

Kaisa Kittilä

LEUKEMIALASTEN HOIDONJÄLKEINEN INFEKTIOHERKKYYS

Syventävien opintojen kirjallinen työ  
Kevätlukukausi 2015

Kaisa Kittilä

LEUKEMIALASTEN HOIDONJÄLKEINEN INFEKTIOHERKKYYS

Syventävien opintojen kirjallinen työ  
Kevätlukukausi 2015

*Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.*

Akuutti leukemia ja sen hoidossa käytetyt sytostaatit heikentävät potilaiden immuunijärjestelmää altistaen heitä infektioille. Immunosuppressio on pahimmillaan sytostaattihoitojen aikana ja immuunijärjestelmän palautuminen hoitojen päättymisen jälkeen vie aikaa. Potilaiden riski sairastua infektioitauteihin onkin kohonnut paitsi hoitojen aikana myös hoitojen päättymistä seuraavina kuukausina. Kohonneen infektoriskin vuoksi potilaat joutuvat viettämään rajoitettua elämää välttääkseen tartuntoja, mikä on haastavaa erityisesti lapsipotilaiden normaalin psykososiaalisen kehityksen kannalta. Tässä tutkimuksessa kartoitettiin akuuttia lymfaattista leukemiaa (ALL) sairastaneiden lasten virusinfektioita ja verenkuvaa kahden hoitojen päättymisen jälkeisen vuoden ajan. Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää miten paljon ja millaisia virusinfektioita leukemiahoidoista toipuvat lapset sairastavat sekä kartoittaa näiden infektioiden kestoa ja yhteyttä verenkuvan poikkeavuuksiin.

Tutkimukseen osallistui 23 iältään 3–19-vuotiasta lasta, joiden ALL:aa oli hoidettu joko Turun tai Tampereen yliopistollisessa keskussairaalassa. Kunkin potilaan verenkuvaa seurattiin kontrollikäynneillä normaalin hoitojenjälkeisen seurantakäytännön mukaisesti. Lisäksi potilaista otettiin virusnäytteitä nenäontelon epiteeliltä kontrollikäyntien yhteydessä sekä mahdollisuuksien mukaan silloin, kun potilaalla oli virusinfektion oireita. Virusnäytteistä etsittiin kvalitatiivisella PCR-menetelmällä 12 eri virusta. Positiivisen viruslöydöksen jälkeen potilaasta otettiin seurantanäytteitä kahden viikon välein, kunnes virusnäyte muuttui negatiiviseksi. Saatuja tuloksia tarkasteltiin tilastollisesti ja virusinfektioiden määrää, esiintyneitä viruksia, virusinfektioille altistavia tekijöitä ja viruskantajuuden kestoa verrattiin muutoin terveiden lasten virusinfektioita kartoittaneiden tutkimusten tuloksiin.

Leukemiahoidoista toipuvat lapset sairastivat samanlaisia virusinfektioita kuin muutoin terveet verrokkit. Tutkimuspotilaiden sairastuvuus virusinfektioihin oli jopa vähäisempi verrattuna perusterveiden lasten virusinfektioita kartoittaneisiin tutkimuksiin. Leukemiahoidoista toipuvien potilaiden virusinfektioiden kesto ei myöskään ollut terveitä verrokkeja pidempi. Nuoren iän ja lymfopenian todettiin altistavan virusinfektioille. Näiden tulosten valossa voidaan todeta leukemiahoidoista toipuvien lasten saavan virustartuntansa pääasiassa normaalista elinympäristöstään ja heidän immuunijärjestelmänsä kykenevän puolustautumaan virusinfektioita vastaan verrattaen hyvin. Infektioeristyskäytäntöjen lieventäminen muiden Pohjoismaiden tapaan mahdollistaisi siis todennäköisesti ALL:sta toipuvien lasten normaalimman arkielämän aiheuttamatta potilaille merkittävästi normaaliväestöä suurempaa riskiä sairastua virusinfektioihin.

# Sisällys

1 Johdanto.....	1
2 Kirjallisuuskatsaus.....	1
2.1 Akuutti lymfaattinen leukemia sairautena.....	1
2.2 Akuutin lymfoblastileukemian hoito NOPHO-2000-protokollan mukaisesti.....	2
2.3 Leukemian ja leukemiahoitojen vaikutus infektiotilanteeseen.....	4
2.4 Virusinfektion leukemiahoitojen aikana.....	8
3 Aineisto ja tutkimuksen suorittaminen.....	11
3.1 Potilasaineisto.....	11
3.2 Virusinfektioiden kartoittaminen.....	12
3.3 Veren kuvan seuranta.....	12
3.4 Tilastolliset menetelmät.....	13
4 Tulokset.....	14
4.1 Virusinfektioiden esiintyminen.....	14
4.2 Viruskantajuuden kesto.....	15
4.3 Virusinfektioille altistavat tekijät.....	15
5 Pohdinta.....	16
Lähteet	

# 1 Johdanto

Lasten akuutti lymfoblastileukemia (ALL) on vakava ja pitkäaikainen sairaus, joka vaatii intensiivistä hoitoa usean vuoden ajan. ALL:aa sairastavat lapset joutuvat viettämään pitkiä jaksoja sairaalassa paitsi syöpähoitojen myös hoitojen aikaansaamasta immunosuppressiosta aiheutuvien infektioiden vuoksi. Myös kotona ollessaan ALL-potilaiden pitää rajoittaa kontakteja ulkomaailmaan kohonneen infektioriskin takia. Pitkät sairaalajaksot ja eristyksissä oleminen ovat erityisen rankkoja kokemuksia pienille lapsille ja saattavat pahimmassa tapauksessa häiritä lapsen normaalia psykososiaalista kehitystä. Immunosuppressiosta palautuminen hoitojen päättymisen jälkeen vie aikaa, ja ALL-potilaat joutuvatkin viettämään rajoitettua elämää kohonneen infektioriskin vuoksi jonkin aikaa vielä taudista parannuttuaankin.

Kartoittamalla immunosuppression ja kohonneen infektioriskin kestoa pyritään selvittämään, voitaisiinko ALL-potilaiden eristyksen kestoa lyhentää. Normaalin elämän jatkaminen mahdollisimman pian hoitojen päättymisen jälkeen parantaisi lapsipotilaiden elämänlaatua ja helpottaisi perheiden arkea. Tässä tutkimuksessa pyritään selvittämään, kuinka paljon ALL-potilaat sairastavat erilaisia virusinfektioita hoitojen lopettamisen jälkeisten kahden vuoden aikana ja liittyvätkö sairastumiset muutoksiin immuunijärjestelmän solujen määrissä.

## 2 Kirjallisuuskatsaus

### 2.1 Akuutti lymfoblastileukemia sairautena

Akuutti lymfoblastileukemia (ALL) on aggressiivinen epäkypsistä lymfosyyteistä eli lymfoblasteista lähtöisin oleva syöpä, jossa mutatoituneet lymfoblastisolut lisääntyvät hallitsemattomasti luuytimessä häiriten normaalien hematopoieettisten solujen kehitystä. Akuutti leukemia on yleisin lasten leukemiamuoto, ja sitä diagnosoidaan Suomessa noin 50 lapsella joka vuosi. Heistä 85 % sairastaa akuuttia lymfoblastileukemiaa (Lohi et al. 2013). ALL:n etiologia on toistaiseksi tuntematon

(Ruutu et al. 2007). Kuten muissakin syöpätaudeissa, akuutissa lymfaattisessa leukemiassa patogeneesi perustuu geenimutaatioiden kasaamaan, joka mahdollistaa pahanlaatuisten lymfosyyttiesiasteiden rajoittamattoman proliferaation.

Akuutin lymfaattisen leukemian oireet johtuvat pääasiassa kasvainsolukon aiheuttamasta luuydinsuppressiosta, joka johtaa anemisoitumiseen, trombosytopeniaan ja usein veren leukosyyttimäärän muutoksiin. Yleisimpiä oireita ovat väsymys, kuume ja infektio-oireet. Tärkeitä kliinisiä löydöksiä ovat suurentuneet imusolmukkeet sekä tavallista suurempi maksa tai perna. Osalla potilaista esiintyy luu- ja nivelkipuja, jotka voivat ilmentyä jalka- tai selkäsärkyinä, ontumisena tai kävelemättömyytenä. (Ruutu et al. 2007). Oireiltaan ja verenkvaltaan epäilyttävä potilas lähetetään päivystyksellisesti erikoissairaanhoidon, jossa ALL-diagnoosi varmistetaan luuydinnäytteestä.

Diagnostisena kriteerinä on vähintään 25 %:n lymfoblastiosuus luuytimessä (NOPHO-ALL 2000). ALL jaetaan edelleen alaryhmiin. Ryhmäjaossa huomioidaan, onko tauti lähtöisin B- vai T-lymfosyyteistä ja missä lymfaattisten solujen erilaistumisen vaiheessa muuntuminen syöpäsoluiksi on tapahtunut. Suurin osa (80–85 %) lasten akuuteista lymfaattisista leukemioista on lähtöisin varhaisista B-solulinjan kypsymissvaiheista (Ruutu et al. 2007).

## **2.2 Akuutin lymfaattisen leukemian hoito NOPHO-2000-protokollan mukaisesti**

Suomessa 1–15-vuotiaiden lasten akuutti lymfoblastileukemia hoidetaan yhteispohjoismaisen NOPHO-ALL-hoitoprotokollan mukaan. Tällä hetkellä käytössä on NOPHO-ALL 2008, mutta suurin osa tähän tutkimukseen osallistuneista potilaista on hoidettu edellisen NOPHO-ALL 2000 -protokollan mukaan. Protokollat ovat pääperiaatteiltaan hyvin samanlaiset. Hoito kestää protokollasta ja riskiluokasta riippuen 2–2,5 vuotta.

Protokolla on jaettu tavanomaisen, lisääntyneen ja suuren riskin ohjelmiin, joita NOPHO-2000 -protokollassa nimitetään vastaavasti vakiohoidoksi, keskivahvaksi hoidoksi, vahvaksi hoidoksi ja erityisvahvaksi hoidoksi. Potilaat sijoitetaan hoito-ohjelmiin riskiluokituksen mukaan. NOPHO-ALL-2000 ohjelman riskiluokitus perustuu potilaan ikään, diagnoosihetken leukosyyttimäärään, leukemiasolujen immunofenotyyppiin, leukemian hoitovasteeseen ja tiettyihin leukemiasolujen

kromosomuutoksiin sekä taudin mahdolliseen leviämiseen luuytimen ulkopuolelle. Hoitovasteen mittaamiseksi potilailta otetaan luuydinnäyte 15 ja 29 päivän kuluttua hoidon aloittamisesta. Hyvin hoitoon vastaavassa leukemiassa lymfoblastien osuuden pitäisi olla laskenut alle 25 %:iin 15. päivän kohdalla ja alle 5 %:iin 29. päivän kohdalla. Mikäli potilaan hoitovaste on huono, hänet siirretään korkeamman riskin hoitoryhmään (NOPHO-ALL 2000).

