

Kim Vettenranta, Sirpa Leppä, Rita Janes, Riitta Niittyvuopio, Urpu Salmenniemi, Mervi Taskinen, Samppa Ryhänen, Mikko Keränen, Kirsi Jahnukainen ja Maija Itälä-Remes

Kantasolusiirrot – soluterapia murroksessa

Kantasolusiirrot ovat vakiinnuttaneet asemansa hematologisten syöpätautien sekä synnynnäisten luuytimen ja immuunijärjestelmän toiminnanvajavuustilojen hoidossa. Kehitys on viiden vuosikymmenen aikana mahdollistanut luovuttajakirjon laajentamisen, ikääntyneempien potilaiden hoidon sekä hoitotulosten paranemisen. Aikuispotilaiden allogeenisen siirron aiheena on edelleen pääasiassa leukemia, mutta lapsipotilaiden osalta yhä enemmän myös immuunijärjestelmän ja verenmuodostuksen häiriöt. Autologisen kantasolutuen käyttö puolestaan painottuu aikuispotilaiden lymfoomien sekä myelooman hoitoon, ja sen käyttö lapsipotilaiden hoidossa on verraten vähäistä. Käänteishyljintä muodostaa edelleen keskeisen ongelman. Kantasolusiirto edeltävine hoitoinen aiheuttaa pitkäaikaishaittavaikutuksia ja elinikäisen seurantarapteen. Uudet immunologisen täsmähoidon muodot ovat tulleet vastikään kliiniseen käyttöön, mutta kantasolusiirrot säilyttänevät asemansa erityisesti leukemian hoidossa vielä nähtävillä olevassa tulevaisuudessa.

Kantasolusiirrot ovat vakiinnuttaneet asemansa hematologisten syöpätautien sekä synnynnäisten luuytimen ja immuunijärjestelmän toiminnanvajavuustilojen hoidossa vuoden 1968 jälkeen, jolloin raportoitiin ensimmäisestä, onnistuneesta allogeenisesta luuydinsiirrosta (1). Aluksi siirrot olivat mahdollisia vain HLA-identtisten sisarusten välillä. HLA-tyyppityksen kehityttyä vapaaehtoisluovuttajia hyödyntäviä kantasolurekistereitä alettiin perustaa 1990-luvun alussa ja uutena solulähteenä otettiin käyttöön istukkaveri.

Tällä vuosituhanella käyttöön ovat tulleet haploidenttiset siirteet ja kiertävän veren kantasolut erityisesti aikuispotilaille. Kantasolusiirroissa luovuttajan veren tai luuytimen kantasolut hakeutuvat luuytimeen ja syrjäyttävät siellä olleen solukon. Hematologisessa kantasolusiirroissa on aina kyse hematopoeettisten kantasolujen siirrosta.

Allogeenisen, terveeltä luovuttajalta tehtävän kantasolusiirron (allo-KSS) tavoitteena on pysyvä paraneminen (**KUVA**). Sen saavuttamisessa siirtoa edeltävällä esihoidolla on vähäisempi

