

Positiiviset ennusteelliset tekijät lapsuusiän allogeenisissa kantasolusiiirroissa

Jaana Humaloja
LK
Helsingin yliopisto

Helsinki 8.9.2016
Syventävä tutkielma
Jaana.humaloja@helsinki.fi
Ohjaaja: Kim Vettenranta, Dosentti, LKT
HELSINGIN YLIOPISTO
Lääketieteellinen tiedekunta

HELSINGIN YLIOPISTO – HELSINGFORS UNIVERSITET

Tiedekunta/Osasto – Fakultet/Sektion – Faculty Lääketieteellinen tiedekunta		Laitos – Institution – Department Lastenklänikka	
Tekijä – Författare – Author Jaana Humaloja			
Työn nimi – Arbetets titel – Title Positiiviset ennusteelliset tekijät lapsuusiän allogeenisissa kantasolusiirroissa			
Oppiaine – Läroämne – Subject Lääketiede			
Työn laji – Arbetets art – Level Syventävä tutkielma	Aika – Datum – Month and year 9/2016	Sivumäärä - Sidoantal - Number of pages 45	
Tiivistelmä – Referat – Abstract			
<p>Tutkimus käsittelee HYKS:n lastenklänikalla vuosina 1980-2010 tehtyjä lapsuusiän allogeenisia hematopoeettisia kantasolunsiirtoja. Tutkimus tehtiin retrospektiivisenä rekisteritutkimuksena HUS:n lapsuusiän syöpärekisterin (ProLapsi) tietojen pohjalta. Aineisto kerättiin rekisteristä käsin ja analysoitiin SPSS-ohjelmistoa apuna käyttäen.</p> <p>Tutkimuksen tavoitteena oli rekisteritietojen pohjalta tutkia kantasolunsiirtojen onnistumista ja kartoittaa eri tekijöiden vaikutusta siirron lopputulokseen sekä peilata tuloksia kirjallisuudesta löytyviin aikaisempiin tutkimustuloksiin. Siirron onnistumisen kannalta haluttiin tarkastella siirteen hyljinnän ja taudin relapsin todennäköisyyttä sekä potilaiden parantumista sairaudestaan ja kuolleisuutta ensimmäisenä vuotena siirron jälkeen. Vertailuparametreinä käytettiin muun muassa HLA-yhteensopivuutta, luovuttajan ja vastaanottajan ikää sekä luovuttajan ja vastaanottajan veriryhmää. Tulokset toimivat apuna verrattaessa Lastenklänikalla tehtyjen kantasolunsiirtojen lopputulosta muualla tehtyihin siirtoihin sekä auttavat havaitsemaan riskejä ja vahvuuksia klänikan toiminnassa.</p> <p>Tutkimustuloksissa ei tullut esiin Lastenklänikan siirtotoimintaan liittyviä riskitekijöitä. Saadut tutkimustulokset olivat pääosin linjassa aiheesta aiemmin tehtyjen tutkimusten kanssa. Tulokset, jotka olivat ristiriidassa aiempien havaintojen kanssa, eivät saavuttaneet tilastollista merkittävyyttä. Merkittävimpänä tutkimustuloksena havaittiin viitettä siitä, että luovuttajavalinnassa sekä ABO-veriryhmätekijöiden lisäksi myös Rh-veriryhmätekijät tulisi ottaa huomioon.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords Stem cell transplantation; allografting; pediatrics; hematology			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited HELDA – Helsingin yliopiston digitaalinen arkisto			
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information			

1	Johdanto	1
2	Kirjallisuuskatsaus	3
2.1	Hematopoeettiset kantasolut	3
2.2	Luovuttajan ja vastaanottajan kudostyyppitys	6
2.3	Siirron komplikaatiot	9
2.4	Kantasolusiirron tulevaisuuden näkymiä	16
3	Aineisto ja menetelmät	18
4	Tutkimustulokset	20
4.1	Konstitutionaalisten muuttujien vaikutus siirron lopputulokseen	21
4.2	Parametrit, joihin voidaan siirron yhteydessä vaikuttaa	22
4.3	Parametrit, joihin voidaan vaikuttaa luovuttajavalinnalla	26
5	Pohdinta	33
5.1.	Konstitutionaalisten muuttujien vaikutus siirron lopputulokseen	33
5.2.	Parametrit, joihin voidaan siirron yhteydessä vaikuttaa	34
5.3.	Parametrit, joihin voidaan vaikuttaa luovuttajavalinnalla	37
5.4	Johtopäätökset	40
6	Viitteet	42

1 Johdanto

Tämä syventävä tutkielma käsittelee HYKSin lastenklirikassa vuosina 1980-2010 tehtyjä lapsuusiän allogeenisia hematopieettisia kantasolusiirtoja. Tutkimuksen tavoitteena oli rekisteritietojen pohjalta tutkia kantasolusiirtojen onnistumista ja kartoittaa eri tekijöiden vaikutusta siirron lopputulokseen sekä peilata tuloksia kirjallisuudesta löytyviin aikaisempiin tutkimustuloksiin. HUS:n lapsuusiän syöpärekisteri (ProLapsi) on kansainvälisestikin merkittävä vain lapsipotilaista koostuva tietokanta. Tämän aineiston pohjalta ei aiemmin ole näin laajasti tarkasteltu siirron lopputulokseen vaikuttavia tekijöitä eikä vastaavanlaista tutkimusta lapsipotilailla julkaistusta kirjallisuudesta löydy. Tutkimuksen avulla saatiin arvokasta tietoa Lastenklirikin kantasolusiirtojen onnistumisesta. Saatujen tuloksien pohjalta pystytään vertaamaan Lastenklirikalla tehtyjen kantasolusiirtojen lopputulosta muualla maailmassa tehtyihin siirtoihin ja analysoimaan mahdollisia riskejä ja vahvuuksia klirikin toiminnassa. Tulokset toimivat yhdellä tapaa siis siirtotoiminnan laadun mittarina. Siirron onnistumisen kannalta haluttiin tarkastella siirtehen hyljinnän ja relapsin todennäköisyyttä sekä potilaiden parantumista sairaudestaan. Tärkeinä tavoitteina oli selvittää eri parametrien vaikutusta kuolleisuuteen ensimmäisenä siirron jälkeisenä vuotena sekä komplikaatioiden ilmenemiseen lyhyellä ja pitkällä aikavälillä siirron jälkeen. Kuolleisuuden mittarina käytettiin kuolleisuutta yhden vuoden sisällä muista kuin potilaan perussairaudesta uudelleenaktivoitumisesta johtuvista syistä eli niin sanottua toksista kuolleisuutta (*TRM, treatment related mortality*). Komplikaatioiden osalta keskityttiin akuutin ja kroonisen kääntheishyljinnän ilmenemiseen eri tekijöiden vaikutuksesta.

Tutkielma koostuu kirjallisuuskatsauksesta ja rekisteritietoihin perustuvasta tutkimuksesta. Kirjallisuuskatsaus käsittelee hematopieettisten kantasolusiirtojen suoritusta, potilaiden hoitoa ennen siirtoa ja sen jälkeen sekä sopivan kantasolusiirtehen valintaa. Lisäksi käydään läpi kantasolusiirtoon liittyviä komplikaatioita sekä niihin liittyviä riskitekijöitä ja toimenpiteitä, joilla komplikaatioiden ilmenemistä pyritään ehkäisemään. Osion lopussa esitellään

kantasolusiirtojen sovellutuksia tulevaisuudessa. Tutkimusosio perustuu HUS:n lasten syöpärekisterin pohjalta tehtyyn rekisteritutkimukseen. Aineisto koostuu HYKS:n lastenlinikalla 329 lapsipotilaalle vuosina 1980-2010 tehdyn kantasolusiirron tiedoista. Aineisto ja menetelmät osiossa esitellään tutkimusaineistoa tarkemmin ja käydään läpi tutkimuksen teossa käytetyt menetelmät ja ohjelmistot. Tutkimustulokset kappale koostuu tutkimustulosten esittelystä ja sisältää havainnollisia taulukoita ja kuvaajia aineistoon liittyen. Pohdintaosiossa on esitetty johtopäätöksiä saatuihin tuloksiin ja kirjallisuudesta löytyvään aiheeseen liittyvään aikaisempaan tutkimustietoon tukeutuen sekä pohdintaa tulosten validiteetista.

2 Kirjallisuuskatsaus

Allogeeninen hematopoeettinen kantasolusiirto on ainut potentiaalisesti kuratiivinen hoitomuoto monessa eri hematologisessa syöpätaudissa sekä luuytimen vaikeassa, ei-pahanlaatuisessa sairaudessa. European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) julkaisee säännöllisesti raportin kantasolusiirtojen indikaatioista hoitokäytäntöihin ja tutkimustietoon perustuen. Pediatriisilla potilailla yleisimpiä allogeenisen kantasolusiirron indikaatioita ovat sytotoksiin hoitoihin puutteellisesti vastanneet tai uusiutuneet hematologiset maligniteetit eli käytännössä akuutti lymfaattinen tai myeloinen leukemia. Ei-pahanlaatuisista sairauksista kyseeseen tulevat lähinnä vaikeat, synnynnäiset verenmuodostuksen tai immuunijärjestelmän häiriöt sekä aplastinen anemia. (1)

2.1 Hematopoeettiset kantasolut

Elimistön eri kantasolupopulaatioilla on vaihteleva kyky jakautua ja kehittyä eri solulinjojen soluiksi. Hematopoeettiset kantasolut ovat luuytimen solupopulaatio, jolla on erittäin pitkäkestoinen kyky uusiutua ja erilaistua kaikiksi veren eri kypsiksi soluiksi. Hematopoeettisen kantasolun uudistumista ja erilaistumislinjan valintaa esimerkiksi myeloiseksi tai lymfaattiseksi progenitorisoluksi ohjaavat kantasolun sisäiset prosessit. Lymfaattisen solulinjan progenitorisoluista kehittyvät NK-solut sekä T- ja B- lymfosyytit. Myelaisen solulinjan progenitorisoluista muodostuvat punasolut, verihiutaleet, syöttösolut sekä myeloblastivaiheen kautta granulosyytit ja monosyytit. Progenitorisolujen jakautumista, erilaistumista ja kypsymistä ohjaavat solujen ja soluväliaineen väliset vuorovaikutukset, joita välittävät liukoiset tai solukalvolle sitoutuneet sytokiinit. (2)

Kantasolusiirtoon liittyen voidaan luovuttajalta kerätä hematopoeettisia kantasoluja suoraan luuytimestä tai perifeerisestä verenkierrosta. Kaikkein primitiivisimmät hematopoeettiset kantasolut ilmentävät solukalvolla CD34-

antigeenia sekä reseptoreja hematopoieettisille kasvutekijöille, joita voidaan käyttää apuna solujen tunnistuksessa. Luuydinpunctiot siirteen keruuta varten tehdään suoliluun harjanteeseen yleisanestesiassa tai sedaatiossa. Perifeerisessä verenkierrossa kiertää normaalitilanteessa kantasoluja harvakseltaan. Perifeerisen veren kantasolumäärää voidaan kuitenkin hetkellisesti lisätä antamalla luovuttajalle granulosityttejä stimuloivaa tekijää (*G-CSF, granulocyte colony stimulating factor*), joka stimuloi luuydintä tuottamaan granulosityttejä ja progenitorisoluja ja mobilisoi niitä verenkiertoon. Kantasolut kerätään luovuttajan verenkierrosta afereesillä. Perifeerisestä verenkierrosta kerätty kantasolusiirre sisältää sekä primitiivisiä että erilaistumislinjansa jo valinneita kantasoluja. Perifeerisestä verestä kerätyt kantasolut ilmentävät solukalvollaan kuitenkin hieman eri adheesiomolekyylejä, millä voi olla edullinen vaikutus siirteen asettumisessa vastaanottajan luuytimeen. (3) Toistetuilla luuydinpunctioilla toteutettava siirteen keruu on perifeeristä invasiivisempi toimenpide. Perifeerisessä keräyksessä luovuttaja ei tarvitse yleisanestesiaa. Luuydinpunctioon liittyy lantiokipua toimenpiteen jälkeen sekä tarve punasolukorvaukseen luovuttajalle pääosassa tapauksista. G-CSF:n haittavaikutuksena tavataan luukipua, päänsärkyä ja väsymystä, mutta oireet väistyvät muutamassa päivässä. Perifeerisen keräyksen riskejä ei kuitenkaan vielä ole tutkittu riittävästi, jotta voitaisiin päätellä kumpi on luovuttajan kannalta turvallisempi ja haitoiltaan pienempi vaihtoehto. Kumpikaan kantasolun keräysmenetelmä ei heikennä luovuttajan hematopoieettisen systeemin toimintaa edes väliaikaisesti. (4)

Istukkaveren immunologisesti naiivissa ympäristössä tavataan myös luuytimeen verrattava määrä (jopa 1%) hematopoieettisia kantasoluja ja siirteen immunologinen epäkypsyys sallii hieman väljemmän kudostyyppien yhteensopivuuden. Istukkaveri kerätään synnytyksen yhteydessä napanuoran sekä istukan laskimoista eikä keräykseen liity luovuttajaan kohdistuvia invasiivisia toimenpiteitä. Istukkaverta varten on olemassa kansainvälisiä istukkaveripankkeja. Koska istukkaveri on jo valmiiksi kerätty, sopivan siirteen löydyttyä se voidaan nopeasti toimittaa sitä tarvitsevalle potilaalle. Istukkaveressä kokonaiskantasolumäärä on hieman pienempi kuin muissa siirteissä, mutta se

sisältää enemmän jo erilaistumislinjan valinneita progenitorisoluja. Istukkaveren kantasoluilla onkin kuvattu olevan jonkin verran pidempi aika luuytimeen asettumisessa kuin muilla siirteillä. Istukkasiirteen soluilla saattaa kuitenkin olla suurempi potentiaali uusiutua ja jakautua. Myös istukkaveren kantasolusiirteen kohdalla siirteen riittävä solumäärä on keskeinen ja istukkaveren kohdalla saajan koko saattaa muodostua rajoittavaksi tekijäksi siirteen käytön suhteen. Tämän vuoksi istukkasiirteen käyttö on edullisempaa pediatriisilla potilailla, jotka usein ovat aikuispotilaita pienikokoisempia.(5)

Ennen kantasolunsiirtoa potilaan oma hematopoeettinen systeemi eliminoidaan sytotoksisilla lääkkeillä sekä joissain tapauksissa myös kokokehon sädehoidolla ja aiheutetaan potilaalle luuydinlama, myeloablaatio. Esihoidon tavoitteena on tuhota mahdolliset malignit solut tai tehottomat hematopoeettiset ja immuunipuolustuksen solut sekä ohimenevästi lamata saajan immuunipuolustus, jotta siirteen soluilla on mahdollisuus asettua luuytimeen. Kantasolusiirre infusoidaan vastaanottajan laskimoon. (6)

Hematopoeettisen systeemin rekonstruktio riippuu kantasolujen migraatiosta perifeerisestä verenkierrosta läheiseen interaktioon luuytimen ekstrasellullarimatriksin kanssa. Luuytimessä soluväliaine, muut solut ja kasvutekijät stimuloivat niitä jakautumaan ja erilaistumaan. Hematopoeettisen systeemin toiminnan palautuminen on hidasta ja tapahtuu useassa eri vaiheessa. Aluksi palautuvat neutrofiilien ja NK-solujen toiminta, myöhemmässä vaiheessa ilmestyvät uudet muodostuvat T-solut. Uusien naiivien T-solujen kypsyminen riippuu kateenkorvan toiminnasta. Aikuispotilailla tehdyssä tutkimuksessa (7) neutropenian korjaantumisen mediaani oli 18 vuorokautta, NK-solutasot palautuivat normaalitasolle 2-3 kuukauden päästä siirrosta ja CD8+ T-lymfosyyttien palautumiseen meni vähintään 12 kuukautta, mutta CD4+ T-lymfosyyttien palautuminen oli aikuisilla vielä tätäkin hitaampaa. Lapsilla T-solutoittoiminnan palautuminen on nopeampaa tehokkaamman kateenkorvan toiminnan vuoksi. T-soluvälitteinen immuniteetti on heikentynyt vähintään kuusi kuukautta siirrosta, jolloin ensimmäiset adaptiivisen immuniteetin T-solut ilmaantuvat verenkiertoon. Ei HLA:han perustuva (innate) immuniteetti,

erityisesti NK-solut, palautuu normaaliksi kuitenkin jo tätä nopeammin. Immuunipuolustuksen toimintaa heikentävät entisestään käänteishyljintäreaktiota ehkäisevät tai sen hoitoon käytettävät immunosuppressiiviset lääkkeet sekä itse käänteishyljintäprosessi. (8-10)

