

Emmi Saha

LASTEN IMMUNITEETIN TOIPUMINEN AKUUTIN LYMFOBLASTILEUKEMIAN HOIDON JÄLKEEN

Syventävien opintojen kirjallinen työ  
Syyslukukausi 2015

Emmi Saha

LASTEN IMMUNITEETIN TOIPUMINEN AKUUTIN LYMFOBLASTILEUKEMIAN HOIDON JÄLKEEN

Kliininen laitos

Syyslukukausi 2015

Vastuhenkilö: Minna Koskenvuo / Päivi Lähteenmäki

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

TURUN YLIOPISTO  
Lääketieteellinen tiedekunta

SAHA, EMMI: Lasten immunitetin toipuminen akuutin lymfoblastileukemian hoidon jälkeen

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 48 s.  
Lastentautioppi  
Lokakuu 2015

---

Akuutti lymfoblastileukemia (ALL) on lasten yleisin syöpätauti. Nykyisillä hoitomenetelmillä taudin paranemisennuste lähentelee jo 90 %:a. Tehokkailla hoidoilla on kuitenkin haittavaikutuksia. Yksi tärkeimmistä haittavaikutuksista on immuunipuolustusjärjestelmän heikentyminen. ALL-potilaalla immunitetti on heikentynyt sekä hoitojen että myös itse taudin vuoksi. Immunitetissa on todettu poikkeavuuksia vielä useita kuukausia hoitojen jälkeenkin. Nykyaikaisten hoitojen vaikutuksista on kuitenkin vielä rajallisesti tietoa, eikä toistaiseksi ole selvää, kuinka pitkään potilaiden infektioalttius ja puolustusjärjestelmän toiminnanvajaus hoitojen jälkeen säilyy.

Tässä tutkimuksessa selvitettiin Turun ja Tampereen yliopistollisissa keskussairaaloissa hoidettujen ALL:aa sairastaneiden lasten immunitetin toipumista solunsalpaajahoidojen jälkeen. Toipumista seurattiin yhteensä kahden vuoden ajan hoitojen päättymisestä mittaamalla laboratoriotestein eri puolustussolujen ja vasta-aineiden määriä, komplementtiaktiivisuuksia ja rokotevasteita. Tutkimuksessa oli mukana yhteensä 32 potilasta, jotka oli hoidettu joko NOPHO ALL-2000 -, tai NOPHO ALL-2008 -hoito-ohjelman mukaisesti. Potilaista 15 kuului vakioriskin ryhmään, 13 keskiriskin ryhmään ja 4 korkean riskin ryhmään.

Vakaville bakteeri-infektioille altistavaa merkittävää neutropeniaa ei todettu yhdelläkään potilaalla hoitojen päättyessä tai sen jälkeen. T-, B- ja NK-solujen määrissä, immunoglobuliinitasoissa ja rokotevasteissa todettiin kuitenkin merkittäviä poikkeavuuksia hoitojen jälkeen. Eniten oli vähentynyt B-solujen määrä, kuten aiemmissakin tutkimuksissa on todettu. Pääosin immunitettia mittaavat parametrit saavuttivat terveiden verrokkien tason noin kuusi kuukautta hoitojen päättymisen jälkeen, mutta erityisesti auttaja-T-solujen ja IgM-luokan vasta-aineiden normaalistuminen kesti kauemmin. Myös rokotevasteet näyttivät merkittävästi heikentyvän hoitojen seurauksena, mutta seitsemän kuukauden kuluttua hoitojen jälkeen annetulle pneumokokkrokoteelle suojaava rokotevaste syntyi lähes kaikille rokotetuille. Korkean riskin ryhmän potilaiden osalta aineisto on liian pieni päätelmien tekoon, mutta vakio- ja keskiriskiryhmien osalta tutkimustulokset antavat viitteitä eristyskäytäntöjen ja rokotusaikataulujen suunnitteluun.

Asiasanat: leukemia, kemoterapia, immunitetin toipuminen, rokotevaste

## SISÄLLYS

1. JOHDANTO	2
2. IMMUUNIPUOLUSTUSJÄRJESTELMÄN TOIMINTA	3
2.1. Luontainen immunitetti	3
2.2. Adaptiivinen immunitetti	6
2.3. Rokotteet	10
3. LASTEN AKUUTTI LYMFOLASTILEUKEMIA	13
3.1. Oireet ja diagnoosi	13
3.2. Riskiryhmät	15
3.2.1. NOPHO ALL-2008	15
3.2.2. NOPHO ALL-2000	16
3.3. Hoito	17
3.3.1. NOPHO ALL-2008 -hoito-ohjelman mukainen kemoterapiahoito	18
3.3.2. NOPHO ALL-2000 -hoito-ohjelman mukainen kemoterapiahoito	20
4. HOITOJEN VAIKUTUS IMMUUNIPUOLUSTUSJÄRJESTELMÄN TOIMINTAAN	22
4.1. Hoitojen vaikutus luonnolliseen immunitettiin	22
4.2. Hoitojen vaikutus adaptiiviseen immunitettiin	23
4.3. Hoitojen vaikutus rokotevasteisiin	24
5. AINEISTO JA MENETELMÄT	27
6. TILASTOLLISET MENETELMÄT	29
7. TULOKSET	30
7.1. Valkosolut	30
7.2. Immunoglobuliinit	35
7.3. Komplementti	40
7.4. Rokotevasteet	40
8. POHDINTA	43
LÄHTEET	49

## 1. JOHDANTO

Lasten akuutin lymfoblastileukemian (ALL) hoitotulokset ovat syöpätautien hoitotulosten parhaimmista. 1990-luvun aikana hoidettujen lasten ALL:n 5-vuotisennuste oli maailmanlaajuisesti 80 %:n luokkaa ja uusimpien tutkimustulosten mukaan näyttäisi siltä, että paranemisennuste olisi 2000-luvun hoidoilla jo lähes 90 %. (Pui ja Evans 2006.) Suomessa ja kaikissa Pohjoismaissa, sekä nykyisin myös Baltian maissa käytössä olevan Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology:n ohjeistamien NOPHO ALL-92 ja NOPHO ALL-2000 hoitojen avulla parantui 83 % kaikista ALL-potilaista (Schmiegelow ym. 2010).

Tehokkailla hoidoilla on kuitenkin myös haittoja. Kovacs ym. osoittivat aineistossaan (n=88), että 54%:lla leukemiahoidon läpikäyneistä lapsista voitiin vielä vuodenkin kuluttua hoitojen jälkeen havaita laboratoriotuloksia muuttavia immuunijärjestelmän toiminnassa. Vastaava luku kiinteitä kasvaimia sairastaneiden lasten osalta oli selvästi alhaisempi, 29 %. (Kovacs ym. 2008.)

Immuunipuolustusjärjestelmän toiminnanvajaus on monen syöpälääkkeen merkittävimpiä haittoja (Ek ym. 2005). ALL-potilailla immuniteetti on heikentynyt sekä itse taudin että sen hoitojen myötä (Lehrnbecher ym. 1997). Heikentynyt immuunipuolustusjärjestelmän toiminta altistaa potilaan infektioille, jotka voivat olla joskus kohtalokkaita. Immunologisen toipumisen tunteminen auttaa infektioiden diagnostiikassa, hoidossa ja ehkäisyssä. (Olkinuora ym. 2013.) Immuunijärjestelmän toipumisesta nykyaikaisten solunsalpaajahoidojen jälkeen on kuitenkin vielä rajallisesti tietoa (Mustafa ym. 1998).

Suomessa, Pohjoismaissa ja Baltian maissa on nykyisin käytössä sama NOPHO ALL-2008 -hoito-ohjelma. Tästä huolimatta hoitojen jälkeisissä eristyskäytännöissä on paljon eroja eri maiden välillä ja vaihteluja on myös Suomessa eri sairaaloiden välillä. Eristyskäytännöt vaikuttavat koko ALL-potilaan perheen elämään. Selvittämällä immuniteetin toipumista hoitojen päätyttyä olisi mahdollista perustellusti muodostaa suositukset eristyksille, sekä koulun ja päivähoiton aloitusajankohdille. Mikäli löytyisi immuniteetin toipumista kuvaavia ennusteellisia markkereita, voitaisiin eristyskäytäntöjä suunnitella myös yksilöllisesti.