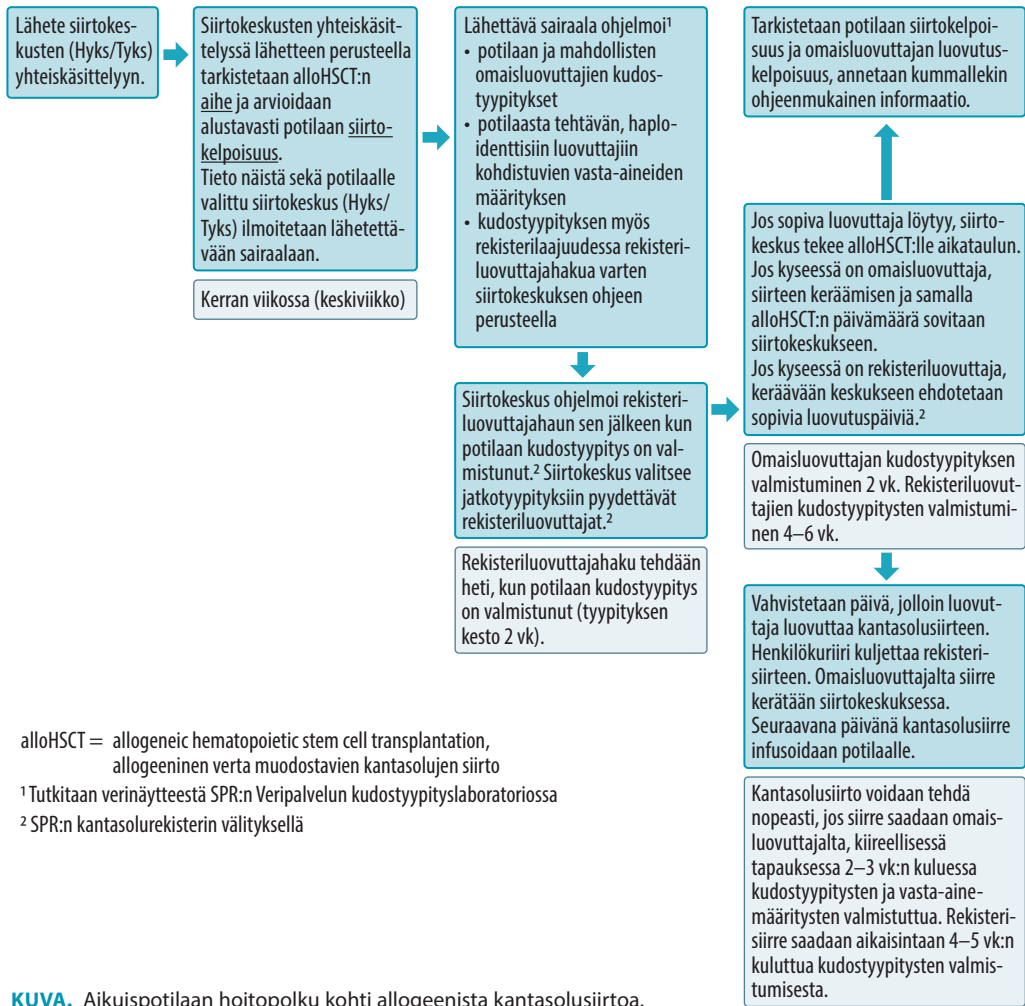
merkitys kuin siirteen lymfosyyttien aiheuttamalla immunologisella vaikutuksella (graft vs leukemia -vaikutus, GVL).

Kantasolusiirteiden periaatteet

Siirteiden kerääminen. Mobilisoitu veren kantasolusiirre kerätään afereesilla. Filgrastiimi, pleriksafori tai molemmat aiheuttavat kypsiin neutrofiilien siirtymisen lisäksi hematopoeettisten kantasolujen siirtymisen luuytimeen vereen.

Sisarus- tai muulta omaisluovuttajalta kantasolusiirre kerätään siinä sairaalassa, jossa kantasolusiirto tehdään. Rekisteriluovuttajan kantasolut kerätään luovuttajan kotimaassa, josta henkilökuriiri kuljettaa siirteiden potilasta hoitavaan sairaalaan. Keräämisen ja kuljetuksen jälkeen siirre annetaan keskuslaskimoon samana tai seuraavana päivänä, viimeistään 72 tunnin kuluessa afereesista.

Esihoito. Allo-KSS:ssa siirteiden solut syrjäyttävät alkuperäisen luuytimen ja siirteiden sisältämät lymfosyytit tuhoavat immunologisesti



esihoidosta selviytyneet pahanlaatuiset solut. Esihoidot jaetaan intensiivisyytensä perusteella tavanomaiseen (myeloablative conditioning, MAC) ja kevennettyyn (reduced intensity conditioning, RIC). Koko kehon sädehoitoa käytetään aikuisten hoidossa enää harvoin.

Kevennettyjen esihoidojen pohjana on vahvasti immunosuppressiivinen fludarabiini, johon yhdistetään tavallisesti busulfaani tai treosulfaani. Aplastisen anemian hoidossa pyritään immunosuppressioon, jolloin käytetään yleensä fludarabiinia ja pieniannoksista syklofosfamidia sekä joskus pieniannoksista koko kehon sädehoitoa (2 Gy) rejektoriskin vähentämiseksi. Kevennetyn esihoidon ansiosta allo-KSS voidaan tehdä nykyään myös iäkkäämmil-

le, jolloin esihoido riippuu hoidettavasta taudista sekä potilaan iästä, oheissairauksista sekä ennen siirtoa annetuista hoidoista. Yli 75-vuotiaiden hoitaminen on kuitenkin harvoin mahdollista.

Luovuttaja. Allo-KSS:ssa siirteen luovuttajana käytetään ensisijaisesti kudostyyppiltään identtistä sisarusta, joka kuitenkin löytyy vain 20–30 %:lle potilaista. Vapaaehtoisten luovuttajien rekistereistä HLA-sopiva (matched unrelated donor, MUD) löydetään 60–80 %:lle, mutta etnisissä vähemmistöissä vain 10–25 %:lle.

