

Lapsuusiän leukemia

Noin kolmasosa lasten syöivistä on leukemioita. Niistä valtaosa on akuutteja lymfoblastisia leukemioita ja pieni osa akuutteja myelooisia leukemioita. Krooninen myeloinen leukemia on lapsilla harvinainen, ja kroonista lymfaattista leukemioita heillä ei tavata lainkaan. Lasten leukemian ennuste on kohentunut viime vuosikymmeninä huomattavasti, ja noin 80–90 % lymfaattista ja 60–70 % myelooista leukemioita sairastavista paranee pysyvästi. Samanaikaisesti tiettyjen erityisryhmien (mm. vauvaleukemioita sairastavat) ennusteet ovat säilyneet heikkoina. Tulevaisuuden haasteena on kehittää uusia hoitoja huonoennusteisiin tautimuotoihin ja toisaalta keventää hyväennusteisten leukemioiden hoitoja.

Leukemia on lasten yleisin syöpä. Suomessa sairastuu akuuttiin leukemiaan noin 50 lasta vuodessa; 85 %:lla heistä todetaan akuutti lymfoblastinen leukemia (ALL) ja noin 15 %:lla akuutti myeloinen leukemia (AML). Akuutti leukemia etenee useimmiten nopeasti, kun luuydin on leukemiasolukon valtaama ja verisolujen tuotantokyky heikentynyt. Tavallisia leukemian ensioireita ovatkin kalpeus (anemia), mustelmat ja petekiat (trombosytopenia) ja infektiot (neutropenia) (TAULUKKO 1). Pakkautunut luuydin, luuston verenkierto-ongelmat (infarktiti) ja tulehdus aiheuttavat luu- ja nivelkipuja sekä nivelturvotuksia. Myelooisessa leukemiaissa saatetaan todeta ihomuutoksia, ikenien turvotusta ja myelooisten leukemiasolujen muodostama ekstramedullaarinen myeloinen sarkooma eli klorooma. Diagnoosivaiheessa leukemiapotilas on usein väsynyt, kuumeinen, ontuva ja ki-

peä – siis selvästi ”sairas”. Oireikuvan perusteella ei voida erottaa, onko kyseessä lymfaattinen vai myeloinen tauti.

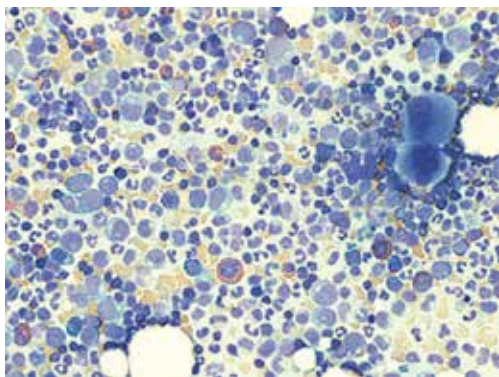
Leukemia diagnosoidaan luuydinnäytteestä (KUVA 1). Lapsilla se otetaan nukutuksessa useimmiten suoliluun takaharjasta. Leukemian diagnostiikka ja hoitovasteen arviointi perustetaan nykyisin morfologisen tutkimuksen lisäksi paljolti virtausytometriaan (immunofenotyyppi) ja geneettisiin tutkimusmenetelmiin (FISH ja PCR). Diagnostiikka on keskitetty yliopistosairaaloihin, jonne lapsi tulee lähettää päivystyspotilaana tautia epäiltäessä.

Leukemian genetiikka

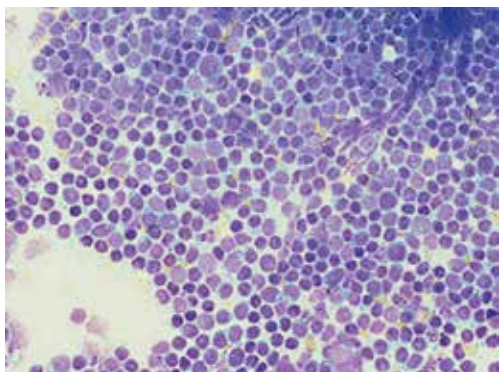
Leukemia johtuu perimäaineksen vaurioista, jotka aiheuttavat verisolujen muuttumisen pahanlaatuisiksi. Muutoksia on monenlaisia yksittäisistä emäsjärjestyksen vaihdoksista geenien ja kromosomien puutoksiin, kopioihin ja translokaatioihin (TAULUKKO 2). Leukemialle ovat tyypillisiä fuusiogeenit, joilla tarkoitetaan kahden eri valkuaista koodaavaan geenin poik-

TAULUKKO 1. ALL-lasten oireita ja löydöksiä diagnoosivaiheessa (Myllärinen 2009).