2.2 Luovuttajan ja vastaanottajan kudostyyppitys

Major histocompatibility complex on joukko solukalvon molekyylejä, joilla on kyky käynnistää immunologinen vaste. Ihmisellä MHC-molekyylejä kutsutaan nimellä HLA (*human leukocyte antigen*). Näiden kudostyyppi-antigeenien avulla immuunipuolustuksen solut tunnistavat elimistön omia soluja ja osaavat hyökätä vieraita tai viallisia rakenteita vastaan. HLA-molekyylit muodostavat suuren osan yksilöllisestä kudostyyppistä. Geenit, jotka koodaavat HLA-molekyyleja sijaitsevat läheisissä lokuksissa kromosomissa 6. Alue sisältää yli 200 geeniä, joista noin 40 koodaa eri HLA-molekyyleja. MHC-alueen geenit jaetaan luokkiin I, II ja III. MHC-luokan I ja II geenit koodaavat solukalvon pinnan HLA-molekyylejä ja kahden edellisen välissä sijaitsevat luokan III geenit useaa eri komplementin osaa. (11)

Luokan I HLA-molekyylejä esiintyy elimistön kaikissa tumallisissa soluissa, mutta esiintymistiheys vaihtelee kudoksesta riippuen. MHC-I alueen geenit koodaavat HLA I molekyylin α -polypeptidiketjua. Valmiiseen molekyyliin tarvittavaa β -polypeptidiketjua koodaa geeni kromosomissa 15. MHC-I alueeseen kuuluu noin kaksikymmentä eri geeniä, joista kolmella HLA-A, -B ja -C - geneilla on suurin rooli immuunipuolustuksessa.(11)

Luokan II MHC-geenit ekspressoituvat vain antigeenia esittelevissä soluissa (*APC, antigen presenting cell*) eli B-lymfosyyteissä, aktivoituissa T-lymfosyyteissä, monosyyteissä, makrofageissa, Lagerhansin soluissa, dendriittisoluisissa sekä tyymuksen epiteelisoluissa. HLA-II molekyyli on α - ja β -polypeptidiketjun heterodimeeri. Molempia proteiineja koodaavat geenit MHC-II alueella. Geenien sijainti kromosomissa 6 ilmaistaan kolmen kirjaimen avulla. Kirjain D ilmaisee geenin kuuluvan MHC-luokkaan II, seuraava kirjain (M, O, P, Q tai R) ilmaisee

suvun ja viimeinen kirjain (A tai B) kertoo, koodaako geeni HLA-II molekyylin α -vai β -polypeptidiketjua.(11)

Sekä luokan I ja II HLA-molekyylit sitovat solukalvon ulkopuolisessa osassa pieniä kappaleita solun sisällä hajotetuista peptideistä. Useimmiten peptidit ovat yksilön omaa tuotantoa, mutta infektoituneissa soluissa tai syöjäsoluissa osa on peräisin elimistölle vieraan materiaalista. Näin HLA-molekyylit esittelevät antigeeneja T-lymfosyyteille. T-lymfosyyteillä on solukalvon pinnalla T-solureseptori, jolla sitoutua HLA-molekyyliin. CD8-positiiviset lymfosyytit sitoutuvat reseptorillaan luokan I HLA molekyyliin ja CD4-positiiviset puolestaan luokan II HLA-molekyyleihin. Sitoutuessaan vierasta peptidiä esittelevään HLA-molekyyliin CD8+ tai CD4+ T-solu käynnistää immunologisen vasteen. (11)

HLA-molekyylejä koodaavat geenit sijaitsevat hyvin läheisissä lokuksissa MHC-geenialueella. Tämän vuoksi meioosin vähentymisjakautumisessa crossingover-ilmio on epätodennäköinen ja HLA-geenit periytyvät lähes aina yhdessä noudattaen Mendelin lakia. Yksilö perii yhden kopion kustakin geenistä kummaltakin vanhemmalta. HLA-geenit yhdessä kromosomissa 6 muodostavat HLA-haplotyyppin ja yksilön kaksi haplotyyppiä yhdessä HLA-genotyypin. Kahdella samojen vanhempien lapsella on siis 25 % todennäköisyydellä sama HLA-genotyyppi. Kuitenkin vain noin kolmasosalle kantasolunsiirron saavista lapsipotilaista löytyy sopiva sisarusluovuttaja. Tällöin turvaututaan vapaaehtoisista luovuttajista koostuviin rekistereihin.

Molemmista HLA-luokista tunnetaan runsas tuhat erilaista alleelia (12). Kantasolujen luovuttajan ja vastaanottajan välistä yhteensopivuutta tutkitaan kahdella tapaa. Ensimmäisessä tarkan erottelukyvyn menetelmässä etsitään eroavaisuuksia antigeenien geneettisessä koodissa analysoimalla kokonaan tai osittain HLA-geenien sekvenssit sekä luovuttajalta että vastaanottajalta. Toinen menetelmä on serologinen ja mittaa luovuttajan sekä vastaanottajan immunokompetentteja puolustussoluja toistensa HLA-antigeeneja vastaan. Sekvensoinnilla löydetyt eroavaisuudet ovat alleelieroja, serologisesti havaittu immuunivaste viittaa antigeenieroon parin välillä. Pelkkä alleeliero ei vielä

tarkoita, että parin välillä olisi alloreaktiivisuutta eli antigeenieroja, mutta havaittu antigeeniero viittaa aina myös alleelieroon. (13) On jossain määrin kiistanalaista, kuinka paljon yksittäiset eroavaisuudet sellaisenaan vaikuttavat kantasolunsiirron lopputulokseen. (14,15)

Myös HLA-identtisten luovuttaja-vastaanottajaparien välillä saattavat muut solun pinta-antigeenit erota toisistaan. Minor histocompatibility antigeenien pienetkin erot kykenevät T-soluvälitteisesti käynnistämään immunologisen reaktion. Minor histocompatibility antigeenien yhteensopivuus on todennäköisempää, jos luovuttaja ja vastaanottaja ovat läheistä sukua. (14,15)

Nykyisen käytännön mukaan tärkein tekijä sopivan sisarus- tai rekisteriluovuttajan valinnassa on luokan I HLA-A, -B ja -C sekä luokan II HLA-DRB1 ja -DQB1 alleelien määrittäminen. Koska alleelit peritään molemmilta vanhemmilta, tutkitaan yhteensä 10 eri lokusta. Kaikkein suositeltavinta on, että luovuttajalla ja vastaanottajalla todetaan täydellinen vastaavuus kaikissa kymmenessä lokuksessa (*10/10 match*). Aivan kaikissa tapauksissa ei kuitenkaan sisaruksista (HLA-identical) tai kantasolun luovuttajien rekisteristä (HLA-matched) löydy täysin HLA-identtistä luovuttajaa. Kirjallisuudessa HLA-epäsopivuus on yhdistetty suurempaan kuolleisuuteen ja komplikaatioiden riskiin sekä heikompaan paranemisennusteeseen kantasolunsiirron jälkeen. Mikäli täydellisesti sopivia luovuttajia ei ole tarjolla, valitaan luovuttaja lokus-spesifisten riskien perusteella. Saksalaistutkimuksessa yksikin HLA-ero missä tahansa lokuksessa lisäsi kuolleisuutta (14). Toisaalta amerikkalaistutkimuksessa pienin mahdollinen yhteneväisyys, jonka ei katsottu nostavan kuolleisuutta merkittävästi, oli identtisyys HLA-A, B- , -C ja -DRB1 alleelien välillä (*8/8 match*) (16). Molemmista tutkimuksista erot HLA-A, -B ja -DRB1 - lokuksissa lisäsivät kuolleisuutta eniten ja kuolleisuus nousi sitä mukaan, mitä useampi ero alleelien välillä oli. Molempien tutkimusten mukaan ero DQB1-lokuksessa on lopputuloksen kannalta vähiten merkityksellinen. Kun siirteenä käytetään istukkaverta, sallitaan vastaavuus 4/6 HLA-A, -B ja -DRB1 lokuksissa. (5)

2.3 Siirron komplikaatiot

Optimaalisin kantasolunsiirron tulos on, että vastaanottajan immuunisysteemi ja siirteen immuunisolut sallivat molempien solupopulaatioiden asettumisen ohimenevästi rinnakkain ilman siirteen rejektiota tai vakavaa käännteishyljintäreaktiota. Tällöin edellytykset immunologisen toleranssin synnylle ovat optimaaliset. Lopulta vastaanottajan hematopoieettinen järjestelmä kuitenkin rekonstruoidaan luovuttajan kantasoluista. Maligniteettien yhteydessä toivottavaa on myös graft versus tumor - ilmiö, jossa siirteen solut käynnistävät immunologisen reaktion esihoidosta elossa selvinneitä maligneja soluja vastaan. (10,17) Kantasolunsiirron jälkeen kaikilla potilailla vallitseva immunosuppressiotila aiheutuu potilaan aiemmin esim. pahanlaatuisen perustaudin vuoksi saamasta hoidosta, kantasolunsiirron esihoidosta (lääke- ja/tai sädehoito), siirron jälkeen käytössä olevasta immunosuppressiivisesta lääkityksestä sekä käännteishyljinnästä sinänsä. Tältä pohjalta syntyvät komplikaatiot voivat vakavimmillaan johtaa potilaan kuolemaan.

2.3.1. Sädehoidon ja kemoterapian haittavaikutukset

Esihoidossa käytetään koko kehon sädehoitoa osana myeloablaation saavuttamista enää nopeasti pienenevällä vähemmistöllä potilaista. Kemoterapiaa mm. syklofosfamidia, bu- ja treosulfaania, fludarabiinia sekä tiotepaa käytetään, paitsi myeloablaatioon, myös niiden antineoplastisen ja immunomodulatorisen vaikutuksen vuoksi. Esihoidon haittavaikutukset usein rajoittavat käytettävän hoidon intensiteettiä. Sädehoito pienentää relapsin riskiä, mutta kasvattaa hoidon haittavaikutuksia ja hoitoon liittyvää kuolleisuutta. Sädehoidon haittavaikutuksia pyritään pienentämään jakamalla sädehoitoannos usealle sädetyskerralle. Aina ei voida selkeästi osoittaa, onko haittavaikutus peräisin sädehoidosta vai kemoterapiasta. Intensiviisen esihoidon välittömiä haittavaikutuksia ovat pahoinvointi, oksentelu, limakalvovaurio, suun kuivuminen ja ripuli. Vähemmän tavallisia, mutta varteenotettavia hoitoon liittyviä komplikaatioita ovat interstitiellinen pneumoniitti, idiopaattinen pulmonaarinen fibroosi ja munuaisvaurio.

Kemoterapiaan liitettyjä haittavaikutuksia ovat maksan sinuisoidaalinen obstruktiivinen syndrooma (SOS, aikaisemmin maksan veno-okklusiivinen tauti), pulmonaarinen fibroosi, munuaisvauriot ja hemorraginen kystiitti. Hoidon toksisia haittavaikutuksia on pyritty pienentämään kehittämällä vähemmän luuydintoksisia lääkkeitä, joilla ei tavoitella täydellistä myeloablaatiota, mutta näiden käyttöä rajoittaa suurempi perustaudin uusiutumisen riski. Siirteen hylkimisen ja käänteishyljinnän ehkäisyyn käytettyihin T- (ja B-)lymfosyyttivastaisiin antithymoglobuliiniin ja alemtutsumabiin saattaa liittyä lisääntynyt infektioiden ja relapsin riski sekä heikompi GvT-ilmio. (18)

Kantasolunsiirron jälkeiset pitkäaikaishaitat voivat seurata potilasta läpi elämän ja ilmaantua vasta vuosia siirron jälkeen. Myöhään ilmenevät haittavaikutukset syntyvät usein esi- ja jälkihoidon sekä käänteishyljinnän yhteisvaikutuksesta. Lapsipotilailla kasvuhäiriöt ovat osin sädehoidon ja osin käänteishyljinnän hoitoon käytettyjen glukokortikoidien aiheuttamia. Koko kehoon tai aivojen alueelle kohdistuneesta sädehoidosta on kuvattu aiheutuneen kognitiivisten toimintojen heikkenemistä kuten oppimisvaikeuksia ja heikentynyttä muistitoimintaa. Sekundaarimaligniteettien riski vaihtelee perussairauden mukaan. Sekundaarimaligniteeteista yleisimpiä ovat myelodysplasiat ja tietyt kiinteät kasvaimet. Autoimmuunisairaudet ja umpieritysjärjestelmän toimintahäiriöt kuten kilpirauhasen vajaatoiminta ovat haittavaikutuksina melko tavallisia. Pitkäaikaiset haittavaikutukset saattavat aiheuttaa koko elämänmittaista toimintakyvyn alenemista ja ovat tutkimuksissa olleet yhteydessä heikentyneeseen elämänlaatuun. Ikävät somaattiset haitat heijastuvat myös psyykkiseen hyvinvointiin ja sosiaalisiin suhteisiin. (18,19)

2.3.2 Infektiot

Kantasolunsiirron saaneilla potilailla on myelosuppressiivisten esihoidojen ja immunosuppressiivisten hoitojen vuoksi riski saada henkeä uhkaavia infektioita. Infektiot ovat merkittävä kuolleisuutta lisäävä tekijä siirron jälkeen. Suurin vaara on heti siirron jälkeen ennen kuin siirteen solut ovat ehtineet asettua

vastaanottajan elimistöön. Infektioalttius jatkuu kuitenkin pitkälle siirron jälkeiselle ajalle ennen kuin hematopoieettinen järjestelmä on ehtinyt palautua, immuunirekonstruktio tapahtua ja immunosuppressiivisesta lääkityksestä mahdollisesti voitu luopua. Yleisimmät patogeenit ovat bakteereja, viruksia tai sieniä. Yleisiä infektioita ovat sepsis, keuhko-, iho- ja pehmytkudosinfektiot sekä enterokoliitti. Infektioiden riskiä lisäävät sentraaliset katetrit ja ihon sekä limakalvon vauriot sekä eri elinten toimintahäiriöt. Krooninen käänneishyljintä lisää infektioiden riskiä pitkään siirron jälkeenkin ja ilmiötä vahvistaa siihen kohdistuva immunosuppressiivinen hoito.(10)

Yleisiä bakteeripatogeenia ovat ihon normaaliflooran koagulaasinegatiiviset stafylokokit, nielun ja ruuansulatuskanavan streptokokit, enterokokit ja suoliston gram negatiiviset bakteerit sekä *Pseudomonas aeruginosa*. Viime vuosina kasvavia määriä infektioita ovat aiheuttaneet moniresistentit bakteerit kuten metisilliiniresistentti *S.aureus*, vankomysiiniresistentti enterokokki, ESBL sekä karbapenmaasia tuottavat *Pseudomonas aeruginosa*-kannat. Käytännöt bakteerinfektioita ehkäisevän mikrobilääkeprofylaksin ja kuumeilevan neutropeenisen potilaan empiirisen mikrobilääkehoidon suhteen vaihtelevat klinikoittain vallitsevan paikallisen resistenssitilanteen ja patogeenien suhteen. (20)

Yleisimmät sieni-infektiot kantasolunsiirron jälkeen ovat *Candida*- ja *Aspergillus* lajien aiheuttamia. Hiivat kuuluvat ihmisen normaaliflooraan ja immuunipuutteisilla potilailla kykenevät aiheuttamaan opportunistisen infektion. *Candida*-lajin hiivat leviävät iholta ja limakalvoilta aiheuttaen invasiivisen candidiaasin. *Aspergillus*-lajin homeitiöt tarttuvat ympäristöstä esimerkiksi hengitysteiden kautta. Kantasolunsiirron jälkeen sieni-infektioita ehkäisemään käytetään tavallisesti triatsoliprofylaksiaa. (21)