Haploidenttisten eli kudostyyppiltään puoleksi sopivien sukulaisten käyttö luovuttajina lisääntyy. Tällöin käänteishyljinnän esto toteute-

taan aikuispotilaille kantasolulinfuusion jälkeen annettavalla suuriannoksisella syklofosamidilla. Lapsipotilaiden hoidossa on puolestaan saavutettu erinomaisia tuloksia käyttämällä veren kantasolusiirteiden haitallisten solujen poistoa (alfa- tai beeta-T-solut, CD19-B-solut). Hoitotulokset näyttävät hyvin samansuuntaisilta kuin käytettäessä muita luovuttajia, vaikka vaikeaa akuuttia (aGVHD) ja kroonista käänteishyljintää (cGVHD) esiintyy aikuisilla jopa vähemmän, lapsilla ei käytännössä lainkaan.

Immunotoleranssi ja käänteishyljinnän estohoito. Allo-KSS:ssa keskeistä on saavuttaa immunotoleranssi kantasolusiirteiden ja elimistön välillä. Tällöin potilaalle ei ilmaannu vaikeita käänteishyljintäreaktioita, immunologinen toipuminen on nopeaa, vaikeita infektiotilanteita ei esiinny ja siirteiden GVL-vaikutus toimii, jolloin taudin uusiutumisen riski jää pieneksi.

Allo-KSS:ssa tarvitaan riittävä immunosuppressio siirteiden tarttumisen mahdollistamiseksi sekä käänteishyljinnän hillitsemiseksi. Käytössä ovat lymfosityyttien lisääntymistä estävät sekä lymfolyttiset lääkeaineet, joiden osalta on otettava huomioon lääkeaineiden yhteisvaikutukset, ja hoito pyritään relapsiriskin vuoksi purkamaan nopeasti.

Jäännöstaudin seuraaminen yleensä 1–2 vuoden ajan on olennainen osa allogeenista kantasolusiirtoa. Perustaudin uusiutumisen estämiseen voidaan käyttää immuunijärjestelmää tehostavia hoitoja tai uusiutumisen estämiseen tähtävää ylläpitohoitoa.

Kantasolusiirtojen aiheet

Tavallisimmat kantasolusiirron aiheet aikuisilla ovat akuutti myeloinen leukemia (AML) ja myelodysplastinen oireyhtymä (MDS). Akuutin lymfaattisen leukemian (ALL) hoidossa siirtoon edetään vain huonoennusteisimmassa tautityyppissä tai hoitovasteen jäädessä epätydyttäväksi ja lymfoomien hoidossa silloin, kun muulla hoidoilla ei saavuteta riittävä vastetta. Muita, harvinaisempia allogeenisen siirron aiheita ovat krooninen myeloinen leukemia, vaikea aplastinen anemia (SAA) ja huonoennusteinen multipeli myelooma.

Aikuispotilaiden autologiset kantasolusiir-

rot ovat olleet osa lymfoomien hoitoa jo 30 vuoden ajan. Vakiintuneet siirtoaiheet lymfoomien yhteydessä ovat ensilinjassa manttelisolulyfooma ja aggressiiviset T-solulyfoomat. Lisäksi uusiutunut, lääkehoitoon reagoiva Hodgkinin lymfooma ja suurisolainen B-solulyfooma ovat siirron aiheita. Uusiutuvan follikulaarisen lymfooman hoidossa siirrolla tavoitellaan elinajan pidentämistä. Siirtojen osuutta osana lymfoomien hoitoa on käsitelty tarkemmin Aikakauskirjan aikaisemmissa numeroissa (2–4).

Suurin paranemisen todennäköisyys on Hodgkinin lymfoomaa sairastavilla (5). Suurisoluisista B-solulyfoomaa sairastavien potilaiden ennuste on huono autologisen siirron jälkeenkin. Uusi lupaava hoitomuoto näille huonoennusteisille potilaille on CAR-T-soluhoido (T-soluissa kimeerinen antigeenireseptori), jolla noin puolet aggressiivista B-solulyfoomaa sairastavista potilaista saavuttaa pitkäkestoisen vasteen (6,7).

Hoidonaiheisiin kuuluu myös myelooma, jonka yhteydessä elinajan odotetta on mahdollista pidentää suuriannoksisella hoidolla sekä autologisella kantasoluliuella. Kiinteiden kasvainten yhteydessä autologista kantasolusiirtoa harkitaan osana levinneen kivessyövän sekä suuren uusiutumisen riskin Ewingin sarkooman hoitoa (8,9).