Tässä tutkielmassa selvitetään Turussa ja Tampereella hoidettujen ALL:aa sairastaneiden lasten immuniteetin toipumista solunsalpaajahoidojen päätyttyä. Tutkielmassa selvitetään myös potilaiden rokotevasteita hoitojen jälkeen, sekä uusien vasteiden syntyä uusintarokotuksille.

## 2. IMMUUNIPUOLUSTUSJÄRJESTELMÄN TOIMINTA

Ihmiselimistön immuunipuolustus on monimutkainen järjestelmä, jonka tehtävänä on suojata elimistöä erilaisilta mikrobeilta ja myös elimistön omilta vierailta soluilta, kuten syöpäsoluilla. Se voidaan jakaa luontaiseen eli synnynnäiseen ja hankittuun eli adaptiiviseen immunitettiin.

Luontainen immunitetti reagoi taudinaiheuttajiin tyypillisesti nopeasti, ja reaktio on mikrobista ja aiemmista kohtaamisista riippumatta aina samankaltainen. Se pystyy kuitenkin tunnistamaan vain osan kohdemolekyyleistä, kun taas hankitun immunitetin on mahdollista tunnistaa lukuisia kohderakenteita. Hankittu immunitetti reagoi ensimmäisellä kerralla melko hitaasti, mutta kohdatessaan saman antigeenin uudestaan, reaktio on nopeampi ja voimakkaampi. (Meri 2011a.)

### 2.1 Luontainen immunitetti

Luontaiseksi eli synnynnäiseksi immunitetiksi kutsutaan niitä immuunipuolustuksen osatekijöitä, jotka eivät tarvitse aiempaa kontaktia mikrobien kanssa toimiakseen tehokkaasti. Iho ja limakalvot muodostavat pinnan, joka mikrobien on vaikea läpäistä. Lisäksi mm. iholla normaalisti elävä mikrobisto, hengitysteiden värekarvatoiminta, erilaiset eritteet ja niiden virtaus, sekä mahalaukun alhainen pH estävät mikrobien tunkeutumista elimistöön. Lysosyyymi esim. syljessä ja kyynelnesteessä hajottaa bakteerien soluseiniä. Jos mikrobi näistä fysikaalisista ja kemiallisista esteistä huolimatta pääsee kudokseen, immuunijärjestelmän spesifit solut ja molekyylit alkavat toimia. Luontaisen immunitetin soluiksi ja molekyyleiksi voidaan lukea kuuluvaksi fagosyytit, natural killer eli NK-solut, syöttösolut, basofiilit, luonnolliset vasta-aineet, sekä komplementtijärjestelmä ja joitakin muita proteiineja, kuten C-reaktiivinen proteiini. (Meri ja Julkunen 2011.)

Infektion tai kudostuhon syntyessä vaurioituneista soluista ja mikrobeista vapautuu aineita, jotka aiheuttavat paikallisesti verisuonten läpäisevyyden kasvun (Salmi ja Jalkanen 2011). Näiden ja lisäksi erilaisten sytokiinien vapautumisen myötä tulehdussolut houkuttelevat tulehdusalueelle. Esimerkiksi TNF ja IL-1 ovat merkittäviä neutrofiilien ja monosyyttien houkuttelussa, kun taas IFN- $\gamma$  aktivoi makrofageja. Sitä eritetään paljon virusinfektioiden yhteydessä. (Abbas ja Lichtman 2011f.)

Luontaisen immunitetin solut ja molekyylit tunnistavat vieraita rakenteita mm. elimistöön kuulumattomien toistokuvioiden perusteella (esim. polysakkaridit bakteerien pinnassa) (Meri ja Julkunen 2011). Solujen tunnistusreseptoreista merkittäviä ovat esimerkiksi ns. Toll-reseptorit (Abbas ja Lichtman 2011f). Tunnistettuaan kohteensa reseptori aktivoi solun signaloinnin, joka johtaa immuunivasteen voimistumiseen erilaisten molekyyliden, kuten sytokiinien ja interferonien tuoton välityksellä (Meri ja Julkunen 2011).

Fagosyytit eli syöjäsolut poistavat elimistöstä sinne päässeitä vieraita mikrobeja ja elimistön omia vaurioituneita soluja syömällä soluja eli fagosytoosin avulla. Syöty materiaali tuhoetaan fagosyytin lysosomirakkuloissa olevien entsyymien, sekä aktivoituneessa fagosyytissä muodostuvien reaktiivisten happiyhdisteiden avulla (Meri ja Julkunen 2011.) Fagosyytit houkutellessaan paikalle ns. kemotaktisten aineiden avulla kohti suurempaa aineiden pitoisuutta. Näitä aineita ovat mm. komplementin osat, kemokiinit ja tietyt bakteerien peptidit. Paikalle tultuaan fagosyytti tarttuu kohteeseen joko suoraan tai väliaineiden, kuten komplementtimolekyylien avulla. Tärkeimmät fagosyytit ihmisellä ovat neutrofiiliset ja eosinofiiliset granulosyytit, sekä monosyytti-makrofagit. (Meri ja Julkunen 2011.)

Neutrofiiliset granulosyytit reagoivat usein ensimmäisinä immuunipuolustuksen soluina erityisesti bakteeri ja sieni-infektioihin. Ne muodostavat suurimman osan veren valkosoluista ja niiden määrä veressä voi infektion yhteydessä nopeasti lisääntyä, kun soluja vapautuu luuytimeen. (Abbas ja Lichtman 2011f.) Suurin osa onkin varastoituna luuytimeen. Eosinofiiliset granulosyytit ovat tärkeitä loisinfektioiden parantamisessa ja ovat mukana myös allergisen reaktion synnyssä. Suuria loisia, kuten matoja ne eivät pysty fagosytoimaan, vaan vapauttavat lysosomiensa entsyymit loisen vieressä sen soluja vaurioittamaan. (Salmi ja Meri 2011.)

Monosyytti on makrofagin esiaste, joka kiertää veressä. Kypsyessään makrofagiksi solu asettuu verenkierrosta kudoksiin, jossa se voi elää pitkiäkin aikoja. (Auffray ym. 2009, Salmi ja Meri 2011.) Makrofagit tappavat mikrobeja ja hävittävät vaurioituneiden solujen osia sekä muita partikkeleja, kuten pölyä. Ne pystyvät tappamaan myös solunsisäisiä mikrobeja tehokkaammin kuin neutrofiilit, mutta eivät kaikkia. Lisäksi makrofagit toimivat antigeeneja esittelevinä soluina (engl. APC, antigen presenting cell), jotka ovat oleellisia hankitun immunitietin synnyssä. (Salmi ja Meri 2011.) Makrofagien lisäksi elimistössä on myös muita APC- eli dendriittisoluina toimivia soluja, joiden erilaistumisprosessia ei vielä täysin tunneta (Auffray ym. 2009). Kun makrofagi fagosytoi mikrobin, mikrobia siirtyy osia solun pinnalle pääasiassa ns. MHC II -molekyyliin (engl. major histocompatibility complex) liittyneenä (Hänninen 2011b).