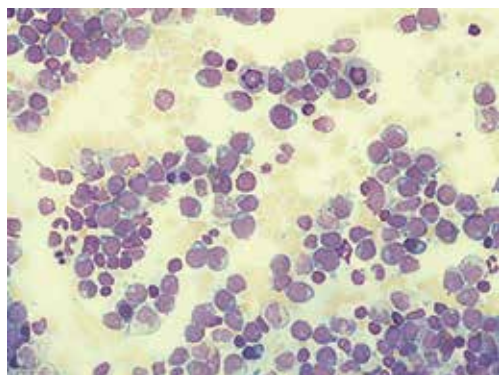
	%
Kalpeus	66
Kuume, lämpöily	61
Imusolmukesuurentumat	58
Väsymys, yleistilan heikentyminen	56
Mustelmat, petekiat, vuodot	48
Suurentunut maksa	41
Suurentunut perna	36
Infektiot	34
Tukirankaperäiset kivut	30



KUVA 1A. Terve luuydin (40 x suurennos).



KUVA 1B. ALL-potilaan luuydinnäyte diagnoosivaiheessa (40 x suurennos).



KUVA 1C. AML-potilaan luuydinnäyte diagnoosivaiheessa (40 x suurennos).

keavaa yhdistelmää. Ne altistavat kantajansa leukemialle mutta tarvitsevat yleensä rinnalleen muita perimäaineksen muutoksia (Mori ym. 2002, Szczepański ym. 2010). Näitä muutoksia tunnetaan yhä enemmän, ja sama tauti käsittää usein laajan kirjon leukemia-soluja, joissa on erilaisia mutaatioita. Vielä ei

TAULUKKO 2. Keskeiset geneettiset muutokset lapsuusiän leukemioissa (Szczepański ym. 2010).

pre-B-ALL	
Hyperdiploidia	20–30 %
TEL-AML1-fuusio	20–25 %
MLL-geenin uudelleenjärjestymät	5–8 %
E2A-PBX1-fuusio	5–6 %
BCR-ABL1-fuusio	2–3 %
T-ALL	
CDKN2A-geenin deleetiot	60–70 %
NOTCH1-mutaatiot	40–50 %
T-solureseptorin translokaatiot	40–50 %
AML	
MLL-geenin uudelleenjärjestymät	10–15 %
FLT3-geenin ITD	10–15 %
AML1-ETO-fuusio	10–12 %
CEBPA-geenin mutaatiot	8–10 %
NPM1-geenin mutaatiot	6–8 %
inv(16) tai t(16;16)	5–6 %
PML-RARA-fuusio	5–9 %

ole löydetty yksittäistä tekijää, joka aiheuttaisi leukemiassa esiintyvät geneettiset muutokset. Kyseessä voi olla esimerkiksi perimäaineksen virhekorjausprosessien pettäminen ja samanaikainen voimakas solujen stressitila (esim. virusinfektio). Vain harvoin taustalla on perinnöllinen alttius (esim. Downin oireyhtymä tai Fanconin anemia).

Akuutti lymfoblastileukemia

Farberin ym. julkaisemia vuonna 1948 foolihappoantagonisti aminopteriinilla saavutettuja ALL:n remissioita voidaan pitää ensimmäisinä syövän solunsalpaajahoitojen onnistumisina. Vasta 1960-luvulla käyttöön otetulla solunsalpaajien yhdistelmähoidolla pystyttiin osa (noin 35 %) potilaista parantamaan pysyvästi (Pinkel ym. 1972). Tämän jälkeen lasten ALL:n hoitotulokset ovat parantuneet, ja nykyisin käytössä olevalla hoidolla noin 85–90 % sairastuneista paranee (KUVA 2). Pohjoismaissa on käytetty yhteisiä lasten ALL:n hoito-ohjelmia vuodesta 1981 lähtien, ja ne

vastaavat intensiteetiltään ja tuloksiltaan muissa läntisen Euroopan maissa ja Yhdysvalloissa käytettyjä ohjelmia.

Suomessa käytössä oleva ALL-hoito-ohjelma (NOPHO ALL-2008) jakautuu tavanomaisen, lisääntyneen ja suuren riskin ohjelmiin. Riskiluokitukseen vaikuttavat taudin biologiset ominaisuudet ja levinneisyys. Lopullinen riskin määrittäminen tehdään alkuhoidon jälkeen hoitovasteen (ns. jäännöstaudin määrä luuytimessä) perusteella. Tavanomaisen riskin edellyttämää hoitoa saa noin 50–60 %, lisääntyneen riskin hoitoa arviolta 30 % ja suuren riskin hoitoa suunnilleen 10–15 % ALL-potilaista. Philadelphia-kromosomiposiitivinen ALL, harvinainen kypsien B-solujen leukemia (Burkittin leukemia) ja alle yksivuotiaiden vauvaleukemia hoidetaan erillisillä hoito-ohjelmillaan.

