

Aikuisten akuuttien leukemioiden nykyhoito

Akuutit leukemiat ovat nykYTEKNIKoin tutkituina patogeneesiltään, fenotyybiltään ja enusteeltaan monimuotoinen tautiryhmä. Totunnaisen mikroskooppisen morfologian lisäksi diagnostiikassa tärkeitä menetelmiä ovat immunofenotyyppitys virtausytometrialla sekä kromosomi- ja molekyylogeneettiset tutkimukset. Niiden avulla määritetään spesifinen diagnoosi, arvioidaan ennustetta ja etsitään minimaalisen jäännöstaudin tutkimiseen soveltuvat markerit. Riskiryhmien mukaisen, voimakkaan yhdistelmäsolunsalpaajahoidon ja osalle potilaista tehdyn allogeenisen kantasolujen siirron avulla yli 50 % alle 66-vuotiaista potilaista on elossa yli viisi vuotta. Hyvän alkuvasteen jälkeen ilmaantuva leukemian relapsi on tärkein hyvää pitkäaikaistulosta uhkaava tekijä. Herkentyneet menetelmät ovat mahdollistaneet aiempaa vähäisemmän jäännöstaudin toteamisen. Molekyylogeniikan uusien havaintojen perusteella käsitys leukemioiden patogeneesistä ja käyttäytymisestä on täsmentymässä ja uusia tutkimukseen tulevia lääkähoidon kohteita paljastuu.

Suomessa todetaan aikuisilla vuosittain noin 150 uutta akuuttia leukemiaa. Erilaistumissuunnan mukaan ne jaetaan akuutteihin myelooisiin leukemioihin (AML), joita on noin 80 % ja akuutteihin lymfaattisiin leukemioihin (ALL). Runsaan 40 vuoden ajan alle 65-vuotiaiden akuutit leukemiat on pyritty hoitamaan Suomen leukemiaryhmän hoito-ohjelmissa. Vuosien mittaan tulokset ovat parantuneet, mikä johtuu ainakin hoidon keskittämistä, tehokkaammista hoidoista, kantasolusiirtojen tulosta hoitovalikoimaan ja hyvin olennais-

ti parantuneista tukihoidomahdollisuuksista (TAULUKKO 1). Viime vuosina on pyritty tarkempaan riskiryhmän ja minimaalisen jäännöstaudin mukaiseen hoitoon (1, 2, 3, 4).

Akuuttien leukemioiden diagnoosi

Akuuttia leukemiaa on syytä epäillä, jos verenkuvassa on useamman solulinjan muutoksia ja varsinkin jos veressä havaitaan epäkypsiä blastisoluja. Jotkut potilaat ovat diagnoosivaiheessa oireettomia, mutta monilla esiintyy neutropeniaan liittyviä infektioita, trombosytopeniaan liittyvää vuototaipumusta ja anemiaan liittyvää väsymystä ja yleistä huonokuntoisuutta (TAULUKKO 2).

Diagnoosi perustuu solulaskentaan, morfologiaan (veren sivelyvalmiste, luuytimen as-

TAULUKKO 1. Elossa olevien akuuttia leukemiaa sairastavien osuus hoitoontulovuoden perusteella Suomen Leukemiaryhmän hoito-ohjelmissa.

Akuutti myeloinen leukemia, 5 vuotta elossa	
Vuosi	Osuus (%)
1978–1981	13
1982–1983	21
1984–1985	30
1986–1991	43
1992–2002	46
2003–2011	52
Akuutti lymfoblastileukemia, 7 vuotta elossa	
Vuosi	Osuus (%)
1978–1985	13
1986–1989	30
1990–1993	42
1994–1999	50
2000–2012	54

TAULUKKO 2. Akuuttien leukemioiden oireita ja löydöksiä

Vähäoireinen tai oireeton
 Yleistilan huononeminen
 Luukivut
 Anemia
 Neutropenia
 Infektioaltuus
 Trombosytopenia
 Verenvuotoaltuus
 DIC-oireyhtymä
 Leukostaasi
 Hengenahdistus, verenvuoto, keskushermosto-oireet
 Hyperurikemia
 Ekstramedullaarinen leukemia
 Splenomegalia
 Hepatomegalia
 Lymfadenopatia
 Ienhyperplasia
 Papulainen ihoinfektio
 Neuroleukemia
 Meningeaalinen
 Aivohermopareesi
 Aivoparenkymin kasvain
 Selkäytimen tai hermojuurien kompressio
 Myeloinen sarkooma

piraatio- ja biopsianäytteet), pahanlaatuisten solujen virtausytometriseen immunofenotyyppitykseen (solujen erilaistumista kuvaavien proteiinien CD-typitys) sekä kromosomi- ja molekyylogeneettisiin tutkimuksiin. Erotusdiagnostiikassa on otettava huomioon myelodysplastiset oireyhtymät, myelodysplastiset myeloproliferatiiviset taudit, leukemisoituneet lymfoomat, akuuteiksi muuntuneet krooniset leukemiat, luuytimeen levinnyt syöpä sekä mononukleoosi. Spesifinen diagnoosi ja hoidon aloitus tehdään yliopisto- ja joissakin keskussairaaloissa.

