

Allogeeninen kantasolusiirto myelofibroosin hoidossa

Myelofibroosi on pahanlaatuinen myeloproliferatiivinen sairaus, jonka ainoa potentiaalisesti parantava hoitomuoto on allogeeninen kantasolusiirto. Hoitojen kehittymisestä huolimatta myelofibroosipotilaiden kantasolusiirtoon liittyä edelleen huomattava kuolleisuus. Esihoidosta riippuen kuolleisuus vaihtelee 10–48 %:iin. Kevytesihoidon kehittäminen on mahdollistanut siirtohoidon antamisen myös aiempaa vanhemmille potilaille; siirto voi tulla kyseen 65–70 ikävuoteen asti. Hyvän hoitovasteen saa vähintään kolmasosa potilaista, noin joka kolmannella tauti etenee siirrosta huolimatta, ja lähes joka kolmas menehtyy annettuun hoitoon. Oma aineistomme käsittää kaikki TYKS:ssä syyskuuhun 2009 mennessä tehdyt allogeeniset kantasolusiirrot 13 potilaalla. Mikäli huomioidaan vain kahdeksan kevytesihoidon saanutta potilasta, tulokset vastaavat hyvin kirjallisuudessa esitettyjä. Tulosten perusteella kantasolusiirtoon ryhtymistä on tulevaisuudessa syytä harkita entistäkin tarkemmin.

Myelofibroosi voi olla idiopaattinen tai kehittyä esimerkiksi essentiaalisen trombosytoosin tai polycythaemia veran kautta. Myelofibroosille on ominaista luuytimen fibrotisoituminen. Lisääntynyt sidekudos ja endoteelikudos vaikeuttavat normaalia verisolujen tuotantoa, mikä johtaa veren sytopenioihin, erityisesti anemiaan. Hematopoeesi siirtyy vähitellen luuytimestä pernaan ja maksaan. Erityisesti pernan suureneminen voi olla huomattavaa. Yleisöireisiin kuuluvat yöhikoilu, laihtuminen, väsymys ja lämpöily.

Myelofibroosin vuotuinen ilmaantuvuus on noin yksi uusi tapaus 100 000:ta henkilöä kohden. Mediaani-ikä diagnoosin aikaan on 67 vuotta (Kröger ja Mesa 2008). Keskimää-

räinen elinaika diagnoosin jälkeen vaihtelee kahden ja 15 vuoden välillä (Patriarca ym. 2008). Espanjalaisessa yli tuhannen potilaan aineistossa se oli 69 kuukautta (Cervantes ym. 2009). Myelofibroosi muuntuu vaikeahoitaiseksi akuutiksi myelooiseksi leukemiaksi 20–25 %:lla potilaista.

Myelofibroosi on kuulunut niin sanottujen myeloproliferatiivisten tautien perheeseen yhdessä kroonisen myelooisen leukemian (KML), polycythaemia veran (PV) ja essentiaalisen trombosytoosin (ET) kanssa. Kun näiden tautien patogeneesin molekyylogeneettinen tausta on viime vuosina selkiintynyt, usin WHO:n tautiluokittelu perustuukin molekulaarisiin eroihin. Koska taudit kehittyvät hematopoeettisen kantasolun mutaatioista klooneista, uusimmassa WHO:n tautiluokituksessa ne ovat nyt kroonisia myeloproliferatiivisia kasvaimia (neoplasioita). Nämä puolestaan jakautuvat Philadelphia (Ph) -kromosomin suhteen positiivisiin (KML) ja negatiivisiin tauteihin, joiden joukossa ovat klassiset PV, ET ja myelofibroosi. Ph-negatiivisten tautien patogeneesin ymmärtäminen on edennyt merkittävästi vuodesta 2005, jolloin löydettiin JAK2-tyrosiinikinaasin pysyvään aktivaatioon johtava mutaatio (JAK2-V617F). Se löytyy lähes kaikilta PV-potilailta ja 50–60 %:lta ET:tä ja myelofibroosia sairastavista (Tefferi ym. 2005). Potilailla, joilla ei ole JAK2-geenin mutaatiota, on muita mutaatioita (mm. trombopoietiinireseptorin aktivoiva mutaatio). Mutaatiot johtavat solunsisäisten signaalireittien aktivoitumisen kautta myeloproliferatiivisille kasvaimille tyypillisiin ilmentymiin (Constantinescu 2011).

Diagnostiikka

Myelofibroosin diagnostisiin kriteereihin kuuluvat anemia, leukoerytoblastinen veren-

2375

kuva, suurentunut perna sekä luuytimen tälle taudille tyypillinen histologia. Fibroosin takia luuytimen aspirointi ei onnistu, vaan tarvitaan luuydinbiopsia. Veren sivelyvalmistees- sa havaitaan myelofibroosille tunnusomaisia piasarasoluja. Alkuvaiheessa voi esiintyä sekä leukosytoosia että trombosytoosia, mutta edenneessä vaiheessa tyypillisiä ovat kaikkien kolmen solulinjan sytopeniat. Erotusdiag- nostiikassa on suljettava pois erityisesti muut myeloproliferatiiviset kasvaimet (PV, ET, KML). Edellä kuvattu *JAK2*-geenin mutaation löytyminen vahvistaa myelofibroosin diagnoosia. Erotusdiagnostiikka Ph-negatiivisten mye- loproliiferatiivisten kasvainten välillä on esitet- ty **TAULUKOSSA 1** (Tefferi ja Vardiman 2008).

