

Sauli Palmu ja Kirsi Jahnukainen

Tavoitteena on parantaa hoitotuloksia ja vähentää haittoja

# Uusi kansainvälinen hoito-ohjelma lasten harvinaiseen akuuttiin myelooiseen leukemiaan

**L**apsen syöpä on harvinainen sairaus – Suomessa todetaan vuosittain syöpä noin 150:llä alle 16-vuotiaalla. Leukemia on lasten yleisin syöpä, noin kolmasosa lasten syövästä on leukemioita. Akuutit leukemiat jaetaan solujen erilaistumislinjan mukaan lymfaattiseen (ALL) ja myelooiseen muotoon (AML). AML:ään sairastuu vuosittain noin viisi lasta.

Lasten AML:ää hoidetaan solunsalpaajahoitolla, kohdennetulla hoidolla ja joskus kantasolusiirrolla. Induktiovaiheessa eli hoidon alussa pyritään saavuttamaan remissio poistamalla mahdollisimman monta leukemiasolua, ja sitä seuraavassa vakautushoidossa eli konsolidaatiovaiheessa syvennetään hoitovastetta edelleen. Kohdennetun hoidon lääkkeet kohdistuvat erityisesti leukemiasoluissa esiintyviin geneettisiin tai molekyylipoikkeavuuksiin. Esimerkiksi gemtutsumabiotsoigamisiin kohdentuu blastisolun pinnalla yleisesti ilmenevään CD33-reseptoriin mutta ei vaikuta ilman tätä reseptoria. Muita kohdennettuja lääkkeitä ovat venetoklaksi ja kvitsartinibi, ja tutkimukset niiden tehosta ovat käynnissä.

Lasten AML:n elossaolo-osuudet ovat parantuneet 1990-luvulle asti ja päätyneet 65 %:iin (1,2). Sen jälkeen on saavutettu vain vähäistä ennusteen parantumista lähinnä tehokkaampien tukihoitojen myötä, vaikka tieto genetiikasta ja biologiasta on lisääntynyt (3). Osittain tämä johtuu siitä, että lasten AML:n lääkehoito on hyvin intensiivistä, eikä sen tehostaminen ole enää mahdollista. Lasten AML:n hoitoon liittyykin merkittäviä infekti-

ja elinkomplikaatioita. Lisäksi vaikka kohdennettua hoitoa on tutkittu laajasti, ainoa tehokas vaihtoehto tavanomaiselle vakautushoidolle on edelleen suurimmalle osalle potilaista allogeeninen kantasolusiirtohoito. Kantasolusiirtohoitoon liittyy lisääntyneitä toksisuutta ja käänteishyljintää, ja se on siksi yleensä varattu suuren riskin AML-potilaille (4). Suuren riskin potilaiden määritelmiä vaihtelee kuitenkin

eri hoitoprotokollien välillä, eikä kantasolusiirron tehoa vielä tunneta tarkasti AML:n eri geneettisissä alaryhmissä (5).

Virtaus-sytometriatekniikoiden kehitys on mullistanut AML:n jäännöstaudin mittaamisen viime vuosikymmeninä. Vuonna

2011 päättyneet yhteispohjoismainen NOPHO AML2004 -hoito-ohjelma osoitti, että virtaus-sytometrialla mitattu vähintään 0,1 %:n jäännöstaudin osuus toisen induktiohoidon jälkeen johti erittäin huonoon 11 %:n tapahtumapaaseen eloonjäämisennusteeseen (6). AML:n induktiohoidon jälkeinen jäännöstauti onkin yksi vahvimista ennustetekijöistä (7). Kantasolusiirrolla toteutetun vakautushoidon on osoitettu parantavan huonosti induktiohoitoon vastanneen potilaan ennustetta (8).