Lapsipotilaiden osalta siirtojen tarve osana syövän hoitoa on vähentynyt, mutta geneettiset, hematopoieesin ja immuunijärjestelmän sairaudet ovat lisääntyneet kantasolusiirron aiheina. Lasten allo-KSS:n aiheita ovat edelleen merkittävänä ryhmänä leukemiat, pääosin ALL erityisesti uusiutuessaan. B-soluisen ALL:n CAR-T-hoido voi toimia siltana allo-KSS:ään tai jopa korvata sen kokonaan.

Non-Hodgkin- ja Hodgkinin lymfooman hoidossa suuriannoksinen solunsalpaajahoido autologisella kantasoluliuella on ensisijainen vaihtoehto, kun tauti on uusiutunut tai hoitoresistentti. Allo-KSS tulee kyseeseen, jos tauti tällöin uusiutuu.

Talassemiassa terve punasolutuotanto kantasolusiirron myötä pysäyttää verensiirtojen tarpeen ja ehkäisee rautaylimäärän kertymistä. Sirppisolusairauden yhteydessä varhaisella

Ydinasiat

- ▶ Hematopoeettiset kantasolusiirrot ovat vakiinnuttaneet asemansa erityisesti aikuisten akuutin leukemian hoidossa.
- ▶ Autologisella kantasolutuella on tärkeä asema aikuisiän lymfoomien hoidossa.
- ▶ Vaikeat synnynnäiset immuunijärjestelmän ja verenmuodostuksen sairaudet ovat lisääntyneet lapsuusiän kantasolusiirtojen aiheena leukemian vähentyessä.
- ▶ Käänteishyljintä ja hoidon pitkäaikaisvaihtokukset ovat edelleen merkittävä ongelma.
- ▶ Kohdennettu immuunihoito saattaa jo lähitulevaisuudessa korvata kantasolusiirron nuorimpien ALL-potilaiden hoidossa.

kantasolusiirrolla voidaan ehkäistä aikuisiällä ilmaantuvaa verisuonitautia. Vaikeassa, kombinoituneessa T- ja B-soluvajeessa (SCID-oireyhtymä) kantasolusiirto ennen 3,5 kuukauden ikää ja ennen vaikeaa opportunisti-infektiota suurentaa henkiinjäämisennusteen noin 90 %:iin (10). Myös muut immuunijärjestelmän oireiseen toimintahäiriöön johtavat geneettiset sairaudet kuuluvat kantasolusiirtoharjennuksen piiriin. Jos sairaus ei ole pahanlaatuinen, kaikkien solujen ei tarvitse olla luovuttajan alkuperää vaan usein 20–30 %:n osuus riittää.

ALL on ainoa indikaatio, johon vielä tarvitaan esihoidossa lapsipotilaan koko kehon sädehoitoa. Eurooppalaisen monikeskustutkimuksen vielä julkaisemattomien tulosten mukaan sädehoito ei näyttäisi olevan korvattavissa lääkkeellisellä esihoidolla.

Siirronjälkeiset ongelmat

Käänteishyljintä. Akuutti käänteishyljintä alkaa sadan päivän kuluessa kantasolusiirrosta, mutta samankaltaisia oireita voi esiintyä myöhemminkin (11,12). Sekä esihoidon että perustauti aiheuttavat kudostuhoa, joka aktivoi potilaan antigeeneja esittelevät solut ja siirteen

mukana tulleet T-solut, mikä aiheuttaa solvälitteisen alloimmuunireaktion (11,13,14).

Käänteishyljintää pyritään estämään luovuttajavalinnalla sekä immunosuppressiivisella lääkityksellä. Merkittävä aGVHD kehittyy noin 40–60 %:lle potilaista, ja keskeiset kohdeelimet ovat iho, maha-suolikanava ja maksa (15,16).

Noin 50–70 % potilaista saa vasteen metyyliprednisolonihoidon, mutta glukokortikoidihoitoihin vastaamattomien tai niistä riippuvaisen potilaiden ennuste on huono. Toisen linjan immunosuppressiohoitojen vasteet vaihtelevat. Niistä kehonulkoisen fotofereesihoito (ECP) ei syvennä immunosuppressiota tai heikennä GVL-vaikutusta. Myös JAK1/2:n estäjä ruxolitinibi on aikuispotilaiden lupaava hoito.

