

Esa Jantunen, Antti Turunen, Outi Kuittinen, Timo Siitonen, Jaakko Valtola, Hanne Kuitunen, Taru Kuittinen, Raija Silvennoinen, Marja Sankelo, Mervi Putkonen, Marja Pyörälä, Pentti Mäntymaa, Jukka Pelkonen, Ville Varmavuo ja Anu Partanen

## Siirteen merkitys autologisissa kantasolusiirroissa

Verestä kerätyn autologisen kantasolusiirteen tärkeimpänä ominaisuutena on pidetty CD34-positiivisten (CD34<sup>+</sup>) solujen määrää, joka vaikuttaa veriarvojen korjaantumiseen intensiivihoidon jälkeen. Osassa tutkimuksista siirteen suurempi CD34<sup>+</sup>-solujen määrä on korreloinut myös paremman ennusteen kanssa. Siirteessä on paljon enemmän muita kuin CD34<sup>+</sup>-soluja, kuten erilaisia lymfosyyttejä, antigeenejä esitteleviä soluja ja luonnollisia tappajasoluja. Näiden solujen suurempi määrä siirteessä näyttää liittyvän sekä varhaisempaan immunologiseen toipumiseen että parempaan pitkäaikaisennusteeseen. Suurempi lymfosyyttimäärä potilaalle palautettavassa siirteessä saattaisi parantaa kantasolusiirtohoidon pitkäikaistuloksia. Lisää tutkimuksia kantasolujen mobilisaatiosta ja siirteen keruusta tarvitaan erityisesti myeloomapotilaiden osalta, sillä siirteen lymfaattisten solujen määrän merkityksestä heille on vähemmän tietoa kuin merkityksestä lymfoomapotilaille.

**A**utologista kantasolusiirtoa käytetään tukemaan intensiivistä solunsalpaajahoidtoa. Hoitomuodolla pyritään parantamaan potilaan pahanlaatuinen perussairaus tai ainakin parantamaan potilaan kokonaisuusoloaika. Euroopan kantasolusiirtorekisteriin (EBMT) ilmoitettiin vuonna 2022 yli 27 000 autologisella kantasolusiirrolla tuettua intensiivihoidtoa (1). Yleisin hoidonaihe on multipeli myelooma (MM) ja toiseksi tavallisimpia ovat lymfoomat. Nykyään lähes kaikki siirteet kerätään verestä käyttämällä joko pelkästään granulosityttikasvutekijää (G-CSF) tai solunsalpaajahoidon ja G-CSF:n yhdistelmää mobilisoivana hoitona. Mobilisaatiota tehostamaan voidaan tarvittaessa käyttää pleriksaforia, joka estää CXCR4- ja CXCL12-molekyylien yhteisvaikutuksen ja johtaa kantasolujen irtoamiseen luuytimestä verenkiertoon (2,3).

Autologisen siirteen tärkeimpänä ominaisuutena on pidetty siirteen sisältämien monikykyisten ja suuntautuneiden solujen (CD34<sup>+</sup>-pintamerkkiominaisuus) määrää, sillä intensiivisen solunsalpaajahoidon jälkeinen veriarvojen korjaantuminen erityisesti trombosyyttien

osalta on tästä riippuvainen (4,5). Siirteessä on kuitenkin paljon enemmän muita kuin CD34<sup>+</sup>-soluja kuten erityyppisiä T-lymfosyyttejä, luonnollisia tappajasoluja (NK-solut) ja dendriittisoluja (TAULUKKO 1). Näiden solujen merkitys potilaan pitkäaikaisennusteen kannalta tunnetaan kuitenkin huonosti (6,7).

### Kotimainen monikeskustutkimus ohjaamaan siirteen keräämistä

Käsitlemme seuraavassa autologisen kantasolusiirteen solukoostumuksen merkitystä ja esitämme ehdotelmia pitkäikaistulosten kannalta kenties paremman siirteen keräämiseen. Suuri osa tuloksista perustuu etenevään GOA-monikeskustutkimukseemme (Graft and Outcome in Autologous transplantation). Tutkimukseen tuli vuosina 2012–2016 mukaan neljästä yliopistosairaalaista (KYS, OYS, Tays, Tyks) kaikkiaan 283 potilasta (MM: 147, B- tai T-solulymfooma: 136), joille suunniteltiin autologista kantasolusiirtoa. Virtauscytometrinen analyysi (CD34<sup>+</sup>-solut, primitiiviset CD34<sup>+</sup>CD133<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup>-solut, CD3<sup>+</sup>-T-solut,