Monissa kansainvälisissä lasten AML:n hoitoprotokollissa suurta riskiä määrittävät sekä jäännöstauti induktiohoidon aikana että suuri määrä huonoon ennusteeseen liitettyjä geneettisiä poikkeavuuksia (9). Jäännöstaudin ja ennusteen välisestä vuorovaikutuksesta sekä kantasolusiirron hyödystä yksittäisissä alaryhmissä tiedetään kuitenkin hyvin vähän. Vuoden 2023 lopussa päättyvä kansainvälinen lasten

Uutta toivoa lasten AML:n hoitoon tuovat uudet kohdennetut hoidot sekä tukihoitojen ja kantasolusiirtohoidon kehitys.

AML-tutkimusprotokolla (NOPHO-DBH AML2012), johon Suomi on osallistunut vuodesta 2013, tutkii näitä kysymyksiä.

Suuri riski määräytyy pääasiassa virtausyto-metrialla mitatun induktiovasteen perusteella. Leukemiasolukon *FLT3-ITD* ilman samanai-kaista *NPM1*-mutaatiota on ainoa geneettinen poikkeama, jonka mukaan potilas luokitellaan suuren riskin ryhmään. Näyttö *FLT3-ITD*:n huonosta ennusteesta on vahva, ja kantasolu-siirron on osoitettu parantavan potilaan ennus-tetta (10,11). Tuloksia päättyvästä hoito-ohjel-masta odotetaan tämän vuoden kuluessa.

Uutta toivoa lasten AML:n hoitoon tuovat uudet kohdennetut hoidot sekä tukihoitojen ja kantasolusiirtohoidon kehitys. Tulevaisuuden tärkeitä kysymyksiä ovat, kuinka tunnistaa no-peasti lääkehoitoon vastaavat leukemiasolujen kohdemuutokset, millä menetelmällä hoitovas-tetta olisi arvioitava, miten lääkkeiden tehon ja niiden aiheuttamien mahdollisten myöhäisvai-kutusten kanssa tasapainoillaan sekä kenelle kantasolusiirtoa kuuluu tarjota. Uusia lääke-aaineita tulisi testata vain niille potilaille, jotka todennäköisimmin hyötyvät niistä. Tällaiset kysymykset edellyttävät paitsi uusien lääkkei-den saatavuutta ja merkkiaineiden tunnistamis-ta myös sellaisia uusia hoitoprotokollia, joiden avulla voidaan tutkia tarkemmin määriteltyjä potilaiden alaryhmiä. Näihin tavoitteisiin täh-tää vuoden 2024 alussa käynnistyvä lasten CHIP-AML22-hoito-ohjelma.

CHIP-AML22-hoito-ohjelmassa tavoittee-na on erityisesti vähentää hoidon aiheuttamia haittoja ja löytää yksilöllisiä hoitoja syöpäso-lujen geneettisten ominaisuuksien perusteella. Haittoja on tarkoitus vähentää tutkimalla hy-

vän vasteen induktiovaiheen hoitoon saaneiden potilaiden solunsalpaajahoidon keventämistä vakautusvaiheen aikana. Tähän pyritään myös liittämällä antrasykliini-solunsalpaajan rinnalle lääkityksen sydänlihakselle haitallisten vapai-den happiradikaalien muodostusta estävä deks-ratsoksaanihoito sydänhaittoja vähentämään sekä julkaisemalla tukihoitojen hoitosuosituksset (12).

Huonoennusteisten tautitapausten hoidossa tutkitaan uusia lääkkeitä. *FLT3*-tyrosiinikinaa-sin estäjä kvitsartinibi liitetään hoitoon, kun syöpäsoluissa on *FLT3*-mutaatio, gemtutsuma-bioticsogamisiinin tehoa tutkitaan *CD33*-posi-tiivisten syöpäsolujen yhteydessä ja huonosti alkuhoitoihin vastanneiden hoitoon liitetään syöpäsolujen apoptoosia edistävä venetoklaksi. Kantasolusiirtohoitoon päätyville potilaille tar-jotaan mahdollisuutta osallistua tutkimukseen, jossa selvitetään, voidaanko kantasolusiirron esihoidon valinnalla vähentää siitä aiheutuvia haittavaikutuksia.