Hoito

Osa potilaista on pitkään oireettomia ja hoi- doksi riittää seuranta. Kaikki nykyiset lääke-

hoidot ovat luonteeltaan palliatiivisia eli oireita helpottavia. Anemiaa voidaan hoitaa punasolu- siirroilla, erytropoietiinilla, androgeeneilla, kortikosteroideilla tai talidomidilla. Standardi- hoito yleisoireisiin ja splenomegaliaan on pit- kään ollut solunsalpaajiin lukeutuva hydroksiu- rea yksin tai yhdistettynä kortikosteroidiin.

Mikäli lääkehoidot eivät tehoa oireiseen splenomegaliaan, harkitaan pernan poistoa. Splenektomia korjaa usein anemian ja trom- bosytopenian, poistaa suuresta pernasta ai- heutuneet paikallisoireet sekä helpottaa yleis- oireita. Hematopoiesi siirtyy kuitenkin vähi- tellen maksaan ja aiheuttaa hepatomegaliaa ja maksan toiminnan häiriöitä. Pernan poistoon liittyvän merkittävän postoperatiivisen sai- rastavuuden (yli 30 %) ja kuolleisuuden (yli 10 %) takia toimenpide tehdään yleensä vain silloin, jos jättikokoinen perna ei vastaa mui- hin hoitoihin (Rambaldi 2010). Vaihtoehto- sesti pernan sädehoidolla voidaan tilapäisesti

TAULUKKO 1. Polycythaemia veran, essentiaalisen trombosytoosin ja primaarisen myelofibroosin erotusdiag- nostiikka (mukailleen WHO:n diagnostisia kriteerejä, Tefferi ja Vardiman 2008).

Polycythaemia vera	Essentiaalinen trombosytoosi	Primaarinen myelofibroosi
Pääkriteerit		
1. Hb > 185 g/l (miehet) > 165 g/l (naiset) tai Hb > 170 g/l (miehet) > 150 g/l (naiset) jos tason nousu \geq 20 g/l tai punasolumassan kasvu > 25 % 2. <i>JAK2V617F</i> -mutaatio tai muu mutaatio	1. Trombosyttimäärä \geq 450 x 10 ⁹ /l 2. Megakaryosyyttiproliferaatio 3. Muiden myeloproliferatiivisten kasvainten tai myelodysplastisen syndrooman (MDS) kriteerit eivät täyty 4. <i>JAK2V617F</i> tai muu klonaalinen löydös tai ei näyttöä reaktiivisesta trombosytoosista	1. Megakaryosyyttien proliferaatio ja atypia + retikuliini- ja/tai kollageeni- fibroosi luuydinbiopsiassa tai em. megakaryosyyttilöydökset ja muutoinkin proliferaatiivinen luuy- din ilman fibroosia (prefibrootti- nen primaarinen myelofibroosi) 2. Muiden myeloproliferatiivisten kasvainten tai MDS:n kriteerit eivät täyty 3. <i>JAK2V617F</i> tai muu klonaalinen löydös tai ei näyttöä reaktiivisesta luuytimen fibroosista
Sivukriteerit		
1. Luuytimen kolmen pää- solulinjan proliferaatio 2. Pienentynyt seerumin EPO- pitoisuus 3. Erytrooisten pesäkkeiden spontaani kasvu soluviljel- mässä		1. Leukoerytoblastinen verenkua 2. Suurentunut seerumin LDH-pitoi- suus 3. Anemia 4. Palpoitava splenomegalia

Polycythaemia veran diagnoosi: molemmat pääkriteerit + yksi sivukriteeri tai ensimmäinen pääkriteeri + 2 sivukriteeriä. Essentiaalinen trombosytoosi: kaikki 4 pääkriteeriä. Primaarinen myelofibroosi: kaikki 3 pääkri- teeriä + 2 sivukriteeriä.

pienentää pernan kokoa ja lievittää oireita ja sytopenioita.

JAK2-mutaation löytymisen jälkeen on yritetty kehittää myelofibroosin patogeneesiin vaikuttavia lääkkeitä. Pisimmällä kehittämissä olevalla JAK2:n estäjällä on saatu merkittävä ja pitkäkestoinen apu splenomegaliaan ja yleisoireisiin. Millään JAK2:n estäjällä ei ole kuitenkaan vielä todettu olevan vaikutusta sytopenioihin tai luuytimen fibroosiin, eikä taudin eliminaatioon ole toiveista huolimatta päästy (Jabbour ja Verstovsek 2009, Mesa 2010).