**TAULUKKO 1.** Veren autologisen kantasolusiirteen solukoostumuksen ominaisuuksia (6)

| Solutyyppi <sup>1</sup>                                                                                                                                                | Mahdollinen vaikutus                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| CD34 <sup>+</sup> -solut                                                                                                                                               | Veriarvojen korjaantuminen, pitkäaikaisennuste                                             |
| Muut CD34 <sup>+</sup> -alaluokat (CD34 <sup>+</sup> CD33 <sup>-</sup> , CD34 <sup>+</sup> CD133 <sup>+</sup> CD38 <sup>-</sup> CD34 <sup>+</sup> CD110 <sup>+</sup> ) | Veriarvojen korjaantuminen, pitkäaikaisennuste <sup>2</sup>                                |
| Kokonaislymfosyyttimäärä (CD3 <sup>+</sup> )                                                                                                                           | Immuunijärjestelmän toipuminen, pitkäaikaisennuste                                         |
| Auttaja-T-lymfosyytit (CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> )                                                                                                             | Immuunijärjestelmän toipuminen, pitkäaikaisennuste <sup>2</sup>                            |
| Sytotoksiset T-lymfosyytit (CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> )                                                                                                        | Immuunijärjestelmän toipuminen, pitkäaikaisennuste <sup>2</sup>                            |
| Luonnolliset tappajasolut (NK-solut) (CD3 <sup>+</sup> /CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> )                                                                          | Immuunijärjestelmän toipuminen, kasvainsolujen tuhoaminen, pitkäaikaisennuste <sup>2</sup> |
| Dendriittisolut (DC1, DC2)                                                                                                                                             | Immuunijärjestelmän toipuminen, pitkäaikaisennuste <sup>2</sup>                            |

<sup>1</sup>Lisäksi siirteessä on punasoluja, trombosyyttejä, monosyyttejä, eosinofiileja, basofiileja, B-lymfosyyttejä, makrofageja, myelooisia säätelijä-T-soluja sekä regulatorisia T-lymfosyyttejä ja mahdollisesti kasvainsoluja.

<sup>2</sup>Perustuu yhteen tai harvoin tutkimuksiin

CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>-solut, CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>-solut ja NK-solut) tehtiin Itä-Suomen yliopiston mikrobiologian laitoksella 256 potilaan siirteistä pakastuksen jälkeen. CD34<sup>+</sup>-solujen elinkykyisyyttä tutkittiin 7-AAD-värijäykseällä (7-aminoaktinomyysiini D). Hematologisen toipumisen seuraamiseksi täydellinen verenkuva tutkittiin siirron jälkeen seuraavina ajankohtina: 15 vuorokautta, yksi kuukausi sekä kolme, kuusi ja 12 kuukautta. Potilaita seurattiin vähintään viiden vuoden ajan kantasolusiirrosta alueidensa yliopisto- tai keskussairaaloissa.

## Mihin siirrettä tarvitaan?

Myeloomapotilaiden suuriannoksinen hoito sisältää yleensä melfalaania 200 mg/m<sup>2</sup> ja lymfoomapotilaiden hoito karmustiinia, etoposidia, sytarabiinia ja melfalaania. Siirteen tarkoituksena on vähentää suuren solunsalpaaja-annoksen aiheuttamaa luuydintoksisuutta eli nopeuttaa neutrofiilien ja trombosyyttien toipumista intensiivisen solunsalpaajahoidon jälkeen. Siirteessä olevat primitiiviset hemato-

poieettiset kantasolut saavat aikaan myös muun hematopoieesin ja immuunijärjestelmän toipumisen ajan mittaan. Yleensä veren kantasolusiirteen CD34<sup>+</sup>-solujen vähimmäismääränä on pidetty vähintään 2,0 x 10<sup>6</sup> painokiloa kohden. GOA-tutkimuksessa siirteen pakastuksen ja sulatuksen jälkeen lymfoomapotilaille infusoitiin keskimäärin 2,5 x 10<sup>6</sup>/kg elinkykyisiä CD34<sup>+</sup>-soluja ja myeloomapotilaille 2,4 x 10<sup>6</sup>/kg (8).