Viruspatogeenien aiheuttamat infektiot jakautuvat uusien infektioiden ja virustaudin reaktivaatioihin. Yleisiä viruspatogeenia ovat herpesvirukset herpes simplex, varizella zoster ja sytomegalovirus, Ebstein-Barrin virus sekä respiratoriset virukset. Herpes simplex viruksen aiheuttamat infektiot ovat lähes aina reaktivaatioita. Varizella zoster virus voi aiheuttaa sekä primaari- että

reaktivaatioinfektion, joka suurimmalla osalla on lievä iholle rajoittunut tauti, mutta voi aiheuttaa myös henkeä uhkaavan infektion. EBV-infektio ei välttämättä suoraan aiheuta virustautia, mutta tärkeä viruksen aiheuttama komplikaatio on elinsiirron jälkeinen lymfoproliferatiivinen tauti. Respiratoristen virusten aiheuttamista infektioista RSV:n aiheuttama pneumonia on ennusteeltaan huonoin, mutta yleisyytensä vuoksi influenssa- ja adenovirusten aiheuttamilla infektioilla on myös vaikutusta kantasolunsiirtopotilaiden kuolleisuuteen.(22)

Sytomegalovirusinfektiota seuraa koko elämänmittainen latenssivaihe. Jos potilas sekä luovuttaja ovat ennen siirtoa olleet CMV-seronegatiivisia, on potilaalla mahdollisuus kehittää CMV-primaari-infektio. Seropositiivisella potilaalla tai seropositiivista luovuttajaa käytettäessä kyseessä on sytomegaloviruksen reaktivaatio. Potilaalta ja kantasoluluovuttajalta tutkitaan CMV IgG vasta-aineet aina ennen siirtoa. Tilanteen ajatellaan olevan huonoin tapauksissa, joissa luovuttaja on seronegatiivinen eli ilman omaa immuniteettia sytomegalovirukselle, mutta vastaanottaja on CMV-infektion sairastanut ja siis kantaa virusta elimistössään. Komplisoitumattomassa CMV-infektiossa sytomegalovirusta on eristettävissä verenkierrosta, mutta kohde-elinvauriot puuttuvat. Hoitamaton CMV-infektio voi johtaa CMV-tautiin, joka aiheuttaa kohde-elinvaurioita muun muassa keuhkoissa, ruuansulatuskanavassa ja keskushermostossa. CMV-pneumonia on komplikaatioista vakavin. Kohde-elinvaurioiden lisäksi CMV:lla on epäsuora immunosuppressiivinen vaikutus, mikä lisää bakteeri- ja sieni-infektioiden riskiä. CMV-infektioon on liitetty kohonnut käänneishyljinnän insidenssi. Suurin osa CMV-infektioista ovat reaktivaatioita. Kantasolunsiirroissa, joissa joko luovuttaja tai vastaanottaja on CMV seropositiivinen, on huonompi ennuste kuin kokonaan CMV-seronegatiivisissa siirroissa. CMV-seropositiivisilla potilailla käytetäänkin antiviraalista lääkitystä viruksen reaktivaation ehkäisyyn ja reaktivaatiotilanteessa CMV-taudin kehittymisen estämiseksi. (22-24)

2.3.3 Käänteishyljintäreaktio

Käänteishyljintä (*graft versus host disease, GVHD*) on tavallinen allogeenisen kantasolusiirron komplikaatio, jolla on merkittävä vaikutus kuolleisuuteen ja elämänlaatuun siirron jälkeen. Merkittävä osa siirron saaneista potilaista saa jonkinasteisia käänteishyljinnän oireita. Käänteishyljintä luokitellaan akuuttiin ja krooniseen. Akuutti käänteishyljintä (*acute-GVHD*) on ensihoitoon sekä siirteen kypsien T-solujen ekspansioon perustuva kudosaaurio-oireyhtymä, joka tyypillisimmillään manifestoituu noin sadan päivän sisällä siirrosta, mutta nykyisin myös usein tämän jälkeen. Pääsääntöisesti myöhemmin alkavaa ja autoimmuunioirein ilmenevää käänteishyljintää kutsutaan puolestaan krooniseksi (*chronic-GVHD*). Krooninen käänteishyljintä on usein akuutin hyljinnän jatkumo, mutta voi aiheutua myös ilman merkkejä akuutista hyljinnästä. (25,26)

Käänteishyljintä kehittyy, kun siirteen immuunisolut tunnistavat uuden isännän solut vieraiksi ja käynnistävät immunologisen reaktion isännän kudoksia vastaan. Isännän antigeenia esittelevät solut aktivoituvat vaurioituneessa kudoksessa ja esittelevät HLA-molekyylissään vaurioituneiden solujen peptidejä. Kudosauriot ovat esihoidon sivuvaikutus. Antigeenia esittelevät solut ovat isäntäelimistön myeloablaatiosta huolimatta elossa säilyneitä hematopoieettisia esittelijäsoluja, isäntäelimistön muita esittelijäsoluja tai siirteen mukana tulleita soluja. Siirteen T-solut tunnistavat nämä rakenteet vieraiksi ja aktivoituvat. T-solut erittävät inflammatorisia sytokiineja, jotka houkuttelevat paikalle muita immuunipuolustuksen effektorisoluja kuten T-soluja, neutrofiileja, NK-soluja ja makrofageja. Alkuvaiheessa suurin osa effektorisoluista on tullut siirteen mukana. Effektorisolut vaurioittavat kudosta edelleen ja voimistavat inflammaatiota. Regulatoriset T-lymfosyytit hillitsevät inflammaatioreaktiota, edesauttavat immunologisen toleranssin syntymisessä ja osaltaan hillitsevät GVHD-reaktiota. (25)

Ei-identtiset MHC-molekyylit ovat merkittävin tekijä aiheuttamaan siirteen T-solujen alloreaktiivisuuden isäntäsoluja kohtaan. Erityisesti tietyt MHC-I luokan molekyylit on liitetty vakavan akuutin käänteishyljinnän riskiin (27). Minor

histocompatibility antigeenit voivat myös laukaista akuutin käänteishyljinnän. Parhaiten kuvattu tällainen reaktio on immuunivaste Y-kromosomia vastaan, kun miespotilas saa kantasoluja naisluovuttajalta. Tunnetaan myös useita siirteen ja isännän perimän erilaisuuteen liittymättömiä käänteishyljinnän riskiä lisääviä tekijöitä kuten luovuttajan tai vastaanottajan korkea ikä ja esihoidon intensiivisyys. Siirteen immunologisesti naiivista istukkaverestä saaneilla on vähemmän käänteishyljintää verrattuna muihin siirremuotoihin, mikä myös osin johtuu luovuttajan sekä saajan nuoremasta iästä. Kroonisen käänteishyljinnän tärkein riskitekijä on akuutti käänteishyljintä. (25)

Klassisia akuutin käänteishyljinnän kohde-elimä ovat iho, ruuansulatuskanava ja maksa. Ihoreaktiot vaihtelevat makulopapulaarisesta ihottumasta laajoihin rakkulaleesioihin. Ruuansulatuskanavan oireiluun kuuluu pahoinvointi, oksentelu, vatsakrampit ja ripuli, jotka voivat johtaa runsaaseenkin painon putoamiseen. Maksavaurio aiheuttaa hyperbilirubinemiaa, keltaisuutta ja transaminaasien nousua. Akuutti käänteishyljintä luokitellaan kliinisesti vaikeusasteen mukaan luokkiin I-IV (*Clinical grade I-IV*). Jaottelu luokkiin perustuu akuutin käänteishyljinnän esiintymiseen kolmessa eri elinjärjestelmässä iho, ruuansulatuskanava ja maksa (*Clinical stage 1-4*). Ihoreaktiota arvioidaan kliinisesti leesio tyypin ja laajuuden mukaan, ruuansulatuskanavan vauriota ripulin määrän mukaan ja maksavaurion mitta on seerumin bilirubiini. Luokassa I akuutin käänteishyljinnän merkinä on vain lievä ihoreaktio (*ihoreaktion aste, stage 1-2*), luokassa II minimaalinen bilirubiinin nousu ja vähäinen ripuli tai voimakkaammat iho-oireet (maksaja ruuansulatuskanavan oireet maksimissaan *stage 1*), luokassa III ripuli ja seerumin bilirubiini lisääntyvät edelleen tai iholla on erythroderminen reaktio. Luokan IV akuutissa käänteishyljinnässä on jo laaja maksa- tai suolivaurio tai iholla rakkulaleesioita. (25)

Kroonisen käänteishyljinnän mekanismit ovat vielä monelta osin tuntemattomia. Krooninen käänteishyljintä voi aiheutua sekä allo- että autoreaktiivisten T-lymfosyyttien toiminnasta, mutta lisääntyvästi on näyttöä myös B-solujen osuudesta. Autoreaktiivisten T-solujen on ajateltu muodostuvan akuutin käänteishyljinnän vaurioittamassa kateenkorvassa, jossa T-solujen kypsymisessä

tapahtuva negatiivinen valinta on epäonnistunut. Krooninen kääntheishyljintä ilmenee klassisen autoimmuunitaudin oirein ja sille on tyypillistä mm. suun limakalvon haavaumat, niveloireet, keratokonjuktivitti, sekä obstruktiiviset keuhkomuutokset. Pitkään jatkuvana kääntheishyljintään liittyy selkeästi elämänlaatua alentavia oireita. Ihon sklerodermassa pitkäaikaisen tulehduksen seurauksena iho paksuuntuu, muuttuu joustamattomaksi ja hauraaksi sekä hikirauhasten määrä alenee. Silmäoireet voivat johtaa vaikeasti hoidettavaan konjunktivaaliseen GVHD:iin. Bronchiolitis obliterans on myöhäinen kroonisen kääntheishyljinnän keuhkomanifestaatio. Krooninen hyljintä jaotellaan lievään, keskivaikeaan ja vaikeaan muotoon. Jaottelussa käytetään apuna elinjärjestelmittäisiä pisteytyksiä reaktion vaikeusasteen mukaan (*score 1-3*). Lievässä muodossa on vain lieviä (*score 1*) yhden tai kahden kohde-elimien oireita, mutta ei keuhko-oireita. Keskivaikeaksi cGVHD luokitellaan, kun lieviä kohde-elin oireita on jo kolmessa elimessä tai lieviä keuhko-oireita ilmenee. Vaikeassa kroonisessa kääntheishyljinnässä ainakin yhdessä kohde-elimessä vaurio on vaikea (*score 3*) tai keuhko-oireet ovat keskivaikeat (*score 2*). (26,28)

Akuutin kääntheishyljintäreaktion minimoimiseksi siirteestä pyritään osassa tapauksia poistamaan T-lymfosyyttivaikutus antamalla vastaanottajalle ensisijaisesti T-solujen toiminnan lamaavaa, mutta varsin laajasti myös muihin soluihin vaikuttavaa antithymoglobuliinia (ATG) ennen siirtoa. Syklofosamidilla kyetään vielä infuusion jälkeenkin eliminoimaan osa nopeasti jakautuvista T-soluista, mutta säästämään regulatoriset T-solut ja muut immuunijärjestelmän solut. Akuutin kääntheishyljinnän estolääkkeinä käytetään yleisesti kalsineuriini-inhibiittoria (syklosporiini) yhdistettynä merotreksaattiin tai mykofenolaattimofetiiliin. Ensi linjan hoito jo puhjenneeseen akuuttiin kääntheishyljintään on suuriannoksinen kortikosteroidi. Steroidihoitoon vastaamattomassa taudissa käytetään mm. antithymoglobuliinia, TNF-inhibiittoreita, mesenkymaalaisia kantasoluja tai ekstrakorporeaalista fotokemoterapiaa. (25) Krooniseen kääntheishyljintään käytetään samoja lääkkeitä kuin akuuttiin, esimerkiksi syklosporiinia yhdistettynä kortikosteroidiin, mutta myös esimerkiksi ekstrakorporeaalista fotokemoterapiaa. Kroonisen

käänteishyljinnän ja sen lääkehoidon yleisin komplikaatio on vakavat infektiot, joten yksi cGVHD:n hoitomuodoista on infektioprofylaksia. (26)

2.4 Allogeenisten kantasolusiirtojen tulevaisuuden näkymiä

Lapsuusiän allogeeninen kantasolusiirto on jo rutiinitoimenpide moneen pahanlaatuiseen verisairauteen sekä immuunipuolustuksen tai verenmuodostuksen häiriöön. Kemoterapian kokonaisuuden kehittyessä, esimerkiksi lapsuusiän akuutissa lymfaattisessa leukemiassa, siirtojen asema hoidossa on kuitenkin pienenemässä ja siirtoa suositellaan ensisijaisesti vain potilaille, joilla suuri riski taudin relapsiin pelkän kemoterapian jälkeen tai, jos tauti on lääkehoidolle resistentti. Samansuuntaista kehitystä on kenties odotettavissa myös akuutin myeloisen leukemian kohdalla. Immunologisten sairauksien osuuden kantasolusiirroissa on kuitenkin ennustettu lisääntyvän. Kemoterapian vaihtoehtojen kehittyminen on myös vauhdittanut kantasolusiirron esihoidossa käytetyn koko kehon sädehoidon syrjäyttämistä sen pitkäaikaisten haittavaikutusten vuoksi. Esimerkiksi yhdistettäessä busulfaani syklofosfamidiin kantasolusiirron esihoidossa saavutetaan pienempi hoitoon liittyvä kuolleisuus verrattuna syklofosfamidin ja koko kehon sädehoidon yhdistelmään akuuttia myeloista leukemiaa sairastavilla potilailla. (29,30)

Kantasolusiirroissa malignien tautien uusiminen ja hoidon haittavaikutusten vähentäminen vaativat vielä uusia menetelmiä siirron lopputuloksen parantamiseen. Viime aikoina onkin syntynyt uusia sovellutuksia taudin aktivoitumisen estämiseen, joista moni perustuu joko potilaan omien tai luovuttajan immuunipuolustuksen solujen toimintaan. Aiemmin on havaittu, että luovuttajan regulatoristen T-solujen infuusio potilaalle ennen siirtoa ehkäisee käänteishyljintää, mutta usein tätä myötä GVH-ilmion vähentyminen on liittynyt lisääntyneeseen relapsin riskiin. Annettaessa potilaalle luovuttajan regulatorisia T-soluja yhdessä konventionaalisten T-solujen kanssa ennen kantasolusiirtoa voidaan GVHD:n ilmaantuvuutta pienentää ilman, että menetetään edullinen GVT-ilmio ja altistetaan potilas relapsille. Konventionaaliksi kutsutaan CD4+ ja CD8+ T-

soluja, jotka tunnistavat antigeeneja MHC-molekyyleillaan. (31) Lapsipotilailla tehdyssä tutkimuksessa haploidittisen luovuttajan soluista lähtöisin olevia alloreaktiivisia NK-soluja, jotka kykenivät tuhoamaan potilaan maligneja soluja, kyettiin eristämään potilaan verenkierrosta vielä vuosia siirron jälkeen. Tämän havaittiin hillitsevän maligniteetin kasvua. Alkuperäiseltä luovuttajalta jälkikäteen kerätyillä NK-soluilla voi näin olla hyötyä uusiutuvan leukemian hoidossa. (32) Kimeeriset antigeenireseptorit (*Chimeric antigen receptor, CAR*) ovat T-solun reseptoreja, joilla on kyky saattaa yhteen maligni solu ja aktivoituva, sytotoksinen T-solu. CAR-geenien muokkaaminen siten, että ne tunnistavat potilaan maligneja soluja, ja geenien siirtäminen potilaan T-soluihin, tuo uusia mahdollisuuksia kohdennettuun leukemiasolujen tuhoamiseen esimerkiksi uusineen leukemian hoidossa. (33) Virusinfektioiden hoito kantasolusiirron jälkeen on tähän mennessä ollut haastavaa tehokkaiden antiviraalisten lääkkeiden puuttuessa ja toisaalta lääkkeiden haittavaikutusten vuoksi. Myös virusinfektion hoitoon voidaan käyttää luovuttajalta eristettyjä virusspesifejä T-soluja ja tällä menetelmällä on jo onnistuttu ehkäisemään ja hoitamaan CMV-, EBV- ja adenovirusinfektioita. (34)