Krooninen käänteishyljintä ilmaantuu noin 30–60 %:lle potilaista joko suoraan aGVHD:n jatkoksi tai oireettoman vaiheen jälkeen. Se luokitellaan vaikeutensa perusteella lieväksi, keskivaikeaksi tai vaikeaksi.

Valtaosalla potilaista cGVHD on lieväoireinen, mutta se voi esiintyä monielinsairautenakin. Sitä hoidetaan immunosuppressiolla, mutta vaste on huonompi kuin akuutin sairauden yhteydessä, ja lisääntynyt infektioriski on merkittävä ongelma. Glukokortikoidi on ensisijainen hoito, ja hoitoon vastaamatonta cGVHD:ta hoidetaan ensisijaisesti fotofereesillä tai ruxolitinibilla.

Hoidon myöhäisvaikutukset. Sekä koko kehon sädehoito että alkyloivat tai DNA-katkoksia tuottavat solunsalpaajat aiheuttavat myöhäisvaikutuksia. Koko kehon sädehoidon saaneista lapsista 50–85 %:n kasvu hidastuu hormonitoiminnan muuttumisen ja luuston kasvulevyjen vaurioitumisen kautta (17). Lähes jokaisella kantasolusiirron saaneella todetaan vähintään yksi merkittävä myöhäisvaikutus, joiden ilmaantumisesta lisäävät aiempi syöpähoito, koko kehon sädehoito, cGVHD, nuori ikä sekä naissukupuoli (18,19). Herkkyyteen vaikuttavat myös yksilön geneettiset ominaisuudet.

Kilpirauhasen vajaatoiminta todetaan yli 30 %:lla ja lapsipotilaista kasvuhormonivajaus yli 20 %:lla koko kehon sädehoidon saaneista (18,19). Kivesvaurio on todettavissa jopa

60 %:lla, mutta siittiötuotanto saattaa myöhemmin toipua (20). Koko kehon sädehoito tai busulfaania sisältävä esihoido aiheuttavat suurimmalle osalle munasarjan vajaatoiminnan, eikä raskaaksi tulo ole mahdollista (2). Lapsena saatujen säde- ja solunsalpaajahoitojen on todettu kiihdyttävän biologista vanhenemisprosessia (21).

Mahdollisuus hedelmällisyyden säilyttämiseen syöpähoidon ja kantasolusiirron jälkeen on keskeinen elämänlaatuun vaikuttava tekijä, jonka säilyttämiseen pyrkivät toimenpiteet ovat osa lisääntymisikäisten kantasolusiirtohoitoa (22). Sukusolujen ja sukurauhaskudoksen pakastusta on tarjolla sekä lapsi- että aikuispotilaille, mutta sukurauhaskudoksen takaisinpalautusta ei ole vielä tarjolla lapsille.

Sekundaarisen syövän riski on kantasolusiirron läpikäyneillä keskimäärin kaksinkertainen verrokkiväestöön nähden, ja se suurenee seurannan aikana saavuttamatta tasannevaihetta. Tärkeimmät riskitekijät ovat nuori ikä, koko kehon sädehoito, cGVHD ja pitkä immunosuppressiivinen hoito. Riski on suurentunut erityisesti ihon, kilpirauhasen, suuontelon, ruokatorven, maksan, keskushermoston sekä luuston ja sidekudosten syöpiin. Autologisen kantasolusiirron jälkeen korostuu sekundaaristen leukemioiden ja myelodysplasian riski (23). Tiettyihin tautitiloihin, kuten Fanconin anemiaan, liittyy poikkeuksellisen suuri syöpäriski (24).

Siirronjälkeinen pitkäaikaisseuranta

Pitkäaikaiselvytyjien määrä lisääntyy, mutta enemmistöllä ilmenee seurannassa terveysongelmia ([INTERNETTAULUKKO](#)). Ne liittyvät annettuun hoitoon ja edellyttävät elinikäistä seurantaa. Osa haittavaikutuksista kehittyy hitaasti, mikä edellyttää saumatonta hoitoketjua sekä sitä, että eri erikoisaloilla ja perusterveydenhuollossa tiedostetaan kantasolusiirron saaneen potilaan pitkäaikaisongelmien mahdollisuus. Toisaalta korostuvat potilaiden informoinnin tärkeys sekä kaikkien poikkeavien oireiden tai löydösten viiveetön selvittely.