CD34<sup>+</sup>-solumäärä määritetään kantasolulaboratoriossa rutiinimaisesti virtausytometrilla heti keräyksen jälkeen. Omassa aineistossamme lymfoomapotilaiden CD34<sup>+</sup>-solujen mediaanimäärä oli 3,9 x 10<sup>6</sup>/kg ja myeloomapotilaiden 6,3 x 10<sup>6</sup>/kg (8). Primitiivisempi solupopulaatio (CD34<sup>+</sup>CD133<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup>-solut) muodostaa vain muutaman prosentin kaikista CD34<sup>+</sup>-soluista. Veren siirteessä on lisäksi erilaisia lymfaattisia soluja jopa 20–40 kertaa enemmän kuin CD34<sup>+</sup>-soluja ja NK-solujakin usein yhtä paljon tai hieman enemmän kuin CD34<sup>+</sup>-soluja, mutta näiden solujen kliininen merkitys tunnetaan huonommin (8). Niukasti on tietoa myös muun muassa makrofagien ja myelooisista soluista lähtevien säätelijä-T-solujen merkityksestä. Siirteen sisältämiä solutyyppisiä ja niiden merkitystä kuvataan **TAULUKKOSSA 1**.

## Mobilisaatiomenetelmä ja siirteen solukoostumus

Solunsalpaajahoidon käyttäminen ennen G-CSF-injektioita lisää CD34<sup>+</sup>-solujen määrää siirteessä mutta vähentää lymfaattisten solujen määrää (9). Pleriksaforin liittäminen G-CSF-mobilisaatioon lisää auttaja-T-solujen, sytotoksisten T-solujen ja NK-solujen määrää siirteessä (10,11). Myös niillä potilailla, joilla solunsalpaajan ja G-CSF:n yhdistelmä mobilisoi soluja huonosti, pleriksaforin käyttö johti lymfaattisten solujen suurempaan määrään siirteessä, mutta siirteen CD34<sup>+</sup>-solujen määrä jäi vähäisemmäksi kuin verrokeilla (11).

Siirteen solukoostumukseen vaikuttavat mobilisaatiomenetelmän lisäksi muun muassa potilaan perustauti, ikä (iäkkäämmillä heikompi vaste mobilisointiin G-CSF:llä) ja aiemmin annettu hoito. Myeloomapotilailla CD34<sup>+</sup>-solut

mobilisoituvat keskimäärin lymfoomapotilaita paremmin ja vähimmäissiirre (yli  $2,0 \times 10^6/\text{kg}$ ) on heiltä saatu useammin kerättyä (8,12,13).

### Siirteen koostumus ja hematologinen toipuminen intensiivihoidon jälkeen

Varhaisemmat tutkimukset osoittivat, että verisolujen toipumisnopeus intensiivihoidon jälkeisestä sytopeniavaiheesta riippuu siirteen sisältämien  $\text{CD}34^+$ -solujen määrästä (14,15). GOA-tutkimuksessa lymfoomapotilaiden suurempi infusoi  $\text{CD}34^+$ -solujen määrä (yli  $2,5 \times 10^6/\text{kg}$ ) liittyi nopeampaan trombosyyttimäärän suurenemiseen yli tason  $20 \times 10^9/\text{l}$  (11 vs 14 vrk). Suurempi primitiivisempien  $\text{CD}34^+\text{CD}133^+\text{CD}38^-$ -solujen määrä puolestaan ennusti nopeampaa neutrofilimäärän suurenemista (9 vs 10 vrk) yli tason  $0,5 \times 10^9/\text{l}$  siirteen palautuksen jälkeen (11). Suurempi potilaalle palautettujen  $\text{CD}34^+$ -solujen määrä liittyi myös suurempaan veren trombosyyttimäärään kolmen ja kuuden kuukauden kuluttua kantasolusiirrosta (5).

Myeloomapotilaiden palautetun siirteen  $\text{CD}34^+$ -solumäärä yli  $2,0 \times 10^6/\text{kg}$  liittyi paitsi nopeampaan trombosyyttimäärän korjaantumiseen myös suurempiin veren trombosyyttimääriin 3–12 kuukauden kuluttua kantasolusiirrosta (9). Hyvin pieni elinkykyisten  $\text{CD}34^+$ -solujen määrä (alle  $1,0 \times 10^6/\text{kg}$ ) liittyi hitaaseen trombosyyttimäärän korjaantumiseen myeloomapotilailla (mediaani 20 vrk kantasolupalautuksesta) (16). Lymfoomapotilaista 6 %:lla veren trombosyyttimäärä oli alle  $50 \times 10^9/\text{l}$  vielä kuuden kuukauden kuluttua kantasolusiirrosta ja 5 %:lla 12 kuukauden kuluttuakin. Myeloomapotilaiden joukossa ei ollut lainkaan näitä kohtalaisen trombosytopeenisiä potilaita näissä aikapisteissä (17).