Akuutin lymfoblastileukemian hoidossa käytetään pääasiassa eri sytostaattien kombinaatioita. Leukemian leviämistä keskushermostoon voidaan estää myös keskushermoston sädehoidolla, mutta sen käyttö on haittavaikutusten vuoksi rajattu vain korkean riskin potilaisiin NOPHO-ALL 2000 –hoito-ohjelmassa ja uusimmassa ALL-2008 ohjelmassa sädehoidosta on luovuttu kokonaan. Hoito jakautuu induktio-, konsolidaatio- ja ylläpitovaiheisiin. Lisääntyneen ja suuren riskin ohjelmissa on lisäksi konsolidaatiovaiheiden välillä tehostusjaksoja.

Induktiohoidon tavoitteena on leukemiasolujen riittävä väheneminen ja normaalin hematopoieesin palautuminen, jolloin voidaan sanoa potilaan olevan remissiassa (Lohi et al. 2013). Induktiovaihe kestää hoito-ohjelmasta riippuen 4–6 viikkoa. Oraalisten ja laskimoteitse annettavien sytostaattien lisäksi potilaille annetaan metotreksaattia intratekaalisesti eli likvortilaan keskushermostoleukemian ehkäisemiseksi. (NOPHO-ALL 2000). Likvortilaan annettavalla metotreksaatilla kierretään veri-aivoeste ja varmistetaan siten tarpeeksi korkea sytostaattipitoisuus keskushermostossa. Sytostaattilääkityksen lisäksi pyritään korjaamaan leukemian aiheuttama anemia ja trombosytopenia sekä ehkäisemään tuumorisolun nopeasta hajoamisesta johtuva tuumorilyysioireyhtymä, jossa hajoavista soluista vapautuu enemmän kaliumia, uraattia ja fosfaattia, kuin elimistö pystyy poistamaan. Tuumorilyysin hoidossa tärkeää on riittävästä nesteytyksestä ja diureesista huolehtiminen, virtsan alkalisointi ja allopurinolilääkitys virtsahapon liiallisen muodostumisen estämiseksi. (Schmiegelow et al. 2010).

Konsolidaatiovaiheessa hoidolla pyritään estämään leukemian uusiutuminen keskushermostossa eli keskushermostorelapsi (Schmiegelow et al. 2010). Hoidossa käytetään veri-aivoesteeseen hyvin läpäiseviä sytostaatteja sekä intratekaalista metotreksaattia (NOPHO-ALL 2000). Tukihoitona annetaan foolihappoa metotreksaatin



sivuvaikutusten vähentämiseksi. Korkean riskin potilaiden hoitoon kuuluu NOPHO-ALL 2000-protokollan mukaisessa hoidossa keskushermoston sädehoito. Konsolidaatiovaihe kestää hoito-ohjelmasta riippuen 10–20 viikkoa, minkä jälkeen korkeamman riskin ohjelmissa on solunsalpaajahoidolla toteutettava tehostusvaihe (Schmiegelow et al. 2010).

Akuutin lymfaattisen leukemian hoidon pisin vaihe on ylläpitovaihe, jossa potilaalle annetaan suun kautta metotreksaattia, 6-merkaptopuriinia, deksametasonia ja vinkristiiniä sekä sarja jättimetotreksaattihoitoja (NOPHO-ALL 2000).

Vahvahoitoryhmässä ylläpitovaiheessa annetaan kahta sytostaattia syklistesti pulsseina (Schmiegelow et al. 2010). Erityisvahvan hoidon ryhmässä potilaille tehdään kantasolujensiirto.

### **2.3 Leukemian ja leukemiahoitojen vaikutus infektioalttiuteen**

Leukemiaa sairastavien lasten tavallista suurempi infektioalttiuteen johtuu elimistön puolustusjärjestelmän heikkenemisestä eli immunosuppressiosta. Leukemia itsessään heikentää immunitettia, sillä leukemiasolukon vallatessa luuytimen ei tilaa jää normaaliin valkosolujen kehittymiselle. Rankat sytostaattihoidot heikentävät immuunipuolustuksen tilaa entisestään. Akuutin lymfoblastileukemian hoidossa käytettävien solunsalpaajien teho perustuu niiden vaikutusten kohdistumiseen nopeasti jakautuviin syöpäsoluihin. Ne eivät kuitenkaan ole spesifisiä vaan vaikuttavat myös elimistön normaaleihin nopeasti jakautuviin soluihin, kuten leukosyytteihin ja epiteelisoluihin. Suurin osa sytostaattien haittavaikutuksista, kuten hiustenlähtö, erilaiset iho-oireet ja immunosuppressiota aiheuttava leukosytopenia eli valkosolujen määrän väheneminen, onkin nopeasti jakautuvien solujen tuhoutumisen seurausta. Immuunipuolustus on heikoimmillaan voimakkaiden sytostaattihoidojen aikana, ja sen palautuminen normaalitasolle hoitojen päättymisen jälkeen kestää suurella osalla potilaista jopa yli 9–12 kuukautta (Mustafa et al. 1998).

Immuunijärjestelmän eri solutyyppeiden palautumisessa on suuria eroja. Luonnollisessa immunitetissa toimivien fagosytoivien neutrofiilien vähäisen määrän eli neutropenian ajatellaan olevan tärkein riskitekijä sytostaattihoidon aikaisissa infektioissa. Määrän vähentymisen lisäksi neutrofiilien toimintakyvyn on havaittu heikkenevän

kemoterapian vuoksi. (Tanaka et al. 2009) Neutrofiilit tunnistavat pintarakenteillaan elimistöön päässeitä vieraita mikrobeja, jotka ne fagosytoivat ja tuhoavat. Ne ovat avainasemassa elimistön ensikohtaamisissa uusien vieraiden mikrobien kanssa, eikä niiden toimintaan liity immunologista muistia. Neutropenia on pahimmillaan ALL:n diagnoosihetkellä. Induktiovaiheen jälkeen neutrofiilien määrä ja toimintakyky on hieman parempi, mutta se pysyy kuitenkin normaalia alhaisemmalla tasolla. Konsolidaatiovaiheen loputtua toimintakykyisten neutrofiilien määrä on suurimmalla osalla potilaista palautunut normaalille tasolle. (Tanaka et al. 2009). Neutropenia vaikuttaa siis lähinnä sytostaattihoitojen aikaiseen immunosuppressioon.

Toinen luonnolliseen immunitettiin kuuluvien solujen ryhmä on luonnolliset tappajasolut eli NK-solut (natural killer cells). NK-solut tunnistavat ja tappavat sellaisia elimistön omia soluja, jotka ilmentävät pintarakenteissaan epänormaaleja proteiineja. NK-solujen määrä laskee induktiovaiheen aikana ja nousee hieman induktion päätyttyä pysyen kuitenkin alle normaalitason koko hoidon ajan. (Eyrich et al. 2009) NK-solujen palautumisesta sytostaattihoitojen loputtua on saatu ristiriitaisia tuloksia. Torben Ekin ja hänen työryhmänsä julkaisemassa tutkimuksessa (2005) NK-solujen määrän havaittiin palautuvan kuuden kuukauden kuluessa hoidon päättymisestä, kun taas Kosmidiksen ym. tekemässä tutkimuksessa (2008) NK-solujen määrä pysyi alle normaalitason vielä 18 kuukautta kemoterapian loppumisen jälkeen. Alangon, Salmen ja Pelliniemien TYKS:ssä tekemässä tutkimuksessa puolestaan NK-solujen määrä palautui terveiden verrokkien tasolle kuukauden kuluessa leukemiahoitojen päättymisestä, mutta solujen toimintakyvyn havaittiin olevan terveitä verrokkeja heikompi vielä 5 kuukauden kuluttua hoitojen päättymisestä (Alanko, Salmi & Pelliniemi 1995).

Hankinnaiseen immunitettiin kuuluvista lymfosyyteistä ALL:n sytostaattihoidot vaikuttavat eniten humoraaliseen immunitettiin kuuluviin B-lymfosyytteihin (Eyrich et al. 2009). B-lymfosyytit tunnistavat hyvin laajan joukon taudinaiheuttajien ja niiden tuottamien sytokiininien antigeenejä, sitoutuvat niihin, aktivoituvat ja muuttuvat vasta-aineita tuottaviksi plasmasoluiksi. Plasmasolujen vapauttamat immunoglobuliinit, tärkeimpinä IgG, IgA ja IgM, vaikuttavat inflammaatioreaktioon houkuttelemalla paikalle lisää immuunipuolustuksen soluja ja aktivoimalla niitä ja komplementtijärjestelmää. Osa aktivoituneista B-soluista erilaistuu muistisoluiksi, jotka säilyvät elimistössä pitkiä aikoja. Ne aktivoivat B-lymfosyyttivälitteisen immuunijärjestelmän nopeasti

kohdattuaan saman antigeenin uudelleen. B-lymfosyyttien määrä laskee nopeasti voimakkaan induktiohoidon aikana ja palautuu normaalille tasolle vasta ylläpito­hoidon päätyttyä (Eyrich et al. 2009). Torben Ekin ja hänen työryhmänsä vuonna 2005 tekemässä tutkimuksessa ALL-potilaiden B-solumäärä oli alhainen vielä kuukauden kuluttua ylläpitovaiheen päättymisestä. Puoli vuotta ylläpito­hoidon päättymisen jälkeen otetuissa kokeissa B-lymfosyyttimäärä oli noussut normaalille tasolle (Ek et al. 2005, Kosmidis et al. 2008). TYKS:ssä tehdyssä vuonna 1992 julkaistussa tutkimuksessa ALL-lapsipotilaiden B-lymfosyyttien määrän havaittiin nousseen normaalille viitealueelle suurimmalla osalla potilaista jo kuukauden kuluttua sytostaattihoitojen päättymisestä. B-lymfosyyttien toimintaa heijastelevien seerumin immunoglobuliinien määrät nousivat hitaammin saavuttaen normaalin tason vasta 6-9 kuukauden kuluttua hoitojen päättymisestä. B-lymfosyyttien toimintakyky saattaa siis olla heikentynyt, vaikka solujen määrä oliskin viitealueella. (Alanko, Pelliniemi & Salmi 1992). Pitkään jatkuvan lymfopenian aikana naiivien B-solujen määrä vähenee muistisoluja voimakkaammin. B-lymfosyyttimäärän korjaantuminen kemoterapian loputtua vastaavasti tapahtuu lähinnä naiivien B-solujen de novo -synteesin kautta. (Eyrich et al. 2009, van Loghem et al. 2000). B-lymfosyyttien määrän väheneminen vähentää luonnollisesti myös niiden tuottamien immunoglobuliinien määrää. Immunoglobuliinitasot normalisoituvat samassa tahdissa B-lymfosytopenian korjaantumisen kanssa (Eyrich et al. 2009).