ALL-hoito jakautuu alkuhoito-, konsolidaatio-, tehostus- ja ylläpitovaiheisiin. Noin neljä viikkoa kestävä alkuhoidon tavoitteena on saavuttaa remissio eli riittävä leukemisten solujen määrän väheneminen ja normaalin verenmuodostuksen palautuminen. Remissio saavutetaan 98–99 %:lla potilaista (Schmiegelow ym. 2010). Alkuhoidon päättyessä elimistössä arvioidaan kuitenkin olevan vielä jopa 10^{10} leukemista solua, joiden määrää konsolidaatiovaiheessa pyritään edelleen vähentämään. Tiivis konsolidaatio aloitetaan välittömästi alkuhoidon jälkeen. Tehostusvaiheella tarkoitetaan alkuhoidon kaltaista jaksoa, joka sijoittuu konsolidaatiovaiheen perään tai ylläpito-ohjelmien edelle. ALL-hoidon viimeinen vaihe (ylläpitohoito) on hoidon onnistumisen kannalta tärkeä erityisesti tavanomaisen ja lisääntyneen riskin ryhmissä. Ylläpito-ohjelmien käytetään suun kautta annettavia solunsalpaajia. Suuren riskin taudin hoito poikkeaa merkittävästi tavanomaisen ja lisääntyneen riskin ohjelmista. Se perustuu alkuhoidon jälkeen noin kuukauden välein annettaviin vahvoihin solunsalpaajakuureihin. Keskushermostoleukemian hoito on oleellinen osa leukemian hoito-ohjelmaa. Aiemmin hoidossa käytettiin kehittyville aivoille haitallista keskushermoston sädehoitoa, joka on nykyisin korvattu lääkehoidolla, yleensä suuriannoksella suonensisäisellä ja intratekaalisella metotreksaatilla.

ALL:n hoidon kokonaiskesto on riskiryhmästä riippumatta kaksi ja puoli vuotta (Pui ym. 2011).

Hoidon aikana tapahtuvista haittavaikutuksista tärkeimpiä ovat infektiot, joita esiintyy erityisesti suuren riskin potilailla. Neutropeeninen sepsis ja sieni-infektiot voivat olla hengenvaarallisia. Muita merkittäviä haittoja ovat asparaginaasihoidon liittyvät allergiset reaktiot, haimatulehdus ja laskimotukokset sekä vinkristiinihoitoon liittyvä neuropatia.

ALL-hoito ei ole mahdollista ilman kattavia tukihoidoja. Alkuhoidossa leukemisen solunmassan hajotessa syntyy kuona-aineita, joiden poistumista elimistöstä tuetaan runsaalla suonensisäisellä nesteytyksellä. Ylimääräistä uraattia voidaan vähentää sitä pilkkovalla entsyymillä (rasburikaasi) tai uraatin tuotantoa ehkäisevällä allopurinolilla. Sulfatrimetopriimiä käytetään *Pneumocystis jiroveci* -infektion ehkäisyyn. Monet suuren riskin potilaat hyötyvät sieni-infektioita ehkäisevästä lääkityksestä. Potilaat tarvitsevat myös runsaasti verituotteita. Neutropeenian kesto voidaan lyhentää valkosolukasvutekijän käytöllä. Pohjoismaissa noin 75 % lasten ALL-kuolemista johtuu taudin uusiutumisesta ja vain 25 % hoidon haittavaikutuksista, joista infektioiden osuus on noin 75 % (Lund ym. 2011).

Vauvaleukemia

Noin 3–5 % ALL-tapauksista todetaan ennen vuoden ikää, ja tauti eroaa merkittävästi vanhempien lasten ALL:stä. Noin 80 %:lla todetaan MLL-geenin uudelleenjärjestymä (Greaves 1996). Leukemiaan johtavat MLL-geenin muutokset käynnistyvät jo ensimmäisten sikiökuukausien aikana ja johtavat varhaiseen lymfaattisten solujen kypsymisesteseen (Ross 2008). Vauvaleukemia on resistentimpi solunsalpaajille kuin vanhempien lasten ALL (Reiter ym. 1994), ja se myös uusiutuu helposti. Nykyisin alle 50 % sairastuneista paranee. Huonon ennusteen riskitekijöitä ovat alle kuuden kuukauden ikä sairastuessa, arvon $300 \times 10^9/l$ ylittävä leukosyyttimäärä diagnoosivaiheessa, MLL-geenin uudelleenjärjestymä sekä huono vaste alkuhoidon prednisoloniin.

Akuutti myeloinen leukemia

Vuosittain Suomessa noin 5–10 lasta tai nuorta sairastuu AML:ään. Oireet ja muutokset verenkuvassa ovat samantapaisia kuin ALL:ssä. Diagnoosikriteeristön mukaan luuytimen tumallisista soluista yli 30 %:n on oltava blasteja. Mikroskooppitutkimuksen perusteella AML:t jaetaan FAB-luokkiin M0–M7. Tätä täydentää luuytimen virtaussytometrinen tutkimus, jossa leukemisten blastien pintarakenteiden avulla voidaan tunnistaa myelooisen erilaistumisen suunta. Poikkeavia kromosomilöydöksiä todetaan noin 60–80 %:lla sairastuneista (Abrahamsson ym. 2011). Tavallisimmat näistä ovat t(8;21), inv(16), t(15;17) ja t(9;11), ja esimerkiksi FLT-ITD- mutaatiolla on ennusteellista merkitystä (Staffas ym. 2011).