Useimmat suositukset pitkäaikaisseurannasta on laadittu allogeenisen kantasolusiirron

saaneille, mutta ne ovat soveltuvin osin käytettävissä myös autologisen kantasolutuen jälkeen (25). Myöhäishaittojen kirjo on varsin laaja. Iän ja siirron aiheen lisäksi riskiä muokkaavat muun muassa perussairaudet, aiemmat hoidot, esihoido, cGVHD ja immunosuppressiivinen lääkitys.

Aikuispotilaat. Siirtokeskus vastaa aikuispotilaan seurannasta vähintään vuoden ajan. Tämän jälkeen seuranta voidaan siirtää omaan yliopisto- tai keskussairaalaan, kunhan potilas on toipunut siirrosta ilman merkittäviä haittoja ja immunosuppressiivinen lääkitys on purettu. Sairaalatasaista seurantaa suositellaan jatkettavaksi siihen asti, että siirrosta on kulunut kymmenen vuotta, jolloin seuranta voidaan siirtää työterveys- tai perusterveydenhuoltoon. Vuositaisia seurantakäyntejä tulisi jatkaa elinikäisesti.

Perusterveydenhuollon hoitovastuulle siirtyneet potilaat ovat toipuneet kantasolusiirrosta hyvin, eikä heillä ole yleensä ilmennyt merkittäviä pitkäaikaishaittoja. Keskeistä on, että potilailla säilyvät sekä hoitokontakti että vuosittaiset terveystarkastukset.

Lapsipotilaiden seuranta jatkuu siirtokeskuksessa yhteistyössä oman yliopistosairaalan kanssa aina kasvun ja murrosiän kehityksen päättymiseen asti. Yliopistosairaaloiden myöhäisseurantapoliklinikoissa tapahtuva seuranta on kuitenkin elinikäistä. Se toteutetaan pitkälti etäkontakteina sekä hoitoonohjauksella tutkimustulosten mukaan ([INTERNETTAULUKKO](#)). Hoitavan yksikön seurannan päättyessä nuorelle laaditaan yhteenveto annetusta hoidosta sekä tehdään arvio myöhäisseurannan tarpeesta. Jokaiseen yliopistosairaalaan on perustettu alle 25-vuotiaana syövän sairastaneiden myöhäisseurantapoliklinikka.

Hoitotulokset

Aikuispotilaiden osalta parhaat kantasolusiirtohoitot tulokset saavutetaan AML:n ja MDS:n hoidossa, sillä näitä sairastavista 60–80 % voidaan parantaa pysyvästi, mikäli tautimassa on pieni. Hyvänlaatuisista taudeista SAA:ta sairastavista paranee 70–90 %. SCID-oireyhtymää ja eräitä muita periytyviä immuunivajavuustiloja sairastavista 90 % paranee. Tulehduksellisia im-

muunivajavuustiloja, kuten hemofagosyyttistä oireyhtymää, sairastavien osalta tulokset ovat hieman huonommat, sillä 60–70 % parantuu. Lymfoomista keskimäärin 50 % voidaan parantaa allogeenisella kantasolusiirrolla. Aikuisten ALL:n uusiutumiskasvu on huomattavan suuri, eikä ole varmaa tietoa siitä, onko allogeenisen siirron antamisesta sen hoidossa hyötyä yli 55–60-vuotiaille, jotka saavat kevennettyä esihoitoa.

Kantasolusiirtohoitoa rajoittavat erityisesti sopivan luovuttajan löytyminen, esihoidon haittavaikutukset ja siirronjälkeiset komplikaatiot, jotka voivat olla vaikeasti hallittavia ja johtaa jopa kuolemaan. Lisäksi verisairaus saattaa uusiutua myös onnistuneen kantasolusiirron jälkeen. Immuunijärjestelmän tutkimus auttaa ongelmien ratkaisemisessa, ja immuunivastetta muokkaavien lääkkeiden valikoima laajenee. Tällöin kantasolusiirtohoito voidaan räätälöidä entistä potilaskohtaisemmin, ja tämä usein parantava hoitomuoto on tällöin tarjolla yhä useammalle.

Lopuksi

Allogeenisen kantasolusiirron jälkeisen relapsin estämiseksi tutkitaan siirronjälkeistä ylläpitohoitoa erityisesti AML:n yhteydessä. Näissä tutkimuksissa selvitetään FLT3:n, IDH1:n ja IDH2:n estäjien hyödyllisyyttä.