Toinen hankinnaiseen immunitettiin kuuluva lymfosyyttipopulaatio ovat T-solut, jotka jaetaan edelleen pinta-antigeeniensä ja toimintansa perusteella CD4-positiivisiin auttaja-T-soluihin ja CD8-positiivisiin sytotoksisiin tappaja-T-soluihin. T-solut ovat tärkeitä immuunireaktiossa solunsisäisiä taudinaiheuttajia vastaan, sillä ne pystyvät tunnistamaan infektoituneiden solujen pinnallaan esittelemiä antigeenejä. T-solut aktivoituvat tunnistettuaan spesifisen antigeeninsa muiden elimistön solujen esittelemässä MHC-antigeenikompleksissa. Aktivoitunut CD4-positiivinen T-solu jakautuu aktiiviseksi auttaja-T-soluklooniksi ja muistisoluklooniksi. Aktiiviset auttaja-T-solut erittävät sytokiinejä, jotka stimuloivat muita immuunijärjestelmän soluja aktivoitumaan ja proliferoitumaan. Muistisolut eivät osallistu aktiivisesti immuunireaktioon vaan aktivoituvat proliferoitumaan ja erilaistumaan aktiivisiksi auttaja-T-soluiksi vasta kohdattuaan saman antigeenin uudelleen. Myös sytotoksinen T-solu jakautuu aktivoituttuaan aktiiviseksi klooniksi ja muistisoluklooniksi. Aktiivinen tappaja-T-solu tuhoaa soluja, joiden pinnalla on sille spesifinen antigeeni. CD8-

positiivinen muistisolu aktivoituu vasta kohdattuaan saman antigeenin uudelleen, jolloin se proliferoituu sekä erilaistuu aktiiviseksi tappaja-T-soluksi. (Tortora, Derrickson 2011)

Kemoterapian ei ole havaittu vaikuttavan T-lymfosyytteihin yhtä voimakkaasti kuin B-lymfosyytteihin. Niiden määrä vähentyy vahvan sytostaattihoidon aikana, mutta se alkaa nousta jo induktiovaiheen lopussa ja nousee normaalille tasolle ylläpito-hoidon loputtua. (Eyrich et al. 2009). Sytostaattihoitajenaikaista T-soluvälitteistä immunitettä parantaa se, että selviytyneistä T-soluista tavallista suurempi osa on muistisoluja (Ek et al. 2005, Haining et al. 2005). Säilyneiden muistisolujen ansiosta elimistö pystyy T-lymfosytopeniankin aikana reagoimaan nopeasti aiemmin kohtaamiinsa taudinaiheuttajiin. Niihien T-lymfosyyttien kypsyminen tapahtuu pääasiassa kateenkorvassa, joka alkaa surkastua varhaislapsuuden jälkeen. Kateenkorvan surkastuminen ja sen toiminnan väheneminen hidastaa vanhempien lasten T-lymfosyyttimäärien normalisoitumista verrattuna nuorempiin ALL-potilaisiin. Vaikutus näkyy erityisesti CD4-positiivisten T-lymfosyyttien määrässä, sillä CD4-soluja ei pystytä tuottamaan kateenkorvan ulkopuolella, toisin kuin CD8-positiivisia T-soluja. (Mackall et al. 1997). Lapsilla, joilla kateenkorvan toiminta on vielä voimakasta, CD4-positiivisten T-solujen on havaittu palautuvan normaalitasolle 6–12 kuukauden kuluessa kemoterapian päättymisestä (Mackall et al. 1995). Vanhemmilla lapsilla taas CD4-positiivisten T-solujen määrät voivat pysyä matalina vielä 12 kuukautta hoitojen loppumisen jälkeen (Mackall et al. 1997, Kosmidis et al. 2008). CD8-positiiviset T-solut palautuvat kateenkorvan ulkopuolella tapahtuvan tuotannon ansiosta huomattavasti nopeammin, jopa alle kolmessa kuukaudessa (Ek et al. 2005). ALL-hoidot päättäneillä lapsilla on siis alhaisen T-lymfosyyttien määrän lisäksi epänormaali CD4+/CD8+ -T-lymfosyyttien välinen suhde kateenkorvan toiminnasta riippuen. Kateenkorvan toiminnan pysyessä hyvänä CD4+/CD8+-solujen välinen suhde pysyy normaalin rajoissa (Eyrich et al. 2009).

ALL-hoitojen aiheuttaman immunosuppression vakavuuteen vaikuttaa sytostaattihoidon voimakkuus sekä jossain määrin potilaan ikä ja sukupuoli. Intensiivisiä ja suuriannoksisia sytostaattihoitoja saavilla suuren riskin potilailla immunosuppressio on kaikkein vaikeinta ja pitkäkestoisinta. Voimakkainta sytostaattihoitoa saavilla suuren riskin hoito-ohjelmaan kuuluvilla potilailla B-, T-, ja

NK-solujen määrien on todettu pysyvän alhaisina vielä kuuden kuukauden kuluttua hoitojen päättymisestä. Immuunivastetta tutkittaessa suuren riskin potilailla oli myös heikompi vasta-aineiden tuotto kuin kevyempiä hoitoja saaneilla tavanomaisen ja lisääntyneen riskin potilailla. (Ek et al. 2005). T-lymfosyyttien palautumista tutkittaessa voimakkaimpia sytostaattihoitoja saaneilla korkean riskin potilailla CD4+-solujen määrä oli muita alhaisempi (Haining et al. 2005) ja CD8+-solujen palautuminen muita hitaampaa (Ek et al. 2005). Iän vaikutus immuniteettiin ei ole yhtä suoraviivainen. Mustafan ym. (1998) tekemässä tutkimuksessa havaittiin vahva korrelaatio potilaan nuoren iän ja alhaisten valkosoluarvojen määrän välillä. Nuorimmilla lapsilla oli eniten epänormaaleja tuloksia solulaskennassa ja tulokset pysyivät epänormaaleina pisimpään. Kateenkorvassa kypsyvien CD4-positiivisten T-lymfosyyttien tuotannon taas on huomattu palautuvan nuorimmilla potilailla parhaiten, sillä kateenkorvan toiminta on tehokkainta varhaislapsuudessa (Haining et al. 2005). Kosmidis työryhmineen (2008) havaitsi iästä riippuvaisia eroja eri B-lymfosyyttityyppien palautumisen välillä. CD19-positiivisten B-solujen määrä oli selvästi suurempi alle 7-vuotiailla kuin sitä vanhemmilla lapsilla, kun taas CD45RO-tyyppisten B-solujen pitoisuus oli suurempi yli 7-vuotiailla. Myös sukupuoli havaittiin olevan vaikutusta CD19-positiivisiin B-soluihin siten, että naispuolisilla CD19-positiivisten solujen määrät olivat selvästi suurempia 12 kuukauden kuluttua hoitojen loppumisesta kuin miespuolisilla. (Kosmidis et al. 2008). Hoidon keston ja sädehoidon saamisen vaikutusta immunosuppressioon on myös tutkittu, mutta kummankaan kohdalla ei ole löydetty tilastollisesti merkittävää yhteyttä (Kosmidis et al. 2008).

## **2.4 Virusinfektiot leukemiahoitojen aikana**

Leukemialasten hoidonjälkeisestä alttiudesta sairastua virusinfektioihin on vielä rajallisesti julkaistua tutkimustietoa. Sen sijaan leukemiahoitojen aikaisia virusinfektioita ja niiden taustatekijöitä käsitteleviä tutkimuksia on julkaistu huomattavasti enemmän. Lisää tietoa kaivattaisiinkin siitä, miten ALL:aa sairastaneiden lasten virusinfektioiden luonne ja frekvenssi muuttuu immuunijärjestelmän palautuessa sytostaattihoitojen päättymisen jälkeen, jotta lasten hoidonjälkeinen elämä eristyksineen voitaisiin järjestää optimaalisesti mahdollisimman normaalia elämää muistuttavaksi.

Voimakkaiden sytostaattihoitojen aiheuttama immunosuppressio altistaa leukemiapotilaita infektioille. Virusinfektiot ovat yksi tärkeimmistä leukemiahoitojen komplikaatioista, ja ne aiheuttavat huomattavaa sairastavuutta hoidon aikana. ALL-potilaat sairastavat sytostaattihoitojen aikana virusinfektioita merkittävästi useammin kuin samanikäiset terveet lapset (Möttönen et al. 1995). Infektioita esiintyy yleisimmin leukemiahoitojen pisimmässä vaiheessa eli ylläpitovaiheessa (Katsimpardi et al. 2006). Yleisin havaittu infektio on ylempien hengitysteiden infektio (URI tai URTI eli upper respiratory tract infection) (Katsimpardi et al. 2006, Srinivasan et al. 2013). Suurin osa ylempien hengitysteiden infektioista on etiologialtaan virusperäisiä (Katsimpardi et al. 2006, Srinivasan et al. 2013). Myös lasten leukemiahoitojen aikaisia kuumejaksoja kartoittaneissa tutkimuksissa aiheuttajana oli yleisimmin virusinfektio. (Lex et al. 2001, Koskenvuo et al. 2008).

Tutkimustulokset eri virusten yleisyydestä vaihtelevat riippuen siitä, mitä menetelmiä virusten tunnistamiseksi on käytetty. PCR-tekniikkaa virusten identifiomisessa hyödyntäneissä tutkimuksissa eniten havaittiin HRV eli rhinovirustartuntoja (Koskenvuo et al. 2008, Srinivasan et al. 2013). Serologisilla testeillä Katsimpardin ja hänen työryhmänsä (2006) tutkimuksessa yleisimmin löytyi herpes simplex- ja varicella zoster-viruksia. Srinivasan ja työtoverit (2011) käyttivät tutkimuksessaan virusviljelyä ja löysivät sillä eniten influenssa- ja parainfluenssaviruksia. Möttönen ja hänen työryhmänsä (1995) käyttivät virusviljelyn lisäksi antigeenin- ja vasta-aineentunnistusta ja löysivät eniten parainfluenssa-, entero- ja adenoviruksia. Leukemialasten hoitojen aikana sairastamien infektioiden kirjo on siis varsin laaja.