AML-potilaat hoidetaan maassamme yhteispohjoismaisella hoito-ohjelmalla. Hoitotulokset ovat kansainvälisesti hyviä, ja yli puolet potilaista paranee (Abrahamsson ym. 2011). Edelleen noin 30–40 %:lla potilaista tauti kuitenkin uusiutuu. Lasten AML:n hoito muodostuu useista intensiivisistä solunsalpaajaksoista, joiden välillä potilas on pitkään neutropeeninen ja infektiovaarassa. Hoidon kokonaiskesto on noin yhdeksän kuukautta. Taudin vasteella ensimmäiseen solunsalpaajahoitajaksoon on tärkeä ennusteellinen merkitys (Abrahamsson ym. 2011). Huono vaste alkuhoitoon, FLT-ITD-mutaatio ilman NPM1-mutaatiota ja leukemian uusiutuminen ovat kantasolusiirron aiheita.

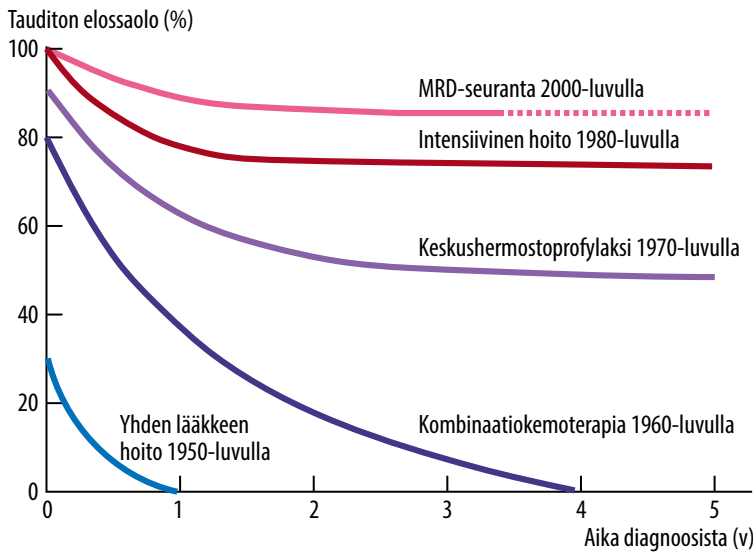
Myelodysplastiset ja myeloproliferatiiviset oireyhtymät

Lasten myelodysplastiset ja myeloproliferatiiviset oireyhtymät ovat harvinaisia. Näitä ovat juveniili myelomonosyyttinen leukemia (JMML), myelodysplastinen oireyhtymä (MDS) ja Downin oireyhtymään liittyvä AML (Hasle ym. 2003). Downin syndroomaa sairastavilla on muuhun väestöön nähden 150-kertainen riski sairastua myelooiseen leukemiaan ennen neljän vuoden ikää (Alford ym. 2011). Pienten Down-lasten megakaryoblastisessa leukemiassa todetaan usein GATA1-mutaatio.

Tauti on hyväennusteinen kevennetylläkin solunsalpaajahoidolla (Alford ym. 2011). JMML on pienten lasten harvinainen klonaalinen myeloproliferatiivinen tila, joka aiheuttaa maksan ja pernan suurentumista, leuko- ja monosytoosia, trombosytopeniaa ja anemiaa. Veren blastien määrä ei lisäännä yli 20 %:n, eikä blasteissa todeta Philadelphia-kromosomia (Lohi 2011). Lasten MDS on klonaalinen hematopoieettisten kantasolujen häiriö, joka ilmenee perifeerisen veren ja luuytimen solujen morfologisina poikkeavuuksina sekä trombosyto- ja neutropeniana. Taudilla on taipumus muuttua leukemiaksi (Hasle ym. 2003). Myelodysplastiset luuydinmuutokset voivat kuulua myös Fanconin ja Diamond–Blackfanin oireyhtymiin, synnynnäiseen dyskeratoosiin tai Shwachmanin ja Kostmannin oireyhtymiin (Hasle ym. 2003). Lasten, kuten aikuistenkin, MDS:t luokitellaan refraktaariisiin sytopenioihin ilman blastiylimäärää (< 5 %), refraktaariisiin sytopenioihin, joihin liittyy blastiylimäärää (5–19 %), ja pahanlaatuisiksi muuttumassa oleviin refraktaariisiin sytopenioihin (blastiosuus on 20–30 %) (Hasle ym. 2003). Allogeeninen kantasolusiirto on lapsilla ainoa parantava hoitomuoto JMML:ssä sekä akuutiksi leukemiaksi muuntuneessa ja geneettiseen oireyhtymään liittyvässä MDS:ssä.