Normaalin hematopoiesin tapaan myös leukeeminen solukko polveutuu pienestä, kantasolujen kaltaisten leukemiasolujen populaatiosta. Pahanlaatuiseksi muuntuneissa soluissa on jakautumista edistäviä ja toisaalta erilaistumista estäviä geneettisiä muutoksia. Noin puolella potilaista leukemiasoluissa esiintyy kromosomimuutoksia, joita käytetään hoito-

TAULUKKO 3. Kromosomi- ja molekyylogeneettisiin muutoksiin perustuva AML:n riskiluokitus.**Pienen riskin ryhmä**

Kromosomitranslokaatiot

t(8;21) (q22;q22) (geenifusio *RUNX1-RUNX1T1*)inv16(p13.1q22)/t(16;16) (p13.1;q22) (geenifusio *CBFB-MYH11*)

Normaali karyotyyppi ja

NPM1-geenin mutaatio ilman *FLT3*-geenin pituusmutaatiotaKaksoismutatoitunut *CEBPA*-geeni ilman *FLT3*-geenin pituusmutaatiota**Keskisuuren riskin ryhmä**Normaali karyotyyppi ilman *FLT3*:n ja *NPM1*:n mutaatiotaNormaali karyotyyppi ja *FLT3*:n pituusmutaatio

Pienen tai suuren riskin ryhmään kuulumattomat kromosomimuutokset

Suuren riskin ryhmä

Kromosomitranslokaatiot:

inv(3) (q21q26.2) / t(3;3) (q21;q26.2) (*EVI1*-geeni)t(6;9) (p23;q34) (*DEK-NUP214*-fuusiogeneeni)t(v;11q23)' (uudelleenjärjestäytynyt *MLL*-geeni) lukuun ottamatta t(9;11) (p22;q23)

Kromosomipuutokset -5, 5q-, -7

Poikkeava kromosomi 17p

Kompleksinen karyotyyppi

kolme tai useampi kromosomipoikkeavuus

Monosomaalinen karyotyyppi

yksi autosomin monosomia + yksi tai useampi rakenteellinen kromosomipoikkeavuus

kaksi tai useampi autosomin monosomia

¹*MLL*-geeni kromosomin 11 raidassa q23 voi olla osallisena translokaatioissa yli 30 eri kohdassa kromosomistossa.

valinnoissa apuna (**TAULUKOT 3 ja 4**). Nykyisillä molekyylogeneettisillä menetelmillä mutatioita todetaan kutakuinkin kaikilla potilailla. Virheitä voi olla proteiineja koodaavissa geeneissä tai koodaamattomissa geenialueissa. Viime aikoina on erityisesti korostettu kromatiinirakennetta ja -toimintaa modifioivien, epigeneettisesti vaikuttavien molekyylien, signaaliteiden interaktioiden ja leukemiasolujen mikroympäristön merkitystä leukemian synnyssä, etenemisessä ja lääkeresistenssissä.

Jo totunnaisesti joitakin leukemioita on eriytetty omilla ohjelmilla hoidettaviksi tau-

TAULUKKO 4. ALL:n suuren riskin potilaat Saksan Leukemiaryhmän mukaan.

Diagnoosivaiheen löydökset

Philadelphia-kromosomipositiivinen ALL t(9;22) (q34;q11.2) (*BCR-ABL1*-geenifuusio)

Kromosomitranslokaatio (4;11) (q21;q23) (*MLL-AF4*-geenifuusio)

B-solulinjan ALL jos B-Leuk > 30 x 10⁹/l

Varhainen B-solulinjan ALL

Varhainen (CD1a-negatiivinen) T-solulinjan ALL

Kypsäsoluinen (CD1a-negatiivinen) T-solulinjan ALL

Alkuhoidon tulos

Ei morfologista remissiota ensimmäisen induktiohoidon jälkeen

Päivänä 71 tai 160 hoidon alusta leukemiasoluja luuytimessä yli 0,01 %.

Muut potilaat muodostavat standardiriskin ryhmän

deiksi. Tällaisia ovat akuutti promyelosyytti-leukemia (APL), Philadelphia-kromosomipositiivinen ALL (Ph-ALL) ja kypsäsoluinen B-solu-ALL (Burkittin soluleukemia). Tutkimustiedon lisääntyessä akuuttien leukemioiden molekyyliipatogeneesi on osoittautunut huomattavan monimuotoiseksi ja akuutit leukemiat voidaan jakaa yhä pienempiin ja pienempiin alaryhmiin. Yksittäisellä potilaallakin voi olla useita hoidon onnistumisen kannalta merkityksellisiä alaklooneja. Tämän tiedon hoidollinen soveltaminen on vasta alussa.

Hoidon pääpiirteet

Useimmilla potilailla tauti etenisi hoitamattomana nopeasti ja veisi kuolemaan muutamassa viikossa. Harvinaisissa tapauksista progressio on hidasta ja potilas voi selvitä tukihoidoin ilman solunsalpaajia jopa lähes vuoden. Hoidon päämääränä on pitkäaikainen remissio ja pysyvä paraneminen, mutta hyvin monisairaila ja huonokuntoisilla potilailla on tyydyttävä kevyeseen leukemian etenemistä jarruttavaan tai oireita lievittävään hoitoon. Aktiivisesti hoidettavilla potilailla panostetaan erityisesti ensilinjan hoitoon, koska sen avulla voidaan saavuttaa parhaat pitkäaikaistulokset. Taudin uusiuduttuakin saavutetaan remissiovaiheita,

TAULUKKO 5. Akuutin leukemian hoitoperiaatteet

Remission induktiohoito

Remission vakautushoito

Kemoterapia

Allogeeninen kantasolujen siirto

Ylläpitohoito ALL:ssä

Keskushermoston ennaltaehkäisevä hoito ALL:ssä

mutta ne ovat yleensä lyhyempiä kuin ensilinjan hoitojen jälkeen.