### Siirteen koostumus ja immunologinen toipuminen intensiivihoidon jälkeen

Nopea immuunijärjestelmän toipuminen liittyy parempaan pitkäaikaisennusteeseen autologisen kantasolusiirron jälkeen ainakin lymfoo-

### Ydinasiat

- ▶ Autologisen kantasolusiirteen solusisältö vaikuttaa potilaan hematologiseen toipumiseen sekä taudittomaan ja kokonaiselossaoloaikaan.
- ▶ Nopeampi immunologinen toipuminen kantasolusiirron jälkeen liittyy parempaan pitkäaikaisennusteeseen.
- ▶ Lisätutkimuksia tarvitaan kantasolumobilisaation kehittämiseksi ja optimaalisen siirteen keräämiseksi.

mapotilailla (18). Useimmiten tätä on mitattu tutkimalla absoluuttinen veren lymfosyyttimäärä 15. päivänä (ALC-15) siirteen palautuksesta, ja arvoa vähintään  $0,5 \times 10^9/\text{l}$  on pidetty raja-arvona. Joissakin tutkimuksissa raja-arvon saavuttaminen on liittynyt siirteen suurempaan  $\text{CD}34^+$ -positiivisten solujen määrään tai sekä myelooma- että lymfoomapotilaiden osalta infusoidun siirteen suurempaan lymfosyyttimäärään (19–21).

Infusoitujen NK-solujen määrä saattaa olla kaikkein merkityksellisin tässä varhaisessa immunologisessa toipumisessa, sillä näiden solujen määrä normalisoituu nopeasti intensiivihoidon jälkeen (21,22). Havaitsimme lymfoomapotilasaineistossamme, että infusoitujen auttaja-T-lymfosyyttien, sytotoksisten T-lymfosyyttien ja NK-solujen määrät korreloivat mainitun raja-arvon kanssa. Raja-arvon saavuttaminen taas liittyi merkittävästi pidempään taudittomaan elinaikaan (tauditon elinaika kahden vuoden kohdalla 74 % vs 57 %), mutta kokonaiselinajassa ei sen sijaan todettu eri ALC-15-määrissä tilastollisesti merkitsevää eroa, mikä saattaa johtua histologisilta löydöksiltään ja tautivaiheeltaan heterogeenisesta potilasjoukosta (23).

### Siirteen solukoostumus ja ennuste kantasolusiirron jälkeen

**$\text{CD}34^+$ -solut.** Monissa pääosin takautuvissa tutkimuksissa potilaalle annetun siirteen suurempi  $\text{CD}34^+$ -solujen määrä on liittynyt erityisesti lymfoomapotilaiden parempaan pitkäai-

**TAULUKKO 2.** Mahdollisuuksia paremman siirteen keräämiseen.

**Ennen siirteen mobilisaatiota**

Riittävä tauko edellisestä kemoterapiasta (lymfoomapotilaat)

Rajoitettu lenalidomidihoidon kesto (neljä sykliä) (myeloomapotilaat)

Pitkän solunsalpaajahoidon välttäminen, jos mahdollista

**Mobilisaatiomenetelmä**

Ensisijaisesti pelkkä G-CSF

Tarvittaessa pleriksafori lisätään (2)

**Afereesit**

Standardiasetukset afereesilaitteissa

Erityisasetuksilla voi lisätä lymfosyyttisaantoa

Useammalla keräyksellä enemmän lymfosyyttejä

G-CSF = granulosityttikasvutekijä

kaisennusteeseen kantasolusiirron jälkeen (6). Useimmat analyysit ovat perustuneet CD34<sup>+</sup>-solumäärän laskentaan heti keräyksen jälkeen ilman siirteen käsittelyä ja pakastusta. Omassa tutkimuksessamme havaitsimme, että palautetun siirteen elävien CD34<sup>+</sup>-solujen määrä yli  $2,5 \times 10^6/\text{kg}$  korreloi lymfoomapotilaiden pidempään taudittomaan ja kokonaiselinaikaan (11). Myeloomapotilaiden osalta vastaavaa ei havaittu, vaan itse asiassa potilaiden, jotka saivat CD34<sup>+</sup>-soluja yli  $2,5 \times 10^6/\text{kg}$ , tauditon elinaika oli lyhyempi ilman eroa kokonaiselinaikassa (9).

**CD34<sup>+</sup>CD133<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup>-solujen** suurempi (yli  $0,08 \times 10^6/\text{kg}$ ) määrä korreloi lymfoomapotilaiden pidemmän taudittoman ja kokonaiselinaikan kanssa (11). Syklofosfamidin ja G-CSF:n yhdistelmää siirteen mobilisoimiseksi saaneilla myeloomapotilailla näiden varhaisempien hematopoieettisten solujen suurempi määrä (yli  $0,065 \times 10^6/\text{kg}$ ) liittyi myös pidempään taudittomaan ja kokonaiselinaikaan kantasolusiirron jälkeen (9).