Leukemian uusiutuminen

Noin joka viidennen ALL-potilaan tauti uusiutuu (Pui ja Evans 2006). Uusiutunut ALL on edelleen syöpää sairastavien lasten yleisin kuolinsyy. Suurin osa relapseista tapahtuu primaaritaudin hoidon sekä kahden hoitojen jälkeisen vuoden aikana, mutta uusiutumia todetaan satunnaisesti jopa kymmenen vuoden päästä diagnoosista (Gaynon ym. 2005). Uusiutumisen ajankohta (varhainen vs. myöhäinen), paikka (luuydin, luuytimen ulkopuolinen, näiden yhdistelmä) ja immunofenotyyppi (pre-B, T) ovat ennusteen kannalta tärkeitä (Von Stackelberg ym. 2002). Varhaiseen relapsiin johtava leukemisten solujen kloonin näyttää olevan olemassa jo primaaritaudin diagnoosivaiheessa (Bailey ym. 2008, Mullighan ym. 2008), ja ilmeisesti kloonin kehittyneet



KUVA 2. Lasten ALL:n hoidon kehitys. Hoito yhdellä solunsalpaajalla 1950-luvulla johti joissain tapauksissa remissioon mutta ei paranemiseen. Yhdistelmä lääkehoidoilla remissiot yleistyivät, mutta tästä huolimatta kaikki potilaat kuolivat lopulta. Keskushermostoprofylaksin kehittäminen yhdistelmä lääkehoidon ohheen 1970-luvulla johti vihdoin siihen, että noin puolet potilaista parani pysyvästi.

lääkeresistenssi tarjoaa sille myöhemmin kasvuedun. Myöhäisen relapsin taustalla voi olla alkuperäisessä kloonissa tapahtunut uusi mutaatio (Ford ym. 2001).

Pohjoismaisessa 500 leukemiarelapsipotilaan (ALL) aineistossa 63 % uusiutumista ilmeni pelkästään luuytimessä, 21 % vain luuytimen ulkopuolisissa elimissä ja 16 % luuytimessä ja sen ulkopuolella. Keskushermoston alueella tautia todettiin 26 %:lla (Oskarsson Trausti, henkilökohtainen tiedonanto). Lähes puolet relapseista (47 %) todettiin suuren riskin potilailla. Uusiutumien jälkeinen eloonjäämisosuus oli tässä aineistossa 48 %.

Tärkein ennusteeseen vaikuttava tekijä on relapsin ilmaantumisen ajankohta: huonoin ennuste (n. 25 %) on potilailla, joilla tauti uusiutuu alle 18 kuukauden kuluessa leukemia-diagnoosista, ja paras (n. 70 %) niillä, joilla relapsi ilmaantuu aikaisintaan kuuden kuukauden kuluttua hoitojen päättymisestä. Mikäli ALL uusiutuu toistamiseen, paranemisen mahdollisuus voi luuytimen ulkopuolisissa taudissa olla edelleen yli 30 % (Gaynon ym. 2005), mutta alle 10 %, jos uusiutuminen todetaan luuytimessä (Chessells ym. 2003).

Leukemiasolujen geneettisillä erityispiirteillä ei ole itsenäistä roolia relapsipotilaiden hoidon määrittelyssä. Jännöstaudin mittaaminen sen sijaan on olennainen osa uusiutumien hoitovastearviota (Coustan-Smith ym. 2004). Piakkoin onkin alkamassa yhteiseurooppalainen IntReALL-relapsihoito-ohjelma, jossa tutkitaan muun muassa uuden vasta-ainelääkkeen (epratutsumabi) käyttöä relapsihoitojen konsolidaatiovaiheessa.

Luuydinsiirrot

Kantasolusiirron vaikutus liitetään esihoidon (lääkehoito ja koko kehon sädetys) myeloablatiivisuuteen sekä siirrettyjen solujen alloimmuunivaikutukseen jäljellä olevia leukemiasoluja kohtaan. Allogeenisissa, terveeltä luovuttajalta saatujen verta muodostavien kantasolujen siirroissa luovuttajina toimivat HLA-identtiset sisarukset tai HLA-yhteensopivat vapaaehtoisluovuttajat (ns. rekisteriluovuttajat tai varastoitu istukkaveri). Kantasolujen lähteenä lapsuusiän siirroissa käytetään pääosin luuydintä. Veren kantasoluista ainoastaan istukka-veren solut ovat saaneet tukevan jalansijan.

YDINASIAIAT

- ▶▶ Leukemia on lasten yleisin syöpä.
- ▶▶ Lasten akuutti lymfoblastinen leukemia hoidetaan kahden ja puolen vuoden mittaisella solunsalpaajahoidolla, ja paranemisennuste on 80–90 %.
- ▶▶ Lasten akuutin myeloosien leukemian hoito perustuu noin yhdeksän kuukauden mittaiseen kuuriluonteiseen solunsalpaajahoitoon, ja paranemisennuste on 60–70 %.
- ▶▶ Krooniset leukemiat ovat lapsilla erittäin harvinaisia.
- ▶▶ Juveniili myelomonosyyttinen leukemia ja myelodysplastinen oireyhtymä ovat harvinaisia ja huonoennusteisia tautimuotoja.
- ▶▶ Leukemia voidaan parantaa myös taudin uusiutumisen jälkeen, ja tällöin on mahdollista käyttää uudelleen joko solunsalpaajahoitoa tai allogeenista luuytimensiirtoa.