Valtaosa potilasta, myös iäkkäistä, hyötyy remissioon tähtäävästä hoidosta (5). Hoitojaksot jaetaan remission induktio- ja konsolidaatio- eli vakautushoitoihin. Lisäksi ALL:ssä annetaan kevyempää ylläpitohoitoa ja keskushermostoleukemian estämiseksi pieniä lääkeannoksia aivo-selkäydinnesteeseen (intra-tekaalinen hoito) (2, 6, 7, 8, 9) (TAULUKKO 5). Vakautushoidot ovat voimakkuudeltaan samaa luokkaa kuin induktiohoito. Osalle potilasta tehdään lisäksi allogeeninen kantasolujen siirto. Hyvän pitkäaikaistuloksen saavuttamiseksi kaikki hoitovaiheet ovat tärkeitä, viipeet ja tarpeeton annosten pienentäminen voivat huonontaa hoitotulosta. Huolimatta voimakkaan hoidon aikaisesta muutaman prosentin kuolleisuudesta potilaiden suurin vaara on refraktorinen tai remissioon pääsyn jälkeen uusiutuva leukemia (4, 9, 10, 11).

Konsolidaatiohoidosta käytössä uusi termi vakautushoito

Induktiohoidoksi annetaan voimakas yhdistelmäsolunsalpaajahoito 2–4 lääkkeellä (TAULUKKO 6). Induktiohoitoa seuraa lääkeannoksista ja taudista riippuen 2–5 viikon pituinen sytopeniavaihe, jonka aikana solukorvaushoito ja muut tukihoidot ovat välttämättömiä (12) (TAULUKKO 7). Sytopeniavaiheen jälkeen soluarterit suurenevät, jos remissio saavutetaan.

Remissioon päästyä luuytimessä ei mikroskooppisesti ole blastiylimäärää, veren soluarterit ovat normaalistuneet ja leukemian oireet ovat hävinneet. Suurelle osalle potilaista jää kuitenkin induktiohoidon jälkeen pieni määrä mikroskopiassakin esiin tulemattomia leukemiasoluja (minimaalinen jäännöstauti), joista tauti uusiutuu, jos enempää hoitoa ei anneta

TAULUKKO 6. Tärkeimmät akuutin leukemian lääkkeet.

Akuutti myelooinen leukemia

Induktiohoito

Antrasykliini idarubiisi tai daunorubiisi
Sytarabiini
Kolmannen lääkkeen kuten tioguaaniin tai etoposidin hyöty on epäselvä joissakin tutkimuksissa kladribiini, lomustiini tai gemtutumabiotsoigamiini on parantanut ennustetta.

Vakautushoidot 1–3 hoitajaksoa

Suuriannoksinen sytarabiini
Antrasykliini tai mitoksantroni
Etoposidi

Akuutti promyelosyyttileukemia

Tretinoiini
Antrasykliini
Arseenitrioksidi

Akuutti lymfoblastileukemia

Antrasykliini
Kortikosteroidi
Vinkristiini
Syklofosfamidi
Metotreksaatti
Asparaginaasi
Merkaptopuriini, tioguaaniini
Sytarabiini
Etoposidi

Intratekaalinen metotreksaatti ja sytarabiini

Philadelphia-kromosomipositiivinen ALL

Tyrosiinikinaasineestäjä imatinibi tai dasatinibi solunsalpaajien lisäksi

CD20-positiivinen ALL

Anti-CD20-vasta-aine rituksimabi

(**KUVA**) (4, 13). Jännöstauti vaikuttaa merkittävästi ennusteeseen. Onkin tullut tarpeelliseksi erottaa toisistaan morfologinen, mikroskopiassa todettavissa oleva tavanomainen remissio (herkkyys 1:20–1:100) ja tarkemmilla molekyylogeneettisillä tai virtaussytometri- sillä menetelmillä todettavissa oleva remissio (herkkyys 1:1000–1:100000) (**KUVA**).

AML:n hoito

Standardi-induktiohoitona on 1980-luvun alusta käytetty kolmena päivänä annettavaa

antrasykliiniä ja jatkuvana infusiona seitsemän päivänä annettavaa sytarabiinia. Oikeista annoksista käydään edelleen keskustelua. Monissa keskuksissa hoitopäiviä on lisätty tai annoksia suurennettu tai hoitoon on lisätty kolmas lääke (7, 8, 14, 15). Todennäköisesti olisi hyödyllistä osata potilas- ja tautikohtaisesti modifioida induktiohoitoa nykyistä paremmin.

Alle 65-vuotiaista AML-potilaista ensimmäisellä induktiohoidolla remission saavuttaa 70–75 % ja kahdella induktiohoidolla 75–90 %. Induktioidosta toivuttua annetaan remission vakautushoitoja (**TAULUKKO 6**), joilla pyritään saamaan aikaan pitkäaikainen remissio ja pysyvä paraneminen. Suuriannoksisella sytarabiinilla on keskeinen asema vakautushoitojen lääkevalikoimassa.