CAR-T-soluhoidot ovat erityisesti B-solulinjaisten, pahanlaatuisten tautien nopeasti

yleistyvä ja tehokas hoitomuoto. Prekursori B-ALL:ssä (pB-ALL) CAR-T-soluhoidon käyttöä vaikeassa tautitilanteessa, uusiutuneen tai hoitoihin reagoimattoman ALL:n hoidossa sitä annetaan alle 25-vuotiaille potilaille. Hoidolla saavutetaan usein hyvä, tauditon tila. Nykytilanteessa on epäselvää, tarvitseeko potilas CAR-T-soluhoidon jälkeen myös allogeenisen kantasolusiirron parantuakseen sairaudesta pysyvästi. On myös mahdollista, että CAR-T-soluhoidon osoittautuu niin tehokkaaksi, että se syrjäyttää tulevaisuudessa allogeenisen kantasolusiirron ainakin kaikkein nuorimpien pB-ALL-potilaiden hoidossa.

Kantasolujen geenihoidon CRISPR-Cas9:llä tai muilla genomieditointimenetelmillä voi mullistaa niin perinnöllisten kuin hankinnais-tenkin sairauksien hoidon. Kantasolusiirtojen osuus erityisesti leukemian parantamisessa on ollut keskeinen. Vaikka verisyöpien yksilöllinen lääkehoito on viime vuosina huomasti kehitty-nyt, on täsmälääkkeitä kuitenkin tarjolla vain vähemmistölle. Yksikään nykyisistä lääkkeistä ei myös vaikuta parantavan sairautta lopullisesti, joten kantasolusiirron asema vaikuttaa tulevaisuudessakin vahvalta.

Eurooppalainen kantasolusiirtojen yhteistyöjärjestö European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation (EBMT) nostaa tulevaisuuden keskeisiksi tavoitteiksi soluhoidon tieteellisen perustan vahvistamisen, kattavan tiedonkeruun laaturekistereineen sekä hoidon yksilöllistämisen. ■

KIM VETTENRANTA, LKT, professori, ylilääkäri
Helsingin yliopisto ja HUS, Lastenlinikka
Suomen Punaisen Ristin Veripalvelu

SIRPA LEPPÄ, LKT, professori, ylilääkäri
Helsingin yliopisto ja HYKS, Syöpäkeskus

RITA JANES, LT, erikoislääkäri
HYKS, Syöpäkeskus

RIITTA NIITYVUOPIO, LT, dosentti, osastonylilääkäri
HYKS, Syöpäkeskus, hematologian klinikka,
kantasolusiirtoyksikkö

URPU SALMENNIEMI, LT, dosentti, osastonylilääkäri
HYKS, Syöpäkeskus, hematologian klinikka,
kantasolusiirtoyksikkö

MERVI TASKINEN, LT, dosentti, osastonylilääkäri
Helsingin yliopisto ja HUS, Lastenlinikka

SAMPPA RYHÄNEN, LT, dosentti, erikoislääkäri
Helsingin yliopisto ja HUS, Lastenlinikka

MIKKO KERÄNEN, LT, erikoislääkäri
HYKS, Syöpäkeskus, hematologian klinikka,
kantasolusiirtoyksikkö

KIRSI JAHNUKAINEN, LT, professori, ylilääkäri
Helsingin yliopisto ja HUS, Lastenlinikka

MAIJA ITÄLÄ-REMES, LKT, professori, ylilääkäri
Turun yliopisto ja TYKS, hematologian klinikka