Potilaan maligneja, inaktivoituja soluja voidaan antaa luovuttajalle ennen kantasolujen keräystä. Tällä tavoin rokottamalla on onnistuttu aikaansaamaan luovuttajalle immunisaatio malignille solukloonille ja kantasolusiirron tai lymfosyyttsiirron jälkeen kohdennettu immuunireaktio malignia solukloonaa vastaan vastaanottajan elimistössä ilman merkkejä käänneishyljinnästä tai sen pahenemisesta. Terveen luovuttajan rokottaminen maligneilla soluilla aiheuttaa kuitenkin eettistä problematiikkaa hoidon toteutukseen tässä muodossa. Rokotetta on mahdollista antaa myös potilaalle itselleen autologisen immunisaation aiheuttamiseksi. Tutkimuksessa, joka tehtiin multipplelmyeloomaa sairastavilla potilailla, rokotteet kuitenkin aiheuttivat paradoksaalisesti regulatoristen T-solujen lisääntymistä potilaan elimistössä, mikä heikensi rokotteen aiheuttamaa immunologista reaktiota maligneja soluja vastaan. Maligneja soluja vastaan kohdennettujen rokotteiden käyttö vaatiikin vielä lisätutkimusta ennen kuin hoidon tehoa ja turvallisuutta on mahdollista arvioida. (35)

Monoklonaaliset vasta-aineet ovat jo rutiinisti käytössä hematologisten maligniteettien hoidossa. Tällä hetkellä on tunnistettu useita leukeemisten kantasolujen pinta-antigeeneja ja kehitteillä onkin lisää monoklonaalisia vasta-aineita näitä pintarakenteita vastaan. Uudet vasta-aineet pyritäänkin muokkaamaan kaksitehoisiksi siten, että ne sitoutuisivat maligniin kohdesoluun ja samalla kykenisivät valjastamaan sytoksiset T-solut tappamaan kohdesolun. (36)

Tulevaisuudessa kantasolusiirto ja sen liitännäishoidot tulevat olemaan moniulotteisempia ja yksilöllisemmin räätälöity potilaskohtaisten riskien mukaan. Ennuste tulee paranemaan entisestään, kun komplikaatioita opitaan hallitsemaan ja ehkäisemään. Indikaatiot tulevat jonkin verran muuttumaan, mutta kantasolusiirrot säilyttävät kuitenkin asemansa usean eri sairauden ainoana parantavana hoitomuotona. Viime aikoina kansainväliset luovuttajarekisterit ja niiden välinen yhteistyö on laajentunut, mikä luo suuremmalle osalle kantasolusiirtoa tarvitsevista mahdollisuuden löytää sopiva luovuttaja. (30)

3 Aineisto ja menetelmät

Tutkimusaineisto kerättiin HUS:n lasten syöpärekisterin (ProLapsi) tietojen pohjalta. HUS:n Naistentautien, lastentautien ja psykiatrian eettinen toimikunta myönsi luvan tutkimuksen suorittamiseen. Syöpärekisteristä löytyy noin viidensadan lapsipotilaalle tehdyn allogeenisen kantasolusiirron tiedot. Tutkimusaineistoon valittiin mukaan kaikkien allogeenisten hematopoeettisten kantasolusiirtojen tiedot vuodesta 1980 alkaen vuoteen 2010 asti. Rajaus tehtiin vuoteen 2010, jotta myöhäisimpiinkin tutkimukseen mukaan otettuihin siirtoihin saatiin kunnollinen seuranta-aika. Muuta rajausta ei potilasvalinnassa suoritettu eli aineisto on lapsuusiän allogeenisen kantasolusiirtojen osalta erinomaisen kattava. Tutkimusaineisto siirrettiin kantasolusiirtorekisteristä käsin ja taulukoitiin tutkimusta varten luotuun omaan rekisteriin Excel-ohjelmistolla. Rekisteristä puuttuvia yksityiskohtia täydennettiin vielä arkistosta löytyvistä

potilasasiakirjoista. Kaikkea rekisteritietoa käsiteltiin anonymisti ja potilaat yksilöitiin järjestysnumeroin.

Tutkimusaineisto käsitti yhteensä 329 kantasolusiirron tiedot. Jos samalle potilaalle oli tehty useampi siirto, jokainen siirto merkittiin rekisteriin erillisenä. Jokaisesta siirrosta kerättiin potilaan ikä siirtohetkellä, sukupuoli, perussairaus ja sairauden vaihe, potilaan saama esihoido ennen siirtoa, pituus ja paino sekä sytomegalo- ja Epstein-Barrin-virusserologia. Siirron jälkeisistä komplikaatioista huomioitiin akuutti ja krooninen käänteishyljintä ja niiden vaikeusaste, siirteen rejektio, relapsien ilmeneminen ja mahdollinen kuolinsyy sekä -aika. Luovuttajan tiedoista kerättiin sukupuoli, ikä, virusserologia ja veriryhmä sekä siirteen lähde (luuydin, perifeerinen verenkierto tai istukkaveri ja sukulainen/rekisteriluovuttaja) ja siirteen solumäärä vastaanottajan painokiloa kohden. Luovuttajan ja vastaanottajan väliltä katsottiin tiedot HLA-kudossopivuudesta A-, B-, C-, DRB1- ja DQB1-luokissa. Potilasasiakirja-arkistosta selvitetiin vielä mahdollinen defibrotidilääkityksen käyttö siirron jälkeen.

Tutkimusaineisto siirrettiin analyysia varten SPSS 22.0 ohjelmistoon. Kuolleisuutta analysoitiin Kaplan Meier – menetelmän avulla. Päätetapahtumaksi valittiin kuolema yhden vuoden sisällä muusta kuin perussairauden aktivoitumisesta johtuvasta syystä (*treatment related mortality*). Tilastollisena testinä tässä menetelmässä käytettiin log rank – testiä. Akuutin ja kroonisen käänteishyljinnän esiintymistä eri tilanteissa ja eri tekijöiden suhteen analysoitiin yksinkertaisen ristiintaulukoimisen avulla. Tilastollisena testinä käytettiin Pearson chi square – testiä ja Fisherin tarkkaa testiä. Akuutti ja krooninen käänteishyljintä jaettiin selvyuden vuoksi kahteen luokkaan. Akuutissa ensimmäiseen ryhmään kuuluivat potilaat, joilla akuutti käänteishyljintä oli luokkaa I tai sitä ei ollut ollenkaan ja toiseen ryhmään kuuluivat potilaat, joilla akuutin käänteishyljinnän aste oli II-IV. Kroonisessa käänteishyljinnässä ensimmäiseen luokkaan kuuluivat potilaat, joilla käänteishyljintä oli lievää tai sitä ei ollut ollenkaan ja toiseen ryhmään ne, joilla käänteishyljintä oli vaikeaa tai keskivaikeaa. Käänteishyljintä katsottiin krooniseksi, jos sitä ilmenee yli sata päivää siirron jälkeen ja oirekuva on muu kuin akuuttiin käänteishyljintään sopiva. Jos potilas oli kuollut ennen kuin sata päivää

siirrosta oli kulunut, ei kroonisen käänteishyljinnän ilmenemistä pysty arvioimaan ja nämä potilaat jätettiin pois kroonista käänteishyljintää analysoitaessa.

Muuttujien suhteen analysoitiin, onko ko. muuttujalla vaikutusta toksiseen kuolleisuuteen yhden vuoden sisällä siirrosta ja vaikuttaako tekijä akuutin tai kroonisen käänteishyljinnän esiintymiseen. Muuttujina käytettiin potilaan ja luovuttajan ikää, potilaan sairauden laatua (maligni/hyvänlaatuinen) ja sairauden vaihetta (monesko remissio), luovuttajan ja potilaan veriryhmien sopivuutta, HLA-yhteensopivuutta, siirrettyä solumäärää, saajan ja vastaanottajan CMV- ja EBV-serostatusta, saajan ja luovuttajan sukupuolta sekä käytettiinkö hoidossa defibrotidilääkitystä. Analyysissa tilastollisesti merkittävänä tuloksena käytettiin p-arvoa alle 0,05.

4 Tutkimustulokset

Tulokset on jaettu muuttujien mukaan kolmeen luokkaan. Konstitutionaaliseen luokkaan kuuluvat tekijät, joihin ei pystytä siirron yhteydessä vaikuttamaan. Konstitutionaalisia tekijöitä ovat potilaan BMI siirtohetkellä sekä perussairaus. Tekijöitä, joihin pystytään vaikuttamaan siirron yhteydessä ovat siirrettävien solujen määrä, potilaan sairauden vaihe ja käytetäänkö hoidossa defibrotidilääkitystä. Luovuttajan valinnalla voidaan vaikuttaa HLA-kudostyyppin ja veriryhmän sekä EBV- ja CMV- serostatusten yhteensopivuuteen luovuttajan ja vastaanottajan välillä. Luovuttajan valinta vaikuttaa myös siirretyypin valintaan, luovuttajan ikään ja sukupuoleen.

4.1 Konstitutionaalisten muuttujien vaikutus siirron lopputulokseen

4.1.1 BMI

Siirron vastaanottajat jaettiin painoindeksin mukaan luokkiin, luokittelussa käytettiin normaalia BMI:n laskutapaa eikä lapsipotilailla yleisesti käytettyä ISO-BMI-suhteutusta käytetty. Jako tehtiin seuraavien BMI-rajojen mukaan: alipainoinen BMI < 17, normaalipainoinen BMI 17-25, ylipainoinen BMI 25-30 ja merkittävästi ylipainoinen BMI > 30. Analyysissä oli mukana 286 potilasta. Yhteensä 12 potilaan painoindeksiä ei voinut laskea puuttuvan tiedon vuoksi ja analyysistä on poistettu kaikki alle 2-vuotiaat potilaat, joiden pituuspainon arviointiin painoindeksi soveltuu huonosti.

Potilaat jakautuivat luokkien kesken epätasaisesti. Luokkien koot ja ensimmäisen vuoden toksinen kuolleisuus selviävät taulukosta 1. Ylipainoisten ja merkittävästi ylipainoisten ryhmässä ei ensimmäisen vuoden aikana päätetapahtumia ilmennyt. Kuolleisuus oli suurinta normaalipainoisten ryhmässä, mutta saatu tulos ei ollut tilastollisesti merkittävä minkään ryhmien välillä.

Taulukko 1 BMI:n vaikutus toksiseen kuolleisuuteen ensimmäisen vuoden sisällä siirrosta.

BMI-status	N =	Ei päätetapahtumaa	TRM (Päätetapahtumat)	
			N =	Osuus-%
Alipaino	147	126	21	14,2%
Normaalipaino	128	106	22	17,2%
Ylipaino	10	10	0	0%
Merkittävä ylipaino	1	1	0	0%
Yhteensä	286	43	243	85,0%

TRM = toxic related mortality, N = lukumäärä

Merkittävästi ylipainoisten ryhmässä ainoalla potilaalla ilmeni keskivaikeaa tai vaikeaa akuuttia kääntheishyljintää. Ylipainoisten ryhmässä vaikeaa muotoa oli lievää enemmän (40% vs. 60%). Normaalipainoisilla lievää kääntheishyljintää oli

hieman enemmän (51,4% vs. 48,6%), samoin alipainoisten ryhmässä (52,2 % vs. 47,8%). Kaikissa ryhmissä yhteensä lievää akuuttia käännteishyljintää oli hieman enemmän kuin vaikeaa (51,9 % vs. 48,1%). Tulos ei ollut tilastollisesti merkittävä.

Kroonista käännteishyljintää arvioitaessa potilaita oli analyysissä mukana 281. Kaikissa ryhmissä lievä krooninen käännteishyljintä oli yleisempää vaikeaan verrattuna (75,4% vs. 24,6%) Merkittävästi ylipainoisten ryhmän yhdellä potilaalla oli lievä krooninen käännteishyljintä. Ylipainoisten ryhmässä kroonista käännteishyljintää oli lievänä kuudella potilaalla ja vaikeana kolmella potilaalla yhdeksästä (66,7% vs. 33,3%). Normaalipainoisilla (n=127) oli selkeästi enemmän lievää muotoa (72,4% vs. 27,6%). Alipainoisilla (n=144) esiintyi myös lievää muotoa enemmän (78,5 % vs. 21,5 %). Erot eivät ole tilastollisesti merkittäviä.

4.1.2 Potilaan perussairaus

Luokkajaossa perussairaudet jaettiin pahanlaatuisiin ja ei-pahanlaatuisiin sairauksiin. 250 potilaan perussairaus oli pahanlaatuinen ja 77 potilaan perussairaus ei-pahanlaatuinen. Ei-pahanlaatuisten perussairauksien ryhmässä ensimmäisen vuoden TRM oli hieman suurempi verrattuna pahanlaatuisten ryhmään. Pahanlaatuisten perussairauden ryhmässä ilmeni 35 päätetapahtumaa (14 %) ja ei-pahanlaatuisten ryhmässä 16 (20,8 %). Ero ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkittävä, p-arvo 0,145. Akuutin ja kroonisen käännteishyljinnän suhteen ryhmien eroja ei tutkimuksessa analysoitu.

4.2 Parametrit, joihin voidaan siirron yhteydessä vaikuttaa

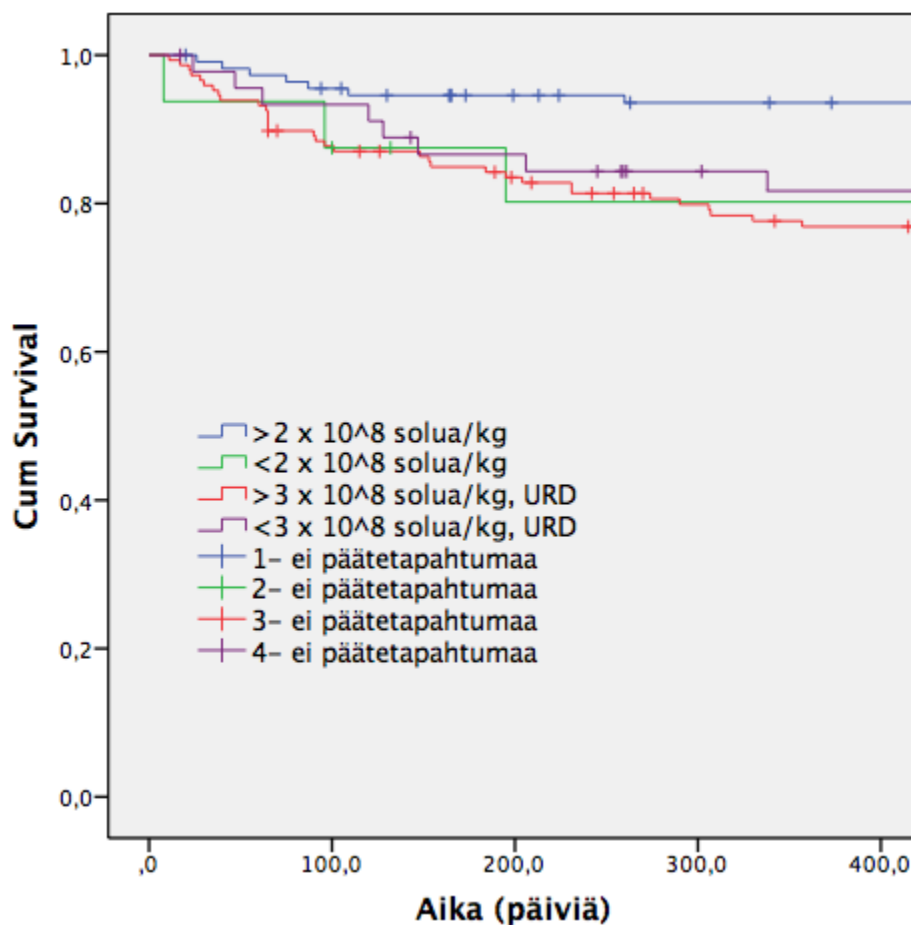
4.2.1 Solumäärä

Vertailussa potilaat jaettiin luokkiin siirrossa siirretyn solumäärän ja sen mukaan, oliko luovuttaja sukulainen vai luovuttajarekisteristä. Sukulaisuovuttajan tapauksessa potilasaineisto jaettiin kahteen, solumäärä yli 2×10^8 (ryhmä 1) tai

alle 2×10^8 tumallista solua/kg (ryhmä 2). Rekisteriluovuttajilla käytettiin jakoa solumäärä yli 3×10^8 (ryhmä 3) tai alle 3×10^8 solua/kg (ryhmä 4). Siirteestä on laskettu tumallisten solujen määrä ja joka on ilmoitettu siirteen saajaan painokiloa kohden.