Allogeeninen kantasolusiirto

Allogeeninen kantasolusiirto on tällä hetkellä ainoa myelofibroosin potentiaalisesti parantava hoitomuoto. Kantasolusiirtoon liittyy kuitenkin huomattavia riskejä, joten sitä ei voida pitää ensilinjan hoitona. Siirtoon liittyvä kuolleisuus on huomattava erityisesti käytettäessä tavanomaista myeloablatiivista esihoidtoa. Kevytesihoidto (reduced-intensity conditioning, RIC) on merkittävästi vähemmän toksinen ja mahdollistaa kantasolusiirron myös iäkkäille potilaille; toimenpide voi tulla kysymykseen 65–70 ikävuoteen asti.

Riskipisteytykset ja potilasvalinta. On tärkeää valita potilaat allogeeniseen kantasolusiirtoon huolellisesti. Myelofibroosin ennusteen arvioimiseksi on kehitetty piste-luokitusta, joissa odotettavissa olevaa elin-aikaa arvioidaan verenkuvan ja oireiden perusteella. Käytetyimpiä ovat Lillen (Dupriez ym. 1996) ja Cervantesin (Cervantes ym. 1998) luokitukset sekä uusi International Prognostic Scoring System (IPSS) (Cervantes ym. 2009) ja dynaaminen IPSS-MF (Passamonti ym. 2010, Gangat ym. 2011). Riskiluokitusten avulla voidaan antaa keskimääräinen elinajan ennuste niin diagnoosihetkellä kuin taudin kulun aikanakin (TAULUKKO 2).

Itse kantasolusiirtoon liittyvää kuolleisuus-riskiä voidaan arvioida Gratwohl'n riskipisteytyksellä, jonka avulla ennustetaan toimenpidekuolleisuus välillä 15–50 % (Gratwohl ym. 2009). Oheissairaudet on myös otettava huomioon potilaan siirtokelpoisuutta arvioitaessa (Sorrer ym. 2007).

TAULUKKO 2. Myelofibroosin IPSS- eli International Prognostic Scoring System -riskiluokitus (Cervantes ym. 2009, Passamonti ym. 2010). Dynaamisessa IPSS:ssä riskiluokitus tehdään milloin tahansa taudin kulussa (Gangat ym. 2011).

IPSS	Piste-summa	Elin-aika (kk)
1 piste kustakin diagnoosin aikaan	0	135
Ikä > 65 v	1	95
Hb < 100 g/l	2	48
Leuk > 25 x 10 ⁹ /l	> 3	27
Yleisoireet		
Blasteja verenkierrossa		
Dynaaminen IPSS		
Lisäpisteitä yllä oleviin riskisummiin aiheuttavat tekijät (lyhentävät yllä annettua elinajan odotetta)		
Epäsuotuisa karyotyyppi		
Trombosyyttimäärä < 100 x 10 ⁹ /l		
Riippuvaisuus punasolusiirroista		

Esihoito. Tavallisesti ennen siirtoa on käytetty luuytimen tuhoavaa (myeloablatiivista) esihoidtoa, tyypillisesti kokokehon sädetyksen ja suuriannoksisen syklofosfamidin yhdistelmää. Toksisuuden vuoksi hoidon yläikärajana on pidetty 55–60:tä vuotta; toimenpidekuolleisuus on 20–48 % (Rambaldi 2010). Nykyään suositulla RIC-hoidolla pyritään pääasiallisesti vain vaimentamaan potilaan immunologista puolustuskykyä siirteen hyljinnän estämiseksi, ja hoidon teho perustuu siirteen immunologisiin vaikutuksiin (graft-versus-tuumori- eli GvT-vaikutus). Hoitoon liittyvä pienempi toksisuus sallii sen antamisen 65–70 ikävuoteen asti; toimenpidekuolleisuus on vaihdellut 10:n ja 35 %:n välillä (Zang ja Deeg 2009, Rambaldi 2010). Myelofibroosin RIC-ohjelmat sisältävät useimmiten fludarabiinin ja alkyloivan solunsalpaajan yhdistelmän. Antilymfosyyttiglobuliinin lisääminen esihoidoihin on vähentänyt merkittävästi käänteishyljintää ja mahdollistanut rekisteriluovuttajien käytön siirteen luovuttajina (Alchalby ja Kröger 2010).

Kuolleisuus. Yleisimmät kuolinsyyt ovat infektiot (erityisesti aspergilloosi ja muut keuhkoinfektiot), akuutti käänteishyljintä ja vuodot (Kerbaui ym. 2007, Patriarca ym. 2008). Tutkimuksissa on saatu ristiriitaisia tuloksia eri

tekijöiden vaikutuksesta kuolleisuuteen. Iällä ei aina ole ollut merkitystä (Bacigalupo ym. 2010, Stewart ym. 2010), mutta useimmiten nuori ikä (alle 45 vuotta) näyttää parantavan ennustetta (Kröger ja Mesa 2008). Takautuvissa tutkimuksissa ei esihoidon intensiteetillä ole ollut merkitystä elossa olon kannalta (Patriarca ym. 2008, Robin ym. 2010, Stewart ym. 2010), mutta etenevä toisen vaiheen tutkimus viittaa kevennetyn hoidon suotuisaan vaikutukseen (Kröger ym. 2009).