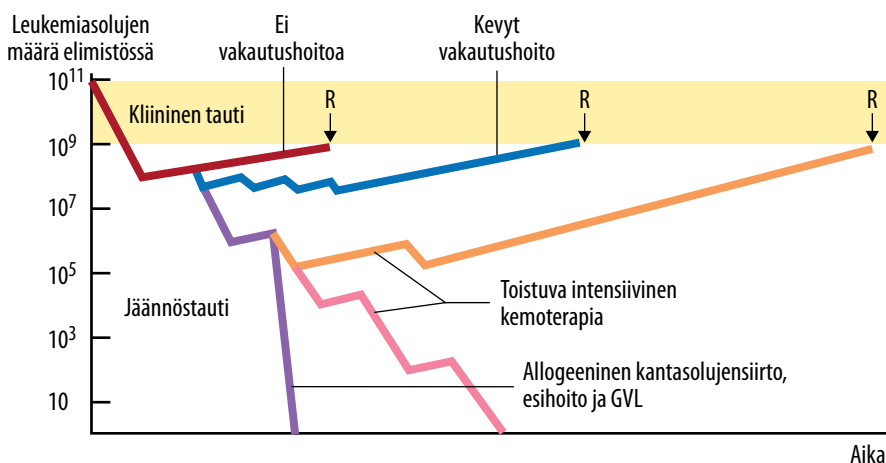
Iäkkäät potilaat. Suuri osa kohtuukuntoisista potilaista 75–80 ikävuoteen saakka sietää remissioon pyrkivää hoitoa ja hyötyy siitä (5, 10). Hoito on periaatteessa samanlaista kuin nuoremmilla mutta yksilöllisempää. Tukihoidojen riittävyys on kiinnitettävä huomiota. Granulosyyttikasvutekijät lyhentävät kriittistä neutropenia-aikaa ja saattavat parantaa ennustetta.

Iäkkäillä on usein voimakkaan hoidon antamista haittaavia sairauksia ja reftaktorisempi leukemiatyyppi. Remissioluvut vaihtelevat 30–70 %:iin. Vuosina 2002–2009 HYKS:ssä hoidettiin 63:a yli 65-vuotiasta AML-potilasta remissioon pyrkien. Heistä 65 % saavutti remission, ja neljän vuoden kuluttua 23 % oli elossa. OYS:ssä induktiohoitoa annettiin 48 potilaalle, remissio saavutettiin 69 %:lla ja heidän elinajan mediaaninsa oli 38 kuukautta (Koistinen, henkilökohtainen tiedonanto).

Myelodysplasian kautta kehittyneessä AML:ssa, jossa proliferaationopeus ei ole kovin suuri, voidaan antaa myös demetyloivaa hoitoa atsasytidiinillä tai desitabiinilla. Hoito on melko hyvin siedettyä. Remissioiden osuus näissä hoidoissa on pieni, mutta osalla potilaista sytopeeniset arvot voivat korjaantua ja tauti voi stabilisoitua muutaman kuukauden tai jonkin vuoden ajaksi. Leukemiasolujen epigeneettisten virheiden vuoksi, näihin mekanismeihin suunnatut hoidot ovat suuren mielenkiinnon kohteena.

TAULUKKO 7. Ongelmatilanteita akuutin leukemian hoidon aikana.

Neutropeeninen kuume ja sepsis	Laajakirjoinen beetalaktaami tai karbapeneemi ja usein aminoglykosidi. Usein systeeminen sienilääke Nestetasapainon hoito
Neutropeeninen enterokoliitti	Nestetasapainon hoito Pseudomonakset kattava laajakirjoinen beetalaktaami tai karbapeneemi ja aminoglykosidi, sienilääke, granulosityttikasvutekijä Kirurginen hoito, jos hallitsematon verenvuoto tai suoli-perforaatio
Trombosytopeeninen verenvuoto	Ehkäisy: trombosyyttisiirron (4–8 yks) pidetään B-Trom yli $10 \times 10^9/l$, vaikeissa infektioissa ja limakalvovaurioissa yli $15\text{--}30 \times 10^9/l$ Vuodoissa 8–16 trombosyyttiyksikköä, aivo- tai silmävuodossa pidetään B-Trom yli $50\text{--}100 \times 10^9/l$
Tuumorilyysioireyhtymä: hyperurikemia, hyperkalemia, hyperfosfatemia, hypokalsemia, munuaisten vajaatoiminta, asidoosi, kouristukset, sydämen rytmihäiriöt	Ehkäisy: Nesteytys 3–5 l/vrk Hyperurikemian hoito: allopurinoli, rasburikaasi, jos munuaisten vajaatoiminta tai huono vaste allopurinolille Elektrolyyttitasapaino. Hyperkalemian välttäminen ja hoito. Virtsan alkalisointia ei suositella ksantiinin ja kalsiumfosfaatin saostumisvaaran takia. Kalsiumin anto vain oireiseen hypokalsemiaan
Hyperleukosytoosi: hengenahdistus, sekavuus, papilliedeema, muiden elinten verenkiertohäiriöt. Riski on suurempi monosyyttisissä taudeissa.	Leukafereesia $\times 1 - 2$ suositellaan oireiselle, jos AML:ssa B-Leuk yli $50 \times 10^9/l$ ALL:ssa B-Leuk yli $150 \times 10^9/l$ oireettomalle, jos AML:ssa B-Leuk yli $100 \times 10^9/l$ ALL:ssa B-Leuk yli $300 \times 10^9/l$. Verisolusiirtoja annetaan pidättyvästi viskositeetin pahenemisvaaran takia Jos leukafereesiä ei voida tehdä, annetaan hydroksikarbamidia 3–4 g/vrk. Leukafereesiä ei suositella akuutissa promyelosyytti-leukemiassa.
Tromboosi, syvän katettrin, asparaginaasin tai suuriannoksisen kortikosteroidin indusoima	Pienimolekyylinen hepariini hoitoannoksin. B-Trom pidetään yli $30 \times 10^9/l$ trombosyyttisiirron. Jos plasman antitrombiini-3:n pitoisuus on alle 60 %, harkitaan AT3-tiivisteiden antoa
Suuriannoksiseen sytarabiinihoitoon liittyvä pikkuvaivotoksisuus	Otettava huomioon yli 55-vuotiailla, maksasairailta ja munuaisten vajaatoiminnassa Nystagmus herkkä mittari Sytarabiini tautetaan tai lopetetaan.
Erilaistumisoireyhtymä tretinoiini- ja arseenitrioksidihoidossa: kuume, hengenahdistus, nesteiden kertyminen, joskus verenpaineen lasku ja munuaisten vajaatoimintaa.	Deksametasoni aloitetaan oireyhtymää epäiltäessä.
Intrakraniaalinen tai keuhkoverenvuoto akuutissa promyelosyytti-leukemiassa	Nopea tretinoiinin aloitus. B-Trom yli $50 \times 10^9/l$ trombosyyttisiirron. Plasman fibrinogeenipitoisuuden substituutio tasolle 1500 mg/l