Komplementti on toinen tärkeä luonnollisen immunitietin osa. Se koostuu erilaisista proteiineista, jotka aktivoivat toisiaan. Proteiinien aktivaatio johtaa lopulta MAC:n (engl. membrane attack complex) muodostumiseen, mikä aiheuttaa mikrobin solukalvon rikkoutumisen ja siten patogeenin tuhoutumisen. Komplementin ehkä tärkein tehtävä on kuitenkin mikrobin opsonisaatio, jossa komplementtijärjestelmän proteiinit leimaavat mikrobin pinnan, mikä oleellisesti auttaa tulehdussoluja (fagosyytit, eosinofiiliset granulosyytit) tunnistamaan mikrobin tuhottavaksi materiaaliksi. Lisäksi se toimii tulehdusreaktion välittäjänä aiheuttamalla mm. verisuonten



läpäisevyyden lisääntymistä, välittäjäaineiden vapautumista syöttösoluista ja sytokiinierytyksen lisääntymistä. Se myös auttaa poistamaan elimistöstä vaurioituneita soluja ja kudusrakenteita, sekä immunokomplekseja ja on mukana voimistamassa vasta-ainevälitteisen immunologisen muistin syntyä. (Meri 2011b.)

Komplementtijärjestelmä voi aktivoitua kolmea eri reittiä, joita ovat klassinen, lektiini-, ja oikotie. Klassinen aktivaatioreitti aktivoituu pääasiassa vasta-aineiden laukaisemana (kun vasta-aine tarttuu antigeeniinsa, reitti aktivoituu), mutta voi aktivoitua lisäksi CRP:n vaikutuksesta. (Walport 2001.) Mikäli vasta-aineita ei ole elimistössä jo entuudestaan, on tämän reitin aktivaatio ensivasteessa siis hidasta. Kun vasta-aineita on jo valmiina, on aktivaatio klassisen tien kautta nopeaa. (Meri 2011a.) Lektiniinien aktivaatio tapahtuu, kun komplementin osana toimiva mannoosia sitova lektiini (engl. MBL, mannose binding lektine) tarttuu mannoosiin tai N-asetyyli-glukosamiinirakenteisiin, joita on mikrobien pinnalla (Walport 2001, Meri 2011b). Lektiniinien merkitys puolustusjärjestelmän toiminnassa on vielä epäselvä, ja sen puutoksia voidaan todeta n. 5 %:lla ihmisistä (Jarva ja Meri 2000). Oikotien aktivaatio on jatkuvasti hiukan käynnissä ja se aktivoituu erittäin nopeasti. Oikotietä aktivoivat mm. mikrobien pinnan polysakkaridit, keinotekoiset pinnat ja vasta-ainekompleksit. (Meri 2011b.)

Luonnolliseen immunitettiin voidaan katsoa kuuluvaksi myös luonnolliset tappajasolut, eli NK-solut (engl. natural killer). Ne ovat lymfosyyttien kaltaisia soluja, joilla ei kuitenkaan ole kykyä tunnistaa antigeeneja spesifisti, kuten varsinaisilla lymfosyyteillä. (Salmi ja Meri 2011.) Ne osallistuvat lähinnä virusten ja luultavasti myös loisten tappamiseen, sekä pystyvät tuhoamaan elimistön omia muuntuneita soluja, kuten syöpäsoluja. Ne voivat tunnistaa tuhottavan kohteen mm. siten, että siitä puuttuu elimistön normaaleissa soluissa esiintyviä rakenteita, kuten MHC I -molekyylit. (Vivier ym. 2008.) Aktivoituessaan ne tuottavat runsaasti interferoni-gammaa, joka tehostaa erityisesti solunsisäisten patogeenien, kuten virusten tuhoamista (Abbas ja Lichtman 2011f, Salmi ja Meri 2011).

Immuunijärjestelmän soluista vielä basofiilit ja syöttösolut voidaan luokitella osaksi luonnollista immunitettia. Basofiilit ovat veressä kiertäviä ja syöttösolut kudoksissa olevia soluja, joilla on rakkuloissaan tulehdusreaktion aiheuttavia aineita, kuten histamiinia, leukotrieneja ja prostaglandiineja. Ne vapautuvat soluista mm. anafylatoksisten peptidien ja allergisessa reaktioissa IgE-luokan välittäjäaineiden laukaisemana. (Salmi ja Meri 2011.)

Lisäksi luontaiseen immunitettiin kuuluvat vielä luonnolliset vasta-aineet ja akuutin vaiheen proteiinit (Meri ja Julkunen 2011). Luonnolliset vasta-aineet ovat matala-affiniteettisia IgM-luokan vasta-aineita, jotka tunnistavat useampia rakenteita, eivätkä siis toimi spesifisesti tiettyä antigeenia

vastaan. B1-soluiksi nimetyt B-solut tuottavat luonnollisia vasta-aineita. (Casadevall ja Pirofski 2011.) Myös punasoluilla ja trombosyyteillä on osuutensa ihmisen immunitetissa. Punasolut mm. kuljettavat antigenei-vasta-aine-komplekseja maksaan ja pernaan, ja trombosyytit taas estävät kompleksien leviämistä elimistössä. (Salmi ja Meri 2011.)

## 2.2 Adaptiivinen immunitetti

Adaptiivinen immunitetti toimii spesifisti tiettyä mikrobia vastaan. Sen toiminta koostuu pääasiassa imusolujen eli lymfosyyttien toiminnasta. Lymfosyytit jaetaan T- ja B-lymfosyytteihin, jotka kumpikin voidaan jaotella vielä eri alaryhmikseen. (Meri 2011a.) B-solujen päätehtävä on erittää vasta-aineita ja taistella siten solunulkoisia patogeeneja vastaan, kun taas T-solut pystyvät tuhoamaan myös solunsisäisiä patogeeneja, esimerkiksi viruksia (Moser ja Leo 2010). Kun mikrobi on jo kerran tavattu elimistössä ja tavataan sitten uudestaan, adaptiivisen immunitetin sekundaarivaste toimii nopeasti ja tehokkaasti mikrobin poistamiseksi elimistöstä (Meri 2011a).

T-solut syntyvät luuytimessä, mutta kypsyvät lopullisesti kateenkorvassa eli thymuksessa (Abbas ja Lichtman 2011g, Salmi ja Meri 2011). Kateenkorvassa jokaisen T-solun pinnalle kehittyy omanlaisensa reseptori, jolla T-solu tunnistaa jotakin oman elimistön ulkopuolista rakennetta (Arstila 2011). Lisäksi siellä poistetaan monimutkaisen järjestelmän avulla pois sellaiset T-solut, joiden reseptorit tunnistavat kehon omia rakenteita, tai joiden tunnistuskyvyn katsotaan olevan liian huono tunnistamaan vieraita rakenteita (Sprent ja Surh 2011). T-solu aktivoituu tunnistessaan antigeninsa sitä esittelevän solun pinnalla. Tämä aktivaatio ja solujen kohtaaminen tapahtuvat imukudoksessa, josta jakaantuneet ja aktivoituneet T-solut vaeltavat tulehduspaikalle. (Arstila 2011.)

T-solut voidaan jakaa eri alaluokkiin, auttaja-T-soluihin, tappaja-T-soluihin ja regulatorisiin T-soluihin (Abbas ja Lichtman 2011g, Arstila 2011). Auttaja-T-solut, eli Th-solut (engl. helper) nimensä mukaisesti auttavat ja ohjaavat muiden solujen toimintaa sytokiineja tuottamalla tai suoraan sitoutumalla tuhottavaan kohteeseen. Ne tunnistavat antigeninsa vain, kun se on esitelty MHC II -molekyylisiin liittyneenä. Näitä molekyylejä on pääasiassa vain immuunipuolustukseen erikoistuneissa soluissa, esimerkiksi dendriittisoluissa, makrofageissa ja B-soluissa. (Arstila 2011.)

Auttaja-T-solut aktivoituvat eri alatyypeiksi sen määrämänä, mikä on aktivaatiovaiheen sytokiiniympäristö. Nämä sytokiinit ovat luonnollisen immuunijärjestelmän solujen tuottamia ja määräytyvät patogeenin tyyppin mukaan. Alatyypit on nimetty Th1, Th2 ja Th17-soluiksi. (Abbas ja Lichtman 2011b, Arstila 2011.) Th1-solut toimivat erityisesti solunsisäisten patogeeneiden (virusten ja joidenkin bakteerien) tuhoamisessa lähinnä makrofageja, NK-soluja ja tappaja-T-soluja aktivoimalla. Th2-solut taas ovat tärkeitä solunulkoisia bakteereja ja loisia vastaan taisteltaessa B-solujen vasta-

ainetuotannon kautta. Loisinferktioissa ne aktivoivat myös eosinofiileja. (Arstila 2011.) Th17-solut tuottavat IL-17:a, joka lisää neutrofiilisten granulosityttien tuotantoa ja tulehdussolujen houkuttelua tulehduspaikalle, ja toimivat siis osana immunitettä solunulkoisia mikrobeja vastaan taisteltaessa, sekä yleisesti edistävät tulehdusreaktion syntyä (Abbas ja Lichtman 2011c, Arstila 2011).