Solumäärän vaikutusta kuolleisuuteen tutkittaessa analyysissä oli mukana 321 potilasta. Ryhmässä 1 (n=112) kuolleisuus oli pienempää verrattuna molempiin rekisteriluovuttajien ryhmiin, 6,2% vs. 22,4 % (ryhmä 3, n =147) ja 17,4 % (ryhmä 4, n=46). Erot olivat myös tilastollisesti merkittäviä, p-arvo ryhmien 1 ja 3 välisessä vertailussa 0,001 ja ryhmän 1 ja 4 välillä 0,030. Ryhmässä 2 (n=16), kuolleisuus oli 18,7 %. Muihin ryhmiin verrattuna ryhmän 2 tulos ei ollut tilastollisesti merkittävä. Eloönjääminen ensimmäisen vuoden sisällä on esitetty kuvaajassa 1.

Kuvaaja 1. Solumäärän ja siirteen lähteen (sukulainen/rekisteriluovuttaja) vaikutus ensimmäisen vuoden eloonjäämiseen.



URD = unrelated donor, rekisteriluovuttaja

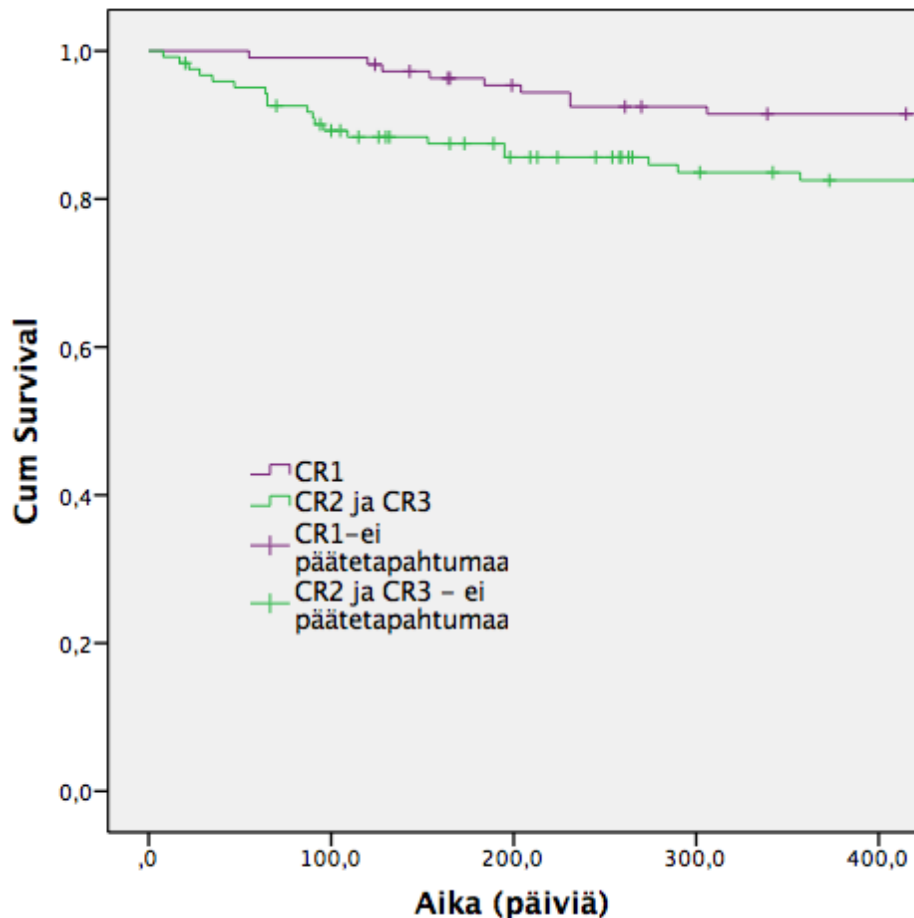
Lievempää kroonista käänteishyljintää oli kaikissa ryhmissä enemmän verrattuna vakavampaan muotoon. Analyysissa oli yhteensä 282 potilasta, joista 212 (75,2 %) oli lievempää kroonista käänteishyljintää ja 70 potilaalla (24,8 %) vaikeampaa. Ryhmässä 1 (n=103) lievempää muotoa oli suhteellisesti selkeästi eniten muihin ryhmiin nähden (82,5% vs. 17,5%). Ryhmässä 2 (n=13) suhde oli 76,9% vs. 23,1%. Ryhmässä 3 (n=124) suhde oli 69,4% vs. 30,6% ja ryhmässä 4 (n=42) 73,8% vs. 26,2%. Erot eivät olleet tilastollisesti merkittäviä, p-arvo 0,151.

Akuutin käänteishyljinnän ilmaantumista arvioitaessa analyysissä oli mukana yhteensä 314 potilasta. Sukulaisluovuttajilla lievempi käänteishyljintä oli rekisteriluovuttajia yleisempää. Ryhmässä 1 (n=109) suhde oli 62,4% (lievempi muoto) vs. 37,6% (vaikeampi muoto) ja ryhmässä 2 (n=15) suhde oli 80% vs. 20%. Ryhmässä 3 (n=144) suhde oli 39,6% vs. 60,4%, ryhmässä 4 (n=4) 50% vs. 50%. Erot olivat tilastollisesti merkittäviä, p-arvo 0,0004. Kaikissa ryhmissä yhteensä kumpaakin muotoa oli suurin piirtein saman verran 51% ja 49 %.

4.2.2 Potilaan sairauden vaihe eli remissio

Analyysissa potilaat jaoteltiin sen mukaan, monesko remissio potilaalla sairautessaan siirron tapahtuessa oli. Toisessa ja kolmannessa remissiossa olevat potilaat yhdistettiin, sillä jälkimmäisessä potilaita oli vähän. 1. täydellisessä remissiossa olevat potilaat (CR1 = first complete remission) kuuluivat ryhmään yksi (n=109) ja 2. ja 3. remissiossa olevat potilaat (CR2 ja CR3) ryhmään kaksi (n=122). Ensimmäisen vuoden TRM oli ryhmässä 2 selkeästi suurempaa 16,4 % vs. 8,3%. Ero on myös tilastollisesti merkittävä, p-arvo 0,037. Eloojääminen ensimmäisen vuoden sisällä siirrosta on esitetty kuvaajassa 2. Akuutin ja kroonisen käänteishyljinnän ilmenemistä ei remission suhteen analysoitu.

Kuvaaja 2. Sairauden remission vaikutus eloonjäämiseen ensimmäisen vuoden sisällä siirrosta.



CR1 = first complete remission, CR2 ja CR3 = second and third complete remission

4.2.3. Defibrotidin käyttö siirron yhteydessä

Defibrotidin suhteen potilaat jakoutuivat kahteen ryhmään sen mukaan, oliko hoidossa käytetty defibrotidia vai ei. Lääkityksen indikaatiota (esimerkiksi veno-okklusiivisen taudin ehkäisy vai hoito) ja defibrotidihoidon kestoa ei huomioitu analyysissä. Defibrotidia sai 74 ja sitä ei ollut saanut 34 potilasta, sen jälkeen kun lääke otettiin käyttöön HUS:n Lastenlinikalla vuonna 2002.

Defibrotidia saaneilla TRM oli ensimmäisen vuoden sisällä siirrosta selkeästi suurempi kuin potilailla, jotka eivät sitä saaneet 25,7% vs. 5,9%. Tulos on tilastollisesti merkittävä, p-arvo 0,024. Samoin akuutti käänneishyljintä oli useammin vaikeampaa muotoa defibrotidia saaneilla kuin niillä, jotka eivät sitä

saaneet. Defibrotidia saaneilla potilailla lievän ja vaikean akuutin käänteishyljinnän suhde oli 35,6% vs. 64,4% ja niillä, jotka eivät sitä olleet saaneet suhde oli 50 % vs. 50%. Tulos ei ole tilastollisesti merkittävä, p-arvo 0,115. Defibrotidia saaneilla krooninen käänteishyljintä oli huomattavasti useammin vakavampaa muotoa (lievän ja vaikeamman hyljinnän suhde 69,9% vs. 30,1%) verrattuna niihin, jotka eivät sitä saaneet (94,1% vs. 5,9%). Ero on tilastollisesti merkittävä, p-arvo 0,005.

4.3 Parametrit, joihin voidaan vaikuttaa luovuttajavalinnalla

4.3.1 HLA-yhteensopivuus

Kudossopivuudesta vastaanottajan ja luovuttajan välillä analysoitiin identtisten HLA-alleelien lukumäärä ja erikseen HLA-DRB1- ja HLA-DQB1- alleelien identtisyys. Pari katsottiin HLA-yhteensopivaksi, jos identtisten HLA-alleelien määrä oli 9-10/10, 8/8 tai 6/6 (*match*-ryhmä). HLA-epäsopiviksi (*mismatch*) luokiteltiin parit, joilla identtisiä alleeleja oli tätä vähemmän. HLA-DRB1 ja -DQB1 yhteensopivuuden kannalta katsottiin, ovatko kummankin osapuolen molemmat alleelit identtiset vai ei.

HLA-yhteensopivuudella on aineistossa yllättävä yhteys kuolleisuuteen (Taulukko 2). HLA-identtisten ryhmässä ensimmäisen vuoden toksinen kuolleisuus oli hieman mismatch-ryhmää korkeampi. Ero ei ole kuitenkaan tilastollisesti merkittävä, p-arvo 0,385. HLA-DQB1 - alleelien yhteensopivuudella ei aineistossa ole vaikutusta kuolleisuuteen. HLA-DQB1-identtisten ryhmässä (n=188) kuolleisuus 20,7% ja epäidenttisten ryhmässä (n=9) kuolleisuus oli 12,2%. Tulos ei ole tilastollisesti merkittävä, p-arvo 0,9. HLA-DRB1 - yhteensopivuudella ei myöskään aineiston pohjalta ollut vaikutusta kuolleisuuteen. Identtisten ryhmässä (n=286) kuolleisuus oli 16,1% ja epäidenttisten ryhmässä (n=10) 20%, p-arvo 0,6.

Taulukko 2. HLA-yhteensopivuuden vaikutus toksiseen kuolleisuuteen ensimmäisen vuoden sisällä.

HLA-sopivuus	N =	Ei päätetapahtumaa	TRM (Päätetapahtumat)	
			N =	Osuus -%
Match	279	236	43	15,4%
Mismatch	40	36	4	10,0%
Yhteensä	319	272	47	14,7%

TRM = toxic related mortality, N= lukumäärä

Match-ryhmässä akuutin käänneishyljinnän lievempää muotoa esiintyi enemmän kuin mismatch-ryhmässä. Match-ryhmässä lievemmän akuutin käänneishyljinnän osuus oli 51,8% (n=274) ja mismatch-ryhmässä (n=39) 48,7 %. Tulos ei ole tilastollisesti merkittävä, p-arvo 0,716. HLA-DQB1 - yhteensopivilla vaikeamman akuutin käänneishyljinnän osuus on 56% (n=184) ja ei-identtisten ryhmässä 66,7% (n=9). Tulos ei ole tilastollisesti merkittävä, p-arvo 0,53. HLA-DRB1 yhteensopivilla (n=280) vaikeampaa akuuttia käänneishyljintää on 50,4%:lla ja ei-identtisten ryhmässä (n=10) 40%:lla. Tulos ei ole tilastollisesti merkittävä, p-arvo 0,52.

Kroonisen käänneishyljinnän osalta match-ryhmässä (n=261) esiintyi lievempää käänneishyljinnän muotoa 77,4%:lla ja mismatch ryhmässä (n=39) lievempää muotoa esiintyi 71,8%:lla. Tulos ei ole tilastollisesti merkittävä, p-arvo 0,441. HLA-DQB1 yhteensopivilla (n=161) lievemmän kroonisen käänneishyljinnän osuus oli 72% ja epäidenttisessä ryhmässä (n=7) osuus oli 71,4%. Tulos ei ole tilastollisesti merkittävä, p-arvo 0,971. HLA-DRB1 yhteensopivilla (n=252) lievemmän kroonisen käänneishyljinnän osuus oli 73,4% ja epäidenttisessä ryhmässä (n=8), 87,5%. Tulos ei ollut tilastollisesti merkittävä, p-arvo 0,37.

4.3.2 Luovuttajan ikä

Siirrot ryhmiteltiin kantasolujen luovuttajan iän mukaan kymmenvuosittain ryhmiin. Analyysissa oli mukana yhteensä 313 tapausta, joiden luovuttajien ikäluokkien jakauma selviää taulukosta 3. Suhteellisesti vähiten kuolleita on ryhmässä 10 – 20 -vuotias luovuttaja (4,3%) ja eniten, kun luovuttaja on 50 – 60 -vuotias (28,6%). Tilastollisesti merkittävä ero on, kun verrataan 10 – 20 -vuotiaiden luovuttajien luokkaa 20 – 30 -, 30 – 40 - ja 50 – 60 -vuotiaiden luovuttajien luokkiin. Vastaavat p-arvot olivat 0,044, 0,006 ja 0,028. Tilastollisesti merkittävä ero kuolleisuudessa on myös ryhmän 0 – 10 - ja 30 – 40 -vuotiaiden luovuttajien välillä, p-arvo 0,017.

Mitä vanhempi luovuttaja, sitä enemmän vaikeaa akuuttia kääntheishyljintää potilailla esiintyy siirron jälkeen. Ikäluokassa 0-10 lievän hyljinnän suhteellinen osuus on 63,7%. Lievän hyljinnän osuus laskee luovuttajan iän noustessa. Ikäluokassa 10 – 20 lievän akuutin kääntheishyljinnän osuus on 51,1% ja ikäluokassa 20 – 30 osuus on 51,9%. 30 – 40 - sekä 40 – 50 - vuotiaiden luokassa se on 42% ja 50 – 60 - vuotiaiden luokassa kaikilla vertailuun osallistuvalla seitsemällä potilaalla on ollut vaikeampaa kroonista kääntheishyljintää. Tulos on tilastollisesti merkittävä kuitenkin vain ryhmien 0-10 ja 50-60 välillä, p-arvo 0,005.

Taulukko 3. Luovuttajan ikäluokan vaikutus toksiseen kuolleisuuteen ensimmäisen vuoden sisällä kantasolusiirrosta.

Luovuttajan ikäluokka	N =	Ei päätetapahtumaa	TRM (Päätetapahtumat)	
			N =	Osuus -%
0-10	93	83	10	10,8%
10-20	46	44	2	4,3%
20-30	54	44	10	18,5%
30-40	69	52	17	24,6%
40-50	44	37	7	15,9%
50-60	7	5	2	28,6%
Yhteensä	313	265	48	15,3%

TRM = toxic related mortality, N= lukumäärä

Kroonisessa kääntheishyljinnässä ei ole havaittavissa yhtä selkeää muutosta eri ikäisten luovuttajien välisessä vertailussa. Potilaita oli analyysissä yhteensä 292. Kaikissa ryhmissä lievempää kroonista kääntheishyljintää on selkeästi enemmän kuin vaikeampaa. Lievän kääntheishyljinnän suhteellinen osuus 0 – 10 -vuotiailla luovuttajilla (n=90) on 83,3%, 10 – 20 -vuotiailla (n=43) 76,7%, 20 – 30 -vuotiailla (n=49) 67,3%, 30 – 40 -vuotiailla (n=64) 76,6% ja 40 – 50 -vuotiailla (n=41) 70,7%. Kaikilla viidellä potilaalla 50 – 60 -vuotiaiden luovuttajien luokassa krooninen kääntheishyljintä oli lievempää muotoa. Erot eivät ole tilastollisesti merkittäviä, p-arvo 0,224.