KUVA. Erilaisten hoitojen vaikutus elimistön leukemiseen solukkoon kaavamaisesti esitettynä. Diagnoosivaiheessa leukemiasoluja on noin 10^9 – 10^{11} . Jos induktiohoidolla saavutetaan morfologinen remissio, leukemiasolujen määrä vähenee alle 10^9 . Voimakkaan lääkehoidon ja kantasolujen siirron graft vs leukemia -vaikutuksen avulla (GVL) jäännöstaudin leukemiasolut voidaan saada kokonaan häviämään. R = leukemian relapsi

Riskiluokituksen merkitys. Ennuste riippuu potilaan hoidettavuudesta ja iästä, tautitaakasta, tautityypistä, leukemiasolujen kromosomi- ja geenimuutoksista, solunsalpaajaherkkydestä sekä annetusta hoidosta. Leukemioissa, joilla on paras ennuste, potilaista 60–80 % paranee lääkehoidolla, ennusteissaan huonommissa tautityypeissä aniharva.

AML:n ennusteluokittelu (1) perustuu leukemiasolujen kromosomi- ja molekyyli-geneettisiin muutoksiin (TAULUKKO 3), mutta tavanomaiset riskitekijät kuten leukosytoosi, de novo -leukemia vs sekundaarinen leukemia (11) ja vaste induktiohoitoon vaikuttavat myös ennusteeseen (6). Pienimmän riskin ryhmässä ei pyritä allogeeniseen kantasolujen siirtoon, jos vaste lääkehoidolle on hyvä.

Kunkin riskiryhmän sisällä AML:t ovat heterogeenisiä molekyyli-geneettisten muutosten ja ennusteen puolesta. Luokitteluun onkin jo ehdotettu useita muutoksia, ja todennäköisesti niitä tulee lisää, kun uuden polven sekvensointituloksia valmistuu enemmän ja niiden merkitystä erilaisissa hoidoissa voidaan arvioida (9, 16, 17). Esimerkiksi pienen riskin t(8;21) ja inv(16) -potilailla voi olla huonompi ennuste, jos diagnoosivaiheessa todetaan huomattava leukosytoosi, *c-kit*-geenin mutaatio tai CD56-

positiivisuus. Normaalin karyotyypin potilailla (keskiriski) voi esiintyä huonon ennusteen merkkejä, muun muassa mutaatioita geeneissä *TET2*, *DNMT3A*, *MLL*, *ASXL1* ja *PHF6* sekä immunofenotyyppi CD25 (18). Nämä huonontavat ennusteen keskiriskistä suuren riskin tasolle ja, keskiriskin potilaiden osuus pienenee 63 %:sta 35 %:iin (16). Paitsi siirtoindikaatioiden arvioinnissa löydöksillä on merkitystä myös tavanomaisen lääkehoidon kannalta. Esimerkiksi potilaat, joilla on DNMT3A-MLL- tai NPM1-mutaatio hyötyvät suuremman riskin daunorubiinihoidosta.

Akuutin promyelosyyttileukemian (APL) ennuste parani huomattavasti, kun antrasykliinipohjaiseen hoitoon liitettiin leukemiasolun erilaistumista edistävä ja koagulopatian paranemista nopeuttava A-vitamiinijohdos tretinoiini. Lääkeresistenssi ja relapsi ovat harvinaisia. Yhtä hyvä hoitotulos voidaan saavuttaa kokonaan ilman tavanomaisia solunsalpaajia yhdistämällä tretinoiinihoitoon suoneen annettava arseenitrioksidi. Näillä hoidoilla potilaista 80–90 % paranee pysyvästi; 75 vuotta täyttäneistäkin yli puolet (19). Kantasolujen siirto tulee kyseeseen vain relapsoituneen APL:n hoidossa.