Immunosuppressiopotilaat sairastavat pitkälti samoja infektioita kuin normaaliväestökin, ja infektioiden esiintyvyys noudattaa normaalia vuodenaikavaihtelua (Whimbey, Englund & Couch 1997). Virusten esiintymispiikkien aikaan potilaat joutuvat luonnollisesti kosketuksiin useampien virusta kantavien ihmisten kanssa ja viruspartikkelien määrä kosketuspinnnoilla julkisissa tiloissa on tavallista suurempi. Tämä lisää tartuntariskiä huomattavasti. Ainakin RSV:tä (respiratory syncytial virus) on kuitenkin havaittu esiintyvän leukemiapotilailla ympäri vuoden, vaikkakin suurin osa tartunnoista löytyi viruksen normaaleina esiintymiskausina (Koskenvuo et al. 2008, El Saleeby et al. 2008). Suurimmassa osassa leukemialasten hoidon aikaisista virusinfektioista tartunta on saatu normaalista

elinympäristöstä (Koskenvuo et al. 2008). Sairaalassa potilas on huomattavasti rajoitetummin kosketuksissa mahdollisten taudinaiheuttajien kanssa kuin normaalielämässään, mutta sielläkin virukset voivat levitä henkilökunnan ja vierailijoiden mukana.

Virusinfektiota sairastavan immunosuppressiopotilaan taudinkuva ja -kulku poikkeaa usein immuniteetiltään normaalista henkilöstä. Oireet saattavat puutteellisen immuunivasteen vuoksi olla huomattavan lieviä, jolloin infektio voi alkuvaiheessa jäädä huomaamatta. Yskä on ylähengitystieinfektioiden yleisin oire (El Saleeby et al. 2008, Koskenvuo et al. 2008). Elimistön heikentyneen puolustuskyvyn vuoksi infektio pääsee tavallista helpommin etenemään vaikeaoireiseksi alempien hengitysteiden infektioksi, ja se kestää yleensä pidempään kuin immuniteetiltään normaaleilla verrokeilla (Hicks, Chemaly & Kontoyiannis 2003). Tavallisilla potilailla itsestään rajoittuvien virusinfektioiden hoitoon saatetaankin immunosuppressiopotilailla tarvita antiviraalista lääkitystä. ALL:aa sairastavilla lapsilla on myös havaittu enemmän jälkitauteja kuin terveillä ikätovereillaan (Möttönen et al. 1995). Yleisiä tavallisten virusinfektioiden jälkeen puhkeavia jälkitauteja ovat muun muassa poskiontelontulehdus, korvatulehdus, silmätulehdus ja keuhkokuume. ALL-potilailla saattaa myös olla useampi virusinfektio yhtä aikaa, joskaan samanaikaisten infektioiden ei ole havaittu altistavan taudin etenemiselle alempiin hengitysteihin (Srinivasan et al. 2013).

Viruskantajuuden (eng. viral shedding) kesto on eräs kiinnostava parametri tutkittaessa immunosuppressiopotilaiden virusinfektioita. Pitkään jatkuva viruskantajuus kertoo elimistön heikentyneestä kyvystä tuhota taudinaiheuttajat. Oireetonkin potilas on potentiaalinen tartuttaja niin kauan, kun virusta on löydettävissä hänen elimistöstään. Virus kantajuuden kestoa tutkitaan ottamalla ensimmäisen positiivisen virusnäytteen jälkeen uusintanäytteitä, kunnes viimeisin näyte on negatiivinen. Virus kantajuuden kestosta on vaihtelevia tuloksia tutkimuksesta ja tutkituista viruksista riippuen. Muutoin terveiden lasten rhino- ja enterovirustartuntoja tutkittaessa havaittiin virus kantajuuden kestävän suurimmalla osalla 2–3 viikkoa. Enteroviruksen kantajuus kesti selvästi vähemmän aikaa kuin rhinoviruksen kantajuus, ja pisimpään rhinovirusta kantaneella potilaalla virusnäyte pysyi positiivisena viisi viikkoa. (Jartti et al. 2004). Srinivasanin ja kumppaneiden (2013) tutkimuksessa tutkittiin influenssaviruksen, parainfluenssaviruksen (PIV), RSV:n (respiratory syncytial virus) ja rhinoviruksen

(HRV) viruskantajuuden kestoa syöpäsairailta lapsilla. Viruskantajuus kesti keskimäärin 21–31 vuorokautta viruksesta riippuen. HRV:n kantajuus kesti keskimäärin kaikkein pisimpään. Muutamalla potilaalla influenssan tai HRV:n kantajuus kesti yli 100 päivää ja hajonta kantajuuden kestossa oli suurta. (Srinivasan et al. 2013). Leukemiaa ja lymfoomaa sairastavien lasten PIV-infektioihin keskittyvässä tutkimuksessa viruskantajuus kesti 2–44 vuorokautta keskiarvon jäädessä vain kahdeksaan vuorokauteen (Srinivasan et al. 2011). Koskenvuon ja hänen tutkimusryhmänsä (2008) tekemässä tutkimuksessa lasten leukemiahoitojen aikaisiin kuumejaksoihin liittyvistä infektioista viruskantajuuden kesto oli suurimmalla osalla 1–11 vuorokautta ja pisimmilläänkin vain kolme viikkoa. Viruskantajuuden kesto riippuu ilmeisesti monesta tekijästä ja vaihtelee paljon yksilöiden välillä.

Leukemialasten hoidon aikaisille infektioille altistavia riskitekijöitä on löydetty useita. Kaksivuotiailla ja sitä nuoremmilla on havaittu olevan suurempi riski ylähengitystieinfektion etenemiseen alempiin hengitysteihin kuin vanhemmilla lapsilla (El Saleeby et al. 2008). Myös parainfluenssavirusta tutkittaessa alle kaksivuotiailla havaittiin suurempi infektioriski (Srinivasan et al. 2011). Toinen tärkeä infektioalttiuden taustatekijä on luonnollisesti veren immuunipuolustukseen osallistuvien solujen vähäinen määrä. Alhaisen leukosyyttimäärän (alle 25/nl) ALL:n diagnoosihetkellä on havaittu altistavan hoidon aikaisille kuumejaksoille (Lex et al. 2001). Eri solupopulaatioiden merkityksestä virusinfektioalttiudelle on jokseenkin eriävää tutkimustietoa. Kahdessa syöpälapsia koskevassa tutkimuksessa on osoitettu lymfopenian liittyvän suurempaan infektioalttiuteen (El Saleeby et al. 2008, Srinivasan et al. 2011). Neutropenian ja infektioalttiuden välinen yhteys on havaittu kahdessa tutkimuksessa, joista toinen käsitteli aikuisten immunisuppressiopotilaiden hengitysteiden virusinfektioita ja toinen parainfluenssavirusinfektioita leukemiaa ja lymfoomaa sairastavilla lapsilla (Whimbey, Englund & Couch 1997, Srinivasan et al. 2011). Toisaalta El Saleebyn ja kumppanien syöpäsairaiden lasten RSV-infektioita käsittelevässä tutkimuksessa (2008) neutropenialla ei ollut vaikutusta potilaiden sairastumisherkkyyteen. Akuuttia lymfoblastileukemiaa ja T-solulymfoomaa sairastavien lasten hoidon aikaisia infektioita tutkittaessa on havaittu myös tiettyjen sytostaattien, korkea-annoksisten asparginaasin ja sytarabiinin, käytön lisäävän infektioherkkyyttä. Samassa tutkimuksessa huomattiin potilaiden välillä olevan



infektioalttiudessa yksilöllisiä eroja, jotka eivät liittyneet mihinkään mitattuun ominaisuuteen. (Lex et al. 2001).

## 3 Aineisto ja tutkimuksen suorittaminen

### 3.1 Potilasaineisto

Tutkimukseen osallistui yhteensä 23 lasta, joiden akuuttia lymfaattista leukemiaa oli hoidettu Turun tai Tampereen yliopistollisessa keskussairaalassa. Potilaat rekrytoitiin tutkimukseen leukemiahoitojen loppuvaiheessa ja ensimmäiset näytteet otettiin hoidon päättymispäivänä lopputarkastuksessa. Osallistujat olivat tutkimuksen aloitushetkellä 3–19-vuotiaita. Potilaita oli pääasiassa hoidettu joko NOPHO-ALL-2000- tai NOHPO-ALL -2008 -hoitoprotokollan mukaan. Korkean riskin potilaita ei otettu mukaan tutkimukseen. Nuorimman potilaan hoito oli toteutettu alle 1-vuotiaille suunnatun Interfant-06 -hoitoprotokollan mukaisesti.

Hoitoprotokolla	Potilaan ikä hoidon lopetushetkellä			Yhteensä
	3-6 v.	7-12 v.	13-19 v.	
NOPHO-ALL 2000 vakio	5	3	0	8
NOPHO-ALL 2000 keskivahva	2	2	3	7
NOPHO-ALL 2008 matala riski	3	1	1	5
NOPHO-ALL 2008 keskiriski	1	1	0	2
Interfant-06	1	0	0	1
<b>Yhteensä</b>	<b>12</b>	<b>7</b>	<b>4</b>	<b>23</b>

Taulukko 1: Tutkittavien iät ja hoitoprotokollat

### **3.2 Virusinfektioiden kartoittaminen**

Tutkimukseen osallistuvien lasten virusinfektioherkkyttä kartoitettiin ottamalla virusnäytteitä tietyissä aikapisteissä, sekä mahdollisuuksien mukaan silloin kun tutkittavalla oli virusinfektioon sopivia oireita. Ensimmäinen näyte otettiin hoidon lopetustutkimusten yhteydessä ja sen jälkeen näytteitä otettiin leukemiahoitojen jälkeisten kontrollikäyntein yhteydessä 3 kk, 6 kk, 9 kk, 12 kk, 18 kk ja 24 kk hoitojen lopettamisen jälkeen. Vanhemmat ottivat oireisilta lapsilta näytteitä myös kotona ja lähettivät ne postitse laboratorioon. Näytteet otettiin pumpulipuikolla nenäontelon epiteeliltä, joten näytteenotto oli lapselle kivuton ja vaivaton tapahtuma. Näytteistä etsittiin laboratoriossa kvalitatiivisella PCR-menetelmällä 12 eri virusta, joita olivat adenovirus, influenssa A-virus, influenssa B-virus, COC43/HKU1-tyypin koronavirus, C229E/NL63-tyypin koronavirus, metapneumovirus, parainfluenssa-1-virus, parainfluenssa-2-virus, parainfluenssa-3-virus, respiratory syncytial virus- tyypit RSVa, ja RSVb, rinovirus ja enterovirus. Virustesti merkittiin kunkin viruksen kohdalla joko negatiiviseksi tai positiiviseksi sen mukaan, löytyikö kyseisen viruksen DNA:ta PCR-analyysissä. Potilailta, joilla testi oli jonkin viruksen kohdalla positiivinen, otettiin uusintanäytteitä aina kahden viikon välein, kunnes testitulokset muuttui negatiiviseksi. Virusdiagnoosissa ei käytetty virusviljelyä tai serologisia testejä. Antigeenitutkimuksia otettiin harkinnanvaraisesti, esimerkiksi joistain potilaista, joilla oli näytteenottohetkellä kuumetta.