4.3.3 Luovuttajan ja potilaan sukupuoli

Niitä tapauksia, joissa naisluovuttaja luovutti kantasoluja miespuoliselle potilaalle, verrattiin muihin vaihtoehtoisin asetelmiin eli miesluovuttaja ja naispuolinen vastaanottaja tai, että molemmat osapuolet olivat samaa sukupuolta. Yhteensä 81 tapauksessa kantasolusiirron saava miespuolinen potilas sai siirteen naispuoliselta luovuttajalta. Vertailuryhmään analyysissä kuului 247 potilasta. TRM oli molemmissa ryhmissä suurin piirtein sama. Nais-mies-yhdistelmässä kuolleisuus oli 13,6% ja muut-ryhmässä 15,8%. Tulos ei ole tilastollisesti merkittävä, p-arvo 0,598. Akuutissa kääntheishyljinnässä ei ryhmien välillä ole suurta eroa. Nais-mies-ryhmässä (n=79) lievän akuutin kääntheishyljinnän suhteellinen osuus on 55,7% ja muilla (n=243) 51%. Tulos ei ole tilastollisesti merkittävä, p-arvo 0,471. Lievempää kroonista kääntheishyljintää samoin on suhteellisesti molemmissa ryhmissä suurin piirtein sama osuus, nais-mies-ryhmässä (n=73) 75,3% ja muilla (n=217) 76%, p-arvo 0,905.

4.3.4 Virusstatus

Sytomegaloviruksen ja Epstein Barrin - viruksen suhteen vertailtiin potilaan ja luovuttajan virusspesifin serostatuksen vaikutusta siirron lopputulokseen. Tilannetta, jossa luovuttajalla on viruksen suhteen negatiivinen serostatus ja

vastaanottajalla positiivinen (riskiryhmä), verrattiin muihin mahdollisiin vaihtoehtoihin (vertailuryhmä).

CMV:n serostatuksella ei aineistossa ollut merkittävää vaikutusta yhden vuoden toksiseen kuolleisuuteen. Riskiryhmässä (n=76) kuolleisuus oli 18,4% ja vertailuryhmässä (n=246) 14,6 %. Tulos ei ole tilastollisesti merkittävä, p-arvo 0,43. EBV:n suhteen kuolleisuus oli riskiryhmässä pienempi 10,0 % vs. 15,1 %. Riskiryhmään kuului 10 ja vertailuryhmään 126 vastaanottaja-luovuttaja - paria. Tulos ei ole tilastollisesti merkittävä, p-arvo 0,66.

CMV-riskiryhmässä (n=76) akuutin käänteishyljinnän lievempää muotoa ilmeni 48,7 %:lla ja vertailuryhmässä (n=239) 52,3 %:lla. Tulos ei ole tilastollisesti merkittävä, p-arvo 0,58. EBV-riskiryhmässä (n=9) lievempää akuuttia käänteishyljintää ilmeni 44,4 %:lla ja vertailuryhmässä (n=123) 49,6 %:lla. Tulos ei ole tilastollisesti merkittävä, p-arvo 0,77.

Kroonisen käänteishyljinnän osalta virusstatuksella ei aineistossa ollut tilastollista merkitystä kroonisen käänteishyljinnän esiintymiselle. CMV-riskiryhmässä (n=71) lievempää käänteishyljintää on 73,2 %:lla ja vertailuryhmän (n=230) osalta 77,8%:lla. Tulos ei ole tilastollisesti merkittävä, p-arvo 0,42. EBV-riskiryhmässä (n=10) lievempää muotoa on 70,0 %:lla ja vertailuryhmässä (n=123) 81,3 %:lla. Tulos ei ole tilastollisesti merkittävä, p-arvo 0,39.

4.3.5 Veriryhmä

Luovuttajan ja vastaanottajan veriryhmien erotessa toisistaan voi toisella tai molemmilla olla veriryhmävasta-aineita toisen veriryhmän ABO- tai Rh-tekijöitä vastaan. Kun luovuttajalla on veriryhmävasta-aineita vastaanottajan veriryhmätekiäjiä vastaan, kutsutaan tilannetta vähäiseksi epäsojivuudeksi (*minor incompatibility*). Kun vastaanottajalla on veriryhmävasta-aineita luovuttajan veriryhmätekiäjiä vastaan, on tilanne puolestaan merkittävä epäsojivuus (*major incompatibility*). Kun kummallakin osapuolella on

veriryhmävasta-aineita toistensa tekijöitä vastaan, on kyseessä kahdensuuntainen epäsojivuus (*bidirectional incompatibility*). Jos osapuolten veriryhmät olivat Rh-tekijän ja ABO-tekijöiden suhteen samat, kuului siirto ryhmään match. Analyysissa ABO- ja Rh- veriryhmätekijät ovat samanarvoisia eli kumpaakin vastaan olevat vasta-aineet on huomioitu. O-ryhmän vaikutusta siirron lopputulokseen tutkittiin vielä erillisenä siten, että siirtoja, joissa jompikumpi tai molemmat olivat O-veriryhmää, verrattiin niihin, joissa O-veriryhmää ei esiintynyt. Analyysi tehtiin jakaen O-ryhmään kuuluvat osiin sen mukaan, kumpi osapuoli O-veriryhmää oli sekä siten, että kaikkia O-veriryhmää sisältäviä siirtoja verrattiin yhdessä muihin siirtoihin. O-ryhmän vaikutusta analysoitaessa Rh-tekijää ei otettu huomioon.

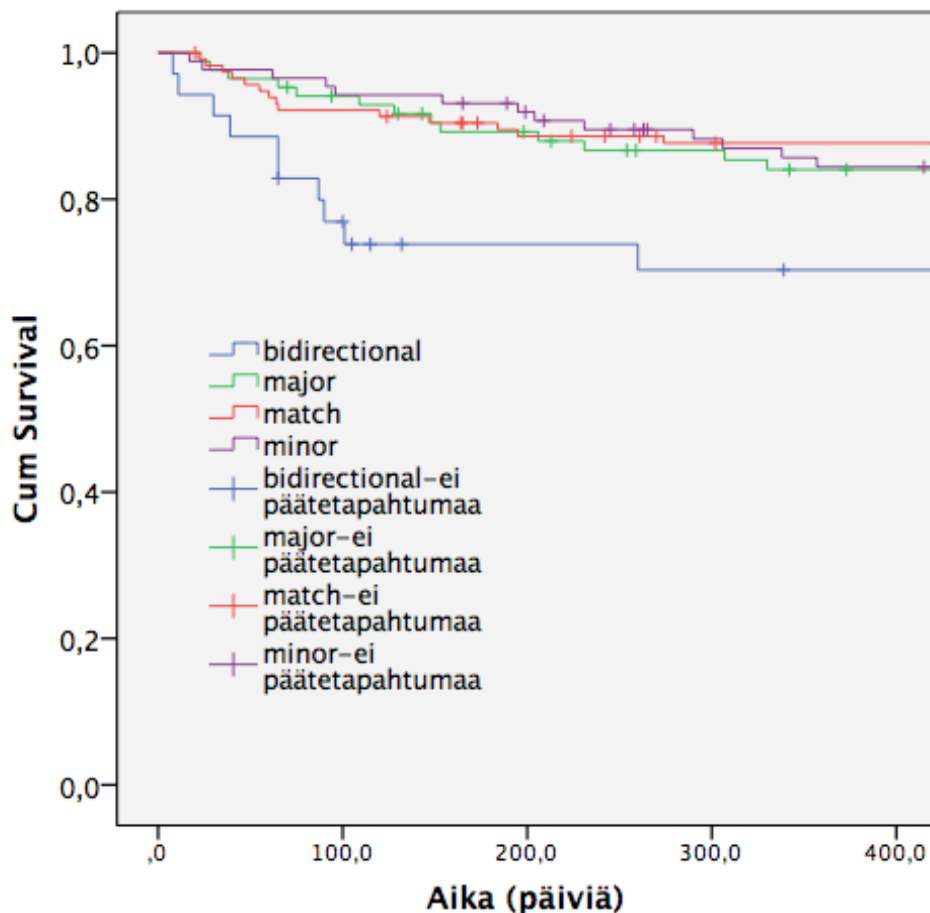
Bidirectional ryhmässä ensimmäisen vuoden toksinen kuolleisuus oli selkeästi muita ryhmiä (minor, major, match) suurempi, 28,6%. Ryhmien jakauma selviää taulukosta 4 ja eloonjääminen ensimmäisen vuoden sisällä kuvaajasta 1. Major-ryhmässä kuolleisuus oli 15,3%, minor-ryhmässä 14,9% ja match-ryhmässä 12,1%. Ero on tilastollisesti merkittävä, kun verrataan bidirectional-ryhmää kaikkiin muihin ryhmiin (p-arvot 0,049 (bidirectional vs. major), 0,012 (bidirectional vs. match), 0,035 (bidirectional vs. minor)). Muiden ryhmien välillä erot kuolleisuudessa eivät olleet tilastollisesti merkittäviä.

Taulukko 4. Luovuttajan ja vastaanottajan veriryhmien vaikutus toksiseen kuolleisuuteen ensimmäisen vuoden sisällä kantasolusiirrosta.

Veriryhmän sopivuus	N =	Ei päätetapahtumaa	TRM (Päätetapahtumat)	
			N =	Osuus-%
Bidirectional	35	25	10	28,6%
Major	85	72	13	15,3%
Match	116	102	14	12,1%
Minor	87	74	13	14,9%
Yhteensä	323	273	50	15,5%

TRM = toxic related mortality, N = lukumäärä

Kuvaaja 1. Luovuttajan ja vastaanottajan veriryhmien vaikutus kuolleisuuteen ensimmäisen vuoden sisällä kantasolusiirrosta.



Akuutin käännteishyljinnän vaikeampaa muotoa esiintyi eniten bidirectional-ryhmässä, 57,1%. Major-ryhmässä sitä esiintyi 42,2%:lla eli kaikkein vähiten. Minor ryhmässä 54,1% ja match-ryhmässä 45,6% potilaista kärsi akuutin käännteishyljinnän vaikeammasta muodosta. Tulos ei ole tilastollisesti merkittävä. Kroonisen käännteishyljinnän osalta bidirectional-ryhmässä (n= 19) on selkeästi eniten vaikeampaa muotoa 47,4%. Muissa ryhmissä vaikeampaa muotoa on suhteellisesti melko saman verran, major (n=62) 19,4%, match (n=92) 20,7% ja minor (n=65) 24,6%. Kaikille yhteensä laskettu p-arvo antaa tilastollisesti merkityksettömän tuloksen 0,07, mutta bidirectional ryhmää muihin ryhmiin verrattaessa tulos on tilastollisesti merkittävä.

Kun O-veriryhmää sisältävät siirrot jaettiin kolmeen luokkaan (luovuttaja O-veriryhmää, vastaanottaja O-veriryhmää tai molemmat O-veriryhmää) ja verrattiin

näitä siirtoihin, joissa kumpikaan osapuoli ei ollut O-ryhmää, kaikista pienin kuolleisuus oli ryhmässä, jossa molemmat osapuolet olivat O-veriryhmää. Tässä ryhmässä (n=54) yhden vuoden toksinen kuolleisuus oli 7,4%. Jos vain luovuttaja oli O-veriryhmää (n=75), oli kuolleisuus 17,3% ja vain saajan ollessa O-ryhmää, kuolleisuus oli 15,3%. Kaikista suurin kuolleisuus oli ryhmässä, jossa kumpikaan osapuoli ei ollut O-veriryhmää (n=141) 17,7%. Minkään ryhmien välillä ero ei ole tilastollisesti merkittävä. Kun kaikkia O-ryhmää sisältäviä siirtoja verrattiin muihin siirtoihin, on ensimmäisen vuoden kuolleisuus molemmissa samaa luokkaa. O-ryhmässä (n= 188) 13,8% ja muut-ryhmässä (=140) 17,1%. Tulos ei ole tilastollisesti merkittävä, p-arvo 0,349.

5 Pohdinta

5.1 Konstitutionaalisten muuttujien rooli kantasolusiirron lopputulokseen

Painoindeksin suhteen tutkimuksessa saadut tulokset poikkeavat osin aiemmin kirjallisuudessa tehdyistä havainnoista, joiden mukaan ylipainoisuus siirtohetkellä johtaa siirron huonompaan lopputulokseen toksisen kuolleisuuden sekä käännteishyljinnän suhteen(37,38). Aineistossa siirtohetkellä ylipainoisilla potilailla oli pienempi yhden vuoden toksinen kuolleisuus verrattuna ali- ja normaalipainoisiin. Ylipainoisten ryhmästä kukaan ei kuollut ensimmäisen vuoden seuranta-aikana, kun taas ali- ja normaalipainoisten ryhmissä vastaavat luvut olivat 21 (14,3%) ja 22 (17,2%). Ylipainoisten osuus analyysissä oli kuitenkin vain murto-osa alipainoisiin ja normaalipainoisiin verrattuna (normaalipainoisia ja alipainoisia yhteensä 275 ja ylipainoisia yhteensä 11). Ylipainoisilla esiintyi enemmän akuutin ja kroonisen käännteishyljinnän vaikeampaa muotoa normaalipainoisiin ja alipainoisiin verrattuna, mikä sopii kirjallisuudessa aiemmin esiteltyihin, tosin aikuispotilailla havaittuihin, tutkimustuloksiin (38). Tulokset

eivät olleet tilastollisesti merkittäviä, mikä osittain luultavasti johtuu jakauman epätasaisuudesta. Aineistossa painoindeksi oli laskettu BMI-laskukaavan mukaan eikä iän mukaista ISO-BMI-suhteutusta käytetty. Tutkimuksessa potilaiden painojakauma on siis jonkin verran erilainen kuin lapsipotilailla kirjallisuudessa yleensä käytetty ja hankaloittaa tulosten vertaamista muihin tutkimuksiin.

Potilaan perussairauden hyvän- tai pahanlaatuisuuden suhteen kuolleisuudessa oli pieni ero siten, että pahanlaatuista sairautta sairastavien potilaiden ryhmässä TRM oli hieman pienempi. Tulos ei ollut tilastollisesti merkittävä, mitä osaltaan voi selittää ryhmien suuri kokoero. Tuloksella ei kuitenkaan ole käytännön merkitystä, sillä hyvän- ja pahanlaatuisten sairauksien hoitoa ohjaavat joka tapauksessa toisistaan riippumattomat ja erilaiset periaatteet. Vastaavaa vertailua ei aikaisemmasta kirjallisuudesta löydy.

5.2. Parametrit, joihin voidaan siirron yhteydessä vaikuttaa

Defibrotidin käyttö aloitettiin HUS:n Lastenlinikalla vuoden 2002 alusta, jota ennen sitä ei kukaan allogeenisen kantasolusiirtopotilas saanut. Potilaat, jotka olivat saaneet siirteen ennen vuotta 2002, jätettiin siis analyysistä pois, vaikka tietenkin oli selvää, etteivät he defibrotidia olleet saaneet. Defibrotidia saaneiden potilaiden yhden vuoden seuranta-ajan kuolleisuus oli merkittävästi suurempi verrattuna potilaisiin, jotka eivät sitä saaneet 25,7% vs. 5,9%, p-arvo 0,024. Sekä akuutin että kroonisen käänteishyljinnän suhteen defibrotidia saaneilla oli taudin vaikeampaa muotoa enemmän kuin verrokkiryhmällä, mutta tulos oli kuitenkin merkittävä vain kroonisen käänteishyljinnän osalta. Satunnaistettua tutkimusta defibrotidin käytöstä ei myöskään ole luonnollisesti tehty. Amerikkalaistutkimuksessa (39), jossa verrattiin veno-okklusiivista tautia (VOD) tai sinusoidaalista obstruktiivista syndroomaa (SOS) kantasolusiirron komplikaationa sairastavien potilaiden eloonjäämistä, defibrotidia saaneilla potilailla kuolleisuus oli retrospektiivisesti valittuihin kontrollipotilaisiin verrattuna pienempi. Tässä tutkimuksessa defibrotidilääkityksen indikaatiota ei otettu vertailussa huomioon eikä potilaita oltu alunperinkään satunnaistettu

defibrotidia saavien ja verrokkien ryhmään. Tämän vuoksi analyysissa saadulla tuloksella ei ole kliinistä merkitystä eikä siitä voida juuri vetää johtopäätöksiä defibrotidin osuudesta siirron lopputulokseen. Oletettavasti potilaat, joille lääkitys oli päätetty aloittaa, olivat lähtökohtaisesti vaikeammin sairaita kuin ne, joiden ei katsottu sitä tarvitsevan. Tämä oletettavasti selittää defibrotidia saaneiden potilaiden korkeamman kuolleisuuden.