Koska lasten AML on harvinainen, vaatii uusien hoitojen tutkiminen laajempaa kansainvälistä yhteistyötä. Pian käynnistyvässä hoito-ohjelmassa yhteistyössä on mukana jo 14 maata, ja uusia maita on liittymässä tutkimus-yhteistyöhön. Uuden nimellä CHIP-AML22 kulkevan hoito-ohjelman toteuttamiseen on myös saatu mittava, noin kolmen miljoonan eu-ron EU-rahoitus. Tämä tutkimus on yksi osoi-tus siitä, että lasten kliinisten lääketutkimusten toteuttaminen vaatii osallistumista kansainväli-seen yhteistyöhön ja että yhteistyöllä on mah-dollista kehittää myös harvinaisten sairauksien hoitoa, mikä ei olisi mahdollista kansallisesti tautitapausten jäädessä vähiin. ■

**KIRJALLISUUTTA**

1. Lie SO, Abrahamsson J, Clausen N, ym. Long-term results in children with AML: NOPHO-AML Study Group - report of three consecutive trials. *Leukemia* 2005;19:2090–100.
2. Kaspers GJ, Creutzig U. Pediatric acute myeloid leukemia: international progress and future directions. *Leukemia* 2005;19:2025–9.
3. Zwaan CM, Kolb EA, Reinhardt D, ym. Collaborative efforts driving progress in pediatric acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2015;33:2949–62.
4. Masetti R, Muratore E, Gori D, ym. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for pediatric acute myeloid leukemia in first complete remission: a meta-analysis. *Ann Hematol* 2022;101:2497–506.
5. Quessada J, Cuccini W, Saultier P, ym. Cytogenetics of pediatric acute myeloid leukemia: a review of the current knowledge. *Genes (Basel)* 2021;12:924.
6. Tierens A, Björklund E, Siitonen S, ym. Residual disease detected by flow cytometry is an independent predictor of survival in childhood acute myeloid leukaemia; results of the NOPHO-AML 2004 study. *Br J Haematol* 2016;174:600–9.
7. Rubnitz JE, Kaspers GJL. How I treat pediatric acute myeloid leukemia. *Blood* 2021;138:1009–18.
8. Wareham NE, Heilmann C, Abrahamsson J, ym. Outcome of poor response paediatric AML using early SCT. *Eur J Haematol* 2013;90:187–94.
9. Reinhardt D, Antoniou E, Waack K. Pediatric acute myeloid leukemia-past, present, and future. *J Clin Med* 2022;11:504.
10. Wu X, Feng X, Zhao X, ym. Prognostic significance of FLT3-ITD in pediatric acute myeloid leukemia: a meta-analysis of cohort studies. *Mol Cell Biochem* 2016;420:121–8.
11. Qiu KY, Liao XY, Liu Y, ym. Poor outcome of pediatric patients with acute myeloid leukemia harboring high FLT3/ITD allelic ratios. *Nat Commun* 2022;13:3679.
12. Arad-Cohen N, Zeller B, Abrahamsson J, ym. Supportive care in pediatric acute myeloid leukemia: expert-based recommendations of the NOPHO-DB-SHIP consortium. *Expert Rev Anticancer Ther* 2022;22:1183–96.



Opa Latvala

**SAULI PALMU, LT, dosentti, lastentautien erikoislääkäri, lastentautiopin klininen opettaja, ylilääkäri**  
Tampereen yliopisto, lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta  
Tays, lasten ja nuorten sairaala  
Päätutkija, CHIP-AML22



Määrit Kyröharju

**KIRSI JAHNUKAINEN, professori, ylilääkäri, lastentautien erikoislääkäri**  
HUS, lasten ja nuorten sairaudet  
Lastenkliniikka, Helsingin yliopisto  
Päätutkija, NOPHO-DBH AML2012

**SIDONNAISUUDET**

**Sauli Palmu:** Kliinisiä lääke- ja laitetutkimuksia seuraavien yritysten toimeksiannoista: Bayer, Boehringer-Ingelheim, Eisai, Injeq, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Teva

**Kirsi Jahnukainen:** Ei sidonnaisuuksia