### **3.3 Veren kuvan seuranta**

Kontrollikäynneillä otettuja verinäytteitä käytettiin tässä tutkimuksessa kartoittamaan tutkittavien luuytimen toipumista sekä veren valkosolujen tilanteen yhteyttä virusinfektioihin. Käytössä oli kustakin verinäytteestä perusverenkuva (PVK), trombosyyttien lukumäärä, valkosolujen erittelylaskenta (diffi) sekä joistakin potilaista tulehdustilasta kertova C-reaktiivinen proteiini (CRP).

Luuytimen toipumista kartoitettiin neutrofiilien määrän, trombosyyttiarvon ja punasolujen keskitilavuuden (MCV) avulla. Leukemian sytostaattihoidot aiheuttavat potilaiden luuytimen lamaantumisen, joka ilmenee muun muassa neutropeniana.

Neutrofiilien määrä nousee takaisin normaalille tasolle luuytimen toipuessa sytostaattihoidosta, joten neutropenian korjaantumista voidaan käyttää luuytimen toipumisen seurannassa. Trombosyyttien määrä pysyy alhaisena pisimpään sytostaattihoidon jälkeen, joten viitealueella oleva trombosyyttiarvo kertoo luuytimen toipuneen. Solunsalpaajien aiheuttamassa luuytimen toiminnanvajauksessa MCV kohoaa DNA-synteesin häiriön vuoksi, joten normaaliarvoa voidaan pitää merkkinä luuytimen riittävästä toiminnasta (Loikas 2008).

Veren valkosolujen määrät vaikuttavat luonnollisesti potilaan immuniteettiin ja siten riskiin sairastua erilaisiin infektioihin. Viitearvojen alapuolelle laskeneet leukosyyttimäärät kertovat potilaan olevan immunosuppressiossa, jolloin hänellä on kohonnut riski sairastua virus- tai bakteeri-infektioon. Riskiä sairastua virusinfektioihin lisää erityisesti lymfosyyttien alentunut määrä, joten olemme tässä tutkimuksessa käyttäneet lymfopeniaa kohonneen virusinfektoriskin markkerina. Lymfopenian raja-arvoina käytettiin kunkin tutkittavan kohdalla iänmukaisia TYKSlabin viitearvoja.

### **3.4 Tilastolliset menetelmät**

Viruskantajuuden kestoa määritettäessä intervallisensuroitu aineisto analysoitiin käyttäen parametrissa menetelmää loglogistisella jakaumalla (Gómez et al. 2009). Aikaa ja riskiä käytettiin selittävinä muuttujina ja viruksen kantajuuden kesto oli intervallisensuroitu selitettävä muuttuja. Tilastollinen analyysi tehtiin R ohjelman survival paketin survreg funktiolla (Therneau 2014). Infektioiden ja lymfopenian yhteyttä tutkittiin logistisella regressioanalyysillä, jossa toistetut havainnot huomioitiin GEE-menetelmällä. Infektioiden ja iän välisen yhteyden tarkasteluun käytettiin poissonregressiota.

## **4 Tulokset**

### **4.1 Virusinfektioiden esiintyminen**

Tutkimuksen aikana havaittiin yhteensä 93 virusinfektioita, joista suurimman osan (49 infektiota) aiheutti rinovirus. COC43/HKU1-koronavirusta löytyi 13:sta näytteestä. Muita viruksia löydettiin kutakin 1-5 näytteestä. Ainoastaan enterovirus ei ollut yhdenkään infektion aiheuttaja. Kuudessa tapauksessa potilaan virusnäytteestä löytyi samaan aikaan kahta eri virusta. Kaikissa kahden viruksen infektioiden mukana COC43/HKU1. Toisena viruksena oli neljässä näytteessä rinovirus, yhdessä RSVb ja yhdessä RSVa. Virusinfektioita esiintyi melko tasaisesti koko seurantajakson ajan, eikä leukemiahoidon loppumisesta kulunut aika merkittävästi vaikuttanut virusinfektioiden esiintymistiheyteen. Vuodenajan vaikutusta virusinfektioiden esiintymiseen ei tässä tutkimuksessa tarkasteltu.

Virus	Aika hoitojen lopettamisesta							Yhteensä
	0 kk	3 kk	6 kk	9 kk	12 kk	18 kk	24 kk tai enemmän	
Adeno	0	1	0	1	1	0	1	4
InfA	0	0	0	0	1	1	1	3
InfB	0	1	0	0	0	0	1	2
COC43/HKU1	0	4	2	1	2	2	2	13
C229E/NL63	0	0	1	1	1	0	2	5
Metapne	1	0	0	1	0	0	0	2
Parainfl1	0	0	0	1	0	0	0	1
Parainfl2	0	0	0	0	0	0	1	1
Parainfl3	1	1	0	1	1	1	0	5
RSVa	1	0	0	0	1	2	0	4
RSVb	1	0	1	1	0	0	1	4
Rino	6	8	5	6	6	7	11	49
Entero	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Yhteensä</b>	<b>10</b>	<b>15</b>	<b>9</b>	<b>13</b>	<b>13</b>	<b>13</b>	<b>20</b>	<b>93</b>

Taulukko 2: Virusten esiintyminen eri aikapisteissä.. Viruslyhenteiden merkitykset: Adeno = adenovirus, InFA = Influenssa A-virus, InfB = Influenssa B-virus, COC43/HKU1 = COC43/HKU1-tyypin koronavirus, C229E/NL63 = C229E/NL63-tyypin koronavirus, Metapne = metapneumovirus, Parainfl1 = Tyypin 1 parainfluenssavirus, Parainfl2 = Tyypin 2 parainfluenssavirus, Parainfl3 = Tyypin 3 parainfluenssavirus, RSVa = respiratory syncytial virus tyyppi a, RSVb = respiratory syncytial virus tyyppi b, Rino = Rinovirus, Entero = Enterovirus

Yksi potilas sairasti kahden vuoden seurannan aikana keskimäärin 4 virusinfektiota. Samanikäiset muutoin terveet lapset sairastavat vuodessa keskimäärin 6-8 virusinfektiota (Monto 1994, Monto, Ullman 1974). Eniten virusinfektioita sairastaneella lapsella oli seurantajakson aikana 10 infektiota. Yhdellä lapsella ei todettu ainuttakaan virusinfektiota. Eniten virusinfektiota sairastivat 3-6 -vuotiaat (5,1 infektiota/hlö) ja vähiten 13-19 -vuotiaat (1,75 infektiota/hlö).

#### **4.2 Viruskantajuuden kesto**

Suurimmassa osassa havaituista virusinfektioista viruskantajuuden kesto oli alle kaksi viikkoa. Pisin havaittu viruskantajuuden kesto oli 56 päivää. Kyseessä oli rinovirusinfektio NOPHO ALL 2008 vakiohoitoprotokollan mukaan hoidetulla 4-vuotiaalla pojalla. Viruskantajuuden (viral shedding) keston mediaani oli vakiohoitoisilla potilailla 6,6 päivää (kvartaaliväli 4,8-9,2 päivää) ja keskiriskin potilailla 5,1 päivää (kvartaaliväli 3,7-7,0 päivää). Potilasryhmien välinen ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä ( $p=0,47$ ).

#### **4.3 Virusinfektioille altistavat tekijät**

Seurannan aikana havaittiin koko aineistossa yhteensä 26 lymfopeniaa. Eniten lymfopenioita esiintyi hoitojen loppumista seuraavina kuutena kuukautena. Yhdellätoista potilaalla ei havaittu seuranta-aikana ainuttakaan lymfopeniaa. Yhdellä potilaalla lyfosyyttiarvot olivat alle viitearvojen lähes koko seurantajakson ajan. Lymfopenian ja virusinfektioiden esiintymisen välistä yhteyttä tutkittaessa saatiin vetosuhteeksi (eng. odds ratio) 2,21 (95 % luottamusväli 0,99-4,90). Lymfopeenillä potilaalla on siis 2,21-kertainen riski sairastua virusinfektioon verrattuna ei-lymfopeeniseen potilaaseen. Virusinfektion ja lymfopenian välinen yhteys ei kuitenkaan tässä aineistossa yltänyt tilastollisesti merkitseväksi ( $p=0,052$ ).

Tarkasteltaessa nuorta ikää virusinfektioiden riskitekijänä tutkittavat jaettiin iän mukaan kolmeen luokkaan: alle kouluikäisiin (3-6 v.), alakouluikäisiin (7-12 v.) ja teini-ikäisiin (13-19 v.).

Potilaan ikä hoidon lopetushetkellä	Infektioiden lkm	Potilaiden lkm	Infektiota/potilas
3-4 v.	26	4	6,5
5-6 v.	35	8	4,3
7-8 v.	14	5	2,8
10-11 v.	5	1	5
12-13 v.	8	2	4
14-15 v.	0	1	0
18-19 v.	4	2	2
Sairastettuja infektioita yhteensä	92		
Potilaita yhteensä		23	
Infektiota/potilas			4

Taulukko 3: sairastetut infektiot ja ikä

Eniten virusinfektioita sairastivat alle kouluikäiset ja vähiten teini-ikäiset. Alle kouluikäisillä havaittiin seurantajakson aikana keskimäärin 5,1 virusinfektiota potilasta kohden, kun taas teini-ikäisten ryhmässä yksi potilas sairasti keskimäärin ainoastaan 1,75 virusinfektiota. Alle kouluikäisten sairastamien virusinfektioiden määrä oli 2,90-kertainen (95 % luottamusväli 1,33-6,35) verrattuna teini-ikäisten sairastamien infektioiden määrään. Ero oli tilastollisesti merkitsevä ( $p=0,008$ ). Alle kouluikäisten ja alakouluikäisten sairastamien infektioiden välinen ero puolestaan ei ollut tilastollisesti merkitsevä ( $p=0,14$ ). Kokonaisuudessaan nuoren iän merkitystä virusinfektioiden riskitekijänä voidaan pitää tämän aineiston perusteella tilastollisesti merkitsevänä ( $p=0,007$ ).

## 5 Pohdinta

Tutkimuksen tarkoituksena oli kartoittaa akuuttia lymfaattista leukemiaa sairastaneiden lasten virusinfektioherkkyyttä sytostaattihoitojen päättymisen jälkeen. Tutkimukseen osallistui 23 iältään 3-19 -vuotiasta lasta ja nuorta, joiden akuuttia lymfaattista leukemiaa oli hoidettu Turun tai Tampereen yliopistollisessa keskussairaalassa. Tutkittavien verenkuvaa ja heidän sairastamiaan virusinfektioita sekä viruskantajuuden kestoa seurattiin kahden vuoden ajan leukemiahoitojen päättymisen jälkeen.