Tappaja-T-solut eli Tk-solut (engl. killer) taas toimivat suoraan infektoituneita soluja tuhoamalla (Abbas ja Lichtman 2011g, Arstila 2011). Ne osallistuvat virusinfektioiden ja muiden solunsisäisten patogeenien, sekä syöpäsolujen torjuntaan (Arstila 2011). Ne tunnistavat antigeeninsa MHC I -molekyylin liittyneenä. Toisin kuin MHC II -molekyylejä, on MHC I -molekyylejä muidenkin solujen, kuin puolustusjärjestelmän solujen pinnalla. (Moser ja Leo 2010, Arstila 2011.) Muut, kuin antigeeneja esittelevät solut eivät kuitenkaan pysty aktivoimaan tappaja-T-soluja, koska näiden pinnalta puuttuvat aktivoimiseen tarvittavat kostimulatoriset molekyylit. Tappaja-T-solvasteiden on kuitenkin havaittu kehittyvän myös sellaisia viruksia vastaan, jotka eivät ollenkaan infektoi antigeeneja esitteleviä soluja, mutta tällöin aktivoituminen tapahtuu muuta kuin tyypillistä reittiä. Solujen aktivaatio johtaa paitsi itse solun toiminnan aktivoitumiseen, myös solujen jakautumiseen. Solut voivat jakautua monta kertaa peräkkäin siten, ettei tähän enää tarvita kontaktia antigeenia esittelevän solun kanssa. (Hänninen 2011b.)

Kun tappaja-T-solu tunnistaa antigeeninsa, se erittää aineita (mm. perforiini), jotka muodostavat kohdesolun kalvoon reikiä, joita pitkin tappaja-T-solun entsyymejä pääsee infektoituneeseen tai syöpäsoluksi muuntuneeseen soluun. Nämä entsyymit käynnistävät kohdesolussa apoptoosin, eli ohjelmoidun solukuoleman. (Moser ja Leo 2010, Abbas ja Lichtman 2011c, Arstila 2011.) Aktivoitunut tappaja-T-solu tunnistaa aktivoitumattomista solumuodoista poiketen myös muiden kuin varsinaisten antigeeneja esittelevien solujen pinnalla MHC I -molekyyleissä olevat antigeeninsa ja pystyy siten tuhoamaan infektoituneet tai pahanlaatuisiksi muuntuneet solut (Abbas ja Lichtman 2011c, Hänninen 2011b).

Regulatoriset T-solut, eli Treg-solut säätelevät tulehdusreaktiota. Ne estävät elimistön omia kudoksia vastaan syntyviä reaktioita, sekä myös hillitsevät vierasta materiaalia kohtaan syntyntä tulehdusta. Osa näistä soluista muodostuu valmiiksi jo T-solujen kehittyessä kateenkorvassa ja osa taas vasta aktiivisen immuunivasteen aikana erilaistuvista T-soluista. (Arstila 2011.)

B-solut syntyvät ja kypsyvät luuytimessä (Abbas ja Lichtman 2011e, Jokiranta ja Seppälä 2011). Solujen kehitysvaiheet on nimetty kehitysjärjestyksessä pro-B-soluksi, pre-B-soluksi, epäkypsäksi B-soluksi, kypsäksi B-soluksi ja erilaistuneeksi B-soluksi. Myös näiden solujen kehittyessä omaa kehoa vastaan toimivat ja huonot B-solut pyritään monimutkaisen systeemin avulla poistamaan (Hänninen 2011a).

B-solujen tehtävä on tuottaa vasta-aineita eli immunoglobuliineja (Abbas ja Lichtman 2011e, Jokiranta ja Seppälä 2011). Vasta-aineet voivat joko suoraan neutralisoida mikrobeja (sekä viruksia, bakteereja että sieniä), aktivoida komplementtia tuhoamaan patogeenin (klassinen tie), avustaa syöjäsoluja fagosytoosissa opsonisoimalla mikrobin, aiheuttaa infektoituneen solun tapon NK-soluja aktivoimalla, tai aiheuttaa tulehdusreaktion histamiinin ja sytokiinien erityksen kautta (Jokiranta ja Seppälä 2011). Neutralisaation seurauksena koko infektion synty voi estyä, kun patogeeni ei esimerkiksi pääse tarttumaan kohderakenteisiinsa (Casadevall ja Pirofski 2011).

B-solujen erittämät vasta-aineet jaetaan eri luokkiin: IgM-, IgG-, IgA-, IgE- ja IgD-luokkaan. IgD-luokan vasta-aine on oikeastaan vielä antigeeniä kohtaamattoman B-solun antigeeniä tunnistava reseptori. IgA- ja IgG-luokan vasta-aineita koodaa ihmisellä useampi geeni, joiden mukaan ne on vielä jaoteltu alaryhmikseen IgA1, IgA2, IgG1, IgG2, IgG3 ja IgG4-luokkiin. (Jokiranta ja Seppälä 2011.) Vasta-aineluokka määrittelee sen mitä tapahtuu ja millä voimakkuudella, kun vasta-aine tarttuu antigeeniin (Moser ja Leo 2010). IgM-luokan vasta-aineita syntyy immuunireaktion alkuvaiheessa. Yksittäiset IgM-molekyylit yhdistyvät suuremmiksi molekyyleiksi, jolloin sitoutumispaikkoja antigeeneille on useampia, mikä lisää sitoutumisen todennäköisyyttä. Yksittäisen sitoutumispaikan affiniteetti eli sitoutumisvoimakkuus antigeeniin on kuitenkin heikko. (Jokiranta ja Seppälä 2011.) IgM-luokan vasta-aineiden ajatellaan toimivan patogeenien neutralisaatiossa ja lisäksi ne ovat voimakkaita komplementin aktivoijia (Casadevall ja Pirofski 2011).

Plasman vasta-aineista suurin osa on IgG-luokan vasta-aineita (Moser ja Leo 2010). Näiden affiniteetti antigeeniin on huomattavasti korkeampi kuin IgM-luokan vasta-aineilla, ja ne toimivat yksittäisinä molekyyleinä. Ne syntyvät, kun alun perin IgM-luokan vasta-aineita tuottaneissa B-soluissa tapahtuu luokanvaihto sytokiiniympäristön vaikutuksesta, ja ne alkavat tuottaa tehokkaammin toimivia IgG-luokan vasta-aineita. Myös sekundaarivasteessa syntyy lähinnä IgG-luokan vasta-aineita. IgG-luokan vasta-aineet voivat aktivoida komplementtia (erityisesti IgG1- ja IgG3-molekyylit) klassisen tien kautta ja ovat ainoita vasta-aineita, jotka voivat tehokkaasti opsonisoida patogeenin itsenäisestikin ilman komplementin apua. (Jokiranta ja Seppälä 2011.) Lisäksi ne voivat aktivoida NK-soluja (Abbas ja Lichtman 2011d).

IgE-luokan vasta-aineet voivat olla liittyneinä syöttösolujen, basofiilien ja eosinofiilien pinnoille. Kun näihin vasta-aineisiin liittyy vasta-ainespesifinen antigeeni, soluista vapautuu välittäjäaineita (esim. histamiini), jotka aiheuttavat välittömän yliherkkyyksireaktion. (Jokiranta ja Seppälä 2011.) IgE-vasta-aineet voivat päällystää myös parasiitteja ja edistää siten näiden tuhoamista. IgA-luokan vasta-aineita on erityisesti limakalvoilla ja rauhaseritteissä. (Abbas ja Lichtman 2011d, Jokiranta ja Seppälä 2011.)