Hoitotulokset. Italialaisessa RIC-siirtoaineistossa 38 % potilaista saavutti täydellisen luovuttajan kimerismin (Bacigalupo ym. 2010). Brittiläisessä aineistossa remissioon pääsi 33 % myeloablatiivisen esihoidon saaneista ja 21 % RIC-potilaista (Stewart ym. 2010). Eurooppalaisen monikeskustutkimuksen 103:sta RIC-hoidon saaneesta potilaasta 43 % pääsi remissioon (Kröger ym. 2009). Uusiutumisriski on vaihdellut tutkimuksissa välillä 9–41 %. On pelätty, että RIC-siirtoihin liittyisi suurentunut relapsiriski, mutta tutkimukset eivät ole tukeneet tätä olettamusta (Gupta ym. 2009).

Kantasolusiirto vaikuttaa suotuisasti splenomegaliaan. Italialaisessa 100 potilaan aineistossa 39 potilasta oli keskimäärin 13 kuukauden seurannan jälkeen elossa ja taudittomia, ja kaikkien perna oli normaalikokoinen (Patriarca ym. 2008). Ciurean ym. (2008) kymmenen potilaan aineistossa havaittiin kaikilla merkittävä pernan koon pieneneminen 12 kuukauden kuluessa siirrosta eikä massiivinenkaan perna estänyt siirteiden tarttumista. Luuytimen liiallinen sidekudos voi vähentyä nopeasti siirron jälkeen (Kröger ym. 2007).

Komplikaatiot. Siirteestä aiheutuva tyyppinen komplikaatio on käänteishyljintä (graft-versus-host disease, GvHD). Käänteishyljintä on immunologinen reaktio, jonka aiheuttaa kantasolusiirteiden mukana siirrettyjen lymfaattisten solujen, pääasiassa T-solujen, aktivoituminen. GvHD on usein hoidettavissa lääkkeitä, mutta se voi johtaa myös kuolemaan. Akuuttia merkittävää (vaikeusaste 2–4) GvHD:tä esiintyy eri lähteiden mukaan 20–45 %:ssa myelofibroosisiirroista (Patriarca ym. 2008, Kröger ym. 2009, Rambaldi 2010,

Stewart ym. 2010). Hyljintä ilmenee tyyppillisesti sadan vuorokauden kuluessa siirrosta. Kohde-elimä ovat yleensä iho, maksa ja ruoansulatuskanava. Krooninen käänteishyljintä ilmaantuu myöhemmin ja voi kohdistua moneen elimiin ja kudoksiin.

Akuutin GvHD:n ohella merkittävimpänä kuolinsyynä ovat vaikeat bakteeri-, virus- ja sieni-infektiot. Infektioille altistavat neutropenia sekä soluvälitteisen ja humoraalisen immuniiteetin vaimeneminen. Keuhkokomplikaatioihin lukeutuvat infektioiden lisäksi idiopaattinen keuhkokuume-oireyhtymä, diffuusi alveolaarinen verenvuoto ja obliteroiva bronkioliitti. Muita allogeenisen siirron jälkeisiä tyyppisiä komplikaatioita ovat maksan sinusoidaalinen obstruktiivinen tauti (SOS, aikaisemmin veno-okklusiivinen tauti) ja trombosytopeenisen purppuran (TTP) tai hemolyyttis-ureemisen syndrooman (HUS) kaltainen oireyhtymä.

Myelofibroosipotilaiden allogeeniset kantasolusiirrot TYKS:ssä

TYKS:n kantasolusiirtoyksikössä tehtiin aikavälillä tammikuusta 1999 syyskuuhun 2009 yhteensä 14 allogeenista kantasolusiirtoa 13 myelofibroosipotilaalle (TAULUKOT 3 ja 4). Potilaat olivat keskimäärin 58-vuotiaita (mediaani). Aika diagnoosista siirtoon vaihteli. Nopeimmillaan siirtoon ryhdyttiin alle puolessa vuodessa ja pisimmillään vasta lähes 14 vuoden jälkeen. Riskiluokituksen (IPSS) mukaan valtaosa potilaista (10 potilasta) oli suuren riskin potilaita: odotettavissa oleva elinikä oli korkeintaan neljä vuotta.

Komplikaatiot. Vakavia komplikaatioita esiintyi seitsemällä potilaalla. Näitä olivat sepsis (3 potilasta), vaikea-asteinen (aste 3–4) akuutti GvHD (2 potilasta), PTLD (post-transplantation lymphoproliferative disease, 1 potilas), laaja-alainen krooninen GvHD (1 potilas), SOS (1 potilas) ja TTP tai HUS (1 potilas). Muita komplikaatioita olivat sytomegalovirus- eli CMV-viremia, lievät infektiot ja lievämpi GvHD. Tutkimme iän, sukupuolen, seerumin ferritiinipitoisuuden, riskiluokitusasteiden, veriryhmäeron, CMV-serologian ja luovuttajan (rekisteriluovuttaja vs sisarus)

TAULUKKO 3. Myelofibroosipotilaiden ja tautien erityispiirteet. Arvot ovat potilasmääriä tai keskiarvoja (vaihteluvälejä).

