remes: Ei sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

1. Itälä-Remes M, Volin L. Kantasolujen siirron aiheet. Kirjassa: Porkka K, Lassila R, Remes K, ym. Veritaudit. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2015, s. 468–9.
2. Itälä-Remes M, Volin L. Kantasolujen siirron (luuytimensiirron) periaate. Kirjassa: Porkka K, Lassila R, Remes K, ym. Veritaudit. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2015, s. 466–7.
3. Weiden PJ, Flournoy N, Thomas ED, ym. Antileukemic effect of GVHD in recipients of allogeneic marrow grafts. *N Engl J Med* 1979;300:1068–73.
4. Kolb HJ, Mittermüller J, Clemm C, ym. Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients. *Blood* 1990;76:2462–5.
5. Kolb HJ. ASH 50th anniversary review: graft-versus-leukemia effects of transplantation and donor lymphocytes. *Blood* 2008;112:4371–83.
6. Hasskarl J, Zerweck A, Wäsch R, ym. Induction of graft versus malignancy effect after unrelated allogeneic PBSC using donor lymphocyte infusions derived from frozen aliquots of the original graft. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:277–82.
7. van Rhee F, Lin F, Cullis JO, ym. Relapse of chronic myeloid leukemia after allogeneic bone marrow transplant: the case for giving donor leukocyte transfusions before the onset of hematologic relapse. *Blood* 1994;83:3377–83.
8. Nikiforov S, Alyea EP. Maximizing GVL in allogeneic transplantation: role of donor lymphocyte infusions. *Hematology* 2014;570–5.
9. Dickinson AM, Norden J, Li S, ym. Graft-versus-leukemia effect following hematopoietic stem cell transplantation for leukemia. *Front Immunol*, julkaistu verkossa 7.6.2017. DOI 10.3389/fimmu.2017.00496.
10. Schmid C, de Wreede LC, von Biezen A, ym. Outcome after relapse of myelodysplastic syndrome and secondary acute myeloid leukemia following allogeneic stem cell transplantation: a retrospective registry analysis on 698 patients by the Chronic Malignancies Working Party of the European Society of Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2018;103:237–45.
11. Kharfan-Dabaja MA, Labopin M, Polge E, ym. Association of second allogeneic hematopoietic cell transplantation vs donor lymphocyte infusion with overall survival in patients with acute myeloid leukemia relapse. *JAMA Oncol* 2018;4:1245–53.
12. Richardson SE, Khan I, Rawston A, ym. Risk-adaptive adoptive cellular therapy following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2013;160:640–8.
13. Schmid C, Schleuning M, Ledderose G, ym. Sequential regimen of chemotherapy, reduced-intensity conditioning for allogeneic stem-cell transplantation, and prophylactic donor lymphocyte transfusion in high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* 2005;23:5675–87.
14. Marks DI, Lush R, Cavenagh J, ym. The toxicity and efficacy of donor lymphocyte infusions given after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2002;100:3108–14.
15. Schmid C, Labopin M, Schaap N, ym. Prophylactic donor lymphocyte infusion after allogeneic stem cell transplantation in acute leukaemia – a matched pair analysis by the Acute Leukemia Working Party of EBMT. *Br J Haematol* 2019;184:782–7.
16. Lee CJ, Savani BN, Mohty M, ym. Post-remission strategies for the prevention of relapse following allogeneic hematopoietic cell transplantation for high-risk acute myeloid leukemia: expert review from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2019;54:519–30.
17. Frey NV, Porter DL. Graft-versus-host disease after donor leukocyte infusions: presentation and management. *Best Pract Res Clin Haematol* 2008;21:205–22.
18. Krishnamurthy P, Potter VT, Barber LD, ym. Outcome of donor lymphocyte infusion after T cell-depleted allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19:562–8.
19. Chang X, Zang X, Xia CQ. New strategies of DLI in the management of relapse of hematological malignancies after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:324–32.