ALL:n hoito

Totunnaiseen induktiohoitoon kuuluvat antrasykliini, syklofosfamidi, viikoittainen vinkristiini, päivittäinen kortikosteroidi neljän viikon ajan sekä asparaginaasi. Tällä tavoin hoidettuina remissioon pääsee 70–80 % potilaista. Suuria remissiolukuja, jopa yli 90 %, saadaan myös lyhyillä AML:n hoidon kaltaisilla induktiohoidoilla. Vakautushoidoksi annetaan 4–6 lääkkeen (TAULUKKO 6) yhdistelmiä 5–9 hoitopaksoa ohjelmasta riippuen. Antrasykliineillä, vinkristiinillä, suuriannoksilla metotreksaattilla ja sytarabiinilla, kortikosteroideilla, syklofosamidilla ja asparaginaasilla on keskeinen merkitys ALL:n hoidossa (2, 20). Granulosyyttikasvutekijä lyhentää neutropenia-aikaa ja lisää remissioiden osuutta. Allogeenisen siirron aiheet perustuvat riskiluokitteluun ja jäännöstautitutkimuksen tuloksiin.

Ylläpitohoitoa annetaan 2–3 vuotta diagnoosista. Tavallisimmin annetaan päivittäin merkaptopuriinia ja kerran viikossa metotreksaattia. Moniin hoito-ohjelmiin on liitetty vinka-alkaloidi ja kortikosteroidi. Infektioiden viipeettömään ja tehokkaaseen hoitoon on ylläpitoehdoin aikana kiinnitettävä erityistä huomiota.

Ph-ALL on tavanomaisesti ollut kaikkein vaikeimmin hoidettavia leukemioita. Valtaosa potilaista saatiin solunsalpaajahoidolla remissioon, mutta relapsi ilmaantui vääjäämättä kuukausien tai muutaman vuoden kuluessa. Tyrosiinikinaasin estäjät imatinibi ja dasatinibi ovat osoittautuneet tehokkaaksi totunnaiseen solunsalpaajahoidon ja kantasolujen siirtoon liitettynä, eikä Ph-ALL:n ennuste enää poikkea olennaisesti muiden ALL:ien ennusteesta (2, 21).

Potilaiden valinta allogeeniseen kantasolujen siirtoon

Allogeeninen kantasolujen siirto on erityistapauksia lukuun ottamatta tehokkain leukemian hoito. Sen vaikutus perustuu voimakkaaseen esihoitoon ja erityisesti siirteestä polveutuvien uusien verisolujen immunologisiin ominaisuuksiin (graft vs leukemia -vaikutus)

YDINASIA

- ▶ Aikuisten akuutit leukemiat ovat patogeneesiltään ja ennusteeltaan hyvin monimuotoinen tautiryhmä.
- ▶ Suurin osa potilaista, myös iäkkäistä, hyötyy remissioon pyrkivästä hoidosta, ja pysyvä paraneminen on mahdollista merkittäväle osalle potilaista.
- ▶ Riskiryhmäluokittelun ja jäännöstautiselvitysten avulla jokaiselle potilaalle pyritään antamaan tilanteeseen sopiva hoito.
- ▶ Tehokkaaseen lääkehoitoon ja tarvittaessa tehtyyn allogeeniseen kantasolujensiirtoon soveltuvista alle 65-vuotiaista potilaista noin puolet on elossa viiden vuoden kuluttua diagnoosista.
- ▶ Nopeasti etenevän leukemiasolujen biologian tutkimusten avulla toivotaan päästävän entistä parempiin tuloksiin sekä tavanomaisilla että uusilla hoitomuodoilla.

Toimenpiteeseen liittyvät immunologiset (käänteishyljintä, graft vs host disease) ja infektio-ongelmat ovat joillakin potilailla kuitenkin sangen vaikeita, ja niihin liittyvä kuolleisuus huonontaa pitkäaikaistulosta. Tämän takia lääkehoidon ja siirtojen hyötyä ja haittoja on punnittava tarkoin.

Siirron mahdollisuuksiin vaikuttavat leukemian tyyppin lisäksi potilaan terveydentila sekä sopivan sisarus- tai rekisteriluovuttajan löytyminen. Siirtoja tehdään pääsääntöisesti alle 65-vuotiaille ja yksilöllisesti harkiten 70 ikävuoteen saakka. Parhaat siirtotulokset saadaan, kun siirto tehdään varhain ensimmäisessä remissiossa, kun kemoterapian toksisuus ei vielä ole kumuloitunut eikä potilaalla ole samanaikaisia infektioita.

AML:ssä siirto tehdään keskisuuren ja suuren riskin potilaille ensimmäisessä remissiossa (1, 22, 23). Pienen relapsiriskin potilailla ennuste lääkehoidolla on pääsääntöisesti hyvä ja siirto tehdään vain niille, joille jää jäännöstauti ja niille, joiden leukemia uusiutuu. Jäännöstaudin seuranta ensimmäisessä remissiossa on

TAULUKKO 8. Tutkimuksissa olevia lääkkeitä.