Potilaita	13
Naisia/miehiä	8/5
Ikä siirtohetkellä, v	58 (22–64)
Primaarinen/sekundaarinen tauti	6/7
Edeltävä tauti, PV/ET	3/4
IPSS-pisteet ennen siirtoa, 0/1/2/≥3	0/3/5/5
Oheissairausindeksi (Sorrow), 0/1/2/3	10/1/0/2
Plasman ferritiinipitoisuus, µg/l	299 (116–4069)

PV = polycythaemia vera

ET = essentiaalinen trombosytoosi

IPSS = riskiluokitus (International Prognostic Scoring System)

vaikutusta komplikaatioiden esiintymiseen. Luovuttajan ja potilaan erilainen serologinen CMV-status lisäsi odotetusti CMV-viremian riskiä ($p = 0,03$). Muilla tekijöillä ei ollut vaikutusta komplikaatioiden kehittymiseen.

Kuolleisuus. Kaikki viisi myeloablatiivisen esihoidon saanutta potilasta menehtyivät komplikaatioihin 13 kuukauden kuluessa. Kuolinsyyt olivat siirron jälkeinen PTLD, Epstein–Barrin (EBV) virusinfektio, akuutti GvHD ja aivoinfarkti. RIC-ryhmästä vain kaksi potilasta (25 %) menehtyi seuranta-aikana. Toiselle tehtiin kaksi kantasolusiirtoa, mutta molempien jälkeen tauti uusiutui.

Elossa olevien potilaiden keskimääräinen seuranta-aika vuoden 2011 helmikuun loppuun mennessä oli 26 kuukautta (18–40 kk). Kaikkien seitsemän menehtyneen potilaan (54 %) kuolinsyyt liittyivät suoraan tai epäsuorasti kantasolusiirtoon. Siirtokuolleisuus oli vuoden päästä siirrosta 38 % – myeloablatiivisen esihoidon saaneilla 80 % ja RIC-hoidon saaneilla 13 % (TAULUKKO 5). Esihoidon intensiteetti oli ainoa tilastollisesti merkitsevä kuolleisuuden riskitekijä ($p = 0,004$). Vuoden kuluttua siirrosta elossa oli 62 % potilaista ja kolmen vuoden jälkeen laskennallisesti 49 % (KUVA 1). RIC-siirroissa kolmen vuoden eloonjäämisosuus oli 88 % ja myeloablatiivisen esihoidon saaneilla 0 %.

TAULUKKO 4. Myelofibroosipotilaille annetut hoidot ja allogeenisen siirron erityispiirteet. Arvot ovat potilasmääriä tai keskiarvoja (vaihteluvälejä).

Aiempi hoito	
hydroksiurea + kortikosteroidi	7
pelkkä kortikosteroidi	3
talidomidi	5
interferoni	4
androgeeni	2
erytropoietiini	3
pernan sädehoito	6
pernan poisto ennen siirtoa	3
Aika diagnoosista siirtoon, kk	24 (5–165)
Aika hoidon aloituksesta siirtoon, kk	18 (5–163)
Siirtotyyppi, luuydin/veri	2/12 ¹
Luovuttaja, sisarus/MUD	3/10
Esihoito, myeloablatiivinen/RIC	5/8
Veriryhmäero, major / minor / ei eroa	2/1/10
CMV-status, mol. neg. / mol. pos. / eri	5/2/6
Infusoidut CD34+-solut, $\times 10^6$ solua/kg	5,6 (2,1–16,7)

¹ Yksi potilas sai sekä luuytimeä että perifeerisestä verestä kerättyjä kantasoluja
MUD = rekisteriluovuttaja, RIC = kevytesihoito

Siirtovaste. Kröger ym. (2009) määrittelevät siirteen tarttumisen tapahtuneeksi, kun neutrofiilimäärä saavuttaa arvon $1,0 \times 10^9/l$. Ellei tämä tapahdu 50. päivään mennessä, siirre katsotaan menetetyksi. Tätä määritelmää käyttäen siirre tarttui kaikilla potilaillamme. Siirtovasteen arvioimisessa täydellinen remisio määritellään saavutetuksi, kun sekä myelofibroosin kliiniset ilmentymät (yleisoireet, sytopeniat, luuytimen fibroosi) että sytogeneettiset poikkeamat ovat korjaantuneet (Kröger ym. 2009). Omassa aineistossamme kahdeksalla potilaalla (62 %) oli vähintään osittainen siirtovaste ja näistä neljällä täydellinen hoitovaste. Yhdellä vastetta ei voitu arvioida ja neljällä (31 %) oma hematopoeesi syrjäytti siirteen. Vuoden kuluttua RIC-siirrosta 75 %:lla potilaista ei voitu todeta tautia ja kolmen vuoden kuluttua vastaava osuus oli 38 % (TAULUKKO 5). Vaste splenomegaliaan voitiin arvioida

2379

TAULUKKO 5. Myelofibroosipotilaiden allogeenisen kantasolusiirron tulokset yhden ja kolmen vuoden kuluttua.