B-solu voi aktivoitua joko auttaja-T-solun avustamana tai ilman sitä (DeFranco 2000, Abbas ja Lichtman 2011e). B-solun aktivaatio vaatii aina antigeenin esittelyn kokonaisuutena, toisin kuin T-solujen kohdalla. Aktivaattorina voi toimia joko antigeeni itsessään immunesteessä tai kokonainen antigeeni dendriittisolun pinnalla. Tunnistusta auttaa antigeenin opsonisaatio komplementin avulla. (Jokiranta ja Seppälä 2011.) Ilman auttaja-T-solun avustusta tapahtuva aktivaatio syntyy vain tietynlaisia, ei-proteiinirakenteisia antigeeneja tavattaessa (esim. polysakkaridit, lipidirakenteet). Näin aktivoituneiden B-solujen vasta-ainetuotannossa ei juuri tapahdu affiniteettimaturaatiota, vaan vasta-ainetuotanto pysyy IgM-luokan tuotantona. (Abbas ja Lichtman 2011e, Jokiranta ja Seppälä 2011.) Tällaisesta aktivaatiosta ei myöskään yleensä synny muistisoluja (Jokiranta ja Seppälä 2011).

Auttaja-T-solun avulla tapahtuva aktivaatio tapahtuu yleensä elimistölle vieraan proteiinirakenteen aiheuttaman vasteen seurauksena. Kun B-solu tapaa proteiiniantigeeninsa ja tunnistaa sen, se alkaa esitellä antigeeniaan MHC II -molekyylissä. Solu alkaa erittää aineita, jotka houkuttelevat auttaja-T-soluja lähelleen. Samaan aikaan samasta antigeenista aktivoitunut auttaja-T-solu alkaa erittää B-solua houkuttelevia aineita. Solujen tavatessa auttaja-T-solu tunnistaa antigeenia MHC II -molekyylissä esittelevän B-solun ja antaa tälle aktivaatiosignaalin. (Abbas ja Lichtman 2011e, Jokiranta ja Seppälä 2011.)

Sekä ilman auttaja-T-soluja että niiden avulla tapahtunut aktivaatio johtaa B-solujen jakautumiseen. Klooneit tuottavat vasta-aineita, jotka aluksi ovat IgM-luokan vasta-aineita. Auttaja-T-solun avustuksella aktivoituneiden B-solujen klooneissa alkaa tapahtua vasta-ainereseptoreiden affiniteettimaturaatiota: Reseptoreista valikoituvat käyttöön vain suurimman affiniteetin omaavat muodot. Muut solut kokevat apoptoosin. (Abbas ja Lichtman 2011e, Jokiranta ja Seppälä 2011.)

Muutaman vuorokauden kuluttua T-solujen erittämien aineiden vaikutuksesta vasta-ainetuotanto muuttuu IgG-luokan vasta-ainetuotannoksi. Osa B-soluista alkaa erilaistua tämän jälkeen vasta-aineita runsaammin tuottaviksi soluiksi, eli plasmasoluiksi, jotka vastaavat pääosasta vasta-ainetuotantoa. (Abbas ja Lichtman 2011e, Jokiranta ja Seppälä 2011.) Nämä solut eivät voi enää lisääntyä ja suurin osa niistä kuolee alle kahdessa viikossa. Pieni osa jää kuitenkin tuottamaan vasta-aineita, vaikka antigeenistimulaatiota ei enää olisikaan. Näitä soluja kutsutaan pitkäaikaisiksi plasmasoluiksi. Niiden tuottamat vasta-aineet voivat jopa estää uuden infektion synnyn patogeeneja neutraloimalla, tai mikäli uusintainfektio on päässyt jo syntymään, ne tehostavat merkittävästi sekundaarivasteen syntyä. (Jokiranta ja Seppälä 2011.)

Lisäksi osasta B-soluja muodostuu prosessin aikana muisti-B-soluja. Jos kyseinen antigeeni joskus toistamiseen pääsee elimistöön, muistisolut pystyvät aktivoitumaan paljon nopeammin kuin erilaistumattomat B-solut. (Abbas ja Lichtman 2011e, Jokiranta ja Seppälä 2011.) Ne jakautuvat ja

erittävät vasta-aineita, jotka ovat heikkojen IgM-luokan vasta-aineiden sijaan tehokkaammin toimivia IgG- (tai IgA-) luokan vasta-aineita, joilla on heti vahva affiniteetti kohteeseensa (Jokiranta ja Seppälä 2011, Kantele ym. 2011).

Myös T-solulinjan soluista muodostuu muisti-T-soluja, mutta niiden syntymekanismi on vielä epäselvä. Joka tapauksessa muisti-T-solut toimivat muisti-B-solujen tapaan nopeammin kuin naiivit T-solut ja aktivoituvat pienemmällä stimulaatiolla. Lisäksi niiden toiminta lienee naiiveja T-soluja tehokkaampaa. (Kantele ym. 2011.)

Eri solumuotojen määriä voidaan tutkia laboratorionäytteistä solujen pinnalla esiintyvien apumolekyylien avulla. Auttaja-T-solujen pinnalla on CD4-apumolekyyliä ja tappaja-T-solujen pinnalla CD8-apumolekyyliä, jotka ovat tarpeen solujen aktivoitumisessa, mutta joiden avulla solut voidaan myös laboratoriomenetelmin havaita. (Arstila 2011.) Tämän tutkielman potilailta on tutkittu näiden lisäksi CD3-, CD19- ja CD16/56-molekyylien avulla eri lymfosyyttityyppien määriä. CD3 kuvaa T-solujen kokonaismäärää ja CD19 taas B-solujen kokonaismäärää (Abbas ja Lichtman 2011a). CD16 ja CD56 ilmenevät NK-solujen pinnalla (Vivier ym. 2008). Kirjallisuuskatsauksessa esiintyvä CD45RO kuvaa CD4- ja CD8-positiivisten T-solujen, eli sekä auttaja- että tappaja-T-solujen muistisolumuotoja sekä myös aktiivisia toimivia ns. efektorisolumuotoja. CD45RA kuvaa CD4- ja CD8-positiivisten T-solujen nuoruusmuotoja. Muisti-B-solujen markkeri on CD27-molekyyli. (Kantele ym. 2011.)

## 2.3 Rokotteet

Rokotuksilla pyritään immunoimaan henkilö tiettyjä taudinaiheuttajia vastaan. Tarkoitus on saavuttaa vasta-ainetuotanto ja/tai soluvälitteinen immunitetti (yleensä molemmat) rokoteantigeenia vastaan siten, että rokotettu tulee vastustuskykyiseksi taudinaiheuttajalle. Rokotuksia on sekä bakteeri- että virustauteja vastaan. (Peltola ja Käyhty 2011.)

Rokotteita on eri tyyppisiä. Eläviä heikennettyjä organismeja sisältävät rokotteet sisältävät nimensä mukaisesti eläviä mikrobeja, jotka ovat virulenssiltaan heikennettyjä. Immuunivaste muodostuu näitä vastaan yleensä tehokkaasti, mutta toisaalta niillä voi olla paljon haittavaikutuksia. (Peltola ja Käyhty 2011.) Immunosupressoidulle henkilölle tällaisia rokotuksia ei voi antaa, sillä on riski, että heikennettykin patogeeni aiheuttaisi taudin (Nieminen 2011).