Lääke	Tutkimusaihe akuuteissa leukemioissa
Pitkävaikutteinen pegyloitu asparaginaasi	ALL
Pitkävaikutteinen liposomaalinen vinkristiini	ALL
Klofarabiini, puriinianalogi, antimetaboliitti	ALL, AML
Nelarabiini, puriinianalogi, antimetaboliitti	T-ALL
Sapasitabiini, oraalinen pyrimidiinianalogi	AML
Bortetsomibi, proteasomin estäjä	ALL, AML
Blinatumumabi, kaksikohteinen anti-CD19-vasta-aine,	B-ALL
Anti-CD19- ja anti-CD22-vasta-aineet	B-ALL
Temsirolimuusi, mTOR:n estäjä	ALL
Atsasytidiini, pyrimidiinianalogi, hypometyloiva aine	AML
Desitabiini, pyrimidiinianalogi, hypometyloiva aine	AML
Lenalidomidi, immunomoduloiva aine	AML
Gemtutumabiotsogamisiini, anti-CD33-vasta-aine ja solunsalpaaja	AML
Arsenitrioksidi	APL
Kvitsartiniibi, FLT3-kinaasin estäjä	AML
Volasertibi, polon kaltainen kinaasin estäjä	AML

pienen riskin potilailla erityisen tärkeää, jotta mahdollisen molekylaarisen relapsin ilmaantuessa siirtoon päästäisiin hyvässä, pienen tautitaakan tilanteessa.

Myöhemmässäkin remissiossa siirto tarjoaa pysyvän paranemisen mahdollisuuden, mutta relapsin riski on suuri ja tulokset ovat selvästi huonompia kuin ensimmäisessä remissiossa tehdyissä siirroissa (24). Lisäksi on huomattava, että merkittävää osaa potilaista ei relapsin jälkeen saada hyväkuntoisina uuteen remission, niin että siirto voitaisiin tehdä.

Induktioidolle refraktoristen potilaiden pitkäaikaisennuste on lääkeshoidolla useimmiten huono. Jotkut näistä potilaista kuitenkin hyötyvät varhain tehdystä kantasolujen siirrosta ja saavuttavat pitkäaikaisenkin remission. Kokemukset tästä hoitomuodosta ovat vielä vähäiset.

Lääkehoitojen ja tarvittaessa tehdyn kantasolujen siirron avulla hoidetuista alle 60-vuotiaista potilaista 45–50 % on elossa viiden vuoden kuluttua (6).

ALL. Lasten ALL:sta poiketen allogeenisia siirtoja on pyritty tekemään kaikille aikuispotilaille ensimmäisessä remissiossa nuorimpia ja hyväennusteisimpiä potilaita lukuun ottamatta (25, 26, 27). Tarkentuva riskiluokittelu ja jäännöstaudin seuranta mahdollistavat siirtoaiheiden uuden arvioinnin.

Saksalaisen ALL-ryhmän tutkimuksessa standardiriskin potilaista, jotka olivat jäännöstautinegatiivisia neljän kuukauden kuluessa, remissiossa viisi vuotta pysyi 74 %, mutta jäännöstautipositivisista vain 13 %, jos heille ei tehty kantasolujen siirtoa (4). Jäännöstautipositivisessa tilanteessa siirto olisi kuitenkin saatava tehdyksi pikaisesti, koska suuri osa potilasta relapsoituu muutaman kuukauden kuluessa. Tämän aineiston ja monien muiden keskustusten käytännön perusteella allogeenisen siirron piiriin kuuluisivat suuren riskin potilaat (**TAULUKKO 4**) (2, 21). Epäselvää on toistaiseksi, voidaanko myös suuren riskin potilaat, jotka ovat jäännöstautinegatiivisia, hoitaa turvallisesti lääkkein ilman kantasolujen siirtoa.

Lääkehoitojen ja tarvittaessa tehdyn kantasolujen siirron avulla alle 65-vuotiaista potilaista 50–60 % on elossa viiden vuoden kuluessa, alle 25-vuotiaista yli 70 %.

Seuranta

Relapsin riski on suurin kolmen ensimmäisen vuoden kuluessa, mutta joissakin tapauksissa leukemia uusiutuu myöhemmin. Taudin uusiutumisen varalta potilasta seurataan täydellisen veren kuvan ja ensimmäisinä vuosina luuytimen aspiraationäytteiden morfologian sekä herkkien jäännöstautimarkkereiden avulla.

Remissiossa olevien potilaiden jatkoseuranta oman avohoidon lääkärin toimesta on paikallaan kymmenen vuoden ajan leukemian uusiutumisen ja mahdollisten hoidon myöhäskomplikaatioiden varalta. Tärkeää on, että potilas voi epäselvien oireiden vuoksi helposti ottaa yhteyttä omaan seurantapaikkaansa. Erittäin erityisesti infektioitaipumus, verenvuototaipumus ja voinnin huononeminen sekä anemia, neutropenia, trombosytopenia tai blastisolujen ilmaantuminen verenkuvaa edellyttävät lisätutkimuksia.

Osalle relapsipotilaista saadaan uudella induktioidolla uusi remissio. Relapsin hoidon ennuste riippuu taudin tyypistä, ja se on parempi niillä potilailla, joilla relapsia edeltänyt remissio on kestänyt yli vuoden sekä niillä, joille voidaan tehdä allogeeninen kantasolujen siirto. Relapsitilanteessa luuydinäytteiden avulla on tärkeää selvittää, onko uusiutunut tauti samanlainen kuin aiempi, onko se muuntunut tai onko kyseessä kokonaan uusi ja erilainen leukemia.

Akuuttia leukemiaa sairastavan potilaan palliatiivisen hoidon voi toteuttaa yleislääkäri hematologin antamien suuntaviivojen mukai-

sesti. Hyvä palliatiivinenkin hoito edellyttää usein verisolusiirtoja ja laajakirjoista mikrobiolääkehoitoa.