	1 v (%)	3 v (%)
Siirtoon liittyvä kuolleisuus	38	54
myeloablatiivinen esihoito	80	100
kevytesihoito	13	25
Kokonaiselinaika	62	49
myeloablatiivinen esihoito	20	0
kevytesihoito	88	88
Elinaika ilman taudin etenemistä	46	23
myeloablatiivinen esihoito	0	0
kevytesihoito	75	38

yhdeksällä potilaalla, ja heistä viidellä perna pieni merkittävästi.

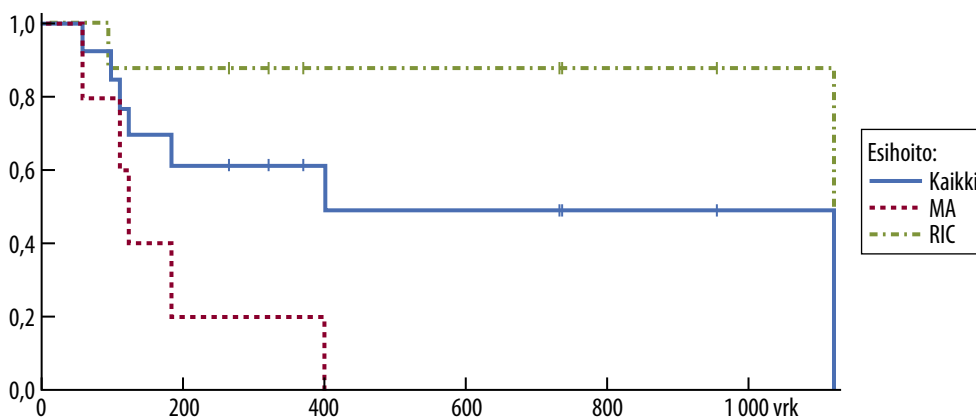
Seuranta-aikana neljä potilasta (31 %) vaihtaa toistaiseksi parantuneen; remissio on kestänyt 18, 32, 32 ja 40 kuukautta. He kaikki saivat RIC-siirron, eli täydellisen hoitovasteen saavutti tässä hoitoryhmässä 50 %. Kolmella potilaalla on täydellinen luovuttajan kimerismi ja neljännellä kokoverinäytteen soluista 87 % on ollut luovuttajaperäisiä. Remissioon päätyneillä potilailla taudin kesto ennen siirtoa vaihteli kahdeksasta kuukaudesta kahdeksaan vuoteen ja ikä siirtohetkellä 59:n ja 63 vuoden välillä. Kahdella potilaalla esiintyy lievää kroonista GvHD:tä.

Johtopäätökset

Allogeenisen kantasolusiirron toteutus ja komplikaatioiden hoito ovat jatkuvasti kehittyneet. Omassa aineistossamme tärkein tulos oli, että vuoden 2003 jälkeen RIC-siirrolla hoidettujen potilaiden tulokset olivat merkittävästi paremmat kuin aiemmin hoidetuilla. Patriarca ym. (2008) totesivat vastaavaksi rajaksi vuoden 2001.

Perustaudin muuttuminen leukeemiseksi huonontaa merkittävästi potilaiden ennustetta ja kantasolusiirron tuloksellisuutta (Kröger ja Mesa 2008). Tällöin suositellaan myeloablatiivista esihoitoa (Rondelli 2008). Omista potilaistamme vain yhdellä tauti oli leukemisoitunut. Ennen siirtoa leukemia hoidettiin remissioon atsasytidiinillä, mutta siirron jälkeen perustauti uusiutui ja potilas menehtyi.

Eri tutkimuksissa on toistuvasti päädytty siihen, että siirtovasteen ja kuolleisuuden kannalta kantasolusiirto olisi paras tehdä mahdollisimman varhain. Omien potilaidemme kantasolusiirto tehtiin keskimäärin kahden vuoden kuluttua diagnoosista. Useat asiantuntijat suosittelevat taudinkulun tarkkaa seuranta ja siirron toteuttamista heti, jos ilmaantuu merkkejä taudin etenemisestä. Näitä ovat esimerkiksi veren kuvan muutokset, kuten anemisoituminen, trombositopenian kehittyminen tai blastien ilmaantuminen vereen (Kröger ja Mesa 2008, Rondelli 2008, Zang ja Deeg 2009).



KUVA 1. Myelofibroosipotilaiden elinaika allogeenisestä kantasolusiirrosta annetun esihoiton mukaan (MA = myeloablatiivinen esihoito, RIC = kevennetty esihoito). Eloissa olevat potilaat on merkitty käyriille pystyviivoin viimeisen seurantatiedon ajankohtaan.

Ainoa merkitsevä tekijä omien potilaidemme ennusteelle oli RIC-esihoidon valinta. Myös kirjallisuudessa on osoitettu RIC-siirtojen käyttökelpoisuus, erityisesti yli 60-vuotiaiden joukossa. Ruotsalaisessa tutkimuksessa RIC-hoidon saaneet potilaat olivat vanhempia ja sairaampia kuin tavanomaiseen tapaan hoidetut, mutta siirtoon liittyvä kuolleisuus oli vain 10 %, kun se myeloablatiivisella esihoidolla oli 30 % (Merup ym. 2006). Kirjallisuudessa hoitotulokset ovat yleensä vaikuttaneet varsin samansuuntaisilta molemmilla esihoidoilla ja relapseja on ilmaantunut yhtä usein (Gupta ym. 2009).