Inaktivoituja kokonaisia taudinaiheuttajia sisältävät rokotteet aiheuttavat runsaasti sivuvaikutuksia, eikä niiden teho ole kovin hyvä. Toksoidirokotteissa antigeenina toimii bakteerin tuottama toksini, joka rokotteessa on inaktivoitunut muodossa, eli toksoidina. Tällaisia rokotteita on olemassa kaksi, kurkkumätä- ja jäykkäkouristusrokotteet. (Peltola ja Käyhty 2011.) Komponenttirokotteissa antigeenina käytetään vain sellaista pientä osaa tai osasia taudinaiheuttajasta (esim. bakteerin

polysakkaridi), jotka aiheuttavat vasta-aineiden muodostumisen. Pneumokokki-, meningokokki-, influenssa- ja B-hepatiittirokotukset kuuluvat tähän ryhmään. (Zepp 2010, Peltola ja Käyhty 2011.) Komponenttirokotteille syntyvä immuunivaste on kuitenkin yleensä heikompi, kuin kokonaisia taudinaiheuttajia sisältävälle rokotteille ja näiden tehokas käyttö voi vaatia siksi mm. useampia tehosterokotuksia, erilaisten tehosteaineiden, eli adjuvanttien käyttöä tai konjugaattirokotetekniikkaa (Zepp 2010).

Kuten edellä on kerrottu, polysakkaridi aktivoi B-soluja ilman auttaja-T-solujen avustusta, eikä tätä kautta synny immunologista muistia (Kantele ym. 2011). Konjugaattirokotteissa bakteerin polysakkaridi on liitetty sellaiseen molekyyliin, joka stimuloi auttaja-T-soluvälitteisen B-soluaktivaation näillekin antigeeneille. Näin immunologinen muisti saadaan syntymään tehokkaasti myös polysakkaridirakenteisille antigeeneille. Tällä uusimmalla tekniikalla tuotettuja rokotteita on olemassa pneumokokkia, meningokokkia, sekä tyypin B hemofilusta vastaan. (Zepp 2010, Peltola ja Käyhty 2011.) Suomen rokotusohjelmassa mukana olevassa pneumokokkikonjugaattirokotteessa on 10 eri pneumokokkibakteerin pintasokeria kantajaproteiiniin liitettynä, eli rokote on ns. 10-valenttinen. Markkinoilla on olemassa myös 13-valenttinen pneumokokkikonjugaattirokote. (THL 2014.)

Osa rokotteista annetaan nykyisin usean antigeenin yhdistelmänä (Peltola ja Käyhty 2011). Suomessa tällä hetkellä käytössä olevat rokoteyhdistelmät ovat MPR-rokote, ns. kolmoisrokote (DTap), sekä viitosrokote, joka on yhdistelmä kolmoisrokotteesta, sekä polio ja hinkuyskärokotteista (DTaP-IPV-Hib). Myös yhdistelmä DTaP-IPV on käytössä. (THL 2014.) MPR-rokotteessa on antigeeneja tuhkarokkoa (morbilli), sikotautia (parotitis) ja vihurirokkoa (rubella) vastaan ja kaikki antigeenit ovat eläviä heikennettyjä viruksia. Kolmoisrokote (DTaP) koostuu kurkkumätä- (difteria), jäykkäkouristus- (tetanus) ja hinkuyskäantigeeneista (Bordetella pertussis). Rokotteessa on puhdistettua kurkkumätätoksoidia, jäykkäkouristustoksoidia ja lisäksi asellulaarista eli solutonta pertussisantigeenia, joka sisältää sekä pertussistoksoidia että muutamaa proteiinia. Viitosrokote sisältää näiden lisäksi vielä inaktivoituja polioviruksia (IPV) sekä tyypin B hemofiluksen antigeenia konjugaattimuodossa (Hib). (Heikkinen ym. 2011.)

Suomessa on käytössä kansallinen rokotusohjelma, jonka rokotteet ovat kaikille ilmaisia. Taulukossa 1 on esitetty lasten ja nuorten rokotusohjelman aikataulu ja siihen kuuluvat rokotteet. Kansalliseen rokotusohjelmaan kuuluu myös aikuisille ja tietyille riskiryhmille annettavia rokotuksia (THL 2014).

Taulukko 1. Lasten ja nuorten rokotukset. (THL 2014. )

Ikä	Rokote
2 kk	Rotavirus
3 kk	Pneumokokkikonjugaatti
3 kk	Rotavirus
3 kk	DTaP-IPV-Hib
5 kk	Pneumokokkikonjugaatti
5 kk	Rotavirus
5 kk	DTaP-IPV-Hib
12 kk	Pneumokokkikonjugaatti
12 kk	DTaP-IPV-Hib
12-18 kk	MPR
6 - 35 kk	Kausi-influenssa
4 v	DTaP-IPV
6 v	MPR
11-15 v tytöt 6. - 9. - luokalla	HPV
14 - 15 v	DTaP

Rotavirusrokote annetaan suun kautta ja se sisältää eläviä heikennettyjä viruksia. Kausi-influenssarokotteessa virusantigeenit vaihtelevat maailmalla liikkeellä olevien viruskantojen mukaan ja kyseessä on komponenttirokote, eli rokote ei sisällä eläviä viruksia. Uusimpana kansalliseen rokotusohjelmaan on otettu mukaan HPV-rokote, jonka antigeenit ovat HPV-viruksen pintaproteiineja. (THL 2014. )

Immuunipuutteisen, kuten leukemiaa sairastavan ja syöpähoitoja saavan ALL-lapsen rokottamisessa on erityispiirteitä. Eläviä heikennettyjä patogeeneja sisältäviä rokotteita annetaan Suomessa hoitopaikasta riippuen aikaisintaan 6–12 kuukautta hoitojen päättymisen jälkeen. Ainoastaan kausi-influenssarokote voidaan antaa syöpähoitojen aikana. Infektioalttiin henkilön infektioriskiä voidaan myös vähentää perheenjäsenten ja muiden läheisten rokottamisella (THL 2014).



### 3. LASTEN AKUUTTI LYMFOBLASTILEUKEMIA

Akuutti lymfoblastileukemia (ALL) on lasten yleisin syöpäsairaus. Sen esiintyvyys on suurinta kehittyneissä teollisuusmaissa. (Margolin ym. 2011) Suomessa ALL:aan sairastuu vuosittain noin 40 lasta, ja yleisintä sairastuminen on 3–4 vuoden iässä (Pihkala 2007).

Lymfoblastileukemia syntyy, kun lymfosyytin genomissa tapahtuu muutoksia, jotka johtavat solun pahanlaatuistumiseen ja hallitsemattomaan jakautumiseen (Pihkala 2007). Erilaiset kromosomitranslokaatiot ovat yleisiä (Margolin ym. 2011). Todennäköisesti yksi geneettinen muutos ei yksinään ole syynä leukemian syntyyn, vaan soluissa tapahtuu yhtä aikaa useita mutaatioita, jotka yhdessä johtavat leukemiasolun syntymiseen (Pui ym. 2008). Downin syndroomaa sairastavilla riski sairastua akuuttiin lymfoblastileukemiaan on noin 40-kertainen terveisiin lapsiin verrattuna (Inaba ym. 2013).

Solujen pahanlaatuistumisen syyt ovat vielä melko huonosti tunnettuja (Pihkala 2007, Pui ym. 2008). Mutaatioiden syiksi on muiden syöpäsairauksien tapaan esitetty geneettisiä tekijöitä, eri syistä johtuvia immuunipuutostiloja, sekä ympäristötekijöitä, kuten ionisoivaa säteilyä, kemikaaleja ja virusinfektioita (Margolin ym. 2011, Inaba ym. 2013). Pikkulasten osalta kaksostutkimuksissa on viitteitä, että mutaatiot olisivat ainakin osin tapahtuneet jo raskausaikana (Inaba ym. 2013).

Suurin osa lasten ALL:sta on B-soluperäisiä ja vain 10–20 % on lähtöisin T-solulinjan soluista (Pihkala 2012). B-soluperäisistä taudeista suurin osa on B-solujen nuoruusmuotojen varhaisimmista asteista kehittyneitä, niin kutsuttuja pre-B-ALL-tauteja. Syöpäsolun alkuperä ja mutaatiotyyppi vaikuttavat taudin vaikeusasteeseen ja nykyisillä sytogeneettisillä menetelmillä voidaan solun genomien perusteella arvioida taudin ennustetta. (Margolin ym. 2011.)