**T-lymfosyytit.** Potilaalle intensiivihoidon jälkeen palautettu suurempi lymfosyyttimäärä on monissa, pääosin takautuvissa tutkimuksissa liittynyt pidempään taudittomaan ja kokonaiselinaikaan kantasolusiirron jälkeen (24). Satunnaistetussa etenevässä tutkimuksessa B-solulymfoomaa sairastavien potilaiden suuri lymfosyyttimäärä (yli  $500 \times 10^6/\text{kg}$ ) korreloi pidempään taudittomaan elinaikaan ja koko-

naiselinaikaan (21,25). GOA-tutkimuksessa puolestaan voitiin osoittaa palautetun siirteen pienen lymfosyyttimäärän (alle  $20 \times 10^6/\text{kg}$ ) liittyvän sekä lymfoomapotilaiden että MM-potilaiden lyhyempään kokonaiselinaikaan (9,11). Riittävän suuren lymfosyyttimäärän kerääminen siirteeseen vaatii paitsi kasvutekijän käyttöä ilman edeltävää solunsalpaajahoidtoa mobilisaationa myös useita keräyksiä ja mahdollisesti keräyslaitteen erityisasetuksia.

**NK-solut** ovat tärkeä osa siirrettä, sillä ne liittyvät voimakkaaimmin varhaiseen immuunijärjestelmän toipumiseen. NK-soluilla on myös kasvainsolujen tappovaikutuksia (26). Suurempi siirteen NK-solumäärä onkin liittynyt lymfooma- ja myeloomapotilaiden parempaan ennusteeseen kantasolusiirron jälkeen (9,22).

## Optimaalisen siirteen ominaisuuksia – miten voisimme parantaa?

Hyvä siirre mahdollistaa veriarvojen luotettavan korjaantumisen intensiivihoidon jälkeen. Vaikka varsin pienelläkin CD34<sup>+</sup>-solujen määrällä on saatu aikaan veriarvojen korjaantumisen intensiivihoidon jälkeen, ajatellaan yleisesti, että CD34<sup>+</sup>-soluja pitäisi kerätä vähintään  $3\text{--}4 \times 10^6/\text{kg}$ , sillä siirteen käsittelyssä ja pakastusprosessissa menetetään jopa 20–50 % elinkykyisistä CD34<sup>+</sup>-soluista (27). Joissakin analyyseissa on katsottu, että siirteen optimaalisen CD34<sup>+</sup>-solumäärän tulisi olla yli  $5,0 \times 10^6/\text{kg}$  tai jopa yli  $8,0 \times 10^6/\text{kg}$  (4).

Eri tutkimuksissa havaitut siirteiden lymfosyyttimäärän raja-arvot ovat vaihdelleet. Toisaalta siirteen NK-soluista tai dendriittisoluista on vain hyvin rajallisesti tutkimuksia. Yleensä suurempi lymfosyyttimäärä on kuitenkin julkaistuissa tutkimuksissa liittynyt parempaan pitkäaikaisennusteeseen, joten olisi syytä pyrkiä nykyistä suurempaan lymfosyyttimäärään. GOA-tutkimuksessa infusoitujen lymfosyyttien mediaanimäärä oli hieman alle  $100 \times 10^6/\text{kg}$  (9). Tarkempia suosituksia optimaalisesta siirteen solukoostumuksesta ei tässä vaiheessa voida antaa. Lisätutkimuksia myös siirteen eri T-lymfosyyttialatyypien ja NK-solujen osuudesta taudittomaan ja kokonaiselinaikaan tarvitaan (28).

Suurempi lymfosyyttisaanto on vaikeampi toteuttaa, sillä se vaatii G-CSF-mobilisaatiota ja ainakin 2–3 keräystä potilasta kohti (**TAULUKKO 2**). Tällöin lymfoomapotilaalle tulee pitkä hoitotauko, keräysprosessi pitkittyy sekä afeeresiysikön ja kantasolulaboratorion työmäärä ja nestetyypisäilytystilan tarve lisääntyvät kokonaiskustannuksia suurentaen. Tällainen mobilisaatio- ja keräystoiminta olisi syytä aloittaa kliinisen tutkimuksen puitteissa. Myeloomapotilaiden tulisi olla tällöin kohderyhmänä, koska nykyinen tieto siirteen solusisällön vai kutuksista on pitkälti lähtöisin Mayo-klinikan tutkimuksista ja koskee erityisesti lymfoomapotilaita. Myeloomapotilaita runsaasti sisältävä GOA-tutkimuksemme on tuonut oman lisänsä tälle sektorille, sillä tutkimus on potilasmäärältään suurimpia tähänastisista.