Tutkimustulosten perusteella leukemialapset sairastavat vähemmän virusinfektioita hoitojen päättymistä seuraavana kahtena vuotena, kuin ad. 2,5 vuotta kestävien

hoitojen aikana. Leukemiahoidon aikana yksi lapsipotilas sairastaa keskimäärin 7 virusinfektiota (Katsimpardi et al. 2006), kun taas tässä tutkimuksessa yksi lapsi sairasti kahtena hoitojen loppumista seuraavan vuonna ainoastaan keskimäärin 4 virusinfektiota. Sairastettujen virusinfektioiden määrä oli tutkimukseen osallistuneilla lapsilla myös vähäisempi kuin terveillä lapsilla, jotka sairastavat normaalisti 6-8 virusinfektiota vuodessa (Monto 1994, Monto, Ullman 1974). Myöskään useamman viruksen samanaikainen esiintyminen ei ollut tutkimukseen osallistuneilla erityisen yleistä. Tässä tutkimuksessa havaituista virusinfektioista kahden viruksen yhteisinfektioita oli ainoastaan 6,4 % ja kolmen tai useamman viruksen samanaikaisia infektioita ei esiintynyt lainkaan. Terveiden suomalaisten lasten virusinfektioita kartoitettaessa puolestaan kaksi samanaikaista virusta on löydetty 5 % (Heikkinen, Järvinen 2003) ja jopa 26 % (Ruohola et al. 2009) tapauksista. Tuloksiin vaikuttaa oleellisesti tutkimuksessa se, millaista menetelmää virusten osoittamiseen on käytetty.

Virusinfektioiden vähenemistä hoitojen aikaiseen tilanteeseen verrattuna selittää immunosuppressiivisen lääkityksen päättymisen ja luuytimen palautuminen hoitojen loppumisen jälkeen. Vähäinen sairastavuus verrattuna normaaliväestöön taas johtuu todennäköisesti osaltaan leukemiahoidoista toipuvien lasten rajoitetuista kontakteista potentiaalsiin tartuttajiin. Tämänhetkisillä varotoimilla leukemiahoidoista toipuvat lapset sairastavatkin vähän, joten eristyskäytäntöjen lievittäminen muiden Pohjoismaiden tapaan ei välttämättä nostaisi näiden lasten sairastavuutta. Esimerkiksi Ruotsissa leukemiahoidoista toipuvien lasten eristyskäytäntö on liberaalimpi, eivätkä virusinfektiot ole aiheuttaneet merkittäviä ongelmia. Ruotsissa lapset saavat vointinsa mukaan käydä normaalisti koulua ja elää tavallista elämää syöpähoitojen aikana ja niiden jälkeen, joten ruotsalaiset leukemiahoidoista toipuvat lapset kohtaavat yhtä paljon taudinaiheuttajia ympäristössään kuin terveetkin lapset. Ainoastaan vesirokkokontaktien välttämisen suhteen ollaan varovaisia mikäli lapsella ei ole immuniteettia tautia vastaan. Kontrolloituja tutkimuksia eri käytäntöjen eroista ei tosin tietojemme mukaan ole julkaistu.

Tutkimukseen osallistuneet leukemiaa parantuneet lapset sairastivat samojen virusten aiheuttamia infektioita kuin muutkin lapset. Rinovirus, joka tässä aineistossa aiheutti yli puolet kaikista virusinfektioista, on selvästi yleisin lasten virusinfektioiden aiheuttaja myös muutoin terveiden suomalaisten lasten keskuudessa (Ruohola et al.

2009, Heikkinen, Järvinen 2003). Rinovirus on yleinen virusinfektioiden aiheuttaja lapsilla myös leukemiahoitojen aikana (Koskenvuo et al. 2008). Muiden virusinfektioiden yleisyys vaihtelee tutkimuksittain riippuen potilasaineistosta ja virusten osoitukseen käytetyistä menetelmistä. Heikkisen ja Järvisen (2003) katsausartikkelia varten keräämässä aineistossa toiseksi yleisimpiä virusinfektioiden aiheuttajia rinovirusten jälkeen olivat koronavirukset, kuten myös tässä tutkimuksessa. RSV, adenovirus, parainfluenssavirukset ja influenssavirukset aiheuttavat kukin alle 5 % vuosittaisista virusinfektioista normaalissa väestössä (Heikkinen, Järvinen 2003). Tämän tutkimuksen aineisto heijastelee tätä vaihtelua. Enterovirusinfektioiden puuttumiseen aineistosta vaikutti luultavasti aineiston pieni koko.

Viruskantajuuden kesto tutkimukseen osallistuneilla potilailla oli keskimäärin 5-7 vuorokautta ja suurimmalla osalla alle kaksi viikkoa. Saman alueen muutoin terveiden lasten viruskantajuutta samoilla menetelmillä kartoittaneessa tutkimuksessa 80 % virusnäytteistä oli negatiivisia kahden viikon jälkeen, kun taas osalla perusterveistä lapsista kantajuus saattoi kestää 5-6 viikkoa (Jartti et al. 2004). Leukemiahoidoista toipuvien lasten viruskantajuus ei siis tämän tutkimuksen perusteella kestä pidempään kuin terveiden verrokkien. Tutkimusaineistossa ei ollut allogeenisen kantasolusiirron saaneita tai akuuttia myeloista leukemiaa (AML) sairastavia, joten tuloksia ei voida soveltaa näihin potilasryhmiin. Allogeenisen kantasolusiirron saaneilla potilailla on siirron vuoksi kohonnut riski pneumonian kehittymiseen virusinfektioiden yhteydessä (Renaud, Campbell 2011, Choi et al. 2011). Vakavampien virusinfektioiden riskiä näillä potilailla lisää immunosuppressiivinen hyljinnänestolääkitys, siirrosta johtuva lymfopenia ja mahdollinen käänteislyönti (graft-versus-host -disease, GVHD) (Renaud, Campbell 2011). Allogeenisen kantasolusiirron saaneilla potilailla myös viruskantajuuden on havaittu kestävä useinkin pitkään, mikä saattaa lisätä riskiä viruslääkeresistenssille (Renaud, Campbell 2011). Pitkittyneen viruskantajuuden taustalla epäillään olevan soluvälitteisen immunitetin heikentyminen ja toisilla potilailla hyljinnän estossa käytetty suuriannoksinen kortikosteroidihoito (Choi et al. 2011).

Leukemiahoitojen aikaista viruskantajuutta ALL:aa sairastavilla lapsipotilailla selvittäneissä tutkimuksissa viruskantajuuden kesto on ollut keskimäärin pidempi kuin tässä tutkimuksessa saatu tulos. Koskenvuon ja kumppaneiden (2008) ALL-



lapsipotilaiden virusinfektioita kartoittaneessa tutkimuksessa viruskantajuuden kesto oli keskimäärin 11 vuorokautta, kun taas Srinivasan työryhmineen (2013) puolestaan sai syöpäsairaiden lasten viruskantajuuden kestoksi keskimäärin peräti 21-31 vuorokautta viruksesta riippuen. Parainfluenssavirusinfektioita leukemialapsilla kartoittaneessa tutkimuksessa viruskantajuuden keston keskiarvo taas oli 8 vuorokautta (Srinivasan et al. 2011). Leukemiahoidoista toipuvat lapsipotilaat kykenevät siis selviytymään tavallisista virusinfektioista yhtä hyvin kuin perusterveet verrokkit. Immuunijärjestelmän palautumisen ansiosta viruskantajuuden kesto on leukemiahoitojen jälkeen keskimäärin lyhyempi kuin leukemiahoitojen aikana, jolloin potilaiden immuniteetti on sytostaattilääkityksen vuoksi heikentynyt.

Tämä tutkimus tukee muiden tutkimusten tuloksia nuoren iän ja lisääntyneen infektioriskin välisestä yhteydestä. Ennakko-odotusten mukaisesti tutkimusaineistossa eniten virusinfektioita sairastivat alle kouluikäiset ja vähiten teini-ikäiset. Alle kouluikäiset sairastivat yli kolminkertaisen määrän virusinfektioita seuranta-aikana verrattuna teini-ikäisiin. Tämä ero todettiin tilastollisesti merkitseväksi ( $p=0,008$ ). Koko aineistoa tarkasteltaessa voidaan sanoa, että nuorella iällä on tilastollisesti merkitsevä yhteys suurentuneeseen infektioriskiin ( $p=0,007$ ). Samansuuntaisia tuloksia on saatu tutkittaessa ALL-potilaiden virusinfektioita leukemiahoitojen aikana. El Saleeby ja hänen tutkimusryhmänsä (2008) osoitti alle kahden vuoden iän olevan itsenäinen riskitekijä virusinfektioille leukemiahoitojen aikana. ALL-hoitojen aikaisten infektioiden vakavuutta kartoittaneessa tutkimuksessa taas havaittiin alle kaksivuotiaiden PIV-infektioiden etenevän vanhempia lapsia useammin alahengitystieinfektioiksi (Srinivasan et al. 2011). Myös muutoin terveitä lapsia tutkittaessa nuoren iän vaikutus infektioriskin lisääntymiseen on havaittu. Influenssan esiintymistä perusterveillä lapsilla kartoittaneessa suomalaisessa tutkimuksessa huomattiin influenssan vuosittaisen esiintymisen olevan suurinta alle kolmevuotiaiden ikäryhmässä (Heikkinen, Järvinen 2003). Williamsin ja kumppanien vuonna 2004 julkaisemassa metapneumovirusinfektioita terveillä lapsilla käsittelevässä artikkelissa todettiin metapneumoviruksen aiheuttamia keuhkoputkentulehduksia esiintyvän eniten ensimmäisen ikävuoden aikana. Pienten lasten sairastelu onkin yhteiskunnassamme tunnettu ilmiö. Pikkulasten muihin ikäryhmiin nähden suurempaa alttiutta sairastua virus- ja bakteeri-infektioihin selittää lasten immuniteetin kehittymisen keskeneräisyys ja kykenemättömyys hygieniasta huolehtimiseen. Infektiot leviävätkin helposti

päiväkodeissa, missä tartuntoja saadaan sekä suoraan toisilta lapsilta että yhteisten leikkikalujen välityksellä (Uhari, Möttönen 1999). Immunitetiltaan normaalit lapset selviävät infektioista kuitenkin pääsääntöisesti hyvin, ja kohdattuja taudinaiheuttajia vastaan muodostuu immunologinen suoja. Immuunipuutteisilla pikkulapsilla riski sairastua vakaviin virusinfektioihin tai niiden komplikaatioihin on kuitenkin olemassa, mikä on tärkeää ottaa huomioon leukemiahoitojen jälkeisiä infektioita ehkäiseviä toimia mietittäessä (El Saleeby et al. 2008).