#### 3.1 Oireet ja diagnoosi

ALL voi oireilla monella tapaa. Yleisimmin esiintyviä oireita ovat väsymys, pahoinvointi, kuume ja erilaiset infektiot. Potilailla voi olla vatsakipua ja painon kehitys voi olla taittunut, tai lapsi voi laihtua. Kun pahanlaatuiset leukemiasolut valtaavat alaa luuytimessä, normaalien verisolujen muodostus häiriintyy ja potilaalle kehittyy anemia ja trombosytopenia. Trombosytopenian vuoksi potilailla voi olla nenäverenvuotoja, mustelmia tai petekkioita, ja normaalien valkosolujen muodostumisen häiriön vuoksi erilaisia infektoita ja näistä johtuvia oireita. Osalla potilaista on luusto- tai nivelkipuja, yleisimmin selän ja alaraajojen alueella. Potilas voi olla anemian vuoksi kalpea, ja hänen maksansa ja pernansa voivat olla suurentuneet. (Pihkala 2007, Pihkala 2012.)

Potilas voi oireilla ennen diagnoosia vain päiviä tai jopa kuukausia, ennen kuin tauti on edennyt niin pitkälle, että se havaitaan. Pikkulapsilla luukipu voi tulla ilmi ontumisena tai siten, että lapsi ei liiku kuten ennen. Nivelkivut voivat olla myös oireena, minkä vuoksi joskus epäillään aluksi diagnoosiksi lasten reumaa. (Margolin ym. 2011.)

T-soluperäisessä taudissa potilailla on lisäksi usein välikarsinassa tautimassaa. Tähän tautityyppiin liittyy myös useammin taudin leviäminen keskushermostoon, mutta keskushermostoperäisiä oireita, kuten päänsärkyä, oksentelua ja pahoinvointia, niskajäykkyyttä, ärtyneisyyttä, tai aivohermoperäisiä oireita on potilailla kuitenkin vain erittäin harvoin diagnoosivaiheessa. (Margolin ym. 2011.)

Laboratoriokokeissa voidaan havaita useimmiten normokrominen ja normosytäärinen anemia, suurella osalla trombosytopenia, sekä joko normaalit, kohonneet tai alhaiset valkosoluarvot (Pihkala 2007, Margolin ym. 2011, Pihkala 2012). Leukosyyttien erittelylaskennassa (ns. diffi) 90 %:lla potilaista voidaan diagnoosivaiheessa havaita blastisoluja (Pihkala 2007, Pihkala 2012). Mikäli lapsella on trombosytopenia, granulosytopenia, poikkeavuus erittelylaskennassa, tai anemia yhdessä trombosytopenian tai joko koholla olevien tai matalien valkosoluarvojen kanssa, tulisi leukemiaa aina epäillä (Pihkala 2012).

Näiden lisäksi kalsium-, uraatti- ja/tai laktaattidehydrogenaasitaso (LDH) voi olla suurentunut. Hyperkalsemia syntyy oletettavasti taudin tunkeutuessa luukudoksen, mutta myös blastisoluista erittyvän parathormonin on pohdittu olevan tähän syynä. Uremia voi johtaa nefropatiaan ja siten munuaisten vajaatoimintaan, ja uraatti ja kalkki voivat myös saostua munuaiskiviksi. LDH:ta vapautuu hajoavista leukemiasoluista ja huonosti toimivan verisolujen muodostumisen, sekä taudin maksavaikutusten vuoksi. (Margolin ym. 2011.)

Lopulliseen diagnoosiin vaaditaan luuydintutkimus, jossa havaitaan pahanlaatuisia lymfoblastisoluja (Margolin ym. 2011, Pihkala 2012, Pihkala 2013a). Yleensä taudin kriteerinä pidetään yli 25 %:n blastisolumäärää luuytimessä (Margolin ym. 2011). Luuytimen soluille tehdään erikoistutkimuksia, joiden perusteella tauti luokitellaan tarkemmin alaryhmiin (Margolin ym. 2011, Pihkala 2012, Pihkala 2013a). Tauti luokitellaan solujen morfologian, immunofenotyyppityksen sekä syto- ja molekyylogeneettisten tutkimusten avulla. Solujen morfologian perusteella voidaan päätellä, onko leukemia myelooista vai lymfaattista alkuperää. Immunofenotyyppitys varmistaa tuloksen. Immunofenotyyppityksessä tutkitaan solujen pintamarkkerirakenteita virtausytometriavälineiden avulla. Tällä tutkimuksella selvitetään myelooisen tai lymfaattisen alkuperän lisäksi leukemiasolujen erilaistumisastetta. (Porkka 2013.) Luokitusta tarkennetaan vielä tutkimalla syöpäsolujen sytogenetiikkaa ja molekyylogeneettisiä ominaisuuksia, jotka vaikuttavat hoitomuodon valintaan (NOPHO ALL-2008 2008).

## 3.2 Riskiryhmät

### 3.2.1 NOPHO ALL-2008

Suomessa ja muissa Pohjoismaissa, sekä nykyisin myös Baltian maissa käytössä olevan NOPHO ALL-2008 (Nordic society of Paediatric Haematology and Oncology) -hoito-ohjelman mukaisesti ALL:aa sairastavat potilaat luokitellaan kolmeen eri riskiryhmään, joille kullekin on räätälöity oma hoito-ohjelmansa. Ensimmäinen luokittelu tapahtuu diagnoosihetkellä, jolloin potilaat jaetaan ensin vain kahteen riskiluokkaan, ei-korkean (non-high-risk)) ja korkean riskin (high-risk) potilaisiin. Jaottelu perustuu veren valkosolujen määrään ja siihen, onko maligni solukko peräisin B- vai T-lymfosyyteistä. Mikäli veren valkosoluarvo on alle  $100 \times 10^9/l$  ja kyseessä on B-solulinjan tauti, potilaat kuuluvat ei-korkean riskin potilaisiin, muutoin potilaat luokitellaan korkean riskin potilaisiin. (NOPHO ALL-2008 2008.)

Tarkempi luokitus tapahtuu myöhemmin, hoidon jo alettua. Luokittelu tapahtuu päivän 15 ja erityisesti päivän 29 kontrolliluuydintutkimuksen ja saatujen lisämääritysten perusteella. Luokitus perustuu tällöin ensisijaisesti leukemiasolujen karyotyyppiin ja luuydintutkimuksella määritettävään jäännöstaudin määrään (MRD, engl. minimal residual disease). Mikäli MRD on alle  $10^{-3}$  sekä 29 että 79 päivää hoidon aloituksesta, kyseessä on B-lymfosyyteistä peräisin oleva tauti, veren valkosolujen määrä on alle  $100 \times 10^9/l$ , potilaalla ei ole leukemiasoluja keskushermostossa, eikä leukemiasoluissa tautiriskiä lisääviä sytogeneettisiä muutoksia, potilaat kuuluvat vakioriskin potilaisiin (engl. standard risk). Jos leukemiasolussa on tietynlainen geneettinen mutaatio, veren valkosolujen kokonaismäärä on suuri,  $MRD \geq 10^{-3}$ , tai potilaalla on havaittu olevan leukemiasoluja myös keskushermostossa, jaotellaan potilaat tarkkojen ohjeiden mukaan joko keskirisikin (engl. intermediate risk) tai korkean riskin (engl. high risk) potilaisiin. Mikäli havaitaan vasteen aloitettuun hoitoon olevan huono, voidaan potilas vielä myöhemmin siirtää vakio- tai keskirisikin hoidosta korkean riskin potilaiden mukaiseen hoitoon. (NOPHO ALL-2008 2008.)