Useassa tutkimuksessa on havaittu yhteys siirretyn solumäärän ja toksisen kuolleisuuden välillä siten, että suurempi tumallisten solujen määrä ennusti pienempää kuolleisuutta sekä sukulais- että rekisteriluovuttajien joukossa (40,41). Aineistossa havaittiin pienin kuolleisuus (6,2%) sukulaisluovuttajien ryhmässä, jossa solumäärä oli yli 2×10^8 solua/kg (ryhmä 1). Aineistossa suurin kuolleisuus 22,4% oli kuitenkin rekisteriluovuttajien ryhmässä, jossa solumäärä oli kaikista ryhmistä suurin (ryhmä 3, $> 3 \times 10^8$ solua/kg). Ero ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkittävä ryhmien 3 ja 4 välillä ja tulosta voisi osin selittää ryhmän 4 suhteellisen pieni koko ryhmään 3 verrattuna (46 vs. 147 potilasta). Tilastollisesti merkittäviä erot olivat ryhmien 1 ja 3 sekä 1 ja 4 välillä, vastaavat p-arvot 0,001 ja 0,03. Tulos tukee näkemystä, jonka mukaan sukulaissiirroissa suurempi solumäärä johtaa kokonaisuutena nopeampaan toipumiseen (4,42) Ryhmässä 4 puolestaan suuremman kuolleisuuden selittänee siirteen suurempi T-solumäärä ja tätä kautta lisääntynyt GVHD:n riski. Solumäärän vaikutusta tutkittaessa tulisi aineistosta kuitenkin analysoida sukulais- ja rekisteriluovuttajien tapaukset erikseen. Tällä aineistolla ryhmien koot jäisivät kuitenkin liian pieniksi luotettavaa tilastollista analyysia varten.

Aineiston perusteella sukulaisluovuttajia käytettäessä akuutti käänneishyljintä on todennäköisemmin lievempää rekisteriluovuttajiin verrattaessa ja pienempi siirretty solumäärä on yhteydessä lievempään käänneishyljintään, taulukko 5. Taulukossa eri alaviitteellä *a* ja *b* merkittyjen tulosten välillä on tilastollinen merkitsevyys, p-arvo 0,0004. Kirjallisuudessa on ristiriitaista näyttöä solumäärän vaikuttavuudesta akuuttiin tai krooniseen käänneishyljintään. Retrospektiivisessä tutkimuksessa sisarusluovuttajilla ei solumäärällä ollut vaikutusta akuuttiin tai krooniseen käänneishyljintään, mutta rekisteriluovuttajilla solumäärän

vaikutuksesta krooniseen käänteishyljintään on viitteitä (40,41). Kuitenkin pelkästään solumäärän perusteella käänteishyljinnän arvioiminen on kiistanalaista, sillä käänteishyljinnän ilmenemiseen ja samalla GvT-ilmiöön voidaan vaikuttaa myös siirteen solukoostumusta manipuloimalla. Aineiston pohjalta solumäärällä ei ollut tilastollista merkitystä kroonisen käänteishyljinnän ilmenemiseen, krooninen käänteishyljintä oli kuitenkin useammin lievempää sukulaisluovuttajilla kuin rekisteriluovuttajilla.

Taulukko 5. Solumäärän vaikutus akuuttiin käänteishyljintään

Solumäärä ja siirteen lähde			aGVHD-luokka		Yhteensä
			Ei/lievä	II-IV	
Sukulais- luovuttaja	Ryhmä 1 >2 x 10 ⁸	N = Osuus-%	68 _a 62,4%	41 _b 37,6%	109
	Ryhmä 2 <2 x 10 ⁸	N = Osuus-%	12 _a 80,0%	3 _b 20,0%	15
Rekisteri- luovuttaja	Ryhmä 3 >3 x 10 ⁸	N = Osuus-%	57 _a 39,6%	87 _b 60,4%	144
	Ryhmä 4 <3 x 10 ⁸	N = Osuus-%	23 _a 50,0%	23 _a 50,0%	46
Yhteensä		N = Osuus-%	160 51,0%	154 49,0%	314

aGVHD = acute graft versus host disease (akuutti käänteishyljintä), N= lukumäärä

Akuutissa lymfaattisessa leukemiassa edetään allogeeniseen kantasolusiirtoon ensimmäisessä täydellisessä remissiossa vain korkean riskin tapauksissa ja suurin osa *high risk* -ryhmästä myös säilyttää remission ilman siirtoa. Pohjoismaisessa aineistossa vain 2% ALL-potilaista eteni kantasolusiirtoon täydellisessä ensimmäisessä remissiossa ja 70% säilytti remission muiden hoitomuotojen avulla (43). Akuutissa myeloisessa leukemiassa kantasolusiirto on suositeltu hoitomuoto huonon ennusteen taudeissa. Kantasolusiirto on muita hoitumuotoja intensiivisempi ja siihen liittyy enemmän komplikaatioita, mutta akuutissa myeloisessa leukemiassa muut hoitomuodot johtavat useammin relapsiin allogeeniseen kantasolusiirtoon verrattuna (44). Sekä akuutissa lymfaattisessa että myeloisessa leukemiassa ennuste on kuitenkin huono varhaisen, ensimmäisen

relapsin jälkeen hoitomuodosta riippumatta. Pohjoismaisessa ALL-potilailla tehdyssä tutkimuksessa (43) allogeenisen kantasolusiirron saaneilla potilailla toksinen kuolleisuus oli toisessa täydellisessä remissiossa kuitenkin pienempi pelkästään kemoterapiaa saaneisiin potilaisiin verrattuna. Tutkimusaineiston pohjalta analysoitiin, liittyykö hoitoon enemmän kuolleisuutta, jos siirto tehdään ensimmäisessä tai myöhemmissä täydellisissä remissioissa. Suurin osa analyysissa mukana olleista sairauksista oli joko akuuttia myeloista tai lymfaattista leukemiaa. Ensimmäisessä remissiossa tehtyyn allogeeniseen kantasolusiirtoon liittyi 8,3 %:n TRM ensimmäisen seurantavuoden aikana ja myöhempisiin remissioihin 16,4 %:n kuolleisuus, p-arvo 0,037. Tulos tukee näkemystä, jonka mukaan ainakin korkean relapsiriskin taudeissa kantasolusiirto kannattaa tehdä mieluummin ensimmäisessä remissiossa kuin lykätä siirtoa kemoterapialla ja altistaa potilas paitsi suuremmalle relapsin riskille, ennen kaikkea kemoterapian kumuloituvalla toksisuudelle. Kemoterapian ja kantasolusiirron välistä eroa ei aineiston kohdalla pysty arvioimaan, sillä aineisto käsittää vain kantasolusiirron saaneita potilaita.

5.3. Parametrit, joihin voidaan vaikuttaa luovuttajan valinnalla

HLA- yhteensopivuus on edelleen keskeinen tekijä luovuttajan valinnassa. Yleisesti kirjallisuuden perusteella HLA-eroavaisuus on heikentänyt siirron lopputulosta (8,45,46). Aineistossamme HLA-yhteensopivuudella oli kuitenkin yllättävä vaikutus toksiseen kuolleisuuteen. HLA-yhteensopivilla ensimmäisen vuoden toksinen kuolleisuus oli hieman mismatch-ryhmää suurempi (kuolleisuus 15,4% vs. 10,0%). Tulos ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkittävä. Match-ryhmässä 71:stä ensimmäisen vuoden aikana kuolleesta potilaasta 27 oli kuollut perustautiin (38%) ja mismatch-ryhmässä ensimmäisen vuoden aikana kuolleesta kymmenestä potilaasta kuusi oli kuollut perustautiin (60%). Kokonaiskuolleisuus (kuolinsyynä perustauti tai toksinen kuolleisuus) on molempien ryhmien välillä ensimmäisen vuoden sisällä siirrosta sama 25%. Aineiston pienen koon vuoksi tämä yllättävä havainto jää kuitenkin epävarmaksi. Aineistossa match-ryhmällä on mennyt paremmin sekä akuutin että kroonisen käännteishyljinnän osalta. Tulokset eivät olleet tilastollisesti merkittäviä, mutta kuitenkin sopivat aiemmin kirjallisuudessa

havaittuun, minkä mukaan parempi HLA-yhteensopivuus johtaa lievempään käänteishyljintään (45,46). HLA-DQB1 ja -DRB1 aineistoissa mismatch-ryhmiin kuului niin pieni osa potilaista, että tuloksilla ei ole käytännön merkitystä.

Mitä vanhempi luovuttaja, sitä huonompi on siirron lopputulos toksisen kuolleisuuden ja käänteishyljinnän osalta, kun käytetään HLA-sopivia rekisteriluovuttajia (46,47). Tutkimusaineiston pohjalta saatiin samansuuntaisia tuloksia. Analyysissa ei otettu huomioon muita luovuttajariippuvaisia tekijöitä. Esimerkiksi 149:stä alle 20-vuotiaasta luovuttajasta vain 24 oli rekisteriluovuttajia, kun toisaalta 175:sta yli 20-vuotiaasta luovuttajasta rekisteriluovuttajia oli 158. Sukulaisluovuttajilta siirteen saaneilla potilailla menee keskimäärin paremmin rekisteriluovuttajalta siirteen saaneisiin verrattuna (42). Toksinen kuolleisuus oli pienintä ryhmässä, jossa luovuttaja kuului ikäluokkaan 10-20 ja suurinta ikäluokassa 50-60. Ero 10-20-vuotiaiden luovuttajien ja muiden ryhmien välillä oli tilastollisesti merkittävä, paitsi verrattaessa 10-20-vuotiaiden luovuttajien ryhmää 40-50-vuotiaiden luovuttajien ryhmään. Aineiston perusteella ei kuitenkaan voida vetää johtopäätöstä, että nuorempi luovuttaja olisi yksiselitteisesti vanhempaa parempi, kun luovuttajan muita ominaisuuksia, ei ole otettu analyysissa huomioon. Kun tarkastellaan erikseen ikäluokkien eroja 20-vuodesta ylöspäin, jolloin suurin osa luovuttajista oli rekisteristä, on kuolleisuus pienintä ikäryhmissä 20-30 ja 40-50 eli tälläkään välillä luovuttajan ikä ei lineaarisesti ole vaikuttanut kuolleisuuteen. Aineistossa akuutin käänteishyljinnän vaikeusaste näyttää myöskin pahenevan luovuttajan iän kasvaessa. 0-10-vuotiailla luovuttajilla on enemmän lievää akuuttia käänteishyljintää 10-20-vuotiaisiin luovuttajiin verrattuna sekä 20-30 - vuotiaista luovuttajista ylöspäin vaikeamman akuutin käänteishyljinnän osuus kasvaa, mitä vanhempia luovuttajat ovat. Tulos on kuitenkin tilastollisesti merkittävä vain ryhmien 0-10 ja 50-60 välillä, millä ei taas ole käytännön merkitystä, koska toinen ryhmä on pääosin sukulais- ja toinen rekisteriluovuttajia. Krooniseen käänteishyljintään luovuttajan ikäluokalla ei aineistossa ollut vaikutusta.

Luovuttajan sukupuolella suhteessa vastaanottajan sukupuoleen ei aineiston perusteella todettu olevan merkitystä siirron lopputulokseen ja käänteishyljinnän

ilmenemiseen. Kirjallisuudessa naisluovuttajalta kantasoluja saaneilla miesvastaanottajilla on todettu suurempaa toksista kuolleisuutta ja enemmän kääntheishyljintää kuin muissa tapauksissa (48). Luovuttajan ja vastaanottajan sytomegalo- ja Epstein-Barrin - virusserologian mukaan on pyritty ennustamaan viruksista johtuvien komplikaatioiden ilmenemistä siirron jälkeen. Tilannetta, jossa luovuttaja on viruksen suhteen seronegatiivinen ja vastaanottaja seroposiivinen on pidetty huonon ennusteen merkinä (23,49). Aineistossa CMV-riskiryhmällä meni sekä toksisen kuolleisuuden että kääntheishyljinnän osalta hieman vertailuryhmää huonommin, mikä on linjassa yleisen tutkimustiedon kanssa (24). EBV-viruksen suhteen ensimmäisen vuoden toksinen kuolleisuus oli riskiryhmässä pienempää, mutta sekä akuutti että krooninen kääntheishyljintä olivat riskiryhmissä useammin vaikeampaa muotoa vertailuryhmään verrattuna. Tulokset eivät kuitenkaan kummankaan viruksen osalta olleet tilastollisesti merkittäviä. (46)

Aiemmin on havaittu, että ABO-veriryhmän suhteen epäsojivaa luovuttajaa käytettäessä kokonaiskuolleisuus on suurempaa kuin ABO-yhteensojivaa luovuttajaa käytettäessä (46,50). Akuutin kääntheishyljinnän ilmenemiseen ei ole ABO-epäsojivuudella osoitettu olevan yhteyttä (51). Wienissä tehdyssä tutkimuksessa (52) selvitettiin Rh-epäsojivuuden vaikutusta siirron lopputulokseen. Osalla Rh-positiivisilla kantasolusiirtopotilailla, jotka olivat saaneet siirteen Rh-negatiiviselta luovuttajalta, havaittiin Rh-vasta-aineita siirron jälkeen. Rh-negatiivisilla vastaanottajilla ei puolestaan Rh-positiivisen siirteen jälkeen havaittu Rh-vasta-ainemuodostusta, vaikka osalle potilaista jäi siirron jälkeen veriryhmäkimerismi. Rh-immunisaatio ei tutkimuksessa kuitenkaan vaikuttanut siirron lopputulokseen. Tässä tutkimuksessa ABO- ja Rh-veriryhmätekiäjät asetettiin analyysissa tasa-arvoisiksi. Bidirectional-ryhmässä ensimmäisen vuoden toksinen kuolleisuus oli kaksinkertainen muihin verrattuna ja tulos oli myös tilastollisesti merkittävä. Bidirectional-ryhmässä sekä akuutti että krooninen kääntheishyljintä oli muihin ryhmiin verrattuna useammin vaikeampaa muotoa, mutta tulos oli tilastollisesti merkittävä vain kroonisen kääntheishyljinnän osalta. Löydöksellä voi olla merkitystä myös kliinisesti, jos luovuttajan valinnassa on käytössä vaihtoehtoja eri veriryhmistä. Aiemmassa kirjallisuudesta ei

myöskään löytynyt vastaavaa analyysia, jossa Rh- ja ABO-veriryhmätekijöiden samanaikaista ja -arvoista vaikutusta siirron lopputulokseen olisi tutkittu. Löydökseen tukeutuen jatkossa myös Rh-tekijöiden osuuteen luovuttajavalinnassa täytyy kiinnittää huomiota. Aihe vaatii kuitenkin vielä lisätutkimusta, jotta Rh-vasta-aineiden roolia lopputuloksen kannalta voidaan arvioida luotettavammin.