Useimmissa tutkimuksissa pernan poistolla ei ole ollut vaikutusta siirron onnistumiseen, joskin siirteen tarttumista toimenpide saattaa nopeuttaa (Li ym. 2001, Kröger ym. 2009, Zang ja Deeg 2009, Robin ym. 2010, Stewart ym. 2010). Perna pienenee siirron jälkeen lähes kaikilla potilailla (Merup ym. 2006, Ciurea ym. 2008). Poistamatta jätettyyn suureen pernaan voi kuitenkin liittyä lisääntynyt komplikaatioriski (Bacigalupo ym. 2010). Huomioiden pernanpoistoon liittyvä huomattava sairastavuus ja jopa kuolleisuus toimenpiteen aiheellisuus tulee ratkaista tapauskohtaisesti. Omassa aineistossamme perna poistettiin kolmelta potilaalta eikä tällä ollut vaikutusta siirron kulkuun.

Lopuksi

Verrattaessa 13:n myelofibroosipotilaamme siirtotuloksia kansainvälisiin aineistoihin elinajat ovat lyhyempiä kuin yleensä on raportoitu. Ruotsalaiseen tutkimukseen (Merup ym. 2006) verrattuna kolmen vuoden elossaoloisuus oli meillä pienempi (73 % vs 49 %). Omia tuloksiamme huonontaa myeloablatiivisen esihoidon saaneiden potilaiden suuri toimenpidekuolleisuus (100 %, 5 potilasta). Mikäli huomioidaan vain RIC-potilaat, erot häviävät. Vaikka aineistomme pieni koko rajoittaa päätelmien tekemistä, RIC-hoidon saaneiden potilaiden ennuste vastaa hyvin suuressa tutkimuksissa saatuja tuloksia.

Vaikka luovuttajan valinnan ja siirtokomplikaatioiden hoidon voidaan olettaa parantuneen ajan myötä, potilasvalinta on syytä teh-

YDINASIAT

- ▶ Allogeeninen kantasolusiirto on tällä hetkellä ainoa mahdollisuus parantua myelofibroosista.
- ▶ Kantasolusiirtoon liittyä edelleen huomattava kuolleisuus.
- ▶ Taudinkulun tarkka seuranta on olennaista optimaalisen siirtoajankohdan määrittämiseksi.
- ▶ Kevytesihoitoa tulisi suosia, koska siihen liittyy tavanomaista myeloablatiivista esihitoa vähäisempi kuolleisuus.

dä vastaisuudessa entistäkin tarkemmin. On tärkeää seurata potilaita tarkasti taudinkuvan muutosten varalta, reagoida huonoenteisiin muutoksiin nopeasti ja edetä mahdolliseen allogeeniseen kantasolusiirtoon ilman liiallista viivyttelyä. Esihoitona tulisi kirjallisuuden ja omien tulostemme valossa suosia kevytesihoitoa: siirtokuolleisuus on suhteellisen vähäistä ja kyseessä on potentiaalisesti parantava hoito. Huomionarvoista kuitenkin on, että siirtokelpoisten mutta siirtohoitotta jääneiden potilaiden elin aika voi olla yhtä pitkä kuin kantasolusiirron saaneilla (Siragusa ym. 2009). Tämä korostaa oikean potilasvalinnan ensiarvoisen tärkeää merkitystä eri hoitomuotoja harkittaessa. Kaiken kaikkiaan allogeeninen kantasolusiirto (RIC) tarjoaa varteenotettavan kuratiivisen hoitovaihtoehdon alle 65–70-vuotiaille myelofibroosipotilaille (Merup ym. 2006, George ym. 2008, Kröger ym. 2009, Robin ym. 2010, Tefferi 2010). ■