Tässä tutkimuksessa myös lymfopenian todettiin olevan yhteydessä suurentuneeseen virusinfektoriskiin. Tutkimusainestossa lymfopenian aikana sairastettiin yli kaksinkertainen määrä virusinfektioita verrattuna sairastumisiin veren lymfosyyttimäärän ollessa viitealueella. Tulos ei tässä aineistossa aivan yltänyt tilastollisesti merkitseväksi ( $P=0,052$ ), mihin vaikuttaa osaltaan aineiston pieni koko. Suurin osa lymfopenioista ilmeni tässä tutkimuksessa puolen vuoden sisällä hoitojen lopettamisesta, joten lymfopenian virusinfektoriskiä lisäävä vaikutus todennäköisesti vähenee pidemmän ajan kuluessa hoitojen päättymisestä. Lymfopenian yhteys leukemialasten virusinfektioherkkyyteen on havaittu myös leukemiahoitojen aikana. Koskenvuon ja kumppanien (2008) tekemässä tutkimuksessa virusinfektioiden huomattiin assosioituvan useammin lymfopeniaan kuin normaaliin lymfosyyttimäärään. Leukemialasten RSV-infektoriskiä kartoittaneessa amerikkalaisessa tutkimuksessa lymfopenia osoittautui alahengitystieinfektioiden itsenäiseksi riskitekijäksi (El Saleeby et al. 2008). Lex:n ja hänen tutkimusryhmänsä (2001) leukemiahoitoja saavien lasten infektoriskiä kartoittaneessa tutkimuksessa taas havaittiin hoidon alkaessa todetun leukopenian lisäävän kuumejaksojen riskiä hoidon aikana.

Leukemiahoidoista toipuvien lasten vähäiseen virusinfektiosairastavuuteen vaikuttaa osittain virusinfektioiden tehokas ennaltaehkäisy. Tehokkaimmillaan virusinfektioiden ennaltaehkäisy tarkoittaa infektioeristystä, jonka kesto on kunkin lapsen tilanteesta riippuen 3-12 kuukautta syöpähoitojen päättymisestä. Infektioeristyksessä lapsen kontakteja perheen ulkopuolisiin ihmisiin rajoitetaan, jotta todennäköisyys virusinfektiota tartuttavan henkilön kohtaamiseen saadaan minimoitua. Käytännössä lasta ei viedä julkisiin tiloihin, joissa tartuntavaara on suuren ihmisjoukon vuoksi merkittävä. Koulussa tai päiväkodissa lapsi sijoitetaan pienryhmään, eikä hän esimerkiksi voi osallistua ruokailuun suuressa ruokasalissa muiden oppilaiden kanssa.

Kotona käyvillä kyläilijöillä ei luonnollisesti saa olla virusinfektioon viittaavia oireita. Hyvää käsihygieniaa tulee noudattaa aina oltaessa kontaktissa lapsen tai tämän lähiympäristön kanssa.

Rokotuksista on suuri hyöty leukemiahoidot läpikäyneen lapsen suojaamisessa virusinfektioilta. Yleisen rokotusohjelman antama niin sanottu laumasuoja vähentää merkittävästi rokotuksilla ennaltaehkäistävissä olevien virustautien leviämistä väestössä, ja siten myös immunosuppressoitujen lasten riskiä sairastua kyseisiin infektioihin. Leukemiahoidoista toipuvan lapsen aiemmin saamien rokotusten infektioilta suojaava vaikutus saattaa olla immunosuppression vuoksi heikentynyt, joten lapsen lähikontaktien rokottaminen on tärkeää. Immunosuppressoituneen henkilön lähikontaktit saavatkin esimerkiksi kausi-influenssarokotteen veloitusetta. Tällä hetkellä yleiset uusintarokotesuositukset koskevat ainoastaan allogeenisen kantasolusiirron läpikäyneitä lapsia. Muiden leukemiaa sairastaneiden kohdalla rokotusten tehoa ja uusintarokotusten tarvetta voidaan arvioida tutkimalla rokotevasteita, eli määrittämällä verestä vasta-aineiden määrä rokotettua tautia kohtaan. (Koskenvuo et al. 2014). Uusintarokotusten antoajankohta täytyy arvioida tarkasti, sillä immunosuppression aikana annetut rokotukset eivät yleensä aikaansaa riittävää vasta-aineuotantoa hyvän suojan saamiseksi. Erityisen tärkeää tämä on elävää heikennettyä virusta sisältävien rokotteiden kohdalla, sillä ne voivat pahimmillaan aiheuttaa immunosuppressoituneella oireisen taudin. Viruslääkkeiden käyttö leukemiahoidoista toipuvien potilaiden virusinfektioiden ehkäisyssä on puolestaan melko vähäistä. Vaikeasti immunosuppressoituilla lapsilla vesirokon tai vyöruusun ehkäisyyn voidaan käyttää asikloviiria tai valasikloviiria ja RSV-epidemian aikana vaikeasti immunosuppressoituille pienille lapsille saatetaan antaa palivitsumabia ennaltaehkäisevästi (Koskenvuo et al. 2014).

Tämän tutkimuksen tulokset tukevat kliinisessä työssä esiin nousutta ajatusta leukemiahoidoista toipuvien lasten infektioeristyksen mahdollisesta lievittämisestä. Tutkimukseen osallistuneiden lasten sairastamien infektioiden jakauma ja yleisyys noudattelee virusinfektioiden esiintymistä muussa väestössä, joten leukemiahoidoista toipuvien lasten immuunijärjestelmän tilanne ei aiheuta riskiä sairastua tiettyihin virusinfektioihin muuta väestöä enemmän. Tämän tuloksen perusteella voidaan myös olettaa, että tutkimuspotilaiden virusinfektiot olivat pääsääntöisesti peräisin lapsen

normaalista elinympäristöstä, eikä lasten immunosuppression tila lisännyt heidän alttiuttaan sairastua epätavallisiin virusinfektioihin. Tutkimuspotilaat sairastivat virusinfektioita jopa normaaliväestöä vähemmän, joten tämänhetkisessä infektioeristyksessä lapsi ei todennäköisesti kohtaa taudinaiheuttajia yhtä usein kuin tavanomaista elämää viettävät lapset. Merkittävin tulos tässä tutkimuksessa on se, ettei leukemiahoidoista toipuvien lasten viruskantajuus kestä terveitä lapsia pidempään. Viruskantajuuden kesto kertoo immuunijärjestelmän kyvystä hankkiutua eroon taudinaiheuttajista, ja pidentynyt viruskantajuuden kesto kertoisi immuunijärjestelmän puutteellisesta suorituskyvystä ja kohonneesta riskistä sairastua vakaviin infektioihin. Tämän tutkimusten tulosten valossa lasten immuunijärjestelmän toimintakyky on siis suurimmalla osalla terveiden lasten tasolla leukemiahoitojen päättymisen jälkeen. Vähäisen virusinfektioiden määrän ja viruskantajuuden normaalin keston pohjalta ei ole todennäköistä että infektioeristyskäytäntöjen lieventäminen muiden Pohjoismaiden tapaan aiheuttaisi suuria ongelmia vakavien virusinfektioiden kanssa.

Virusinfektioiden riskiä lisäävien tekijöiden osalta tässä tutkimuksessa saadut tulokset tukevat aiempien tutkimusten tuloksia. Sekä muutoin terveiden että leukemiaan sairastuneiden kohdalla pikkulapset sairastavat enemmän virusinfektioita kuin kouluikäiset ja sitä vanhemmat. Tähän vaikuttaa pienten lasten immuunijärjestelmän kehityksen keskeneräisyys ja pikkulasten puutteelliset taidot henkilökohtaisesta hygieniasta huolehtimiseen. Lymfopenian merkitys virusinfektoriskiä lisäävänä tekijänä tuli esille tässä tutkimuksessa, vaikkei tulos ollutkaan tilastollisesti merkitsevää. Tämän ja muiden tutkimusten perusteella lymfosyyttimäärää kannattaa seurata leukemiahoidoista toipumisen aikana, ja alentuneiden lymfosyyttimäärien aikana kannattane kiinnittää erityistä huomiota lapsen suojaamiseen virustartunnoilta.

Vaikka tutkimukseen osallistuneiden potilaiden määrä onkin akuutin lymfaattisen leukemian harvinaisuuteen nähden hyvä, on 23 potilaan aineisto tilastollisen analysoinnin kannalta pieni. Suurempi aineisto parantaisi tutkimustulosten validiteettia, kun yksittäisten löydösten vaikutus kokonaistuloksiin vähenisi. Tutkimuksen vahvuutena voidaan pitää kahden vuoden potilaskohtaista seuranta-aikaa, mikä kattaa eri virusten esiintymisen vuodenaikavaihtelut ja mahdollistaa immuunijärjestelmän palautumisen seurannan. Oman haasteensa tutkimuksen toteuttamiseen toi se, että tutkimuspotilaat olivat seuranta-aikana avohoidossa, ja siten tutkimuksissa käyminen

piti sovittaa kunkin perheen aikatauluun. Positiivisten viruslöydösten jälkeisiä kontrollikokeita varten perheille annettiin näytteenottovälineet kotiin, mistä he lähettivät näytteet laboratorioon analysoitaviksi. Aineistoon ei luultavasti saatu kerättyä dataa kaikista potilaiden seuranta-aikana sairastamista infektioista, sillä kaikista potilaista ei todennäköisesti otettu virusnäytettä jokaisen infektio-oireisen jakson aika. Tutkimukseen ei saatu kerättyä tietoa infektioiden oireista ja niiden kestosta tutkimussuunnitelman mukaisesti, mutta yksikään potilas ei seurantajakson aikana tarvinnut sairaalahoitoa virusinfektion vuoksi. Yksikään tutkimukseen osallistuneista potilaista ei myöskään menehtynyt seurantajakson aikana. Tutkimuksen heikkoutena voidaan pitää myös sitä, että tutkimuksessa kontrollina käytettiin väestön yleistä epidemiatilannetta varsinaisten ikävakioidujen kontrollien sijaan.

Vaikka leukemiahoitot aiheuttavat immunosuppressiota ja virusinfektoriski hoitojen aikana on suurentunut, sairastavat lapsipotilaat hoitojen loputtua eristyksen aikana vähemmän virusinfektioita kuin immunitetiltaan terveet lapset. Leukemiahoidoista toipuvat lapset sairastavat samoja virusinfektioita kuin muutoin terveet verrokkit. Lapsipotilaat saavat siis virustartuntansa todennäköisesti normaalista elinympäristöstään, eikä tässä tutkimuksessa todettu leukemiahoitojen jälkitilan altistavan heitä epätavallisille virusinfektioille. Altteimpia virusinfektioille ovat alle kouluikäiset sekä lymfopeniasta kärsivät lapset. Leukemiahoidoista toipuvien lasten viruskantajuus ei tämän tutkimuksen perusteella kestä verrokkiväestöä pidempään, joten lapsipotilaiden immuunijärjestelmä kykenee aiemmasta immunosuppressiosta huolimatta hankkiutumaan eroon taudinaiheuttajista yhtä hyvin kuin immunitetiltaan terveidenkin lasten. Tämänhetkiset infektiovarotoimet suojaavat leukemiahoidoista toipuvia lapsia virusinfektioilta hyvin. Infektioeristyskäytäntöjen lieventäminen mahdollistaisi todennäköisesti ALL:stä toipuneiden lasten ja heidän perheidensä aiempaa normaalimman arkielämän aiheuttamatta potilaille merkittävästi normaaliväestöä suurempaa riskiä sairastua virusinfektioihin.