Allogeenisen kantasolusiirron keskeisiä aiheita lapsuusiän ALL:ssä ovat epätydyttävä hoitovaste sekä taudin varhainen uusiutuminen luuytimessä. Siirtojen tulokset ovat parantuneet niin, että 60–70 % siirron saaneista jää pysyvään remissioon (Leung ym. 2011). Haasteellisia alaryhmiä ovat edelleen vauvaleukemiaa sairastavat sekä potilaat, joilla on leukemiasolukossaan huonoennusteinen poikkeavuus (mm. hypodiploidia, MLL-uudelleenjärjestymä). Näissä ryhmissä pitävä näyttö allogeenisen kantasolusiirron hyödyistä puuttuu vieläkin (Pui ym. 2011, Pulsipher ym. 2011). Lapsuusiän leukemian vuoksi suoritettujen allogeenisten kantasolusiirtojen tulokset ovat parantuneet tasaisesti muun muassa sen ansiosta, että siirrot on kohdennettu kaikkein suurimman uusiutumisen riskin potilaisiin (Shaw ym. 2010, Leung ym. 2011). Tavanomaisten hoitojen kehittyminen on johtanut erityisesti ALL:n osalta siirtojen vuosittaisen määrän vähentymiseen (Pui ym. 2011).

Myös AML:n tavanomaisen hoidon tulokset ovat parantuneet (Pui ym. 2011), ja kantasolusiirtojen asema taudin ensimmäisessä remissiossa on kyseenalaistettu (Niewerth 2010). Nykyisin siirron aiheena pidetään ensisijaisesti uusiutuneen taudin hoitoa (Pui ym. 2011).

Kantasolusiirtojen sekä tyrosiinikinaasin estäjien asemaa lapsuusiällä todetun KML:n hoidossa tutkitaan, ja näyttöön perustuva näkemys lienee muodostettavissa kuluvan vuosikymmenen aikana.

Menetelmät jäännöstaadin määrän sekä lymfohematopoeettisen kimerismin seuraamiseksi siirron jälkeen ovat parantuneet ja kokemukset adoptiivisen immunosaation käytöstä lisääntyneet. Näin allogeenista kantasolusiirtoa ei enää kaikissa tapauksissa tule pitää hoidon ”päätepisteenä”. Aktiivinen ote siirron jälkeen uhkaavan taudin uusiutumisen hoidossa on osoitettu tulokselliseksi (Rettinger ym. 2011).

Allogeenisten kantasolusiirtojen esi- ja tukihoidoissa tapahtunut kehitys on tuonut käyttöön mahdollisuuden toiseen kantasolusiirtoon ensimmäisen jälkeen uusiutuneen taudin hoidossa. Alan johtavat keskkukset ovat ottaneet allogeenisten siirteiden saajien joukkoon myös Downin oireyhtymää sairastavat leukemiapotilaat.

Tulevaisuuden hoidot

Niin sanotuilla täsmälääkkeillä pyritään muun muassa estämään leukemiaspesifisten geneettisten muutosten aikaansaama signaalinvälitysketjujen poikkeava aktivaatio. BCR-ABL1-fuusioproteiinin estäjät (imatinibi, dasatinibi) ovat jo vakiinnuttaneet asemansa Philadelphia-kromosomipositiivisen ALL:n ja KML:n hoidossa. Janus-kinaasien estäjiä tutkitaan lääkeresistentin ALL:n hoidossa.

Epigeneettisiin prosesseihin puuttuvista molekyyleistä muun muassa histonideaseetylaasin estäjät voivat muuttaa ALL-solujen geeniekspressiota (Masetti ym. 2011). Laajakirjoinen vorinostaatti on jo I–II vaiheen kliinisissä tutkimuksissa, mutta maksatoksisuus voi rajoittaa sen käyttöä (Masetti ym. 2011).

Puriininukleosidianalogi klofarabiinilla on saavutettu remissio yksinään käytettynä 20 %:lla ja yhdessä syklofosamidin ja etoposidin kanssa annettuna jopa kahdella kolmanneksella uusiutunutta tai hoitoresistenttiä ALL:ää sairastavista, mukaan lukien T-ALL-potilaat (Jeha ym. 2006, O'Connor ym. 2011). Nelarabiinilla on saatu rohkaisevia tuloksia hitaan hoitovasteen T-ALL:ssä (Dunsmore 2012).

Farmakogenomiikka pyrkii selvittämään potilaan oman geneettisen vaihtelun merkitystä lääkevaikutusten ennustamiseksi (Davidsen ym. 2008). Lääkkeiden imeytymiseen, aineenvaihduntaan ja eritykseen (farmakokinetiikka) sekä lääkevaikutukseen (farmakodynamiikka) liittyvien geenien polymorfismeja tutkitaan. Solunsalpaajien terapeutinen alue on kapea, jolloin vaihtelu yksilötasolla vaikuttaa lääkealtistukseen, haittavaikutuksiin sekä hoitovasteeseen. Tiopuriinien (6-merkaptopuriini, tioguaaniini, atsatiopriini) inaktivoitumiseen osallistuvan tiopuriinimetyylitransferaasin (TPMT) polymorfismit ovat toistaiseksi ainoina vaikuttamassa hoitoon. Glutathioni-S-transferraasiryhmän, sytokromi 450 -ryhmän ja monilääkeresistenssiä aiheuttavan kuljetusproteiiniryhmän entsyymien polymorfismit vaikuttavat solunsalpaajien aineenvaihduntaan ja jopa ALL:n ennusteeseen (Davidsen ym. 2008). Solunsalpaajien aineenvaihduntaan liittyviä polymorfismeja voidaan hyödyntää jo lähitulevaisuudessa lääkeaineiden haittavaikutusten hallinnassa lääkkeiden sopivan annostuksen kautta.