5.4. Johtopäätökset

HUS:n lasten syöpärekisterin (ProLapsi) sisältämä lasten kantasolusiirtoja käsittelevä tieto on kansainvälisestäkin kattavaa, mutta kuitenkin tilastolliseen analyysiin potilasmäärä on suhteellisen pieni. Rekisteri on perustettu syöpää sairastavien lasten seurantaan ja tutkimustarkoituksia varten, joten rekisterin tiedot soveltuvat hyvin tutkimustiedon lähteeksi. Tutkimus oli retrospektiivinen, joten satunnaistettua jakoa eri ryhmiin niiden parametrien kohdalla, joihin on mahdollisuutta vaikuttaa, ei potilaiden kohdalla oltu tehty. Osittain tämän vuoksi tutkittujen parametrien osalta ryhmät jakautuvat hyvin epätasaisesti ja osa ryhmistä jää hyvin pieniksi, mikä vaikeuttaa tilastollista analyysia. Kaikki 329 vuosina 1990-2010 HUSin Lastenlinikalla tehtyä allogeenista kantasolusiirtoa olivat mukana tutkimuksessa, aineistoa ei rajattu muuten kuin siirron ajankohdan suhteen. Osaa potilaista ei kuitenkaan pystytty ottamaan mukaan kaikkiin analyyseihin rekisteristä puuttuvien yksityiskohtien vuoksi. Kaikki analyysit suoritettiin yhden muuttujan suhteen, eikä aineiston koko sallinut relevanttien monimuuttuja-analyysojen tekoa.

Tulokset toimivat apuna verrattaessa Lastenlinikalla tehtyjen kantasolusiirtojen lopputulosta muualla tehtyihin siirtoihin. Tutkimustuloksissa ei tullut esiin Lastenklinikan siirtotoimintaan liittyviä merkittäviä keskuskohtaisia riskitekijöitä, joita oli yhtenä tutkimuksen tarkoituksena kartoittaa. Saadut tutkimustulokset olivat pääosin linjassa aiheesta aiemmin tehtyjen tutkimusten kanssa. Tulokset, jotka olivat ristiriidassa aiempien havaintojen kanssa, eivät saavuttaneet tilastollista merkittävyyttä. Defibrotidia saaneiden potilaiden suurempi kuolleisuus on yksinkertaisesti selitettävissä, sillä sitä saaneet potilaat olivat

lähtökohtaisestikin huonommassa kunnossa verrokkeihin verrattuna. CMV-serostatuksen suhteen riskiryhmässä kuolleisuus oli odotetusti vertailuryhmää suurempi. EBV:n suhteen tulos oli päinvastainen, mutta ei tilastollisesti merkittävä ja aineiston koossa oli suuri epäsuhta ryhmien välillä. HLA-yhteensopivuus aineiston osalta tuotti yllättäen lopputuloksen, jossa suurempi HLA-eroavaisuus olisi lopputuloksen kannalta suotuisampi. Havainto jää kuitenkin aineiston pienen koon vuoksi epävarmaksi. Luovuttajan sukupuolella suhteessa vastaanottajan sukupuoleen ei tässä tutkimuksessa saatu tukea aiemmille havainnoille, joiden mukaan miespuolisen potilaan vastaanottaessa kantasoluja naispuoliselta vastaanottajalta kääntheishyljintää olisi enemmän ja kuolleisuus suurempi muihin vaihtoehtoihin verrattuna (48). Painoindeksin suhteen aineiston perusteella ylipainoisilla oli pienempi kuolleisuus toisin kuin aiempi tutkimusnäyttö osoittaa, mutta kuitenkin kääntheishyljinnän suhteen oli ylipainoisten toipuminen huonompaa kuten aiemmassa kirjallisuudessa on todettu (37,38). Sukulaisluovuttajilla suurempi siirretty solumäärä johti parempaan toipumiseen, mutta kuitenkin rekisteriluovuttajilla huonompaan lopputulokseen, jonka selittänee suurempi riski kääntheishyljintään. Sekä tämän aineiston että aiempien tutkimusten perusteella (43,44) kantasolusiirto ensimmäisessä täydellisessä remissiossa tuottaa paremman lopputuloksen myöhempien remissioiden siirtoihin verrattuna. Nuorempien luovuttajien käyttö on kirjallisuudessa havaittu turvallisemmaksi (46,47), mikä näyttäisi myös tämän aineiston pohjalta olevan suotuisampaa. Vastaanottajan ja luovuttajan ABO-veriryhmien suhteen tehty analyysi tuotti samansuuntaisia tuloksia kuin aikaisemmissa tutkimuksissa on havaittu (46,50), mutta tässä analyysissä myös Rh-tekijällä todettiin olevan vaikutusta siirron lopputulokseen toisin kuin aiemmin on raportoitu (52). Ero Rh-tekijässä luovuttajan ja vastaanottajan välillä vaikutti kuolleisuutta lisäten kuten eroavaisuus ABO-tekijöissä. Havainto Rh-veriryhmätekijän mahdollisesta osuudesta kantasolusiirron lopputulokseen on uusi ja merkittävä, mutta vaatii vielä aiheeseen paneutumista tarkemmin, jotta havainnon todellinen arvo voidaan selvittää.

6 Viitteet

- (1) Sureda A, Bader P, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: Current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant* 2015;50(8):1037-1056.
- (2) Ogawa M. Differentiation and proliferation of hematopoietic stem cells. *Blood* 1993;81(11):2844-2853.
- (3) Bensinger WI, Clift RA, Anasetti C, Appelbaum FA, Demirer T, Rowley S, et al. Transplantation of Allogeneic Peripheral Blood Stem Cells Mobilized by Recombinant Human Granulocyte Colony Stimulating Factor. *Stem Cells* 1996;14(1):90-105.
- (4) Cesaro S, Marson P, Gazzola MV, De Silvestro G, Destro R, Pillon M, et al. The use of cytokine-stimulated healthy donors in allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica* 2002;87(8 Suppl):35-41.
- (5) Grewal SS, Barker JN, Davies SM, Wagner JE. Unrelated donor hematopoietic cell transplantation: Marrow or umbilical cord blood? *Blood* 2003;101(11):4233-4244.
- (6) Horwitz EM. Mesenchymal Stromal Cells and Hematopoietic Cell Transplantation. In: Forman SJ, Negrin R, Antin JH, Appelbaum FA, editors. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation*. 5th Edition ed.: Wiley-Blackwell; 2016. p. 69-77.
- (7) Wils E-, van der Holt B, Broers AEC, Posthumus-Van Sluijs SJ, Gratama J-, Braakman E, et al. Insufficient recovery of thymopoiesis predicts for opportunistic infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Haematologica* 2011;96(12):1846-1854.
- (8) Kalwak K, Gorczyńska E, Toporski J, Turkiewicz D, Słociak M, Ussowicz M, et al. Immune reconstitution after haematopoietic cell transplantation in children: immunophenotype analysis with regard to factors affecting the speed of recovery. *Br J Haematol* 2002;118(1):74-89.
- (9) Roux E, Dumont-Girard F, Starobinski M, Siegrist C-, Helg C, Chapuis B, et al. Recovery of immune reactivity after T-cell-depleted bone marrow transplantation depends on thymic activity. *Blood* 2000;96(6):2299-2303.
- (10) Dudakov JA, Perales M-, van den Brink, Marcel R M. Immune Reconstitution Following Hematopoietic Cell Transplantation. In: Forman SJ, Negrin R, Antin JH, Appelbaum FA, editors. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation*. 5th edition ed.: Wiley-Blackwell; 2016. p. 160-165.
- (11) Klein J, Sato A. The HLA System. *N Engl J Med* 2000 09/07; 2015/11;343(10):702-709.
- (12) Holdsworth R, Hurley CK, Marsh SGE, Lau M, Noreen HJ, Kempenich JH, et al. The HLA dictionary 2008: a summary of HLA-A, -B, -C, -DRB1/3/4/5, and -DQB1 alleles and their association with serologically defined HLA-A, -B, -C, -DR, and -DQ antigens. *Tissue Antigens* 2009;73(2):95-170.
- (13) Shaw BE, Arguello R, Garcia-Sepulveda CA, Madrigal JA. The impact of HLA genotyping on survival following unrelated donor haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2010;150(3):251-258.

- (14) Fürst D, Müller C, Vucinic V. High-resolution HLA matching in hematopoietic stem cell transplantation: A retrospective collaborative analysis. (*Blood* (2013) 122, 18 (3220-3229)). *Blood* 2014;123(11):1768.
- (15) Klein J, Sato A. The HLA System. *N Engl J Med* 2000 09/14; 2015/11;343(11):782-786.
- (16) Lee SJ, Klein J, Haagenson M, Baxter-Lowe LA, Confer DL, Eapen M, et al. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood* 2007;110(13):4576-4583.
- (17) Warren EH. Biology of the Human Graft-versus-Tumor Response and How to Exploit It. In: Forman SJ, Negrin R, Antin JH, Appelbaum FA, editors. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation*. 5th Edition ed.: Wiley-Blackwell; 2016. p. 166.
- (18) Armenian SH, Sun C-, Kawashima T, Arora M, Leisenring W, Sklar CA, et al. Long-term health-related outcomes in survivors of childhood cancer treated with HSCT versus conventional therapy: A report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study (BMTSS) and Childhood Cancer Survivor Study (CCSS). *Blood* 2011;118(5):1413-1420.
- (19) Gyurkocza B, Sandmaier BM. Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: One size does not fit all. *Blood* 2014;124(3):344-353.
- (20) Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: Summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica* 2013;98(12):1826-1835.
- (21) Barnes PD, Marr KA. Risks, diagnosis and outcomes of invasive fungal infections in haematopoietic stem cell transplant recipients. *Br J Haematol* 2007;139(4):519-531.
- (22) Ljungman P. Prevention and treatment of viral infections in stem cell transplant recipients. *Br J Haematol* 2002;118(1):44-57.
- (23) Emery V, Zuckerman M, Jackson G, Aitken C, Osman H, Pagliuca A, et al. Management of cytomegalovirus infection in haemopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2013;162(1):25-39.
- (24) Zaia JA. Cytomegalovirus Infection. In: Forman SJ, Negrin R, Antin JH, Appelbaum FA, editors. *Thomas' Hematopoietic Stem Cell Transplantation*. 5th edition ed.: Wiley-Blackwell; 2016. p. 1030.
- (25) Holtan SG, Marcelo P, Weisdorf DJ. Acute graft-versus-host disease: A bench-to-bedside update. *Blood* 2014;124(3):363-373.
- (26) Socié G, Ritz J. Current issues in chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2014;124(3):374-384.
- (27) Kawase T, Morishima Y, Matsuo K, Kashiwase K, Inoko H, Saji H, et al. High-risk HLA allele mismatch combinations responsible for severe acute graft-versus-host disease and implication for its molecular mechanism. *Blood* 2007;110(7):2235-2241.
- (28) Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic

Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(3):389-401.

(29) Copelan EA, Hamilton BK, Avalos B, Ahn KW, Bolwell BJ, Zhu X, et al. Better leukemia-free and overall survival in AML in first remission following cyclophosphamide in combination with busulfan compared with TBI. *Blood* 2013;122(24):3863-3870.

(30) Vettenranta K, Korhonen M, Siimes MA, Heikinheimo M. Pioneerityöstä yksilölliseen soluterapiaan . *Duodecim* 2015;131(11):1014-1016.

(31) Martelli MF, Di Ianni M, Ruggeri L, Falzetti F, Carotti A, Terenzi A, et al. HLA-haploidentical transplantation with regulatory and conventional T-cell adoptive immunotherapy prevents acute leukemia relapse. *Blood* 2014;124(4):638-644.

(32) Pende D, Marcenaro S, Falco M, Martini S, Bernardo ME, Montagna D, et al. Anti-leukemia activity of alloreactive NK cells in KIR ligand-mismatched haploidentical HSCT for pediatric patients: Evaluation of the functional role of activating KIR and redefinition of inhibitory KIR specificity. *Blood* 2009;113(13):3119-3129.

(33) Kochenderfer JN, Wilson WH, Janik JE, Dudley ME, Stetler-Stevenson M, Feldman SA, et al. Eradication of B-lineage cells and regression of lymphoma in a patient treated with autologous T cells genetically engineered to recognize CD19. *Blood* 2010;116(20):4099-4102.

(34) Leen AM, Heslop HE. Cytotoxic T lymphocytes as immune-therapy in haematological practice. *Br J Haematol* 2008;143(2):169-179.

(35) Rosenblatt J, Vasir B, Uhl L, Blotta S, MacNamara C, Somaiya P, et al. Vaccination with dendritic cell/tumor fusion cells results in cellular and humoral antitumor immune responses in patients with multiple myeloma. *Blood* 2011 1/2011;117(2):393-402.

(36) Gasiorowski RE, Clark GJ, Bradstock K, Hart DNJ. Antibody therapy for acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2014;164(4):481-495.

(37) Bulley S, Gassas A, Dupuis LL, Aplenc R, Beyene J, Greenberg ML, et al. Inferior outcomes for overweight children undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2008;140(2):214-217.

(38) Fuji S, Kim S, Yoshimura K, Akiyama H, Okamoto S, Sao H, et al. Possible Association between Obesity and Posttransplantation Complications Including Infectious Diseases and Acute Graft-versus-Host Disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2009 1;15(1):73-82.

(39) Richardson PG, Riches ML, Kernan NA, Brochstein JA, Mineishi S, Termuhlen AM, et al. Phase 3 trial of defibrotide for the treatment of severe veno-occlusive disease and multi-organ failure. *Blood* 2016;127(13):1656-1665.

(40) Bittencourt H, Rocha V, Chevret S, Socié G, Espérou H, Devergie A, et al. Association of CD34 cell dose with hematopoietic recovery, infections, and other outcomes after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood* 2002;99(8):2726-2733.

(41) Heimfeld S. Bone marrow transplantation: how important is CD34 cell dose in HLA-identical stem cell transplantation? *Leukemia* 2003;17(5):856-858.

- (42) Michallet M, Sobh M, Serrier C, Morisset S, Labussière H, Ducastelle S, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplant for hematological malignancies from mismatched 9/10 human leukocyte antigen unrelated donors: Comparison with transplants from 10/10 unrelated donors and human leukocyte antigen identical siblings. *Leuk Lymphoma* 2015;56(4):999-1003.
- (43) Saarinen-Pihkala UM, Heilmann C, Winiarski J, Glomstein A, Abrahamsson J, Arvidson J, et al. Pathways Through Relapses and Deaths of Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: Role of Allogeneic Stem-Cell Transplantation in Nordic Data. *American Society of Clinical Oncology* 2006 December 20;24(36):5750-5762.
- (44) Cornelissen JJ, Blaise D. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with AML in first complete remission. *Blood* 2016;127(1):62-70.
- (45) 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;104(7):1923-1930.
- (46) Kollman C, Spellman SR, Zhang M-, Hassebroek A, Anasetti C, Antin JH, et al. The effect of donor characteristics on survival after unrelated donor transplantation for hematologic malignancy. *Blood* 2016;127(2):260-267.
- (47) Kollman C, Howe CWS, 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;98(7):2043-2051.
- (48) Nakasone H, Remberger M, Tian L, Brodin P, Sahaf B, Wu F, et al. Risks and benefits of sex-mismatched hematopoietic cell transplantation differ according to conditioning strategy. *Haematologica* 2015;100(11):1477-1485.
- (49) Teira P, Battiwalla M, Ramanathan M, Barrett AJ, Ahn KW, Chen M, et al. Early cytomegalovirus reactivation remains associated with increased transplant-related mortality in the current era: a CIBMTR analysis. *Blood* 2016 May 19, 2016;127(20):2427-2438.
- (50) Konuma T, Kato S, Ooi J, Oiwa-Monna M, Ebihara Y, Mochizuki S, et al. Effect of ABO blood group incompatibility on the outcome of single-unit cord blood transplantation after myeloablative conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(4):577-581.
- (51) Mielcarek M, Leisenring W, Torok-Storb B, Storb R. Graft-versus-host disease and donor-directed hemagglutinin titers after ABO-mismatched related and unrelated, marrow allografts: Evidence for a graft-versus-plasma cell effect. *Blood* 2000;96(3):1150-1156.
- (52) Worel N, Böhm A, Rabitsch W, Leitner G, Mitterbauer M, Kalhs P, et al. Frequency and prognostic value of D alloantibodies after D-mismatched allogeneic hematopoietic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning. *Transfusion* 2012;52(6):1348-1353.