Lopuksi

Molekyyliogeneettiset tutkimukset paljastavat runsaasti uusia, leukemian patogeneesin ja lääkeresistenssin kannalta tärkeitä geenivirheitä, epigeneettisiä muutoksia ja moninaisia signaaliteiden interaktioita. Löydökset tarjoavat entistä paremmat mahdollisuudet jäännöstaadin seurantaan sekä vaikutuskohtia uudella tavalla vaikuttaville lääkkeille (TAULUKKO 8). Tulosten perusteella myös tavanomaista hoitoa voidaan soveltaa aiempaa täsmällisemmin kuhunkin leukemian alatyyppiin sopivasti. Kliinisellä tutkimuksella on edessään suuri työmaa nykyisten ja erityisesti tulevien mahdollisuuksien arvioimisessa ja hyödyntämisessä. ■

ERKKI ELONEN, dosentti, hematologian erikoislääkäri
HUS:n hematologian klinikka

SIDONNAISUDET

Ei sidonnaisuuksia

Summary

Current treatment of acute leukemias in adults

In addition to conventional microscopic morphology, immunophenotyping by flow cytometry as well as chromosome and molecular genetic studies are important methods in the diagnosis of acute leukemias. They are utilized for reaching a specific diagnosis, estimating the prognosis and looking for markers applicable to the examination of minimal residual disease. By means of combination chemotherapy and allogeneic stem cell transplantation more than 50% of patients under the age of 66 survive five years or more. The picture of the pathogenesis and behavior of leukemias is becoming clearer and new targets for drug therapy are being revealed.

KIRJALLISUUTTA

1. Döhner H, Estey EH, Amadori S, ym. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European Leukemia Net. *Blood* 2010;115:453–75.
2. Bassan R, Hoelzer D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2011;29:532–43.
3. Hokland P, Ommen H. Towards individualized follow-up in acute myeloid leukemia in remission. *Blood* 2011;117:2011.
4. Gökbuget N, Kneba M, Raff T, ym. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood* 2012;120:1868–76.
5. Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, ym. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood* 2009;113:4179–87.
6. Burnett AK. Treatment of acute myeloid leukaemia: are we making progress? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012;2012:1–6.
7. Roboz GJ. Current treatment of acute myeloid leukemia. *Curr Opin Oncol* 2012;24:711–9.
8. Tefferi A, Letendre L. Going beyond 7 + 3 regimens in the treatment of adult myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2012;30:2425–8.
9. Estey EH. Acute myeloid leukemia: 2013 update on risk-stratification and management. *Am J Hematol* 2013;88:318–27.
10. Estey E. What is the optimal induction strategy for older patients? *Best Pract Res Clin Haematol* 2011; 24:515–22.
11. Kayser S, Döhner K, Krauter J, ym. The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML. *Blood* 2011;117:2137–45.
12. Zuckerman T, Ganzel C, Tallman MS, Rowe JM. How I treat hematologic emergencies in adults with acute leukemia. *Blood* 2012;120:1993–2002.
13. Brüggemann M, Raff T, Kneba M. Has MRD monitoring superseded other prognostic factors in adult ALL? *Blood* 2012;120:4470–81.
14. Kern W, Estey E. High-dose cytosine arabinoside in the treatment of acute myeloid leukemia. *Cancer* 2006;107:116–24.
15. Holowiecki J, Grosicki S, Giebel S, ym. Cladribine, but not fludarabine, added to daunorubicin and cytarabine during induction prolongs survival of patients with acute myeloid leukemia: a multicentric, randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2012;30:2441–8.
16. Patel JP, Gönen M, Figueroa MF, ym., Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute leukemia. *N Engl J Med* 2012;366:1079–89.
17. Patel JP, Levine RL. How do novel molecular genetic markers influence treatment decisions in acute myeloid leukemia. *Hematology* 2012;2012:28–34.
18. Cerny J, Yu H, Ramanathan M, ym. Expression of CD25 independently predicts early treatment failure of acute myeloid leukemia. *Brit J Haematol* 2013;160:262–5.
19. Sanz MA, Lo-Coco F. Modern approaches to treating acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2011;29:495–503.
20. Usvasalo A, Rätty R, Knuutila S, ym. Acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults in Finland. *Hematologica* 2008;93:1161–8.
21. Liu-Dumlao T, Kantarjian H, Thomas D A, O'Brien S, Ravandi F: Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia: Current treatment options. *Curr Oncol Rep* 2012;14:387–94.
22. Koreth J, Schlenk R, Kopecky KJ, ym. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: systematic review and metaanalysis of prospective clinical trials. *JAMA* 2009;301:2349–61.
23. Hamilton BK, Copelan EA. Concise review: the role of hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of acute myeloid leukemia. *Stem Cells* 2012;30:1581–6.
24. Ringden O, Labopin M, Beelen DW, ym. Bone marrow or peripheral blood stem cell transplantation from unrelated donors in adult patients with acute myeloid leukemia, an Acute Leukemia Working Party analysis in 2262 patients. *J Internal Med* 2012;272:472–82.
25. Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, ym. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukaemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the international ALL trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). *Blood* 2008;111:1827–33.
26. Cornelissen JJ, van der Holt B, Verhoef GEG, ym. Myeloablative allogeneic versus autologous stem cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first remission. Prospective sibling donor versus no-donor comparison. *Blood* 2009;113:1375–82.
27. Lazarus HM, Advani AS: When, how, and what cell source for hematopoietic cell transplantation in first complete remission adult acute lymphoblastic leukemia? *Hematology* 2012;2012:382–8. doi: 10.1182/asheducation-2012.1.382.