Lopuksi

Lasten ALL:n ennuste on parantunut niin, että hoidon pitkäaikaishaittojen välttäminen on tärkeää suunniteltaessa uusia hoito-ohjelmia. Pitkäaikaishaittoja tavanomaisen solunsalpaajien

jahoidon saaneilla ALL-potilailla on vähän, joskin ikääntymisen myötä mahdollisesti tulevista ongelmista ei juuri ole tietoa. Sekundäärisiä syöpiä esiintyi pohjoismaisessa aineistossa noin 2 %:lla viiden vuoden seurannassa. Sädehoidon välttäminen on tärkein pitkäaikaishaittoja vähentävä tekijä. Lapsuusiän leukemian hoito tulee kokonaisuutena lähivuosiin kehittymään niin potilaan kuin taudinkin yksilölliset ominaisuudet huomioivaan suuntaan. Erityisen hoidollisen haasteen aiheuttaa tautiryhmän sisäinen monimuotoisuus. ■

OLLI LOHI, dosentti, lasten hematologi ja onkologi
TAYS, lastenkliniikka

JUKKA KANERVA, LT, lasten hematologian ja onkologian erikoislääkäri

MERVI TASKINEN, dosentti, lasten hematologian ja onkologian erikoislääkäri

KIRSI JAHNUKAINEN, dosentti, lasten hematologi ja onkologi

KIM VETTENRANTA, dosentti, lasten hematologian ja onkologian erikoislääkäri

HUS, lasten ja nuorten sairaala

ARJA HARILA-SAARI, dosentti, lasten hematologian ja onkologian erikoislääkäri

OYS, lastenkliniikka

PÄIVI LÄHTEENMÄKI, dosentti, lasten hematologian ja onkologian erikoislääkäri

TYKS, lastenkliniikka

SAMULI ROUNIOJA, LT, erikoistuva lääkäri

Fimlab Laboratoriot Oy

SIDONNAISUUDET

Olli Lohi: Ei sidonnaisuuksia

Jukka Kanerva: Koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Genzyme, MSD)

Mervi Taskinen: Ei sidonnaisuuksia

Arja Harila-Saari: Ei sidonnaisuuksia

Samuli Rounioja: Ei sidonnaisuuksia

Kirsi Jahnukainen: Ei sidonnaisuuksia

Päivi Lähteenmäki: Apuraha (Lastentautien tutkimussäätiö, Lounais-Suomen syöpäyhdistys, Nona ja Kullervo Väreeseen säätiö, Syöpäjärjestöt, TYKS-säätiö, Turun yliopistosäätiö, VSSH EVO), asiantuntijapalkkio (Novartis), luentopalkkio (Lounais-Suomen syöpäyhdistys, Sobi), lisenssitulo tai tekijänpalkkio (Duodecim), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Bayer, Baxter, Genzyme, Gilead, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Pierre Fabre, Sobi)