AURA TOIVARI, LK

Turun yliopisto

MAIJA ITÄLÄ-REMES, dosentti, osastonylilääkäri

MARJUT KAUPPILA, LT, kliinisen hematologian erikoislääkäri

MERVI PUTKONEN, LT, kliinisen hematologian erikoislääkäri

URPU SALMENNIEMI, LT, kliinisen hematologian erikoislääkäri

KARI REMES, professori, ylilääkäri

TYKS:n sisätautien klinikka, hematologian osasto

SIDONNAISUDEET

Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

- Alchalby H, Kröger N. Reduced-intensity conditioning followed by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in myelofibrosis. *Curr Hematol Malig Rep* 2010;5:53–61.
- Bacigalupo A, Soraru M, Dominietto A, ym. Allogeneic hemopoietic SCT for patients with primary myelofibrosis: a predictive transplant score based on transfusion requirement, spleen size and donor type. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:458–63.
- Cervantes F, Barosi G, Demory JL, ym. Myelofibrosis with myeloid metaplasia in young individuals: disease characteristics, prognostic factors and identification of risk groups. *Br J Haematol* 1998;102:684–90.
- Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, ym. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2009;113:2895–901.
- Ciurea SO, Sadegi B, Wilbur A, ym. Effects of extensive splenomegaly in patients with myelofibrosis undergoing a reduced intensity allogeneic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2008; 141:80–3.
- Constantinescu SN. Molecular basis of myeloproliferative neoplasms. *Hematology Education. Education book for the 16th EHA Congress* 2011. 2011;5:244–54.
- Dupriez B, Morel P, Demory JL, ym. Prognostic factors in agnogenic myeloid metaplasia: a report on 195 cases with a new scoring system. *Blood* 1996;88:1013–8.
- Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, ym. DIPSS Plus: A refined dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J Clin Oncol* 2011;29:392–7.
- George B, Kerridge I, Gottlieb D, ym. A reduced intensity conditioning protocol associated with excellent survival in patients with myelofibrosis. *Bone Marrow Transplant* 2008;42:567–8.
- Gratwohl A, Stern M, Brand R, ym. Risk score for outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer* 2009;115:4715–26.
- Gupta V, Kröger N, Aschan J, ym. A retrospective comparison of conventional intensity conditioning and reduced-intensity conditioning for allogeneic hematopoietic cell transplantation in myelofibrosis. *Bone Marrow Transplant* 2009; 44:317–20.
- Jabbour E, Verstovsek S. Treatment of myelofibrosis in younger patients: To transplant or not? *Am J Hematol* 2009; 84:131–2.
- Kerbauy DMB, Gooley TA, Sale GE, ym. Hematopoietic cell transplantation as curative therapy for idiopathic myelofibrosis, advanced polycythemia vera, and essential thrombocythemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13:355–65.
- Kröger N, Holler E, Kobbe G, ym. Allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning in patients with myelofibrosis: a prospective, multicenter study of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2009;114:5264–70.
- Kröger N, Mesa RA. Choosing between stem cell therapy and drugs in myelofibrosis. *Leukemia* 2008;22:474–86.
- Kröger N, Thiele J, Zander A, ym. Rapid regression of bone marrow fibrosis after dose-reduced allogeneic stem cell transplantation in patients with primary myelofibrosis. *Exp Hematol* 2007;35:1719–22.
- Li Z, Gooley T, Appelbaum FR, Deeg HJ. Splenectomy and hemopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis. *Blood* 2001;97:2180–1.
- Merup M, Lazarevic V, Nahi H, ym. Different outcome of allogeneic transplantation in myelofibrosis using conventional or reduced-intensity conditioning regimens. *Br J Haematol* 2006;135:367–73.
- Mesa RA. New drugs for the treatment of myelofibrosis. *Curr Hematol Malig Rep* 2010;5:15–21.
- Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, ym. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood* 2010;115:1703–8.
- Patriarca F, Bacigalupo A, Sperotto A, ym. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in myelofibrosis: the 20-year experience of the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). *Haematologica* 2008;93:1514–22.
- Rambaldi A. Therapy of myelofibrosis (excluding JAK2 inhibitors). *Int J Hematol* 2010;91:180–8.
- Robin M, Tabrizi R, Mohty M, ym. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis: a report of the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire (SFGM-TC). *Br J Haematol* 2010;152:331–9.
- Rondelli D. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis. *Haematologica* 2008;93:1449–52.
- Siragusa S, Passamonti F, Cervantes F, Tefferi A. Survival in young patients with intermediate-/high-risk myelofibrosis: Estimates derived from databases for non transplant patients. *Am J Hematol* 2009; 84:140–3.
- Sorror ML, Giral S, Sandmaier BM, ym. Hematopoietic cell transplantation specific comorbidity index as an outcome predictor for patients with acute myeloid leukemia in first remission: combined FHCRC and MDACC experiences. *Blood* 2007;110:4606–13.
- Stewart WA, Pearce R, Kirkland KE, ym. The role of allogeneic SCT in primary myelofibrosis: a British Society for Blood and Marrow Transplantation study. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:1587–93.
- Tefferi A. Allogeneic hematopoietic cell transplantation versus drugs in myelofibrosis: the risk-benefit balancing act. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:419–21.
- Tefferi A, Lasho TL, Schwager SM, ym. The JAK2(V617F) tyrosine kinase mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia: lineage specificity and clinical correlates. *Br J Haematol* 2005;131:320–8.
- Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: The 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia* 2008;22:14–22.
- Zang DY, Deeg HJ. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with myelofibrosis. *Curr Opin Hematol* 2009;16:140–6.

Summary

Stem cell transplantation in myelofibrosis

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (ASCT) offers the only potentially curative therapy for myelofibrosis, a malignant myeloproliferative disease. The transplant-related mortality is still high, 10–48 %, but use of reduced-intensity conditioning is less toxic and allows transplantation to be performed up to 65–70 years of age. Favourable treatment response will be attained at least in a third of patients, in another third the disease will progress, and nearly one third will succumb due to transplant complications. Thirteen patients with myelofibrosis underwent ASCT at our institution between 1999 and 2009. The outcome of the patients treated with reduced-intensity conditioning corresponds well with those reported in the literature.