# Lähteet

- Alanko, S., Pelliniemi, T. & Salmi, T.T. 1992, "Recovery of Blood B-lymphocytes and Serum Immunoglobulines After Chemotherapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia", *Cancer*, vol. 69, no. 6, pp. 1481.
- Alanko, S., Salmi, T.T. & Pelliniemi, T. 1995, "Recovery of Natural Killer Cells After Chemotherapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia and Solid Tumors", *Medical and Pediatric Oncology*, vol. 24, pp. 373.
- Choi, S., Boudreault, A.A., Xie, H., Englund, J.A., Corey, L. & Boeckh, M. 2011, "Differences in clinical outcomes after 2009 influenza A/H1N1 and seasonal influenza among hematopoietic stem cell transplant recipients", *Blood*, vol. 117, pp. 5050.
- Ek, T., Mellander, L., Andersson, B. & Abrahamsson, J. 2005, "Immune Reconstitution After Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Is Most Severely Affected in the High Risk Group", *Pediatric Blood Cancer*, vol. 44, no. 5, pp. 461.
- El Saleeby, C.M., Somes, G.W., DeVincenzo, J.P. & Gaur, A.H. 2008, "Risk Factors for Severe Respiratory Syncytial Virus Disease in Children With Cancer: The Importance of Lymphopenia and Young Age", *Pediatrics*, vol. 121, no. 2, pp. 235.
- Eyrich, M., Wiegering, V., Lim, A., Schrauder, A., Winkler, B. & Schlegel, P.G. 2009, "Immune function in children under chemotherapy for standard risk acute lymphoblastic leukaemia - a prospective study of 20 paediatric patients", *British journal of haematology*, vol. 147, no. 3, pp. 360.
- Gómez, G., Calle, M.L., Oller, R. & Langohr, K. 2009, "Tutorial on methods for interval-censored data and their implementation in R", *Statistical Modelling*, vol. 9, pp. 259.
- Haining, W.N., Neuberger, D.S., Keczkemethy, H.L., Evans, J.W., Rivoli, S., Gelman, R., Rosenblatt, H.M., Shearer, W.T., Guenaga, J., Douek, D.C., Silverman, L.B., Sallan, S.E., Guinan, E.C. & Nadler, L.M. 2005, "Antigen-specific T-cell memory is preserved in children treated for acute lymphoblastic leukemia", *Blood*, vol. 106, no. 5, pp. 1749.
- Heikkinen, T. & Järvinen, A. 2003, "The common cold", *the Lancet*, vol. 361, no. 9351, pp. 51.
- Hicks, K.L., Chemaly, R.F. & Kontoyannis, D.P. 2003, "Common Community Respiratory Viruses in Patients with Cancer", *Cancer*, vol. 97, no. 10, pp. 2578.
- Jarti, T., Lehtimäki, P., Vuorinen, T., Koskenvuo, M. & Ruuskanen, O. 2004, "Persistence of Rhinovirus and Enterovirus RNA After Acute Respiratory Illness in Children", *Journal of Medical Virology*, vol. 72, no. 4, pp. 695.
- Katsimpardi, K., Papadakis, V., Pangalis, A., Parcharidou, A., Panagiotou, J.P., Soutis, M., Papandreou, E., Polychronopoulou, S. & Haidas, S. 2006, "Infections in a pediatric patient cohort with acute lymphoblastic leukaemia during the entire course of treatment", *Support Care Cancer*, vol. 14, no. 3, pp. 277.
- Koskenvuo, M., Möttönen, M., Rahiala, J., Saarinen-Pihkala, U.M., Riikonen, P., Waris, M., Ziegler, T., Uhari, M., Salmi, T.T. & Ruuskanen, O. 2008, "Respiratory Viral Infections in Children With Leukemia", *The Pediatric Infectious Disease Journal*, vol. 27, no. 11, pp. 974.
- Koskenvuo, M., Olkinuora, H., Rahiala, J., Kainulainen, L., Anttila, V., Vettenranta, K. & Peltola, V. 2014, "Immunosuppressiossa olevien lasten virusinfektiot", *Suomen Lääkärilehti*, vol. 69, no. 13, pp. 963.
- Kosmidis, S., Baka, M., Bouhoutsou, D., Doganis, D., Kallergi, C., Douladiris, N., Pourtsidis, A., Varvoutsis, M., Saxoni-Papageorgiou, F. & Vasilatou-Kosmidis, H. 2008, "Longitudinal Assessment of Immunological Status and Rate of Immune Recovery Following Treatment in Children With ALL", *Pediatric Blood Cancer*, vol. 50, no. 3, pp. 528.

- Lex, C., Körholz, D., Kohlmüller, B., Böning, H., Willers, R., Kramm, C.M. & Göbel, U. 2001, "Infectious complications in children with acute lymphoblastic leukemia and T-cell lymphoma - a rationale for tailored supportive care", *Supportive care in cancer*, vol. 9, no. 7, pp. 514.
- Lohi, O., Kanerva, J., Taskinen, M., Harila-Saari, A., Rounioja, S., Jahnukainen, K., Lähtenmäki, P. & Vettenranta, K. 2013, "Lapsuusiän leukemia", *Lääketieteen aikakauskirja Duodecim*, vol. 129, no. 9/2013, pp. 939.
- Loikas, S. 2008, "Makrosytoosin selvittely", *Suomen Lääkärilehti*, vol. 63, no. 34, pp. 2701.
- Mackall, C.L., Fleisher, T.A., Brown, M.R., Andrich, M.P., Chen, C.C., Feuerstein, I.M., Horowitz, M.E., Magrath, I.T., Shad, A.T., Steinberg, S.M., Wexler, L.H. & Gress, R.E. 1995, "Age, thymopoiesis, and CD4+ T-lymphocyte regeneration after intensive chemotherapy", *New England Journal of Medicine*, vol. 332, no. 3, pp. 143.
- Mackall, C.L., Fleisher, T.A., Brown, M.R., Andrich, M.P., Chen, C.C., Feuerstein, I.M., Magrath, I.T., Wexler, L.H., Dimitrov, D.S. & Gress, R.E. 1997, "Distinctions Between CD8+ and CD4+ T-Cell Regenerative Pathways Result in prolonged T-Cell Subset Imbalance After Intensive Chemotherapy", *Blood*, vol. 89, no. 10, pp. 3700.
- Monto, A.S. 1994, "Studies of the community and family: acute respiratory illness and infection", *Epidemiologic reviews*, vol. 16, no. 2, pp. 351.
- Monto, A.S. & Ullman, B.M. 1974, "Acute respiratory illness in an American community, the Tecumseh study", *JAMA*, vol. 227, pp. 164.
- Mustafa, M.M., Buchanan, G.R., Winick, N.J., McCracken, G.H., Tkaczewski, I., Lipscomb, M., Ansari, Q. & Agopian, M.S. 1998, "Immune Recovery in Children With Malignancy After Cessation of Chemotherapy", *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, vol. 20, no. 5, pp. 451.
- Möttönen, M., Uhari, M., Lanning, M. & Tuokko, H. 1995, "Prospective survey of viral infections in children with acute lymphoblastic leukemia during chemotherapy", *Cancer*, vol. 75, no. 7, pp. 1712.
- Renaud, C. & Campbell, A.P. 2011, "Changing epidemiology of respiratory viral infections in hematopoietic stem cell transplant recipients and solid organ transplant recipients", *National institutes of health*, vol. 24, no. 4, pp. 333.
- Ruohola, A., Waris, M., Allander, T., Ziegler, T., Heikkinen, T. & Ruuskanen, O. 2009, "Viral Etiology of Common Cold in Children, Finland", *Emerging Infectious Diseases*, vol. 15, no. 2, pp. 344.
- Ruutu, T., Rajamäki, A., Lassila, R. & Porkka, K. (eds) 2007, *Veritaudit*, Kustannus Oy Duodecim.
- Schmiegelow, K., Forestier, E., Hellebostad, M., Heyman, M., Kristinsson, J., Söderhäll, S. & Taskinen, M. 2010, "Long term results of NOPHO ALL-92 and ALL-2000 studies of childhood acute lymphoblastic leukemia", *Leukemia*, vol. 24, no. 2, pp. 345.
- Srinivasan, A., Gu, Z., Smith, T., Morgenstern, M., Sunkara, A., Kang, G., Srivastava, D.K., Gaur, A.H., Leung, W.H. & Hayden, R.T. 2013, "Prospective Detection of Respiratory Pathogens in Symptomatic Children with Cancer", *The Pediatric Infectious Disease Journal*, vol. 32, no. 3, pp. 99.
- Srinivasan, A., Wang, C., Yang, J., Inaba, H., Shenep, J.L., Leung, W.H. & Hayden, R.T. 2011, "Parainfluenza Virus Infections in Children with Hematologic Malignancies", *The Pediatric Infectious Disease Journal*, vol. 30, no. 10, pp. 855.
- Tanaka, F., Goto, H., Yokosuka, T., Yanagimachi, M., Kajiwara, R., Naruto, T., Nishimaki, S. & Yokota, S. 2009, "Suppressed neutrophil function in children with acute lymphoblastic leukemia", *International Journal of Hematology*, vol. 90, no. 3, pp. 311.

- Therneau, T. 2014, 2014-01-22-last update, *A Package for Survival Analysis in S. R package version 2.37-7* [Homepage of Therneau, T.], [Online]. Available: <http://CRAN.R-project.org/package=survival> [2014, 02/13].
- Tortora, G.J. & Derrickson, B. 2011, *Principles of anatomy & physiology*, 13th edn, John Wiley & Sons, Asia.
- Uhari, M. & Möttönen, M. 1999, "An open randomized controlled trial of infection prevention in child day-care centers. Ped", *The Pediatric Infectious Disease Journal*, vol. 18, no. 8, pp. 672.
- van Loghem, E.G., Wiegers, Y.M., van dem Beemd, R., Hähnen, K., van Dongen, J. J. M. & Hooijkaas, H. 2000, "Regeneration pattern of precursor-B-cells in bone marrow of acute lymphoblastic leukemia patients depends on the type of preceding chemotherapy", *Leukemia*, vol. 14, no. 4, pp. 688.
- Whimbey, E., Englund, J.A. & Couch, R.B. 1997, "Community Respiratory Infections in Immunocompromised Patients with Cancer", *The American Journal of Medicine*, vol. 102, no. 3, pp. 10.