## Lopuksi

Autologisen kantasolusiirron tukemien intensiivihoidojen määrät ovat viime aikoina hienoisesti vähentyneet (1). Osasyynä on muokattujen T-solujen lisääntynyt käyttö (29,30), joka tuskin kokonaan syrjäyttää autologisia kantasolusiirtoja nykyisissä pääkäyttöaiheissa. Olisi tärkeää tuntea kantasolusiirteen solusisältö ja sen merkitys potilaalle. Hoitomuodon tutkiminen ja jatkuva kehittäminen onkin perusteltua, sillä kantasolusiirteen optimointi voi johtaa nopeampaan siirron jälkeiseen immunologiseen toipumiseen sekä pitempään kokonaiselossa-oloaikaan. ■

Kiitämme tutkija Antti Ropposta siirreanalyysistä Itä-Suomen yliopiston kliinisen mikrobiologian laitoksella professori Jukka Pelkosen ohjauksessa sekä FM Tuomas Selanderia (KYS, Tiedepalvelukeskus) avusta tilastollisissa analyyseissä. Kiitämme myös potilaiden seurannasta vastaavia kollegoita eri sairaanhoitopiireissä. GOA-tutkimusta ovat taloudellisesti tukeneet Pohjois-Savon sairaanhoitopiiri EVO-rahoituksella ja Sanofi apurahalla.

**ESA JANTUNEN**, emeritusprofessori, sisätautien ja kliinisen hematologian erikoislääkäri  
Itä-Suomen yliopisto, terveystieteiden tiedekunta ja KYS, Medisiininen keskus, Kuopio

**ANTTI TURUNEN**, LT, sisätautien ja kliinisen hematologian erikoislääkäri, kliininen opettaja  
Itä-Suomen yliopisto, terveystieteiden tiedekunta, Kuopio KYS, Medisiininen keskus, Kuopio

**OUTI KUITTINEN**, professori, syöpätautien erikoislääkäri, ylilääkäri  
KYS Syöpäkeskus ja Itä-Suomen yliopisto, terveystieteiden tiedekunta, Kuopio

**TIMO SIITONEN**, dosentti, sisätautien ja kliinisen hematologian erikoislääkäri  
OYS Syöpähoitokeskus, Oulu

**JAAKKO VALTOLA**, LT, sisätautien ja kliinisen hematologian erikoislääkäri  
Savonlinnan keskussairaala, Savonlinna

**HANNE KUITTINEN**, dosentti, syöpätautien erikoislääkäri, osaamiskeskusjohtaja  
OYS Syöpähoitokeskus, Oulu

**RAIJA SILVENNOINEN**, dosentti, sisätautien ja kliinisen hematologian erikoislääkäri, tutkija  
Helsingin yliopisto ja HUS Syöpäkeskus, hematologian klinikka, Helsinki

**MARJA SANKALO**, LT, sisätautien ja kliinisen hematologian erikoislääkäri, apulaisyliääkäri  
Tays, sisätautien klinikka, Tampere

**MERVI PUTKONEN**, LT, sisätautien ja kliinisen hematologian erikoislääkäri, osastonyliääkäri  
Tyks, hematologian ja kantasolusiirtotoiminnan vastuualue, medisiininen toimialue, Turku

**TARU KUITTINEN**, dosentti, sisätautien ja kliinisen hematologian erikoislääkäri, ylilääkäri, linjajohtaja  
KYS, Medisiininen keskus, Kuopio

**MARJA PYÖRÄLÄ**, LT, sisätautien ja kliinisen hematologian erikoislääkäri, apulaisyliääkäri  
KYS, Medisiininen keskus, Kuopio

**PENTTI MÄNTYMAA**, dosentti, kliinisen kemian ja hematologisten laboratoriotutkimusten erikoislääkäri, osastonyliääkäri  
ISLAB hyvinvointiyhtymä, Kuopio

**JUKKA PELKONEN**, emeritusprofessori, kliinisen mikrobiologian erikoislääkäri  
Itä-Suomen yliopisto, kliininen mikrobiologia, lääketieteen laitos, Kuopio

**VILLE VARMAVUO**, dosentti, sisätautien ja kliinisen hematologian erikoislääkäri, koulutusyliääkäri  
Kymsote, Kotka

**ANU PARTANEN**, dosentti, sisätautien ja kliinisen hematologian erikoislääkäri, apulaisyliääkäri  
KYS, Medisiininen keskus, Kuopio