VASTUUTOIMITTAJA
Seppo Meri

KIRJALLISUUTTA

1. Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, ym. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet* 1968;2:1366–9.
2. Jantunen E. Autologinen kantasolusiirto non-Hodgkin-lymfoomissa. *Duodecim* 2015;131:511–2.
3. Pasanen A, Kuitunen H. Manttelisolulymfooma. *Duodecim* 2019;135:1195–201.
4. Leppä S, Meriranta L, Pasanen A, ym. Diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman nykyhoito. *Duodecim* 2019;135:1185–92.
5. Sureda A, Stavrik SG, Boumendil A, ym. Changes in patient population and characteristics of hematopoietic stem cell transplantation for relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: an analysis of the Lymphoma Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transpl* 2020;55:2170–9.
6. Korhonen M, Keränen M, Vettenranta K, ym. Syövän immunologinen täsmähoito geneettisesti muokatuilla T-soluilla. *Duodecim* 2018;134:1592–9.
7. Leppä S, Vettenranta K. CAR-T-soluhoito – mitä ja millä hinnalla? *Duodecim* 2019; 135:1202–6.
8. EAU Guidelines. European Association of Urology 2018. www.uroweb.org/guidelines.
9. Whelan J, Le Deley MC, Dirksen U, ym. High-dose chemotherapy and blood autologous stem-cell rescue compared with standard chemotherapy in localized high-risk Ewing sarcoma: results of Euro-E.W.I.N.G.99 and Ewing-2008. *Clin Oncol* 2018;36:3110–9.
10. Pai SY, Logan BR, Griffith LM, ym. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000–2009. *N Engl J Med* 2014;371:434–46.
11. Ferrara JLM, Levine JE, Reddy P, ym. Graft-versus-host disease. *Lancet* 2009; 373:1550–60.
12. Taskinen M, Ryhänen S, Vettenranta K. Käänteishyljintä kantasolusiirroissa. *Duodecim* 2017;133:351–8.
13. Holtan SG, Pasquini M, Weisdorf DJ. Acute graft-versus-host disease: a bench-to bedside update. *Blood* 2014;124:363–73.
14. Zeiser R. Advances in understanding the pathogenesis of graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 2019;187:563–72.
15. Jagasia M, Arora M, Flowers MED, ym. Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2012;119:296–307.
16. Harris AC, Young R, Devine S, ym. International, multicenter standardization of acute graft-versus-host disease clinical data collection: a report from the Mount Sinai acute GVHD international symposium. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:4–10.
17. Hematopoietic Cell Transplantation Guidelines Taskforce, Chow EJ, Anderson L, ym. Late effects surveillance recommendations among survivors of childhood hematopoietic cell transplantation: a Children's Oncology Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:782–95.
18. Wilhelmsson M, Vatanen A, Borgstrom B, ym. Adverse health events and late mortality after pediatric allogeneic hematopoietic SCT – two decades of longitudinal follow-up. *Bone Marrow Transplant* 2015;50:850–7.
19. Socie G, Salooja N, Cohen A, ym. Non-malignant late effects after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2003; 101:3373–85.
20. Mathiesen S, Sørensen K, Mejdahl N, ym. Male gonadal function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in childhood: a cross-sectional, population-based study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020;26:1635–45.
21. Vatanen A, Hou M, Huang T, ym. Clinical and biological markers of premature aging after autologous SCT in childhood cancer. *Bone Marrow Transplant* 2017;52:600–5.
22. Kansallinen suositus sukurauhasia vaurioittavia syöpä- ja kantasolusiirtohoitoja saavien lasten ja nuorten hedelmällisyyden säilyttämiseksi. *Duodecim Lääkärin tietokannat*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2019.
23. Inamoto Y, Shah NN, Savani BN, ym. Secondary solid cancer screening following hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2015;50:1013–23.
24. Kahn JM, Brazauskas R, Tecca HR, ym. Subsequent neoplasms and late mortality in children undergoing allogeneic transplantation for nonmalignant diseases. *Blood Adv* 2020;4:2084–94.
25. Chow EJ, Anderson L, Baker KS, ym. Late effects surveillance recommendations among survivors of childhood hematopoietic cell transplantation: a Children's Oncology Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:782–95.

SIDONNAISUDEET

Kim Vettenranta: Ei sidonnanuuksia

Sirpa Leppä: Apuraha (Bayer, Celgene, Janssen-Cilag, Roche, Takeda, Nordic Nano-Vector), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Celgene, Gilead, Janssen-Cilag, Novartis, Roche, Takeda, Merck, Incyte, CHO Pharma USA), luottamustoimet (Syöpäyhdistys, Biotekniikan neuvottelukunta)

Rita Janes: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Roche), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Takeda, Sanofi Genzyme, Roche)

Riitta Niittyvuopio: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (MSD Finland, Incyte, Novartis), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Sanofi, Medac, Novartis)

Urpu Salmenniemi: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Mylan, Otsuka), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Amgen, Celgene, Roche, Pierre Fabre)

Mervi Taskinen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Pfizer, Orion), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Amgen), luottamustoimet (Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO), Palko, Hila), hankkeet (Palko, Hake-ohjelma)

Samppa Ryhänen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Novartis), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Pfizer, Medac), luottamustoimet (Suomen lastenhematologi ja -onkologiyhdistys, Ferritiinisuositusryhmän pj)

Mikko Keränen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Novartis, Amgen, Janssen, Pfizer, Incyte), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Accord Healthcare, Astellas, Abbvie, Amgen, Takeda), luottamustoimet (Nuorten Lääkärien Yhdistys, Duodecim), muut sidonnanuudet (Iovance Biotherapeutics)

Kirsi Jahnukainen: Ei sidonnanuuksia

Maija Itälä-Remes: Ei sidonnanuuksia