

Akuutin lymfoblastileukemian hoito - kliinisen tutkimuksen menestystarina

Lohi, O.
Kliinlab, 40(4), 114-118. 2022.

Alkuperäinen julkaisu:

https://www.skky.fi/wp-content/uploads/2023/12/Kliinlab_4_2023_screen.pdf



Suomen Kliinisen Kemian Yhdistys
Föreningen för Klinisk Kemi i Finland

Olli Lohi

osastonylilääkäri

Lasten hematologian ja onkologian professori
(11.2024 alkaen) Tays, Lasten ja nuorten sairaala
TaY, lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta

Akuutin lymfoblastileukemian hoito - kliinisen tutkimuksen menestystarina

Olli Lohi

LASTEN AKUUTIN lymfoblastileukemian (ALL) hoidon kehitystarina hakee vertaistaan. Vielä kuusi vuosikymmentä sitten aniharva ALL:aan sairastunut lapsi parantui. Vielä vuonna 1973 Aikakausikirja Duodecimin artikkeli alkoi seuraavasti: "Leukemiaan kuolee Suomessa vuosittain noin 50 lasta". Tänäpäin enemmän kuin yhdeksän kymmenestä tautiin sairastuneesta lapsesta parantuu. Tulos ei ole sattuman kauppaa eikä täsmälääkkeiden ansiota, vaan osoitus systemaattisen kliinisen tutkimuksen ja kansainvälisen yhteistyön merkityksestä. Potilaan hoitoa on kehitetty monikansallisissa konsortioissa, joista meille suomalaisille tutuin on NOPHO, Nordic Organization for Pediatric Hematology and Oncology. Viimeisimmän NOPHO ALL2008 -hoito-ohjelman tulokset ovat edelleen alan kärkeä, ja Suomi erottuu tuloksissa yhtenä koko maailman kärkimaista.

Lasten ALL:n hoidon menestyksen perustana ovat jaksoittain toteutetut yhdistelmä-lääkitykset, tehostettu keskushermostotaudin hoito, pitkä ylläpitolääkehoito ja tarkat jäännöstaudin mittausmenetelmät.

Professori Sidney Farberin löytämä antifolaattilääkitys (aminopteriini ja sen johdannainen metotreksaatti) ja sen yhdistäminen muihin ALL:aan tehoaviin lääkkeisiin, kuten vinkristiini ja prednisoloni, loi ensimmäisen mahdollisuuden pitkäkestoisiin remissioihin ja jopa parantumiseen. Leukemia kuitenkin piiloutui usein keskushermostoon, jonne suun tai suonen kautta annettavat lääkitykset pääsivät huonosti. Tähän kokeiltiin ensiksi sädehoitoa, joka on hyvin tehoavaa, mutta kehittyville kudoksille hyvin haitallista. Se korvattiin pian suuriannoksisella metotreksaatilla ja intratekaalisella lääkityksellä aivokalvostossa ja -selkäydinnteessä piileksivän leukemian hoitoon. Kolmas merkittävä palanen ALL:n hoidossa on ollut suun kautta otettava antimetaboliittisesti vaikuttava ns. ylläpitolääkitys (6-merkaptopuriini ja metotreksaatti). Ylläpito-hoidon kesto on pitkä, jopa 1,5-vuotta, mutta se vähentää huomattavasti taudin uusiutumisen riskiä edelleen tuntemattomalla mekanismilla. Viimeisen kahden vuosikymmenen aikana suurin edistysaskel on tullut laboratoriomietelmien kehittymisen kautta, kun on opittu miittaamaan ns. "jäännöstautia" virtausytometrialla ja PCR:llä. Hoitovasteen nihkeys korreloi negatiivisesti potilaan tautivapaaseen elossaoloaikaan. Niinpä hitaasti alkuhoidolle vastaavat potilaat saavat tehostetun hoidon.

Tällä hetkellä lasten, nuorten ja alle 46-vuotiaiden aikuisten ALL:aa hoidetaan eurooppalaisella ALLtogether (A2G) -protokollalla. 14 maata sisältävä A2G-konsortio rekrytoi vuosittain yli 1400 potilasta. Näin iso potilasmäärä mahdollistaa sekä hoidon keventämiseen että tehostamiseen tähtäävät prospektiiviset randomisaatiotutkimukset. A2G:ssa potilaat luokitellaan riskiominaisuuksien ja hoitovasteen mukaan neljään ryhmään: vakioriski, keskiriski-matala, keskiriski-korkea ja korkeariski. Hoidon intensiteetti määräytyy riskiryhmän mukaisesti. Ohjelmassa on mukana kaksi tutkimusosioita, joissa vähennetään mm. antrasykliinien määrää. Suurentuneen uusiutumisen riskin piirissä oleville tarjotaan randomisoitua tutkimusta, jossa tutkitaan CD22-antigeeniin kohdistuvan immunoterapian tai tioguaniniinilla tehostetun ylläpitolääkityksen tehoa. Pieni osa potilaista päättyy täsmäsoluhoitoon (CD19-CART-hoito) ja/tai allogeeniseen kantasolusiirtoon jo ensilinjan hoidossa.

Potilaskohtaisesti räätälöitävä täsmähoito on syövänhoidon taivoite. Sen toteutus vaatii kuitenkin huomattavasti osaamista ja resursseja. Lisäksi ongelmana on taudin heterogeenisyys. Diagnoosivaiheessa potilailla on valtaisa kirjo solupopulaatioita, joissa vilisee omanlaisia mutaatiokombinaatioita. Yksittäisiin mutaatioihin kohdentuva täsmälääkitys saattaa olla sinänsä tehokas, mutta neutraloituu korvaavien viestintäreittien aktivaation seurauksena. Mutaatioille agnostinen immunologinen hoito välttää tämän ongelman, ja usean eri vasta-ainehoidon on osoitettu parantavan ALL:n ennustetta. Tulevaisuudessa immunologisten hoitojen osuus kasvaa ja niitä käytetään myös sytostaattihoidojen haittavaikutusten ja lääkekuorman vähentämiseen.

ALL:n hoito ei ole valmis. Ennusteiden roima parantuminen peittää alleen arjen monet haasteet. Hoito on edelleen hyvin vaativaa, toksista ja pitkäkestoista. A2G-hoito-ohjelma toimii tulevaisuudessa alustana, jonka avulla tutkitaan kevyempien, tehokkaampien ja lyhytkestoisempien hoitojen mahdollisuuksia.

Kliininen tutkimuksen yhteydessä potilailta otetaan näytteitä, joista tehdään biologista ja bioinformaattista tutkimusta yhdessä eurooppalaisten yliopistojen kanssa. Lasten ja nuorten leukemianhoidon motoksi kelpaa vanha sanonta: "Tämän päivän tutkimus on huomispäivän hoitoa." ■