**VASTUUTOIMITTAJA**  
Riikka Nevala

## KIRJALLISUUTTA

1. Passweg J, Baldomero H, Ciceri F, ym. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapies in Europe 2022. CAR-T activity continues to grow; transplant activity has slowed: a report from the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 2024;59:803–12.
2. Jantunen E, Valtola J, Partanen A, ym. Pleriksafori kantasolujen mobilisaatiossa autologista siirtoa varten. *Duodecim* 2020;136:997–1004.
3. Jantunen E, Turunen A, Varmavuo V, ym. Impact of plerixafor use in the mobilization of blood grafts for autologous hematopoietic cell transplantation. *Transfusion* 2024;64:742–50.
4. Siena S, Schiavo R, Pedrazzoli P, ym. Therapeutic relevance of CD34 cell dose in blood cell transplantation for cancer therapy. *J Clin Oncol* 2000;18:1360–77.
5. Stiff P, Micallief I, Nademanee P, ym. Transplanted CD34(+) cell dose is associated with long term platelet recovery following autologous peripheral blood stem cell transplant in patients with non-Hodgkin lymphoma or multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:1146–53.
6. Jantunen E, Fruehauf S. Importance of blood graft characteristics in autologous stem cell transplantation: implications for optimizing mobilization regimens. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:627–35.
7. Saraceni F, Shem-Tov N, Olivieri A, ym. Mobilized peripheral blood grafts include more than hematopoietic stem cells: the immunological perspective. *Bone Marrow Transplant* 2015;50:886–91.
8. Turunen A, Partanen A, Valtola J, ym. Comparison CD34+ cell mobilization, blood graft comparison and post-transplant recovery in myeloma patients compared to non-Hodgkin lymphoma patients: a prospective multicenter study. *Transfusion* 2020;60:1519–28.
9. Turunen A, Silvennoinen R, Partanen A, ym. Autograft cellular composition and outcome in myeloma patients: results of the prospective multicenter GOA study. *Transfusion* 2021;61:1830–44.
10. Holtan S, Porrata L, Micallief I, ym. AMD3100 affects autograft lymphocyte collection and progression-free survival in non-Hodgkin lymphoma. *Clin Lymphoma Myel* 2007;7:315–8.
11. Turunen A, Valtola J, Partanen A, ym. Autograft cellular composition and outcome in patients with non-Hodgkin lymphoma: results of the prospective multicenter GOA study. *Leuk Lymphoma* 2020;61:2082–92.
12. Pusic I, Jiang S Y, Landua S, ym. Impact mobilization and remobilization strategies on achieving sufficient stem cell yields for autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:1045–56.
13. Jantunen E, Varmavuo V, Juutilainen A, ym. Kinetics of blood CD34(+) cells after chemotherapy plus G-CSF in poor mobilizers: implications for pre-emptive plerixafor use. *Ann Hematol* 2012;91:1073–9.
14. Weaver C, Hazelton B, Birch R, ym. An analysis of engraftment kinetics as a function of the CD34 content in peripheral blood collections in 692 patients after the administration of myeloablative chemotherapy. *Blood* 1995;86:3961–9.
15. Tricot G, Jagannath S, Vesole D, ym. Peripheral blood stem cell transplants for multiple myeloma: identification of favorable variables for rapid engraftment in 225 patients. *Blood* 1995;85:588–96.
16. Partanen A, Turunen A, Silvennoinen R, ym. Impact of the number of cryopreserved CD34+ cells in blood grafts infused on hematologic recovery and survival in myeloma patients after autologous stem cell transplantation: experience from the GOA study. *J Clin Apher* 2023;38:33–44.
17. Turunen A. Autograft cellular composition and outcome in hematological patients. *Väitöskirja. Itä-Suomen yliopisto* 2022.
18. Jantunen E, Varmavuo V, Pelkonen J, ym. Importance of early immune recovery after autologous hematopoietic cell transplantation in lymphoma patients. *Leuk Lymphoma* 2019;60:2115–21.
19. Hiwase D, Hiwase S, Bailey M, ym. Higher infused lymphocyte dose predicts higher lymphocyte recovery, which in turn, predicts superior overall survival following autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:116–24.
20. Porrata L, Gertz M, Geyer S, ym. The dose of infused lymphocytes in the autograft directly correlates with clinical outcomes after autologous peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma. *Leukemia* 2004;18:1085–92.
21. Porrata L, Burgstaler E, Winters J, ym. Immunologic autograft engineering and survival in non-Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:1017–23.
22. Kansagra A, Inwards D, Ansell S, ym. Infusion of autograft natural killer cell/CD14+HLA-DR<sup>dim</sup> cell ration predicts survival in lymphoma post autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2018;53:146–53.
23. Partanen A, Turunen A, Kuittinen O, ym. Predictive factors for early immune recovery in NHL patients after autologous transplantation: a multicenter prospective study. *Cancers* 2024;16:2550.
24. Porrata L. The impact of infused autograft absolute numbers of immune effector cells on survival post-autologous stem cell transplantation. *Cells* 2022;11:2197.
25. Porrata L, Inwards D, Ansell S, ym. Long-term outcome of immunologic graft engineering. *EJHaem* 2022;3:488–91.
26. Porrata L. Natural killer cells are key host immune effector cells affecting survival in autologous peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation. *Cells* 2022;11:3469.
27. Partanen A, Turunen A, Valtola J, ym. Loss of CD34+ cells and effect of the number of viable cryopreserved CD34+ cells in the infused blood grafts on hematologic recovery, progression-free survival, and overall survival in NHL patients after autologous stem cell transplantation. *Clin Lymphoma Leuk Myel* 2023;23:e428–35.
28. Jantunen E, Turunen A, Partanen A. Autograft composition and outcome—towards an optimal graft? *Cytotherapy* 2025;27:493–9.
29. Korhonen M, Keränen M, Vetteranta K, ym. Syövän immunologinen täsmähoito geneettisesti muokatuilla T-soluilla. *Duodecim* 2018;134:1592–9.
30. Leppä S, Vetteranta K. CAR-T-soluhoito – mitä ja millä hinnalla? *Duodecim* 2019;135:1202–6.