Kim Vettenranta: Ei sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

- Abrahamsson J, Forestier E, Heldrup J, ym. Response-guided induction therapy in pediatric acute myeloid leukemia with excellent remission rate. *J Clin Oncol* 2011;29:310–5.
- Alford KA, Reinhardt K, Garnett C, ym. Analysis of GATA1 mutations in Down syndrome transient myeloproliferative disorder and myeloid leukemia. *Blood* 2011; 118:2222–38.
- Bailey LC, Lange BJ, Rheingold SR, ym. Bone-marrow relapse in paediatric acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol* 2008; 9:873–83.
- Chessells JM, Veys P, Kempinski H, ym. Long-term follow-up of relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2003; 123:396–405.
- Coustan-Smith E, Gajjar A, Hijjiya N, ym. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia after first relapse. *Leukemia* 2004; 18:499–504.
- Davidsen ML, Dalhoff K, Schmiegelow K. Pharmacogenetics influence treatment efficacy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008; 30:831–49.
- Dunsmore KP, Devidas M, Linda SB, ym. Pilot study of nelarabine in combination with intensive chemotherapy in high-risk T-cell acute lymphoblastic leukemia: A report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2012; 30:2753–9.
- Farber S, Diamond LK, Mercer RD, Sylvester RF, Wolff JA. Temporary remissions in acute leukemias of childhood produced by folic acid antagonist 4-aminopteroylglutamic acid (Aminopterin). *N Engl J Med* 1948;238:787–93.
- Ford AM, Fasching K, Panzer-Grumayer ER, ym. Origins of "late" relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia with TEL-AML1 fusion genes. *Blood* 2001;98:558–64.
- Gaynon PS. Childhood acute lymphoblastic leukaemia and relapse. *Br J Haematol* 2005;131:579–87.
- Greaves MF. Infant leukaemia biology, aetiology and treatment. *Leukemia* 1996; 10:372–7.
- Hasle H, Niemeyer CM, Chessells JM, ym. A pediatric approach to the WHO classification of myelodysplastic and myeloproliferative diseases. *Leukemia* 2003;17:277–82.
- Jeha S, Gaynon PS, Razzouk BI, ym. Phase II study of clofarabine in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2006;24:1917–23.
- Leung W, Campana D, Yang J, ym. High success rate of hematopoietic cell transplantation regardless of donor source in children with very high-risk leukemia. *Blood* 2011;118:223–30.
- Loh ML. Recent advances in the pathogenesis and treatment of juvenile myelomonocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2011; 152:677–87.
- Lund B, Åsberg A, Heyman M, ym. Risk factors for treatment related mortality in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56:551–9.
- Mann G, Attarbaschi A, Schrappe M, ym. Improved outcome with hematopoietic stem cell transplantation in a poor prognostic subgroup of infants with mixed-lineage-leukemia (MLL)-rearranged acute lymphoblastic leukemia: results from the Interfant-99 Study. *Blood* 2010;116:2644–50.
- Masetti R, Serravalle S, Biagi C, Pession A. The role of HDACs inhibitors in childhood and adolescence acute leukemias. *J Biomed Biotechnol* 2011;2011:148046.
- Mori H, Colman SM, Xiao Z, ym. Chromosome translocations and covert leukemic clones are generated during normal fetal development. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99: 8242–7.
- Mullighan CG, Phillips LA, Su X, ym. Genomic analysis of the clonal origins of relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Science* 2008;322:1377–80.
- Myllärinen L. Lasten akuutin lymfoblastileukemian ominaispiirteet Pirkanmaan sairaanhoitopiirin alueella. Syventävät opinnot. Tampereen yliopisto 2009.
- Niewerth D, Creutzig U, Bierings MB, Kaspers GJ. A review on allogeneic stem cell transplantation for newly diagnosed pediatric acute myeloid leukemia. *Blood* 2010;116:2205–14.
- O'Connor D, Sibson K, Caswell M, ym. Early UK experience in the use of clofarabine in the treatment of relapsed and refractory paediatric acute lymphoblastic leukemia. *Br J Haematol* 2011;154:482–5.
- Pinkel D, Simone J, Hustu HO, Aur RJ. Nine years' experience with "total therapy" of childhood acute lymphocytic leukemia. *Pediatrics* 1972;50:246–51.
- Pui CH, Carroll WL, Meshinchi S, Arceci RJ. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update. *J Clin Oncol* 2011;29:551–65.
- Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2006; 354:166–78.
- Pulsipher MA, Peters C, Pui CH. High-risk pediatric acute lymphoblastic leukemia: to transplant or not to transplant? *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17 Suppl 1:S137–48.
- Reiter A, Schrappe M, Ludwig W-D, ym. Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients. Results and conclusions of the multicenter trial ALL-BFM 86. *Blood* 1994;84:3122–33.
- Rettinger E, Willasch AM, Kreyenberg H, ym. Preemptive immunotherapy in childhood acute myeloid leukemia for patients showing evidence of mixed chimerism after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2011;118:5681–8.
- Ross JA. Environmental and genetic susceptibility to MLL-defined infant leukemia. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2008;39:83–6.
- Schmiegelow K, Forestier E, Hellebostad M, ym. Long-term results of NOPHO ALL-92 and ALL-2000 studies of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2010; 24:345–54.
- Shaw PJ, Kan F, Woo Ahn K, ym. Outcomes of pediatric bone marrow transplantation for leukemia and myelodysplasia using matched sibling, mismatched related, or matched unrelated donors. *Blood* 2010;116:4007–15.
- Staffas A, Kanduri M, Hovland R, ym. Presence of FLT3-ITD and high BAALC expression are independent prognostic markers in childhood acute myeloid leukemia. *Blood* 2011;118:5905–13.
- Szczepański T, Harrison CJ, van Dongen JJ. Genetic aberrations in paediatric acute leukaemias and implications for management of patients. *Lancet Oncol* 2010;11:880–9.
- von Stackelberg A, Harms D, Klingebiel T, ym. Improved outcome after relapse of childhood ALL - results of trial ALL-REZ BFM 95/96. *Med Pediatr Oncol* 2002;39:236.

Summary

Childhood leukemia

Most cases of childhood leukemia are acute lymphoblastic leukemia, a small proportion being myelogenous leukemia. Chronic myelogenous leukemia is rare in children, whereas chronic lymphocytic leukemia is not encountered. The prognosis of childhood leukemia has improved considerably so that approximately 80 to 90% of those having lymphocytic leukemia and 60 to 70% of those having myelogenous leukemia will recover fully. The challenge is to develop new treatments for disease groups having a poor prognosis and on the other hand to lighten the treatments for leukemias having a good prognosis.