## SIDONNAISUDET

**Esa Jantunen:** Ei sidonnaisuuksia.

**Antti Turunen:** Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Abbvie, Amgen, Novartis, Pfizer, Sanofi)

**Outi Kuittinen:** Ei sidonnaisuuksia.

**Timo Siitonen:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Celgene, Pfizer, AbbVie, Janssen-Cilag, Bristol Myers Squibb), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Novartis, Takeda)

**Jaakko Valtola:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Amgen, Sanofi, Janssen-Cilag), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Amgen, Sanofi/Genzyme, Pfizer, Abbvie), muut sidonnaisuudet (Suomen Terveystalo)

**Hanne Kuittinen:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Roche, MSD, Takeda), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Roche, Takeda)

**Raija Silvennoinen:** Apuraha (tutkimusapuraha Suomen myeloomaryhmä; tutkimusapuraha insituutiolle (Amgen, BMS, Celgene, Takeda), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Celgene, Sanofi), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Amgen, BMS, Celgene, Sanofi, Takeda)

**Marja Sankelo:** Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Abbvie, Gilead, Janssen, Pfizer, Sanofi)

**Mervi Putkonen:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Amgen, Sanofi, BMS/Celgene, Janssen-Cilag, Takeda), korvaukset koulutus- ja

kongressikuluista (BMS/Celgene, Sanofi), luottamustoimet (Suomen hematologiyhdistyksen alainen myeloomaryhmä)

**Taru Kuittinen:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Bayer, BMS, MSD, Sanofi-Genzyme, Sanquin, Pfizer), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Roche, Celgene, Sobi, Novo Nordisk, Janssen, Sanofi-Genzyme, Bayer, Amgen, Abbvie, MSD, Takeda, Boehringer Ingelheim, Leo-Pharma, Shire, Octapharma, Mundipharma, Sanquin)

**Marja Pyörälä:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Pfizer, Amgen, Novartis), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Pfizer, Amgen, Novartis), luottamustoimet (Lääkevaliokunnan jäsen, KYS; Lääkeneuvottelukunnan jäsen, KYS; Verihuoltoketjun yhteistyshenkilöverkoston jäsen, SPR; Verihuoltovarmuustyöryhmän jäsen, SPR)

**Pentti Mäntymaa:** Ei sidonnaisuuksia.

**Jukka Pelkonen:** Ei sidonnaisuuksia.

**Ville Varmavuo:** Apuraha (Sanofi), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (AbbVie, Amgen, Celgene, Roche, Sanofi), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (AbbVie, Amgen, Roche, Sanofi, Takeda)

**Anu Partanen:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Abbvie, Behring, Janssen-Cilag, MedEngine, Pfizer, Sanofi), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Abbvie, AstraZeneca, Celgene, Janssen-Cilag, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi, Takeda)