Kaikilta potilailta tutkitaan luuydinnäytteiden ja verikokeiden lisäksi myös aivo-selkäydinnestenäyte, joka kertoo oireiden rinnalla, onko tauti levinnyt keskushermostoon. Potilaat luokitellaan keskushermoston tautitilanteen mukaan kolmeen luokkaan, CNS1, CNS2 ja CNS3 (CNS, engl. central nervous system). Mikäli likvornäytteestä ei löydy blasteja, eikä muuten ole syytä olettaa taudin levinneen keskushermostoon, potilas kuuluu luokkaan CNS1. CNS2 luokan potilailla on jonkin verran blasteja löydettävissä aivo-selkäydinnestenäytteestä, mutta ei muita merkkejä keskushermostoon levinneestä leukemiasta. Jos kuvantamistutkimuksissa tai oireiden perusteella on havaittu taudin levinneen keskushermostoon, tai potilaan aivoselkäydinnäytteessä on paljon blastisoluja, kuuluu potilas luokkaan CNS3. Keskushermostoon kohdistuvat hoidot määräytyvät sekä näiden CNS-luokkien

että potilaan riskiluokan perusteella, ja CNS-luokat vaikuttavat osaltaan myös potilaan riskiluokitukseen. (NOPHO ALL-2008 2008.)

### 3.2.2 NOPHO ALL-2000

Ennen NOPHO ALL-2008 -hoito-ohjelman voimaantulusta oli käytössä NOPHO ALL-2000 -hoito-ohjelma, jonka mukaisesti osa tämänkin tutkimuksen potilaista on hoidettu. NOPHO ALL-2000 -hoito-ohjelmassa myös riskiluokitus oli eroava nykyisin käytössä olevan hoito-ohjelman riskiluokituksesta. Potilaat jaettiin vakioitehoisella hoidolla (engl. standard intensity therapy), keskitehoisella hoidolla (engl. intermediate intensity therapy), intensiivisellä hoidolla (engl. intensive therapy), erittäin intensiivisellä hoidolla (engl. very intensive therapy) ja ekstraintensiivisellä hoidolla (engl. extra intensive therapy) hoidettaviin. Eri hoitoryhmien valintakriteerit on esitetty taulukossa 2 ekstraintensiivisen hoidon ryhmää lukuun ottamatta. Ekstraintensiivisellä hoidolla hoidettiin suurimman riskin potilaat ja hoito tarkoitti allogeenista kantasolusiirtoa. (NOPHO ALL-2000 2000.) Tässä tutkielmassa keskitytään vain kemoterapiahoidon saaneisiin ALL-potilaisiin ja kantasolusiirron saaneet potilaat on rajattu pois tutkielman sisällöstä.

Taulukko 2. NOPHO ALL-2000 hoito-ohjelman riskiryhmät ekstraintensiivisen hoidon ryhmää lukuun ottamatta. (NOPHO ALL-2000 2000.)

Vakioitehoinen hoito	Keskitehoinen hoito	Intensiivinen hoito	Erittäin intensiivinen hoito
<ul style="list-style-type: none"> <li>Tauti B-soluesiasteesta peräisin</li> <li>B-leuk &lt; 10,0<sup>9</sup>/l</li> <li>Ikä 1–10-vuotta</li> <li>Ei epäsuotuisan tautiennusteen merkkejä*</li> <li>Hyvä vaste aloitushoittoon</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tauti B-soluesiasteesta peräisin</li> <li>Ikä 1–10-vuotta ja B-leuk 10,1–50,0 x10<sup>9</sup>/l</li> <li>Tai ikä ≥ 10-vuotta ja B-leuk &lt; 50,0 x10<sup>9</sup>/l</li> <li>Ei epäsuotuisan tautiennusteen merkkejä*</li> <li>Hyvä vaste aloitushoittoon</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ikä &lt; 5-vuotta ja B-leuk 50–200,0 x 10<sup>9</sup>/l</li> <li>Tai ikä ≥5-vuotta ja B-leuk 50–100,0 x10<sup>9</sup>/l</li> <li>Tai tauti T-soluperäinen, eikä tautimassaa mediastinumissa</li> <li>Tai ikä &lt; 5-vuotta, tauti T-soluperäinen ja mediastinumissa tautimassaa</li> <li>Tai tiettyjä geenimuutoksia syöpäsoluissa</li> <li>Tai ikä &lt; 5-vuotta ja tautia keskushermostossa</li> <li>Tai vaste keskitehoiseen hoitoon huono hoitopäivään 106 mennessä **</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kaikkien ikä ≥ 5-vuotta</li> <li>B-leuk 100–200 x10<sup>9</sup>/l</li> <li>Tai tauti levinnyt keskushermostoon</li> <li>Tai tauti T-soluperäinen ja tautimassaa mediastinumissa</li> </ul>

\* Epäsuotuisan tautiennusteen merkeiksi oli määritelty veren valkosolujen määrä ≥50 x10<sup>9</sup>/l

diagnoosihetkellä, T-soluperäinen tauti, tietyt kromosomi- ja sytogeneettiset muutokset, keskushermostotaudin olemassaolo diagnoosihetkellä, varmistettu testikulaarinen leukemia ja huono vaste aloitetulle hoidolle.

\*\* Tämä kriteeri käytössä vain Suomessa.

### 3.3 Hoito

Lasten akuuttia lymfoblastileukemiaa voidaan hoitaa joko konventionaalisella kemoterapialla tai vaikeimpia tautimuotoja kantasolusiirrolla. Kaikissa Pohjoismaissa, sekä nykyisin myös Baltian maissa hoidetaan lasten ALL Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO):n hoitosuosituksen mukaisesti. Kantasolusiirtoa käytetään, kun hoitovaste kemoterapialle on huono. (NOPHO ALL-2008 2008.) Tämän tutkimuksen potilaat on hoidettu kemoterapialla joko NOPHO ALL-2008 tai NOPHO ALL-2000 hoito-ohjelman mukaisesti, joten seuraavassa keskitytään vain näiden hoitosuosituksen mukaiseen kemoterapiahoitoon, eikä perehdytä tarkemmin kantasolusiirtoon lasten ALL:n hoitona.

Varsinaisia hoito-ohjelmia on voimassa maailmalla useampia ja ne eroavat jonkin verran käytännöiltään, mutta pää rakenne on kaikissa suurin piirtein samanlainen. Hoidon alussa pyritään saamaan blastisolujen määrä vähenemään sellaiseksi, ettei leukemiasta käytännössä ole merkkejä perifeerisessä veressä, luuydinnäytteessä tai muutoin kliinisessä tutkimuksessa. (Margolin ym. 2011, Pihkala 2013b.) Samalla pyritään saamaan normaali hematopoiesi eli verisolujen muodostuminen luuytimessä uudelleen käyntiin (Pui ym. 2008). Tätä vaihetta kutsutaan induktiovaiheeksi ja vaiheen peruslääkkeinä pidetään vinkristiinin ja jonkin kortikosteroidin yhdistelmää (Margolin ym. 2011).

Induktiovaihetta seuraa vaihe, jossa pyritään tuhoamaan vielä loputkin leukemiasolut, jotta relapsi estyisi (Pui ym. 2008). Tauti yritetään pitää kurissa ja estämään myös sen leviäminen keskushermostoon. Tätä vaihetta kutsutaan konsolidaatioksi eli vakiintumisvaiheen hoidoksi (engl. consolidate, vahvistaa) (Margolin ym. 2011, Pihkala 2013b.) Konsolidaation jälkeen voi hoito-ohjelmasta ja potilaan riskiryhmästä riippuen hoitoon kuulua vielä uusia intensiivisemmän hoidon vaihteita, mutta lopulta päädytään ylläpitohoitoon, jonka tulee olla tarpeeksi pitkä, jotta hoito on tehokas. Yleensä ALL:n hoito kestää hoito-ohjelmasta riippuen 2–2,5 vuotta. Ylläpito-hoidossa yleisimmin käytössä olevat lääkkeet ovat metotreksaatti ja 6-merkaptopuriini. (Margolin ym. 2011.)

Keskushermostoleukemian estoon on aiemmin käytetty keskushermoston sädehoitoa, mutta tällä on sittemmin havaittu olevan vaikutusta lasten neurokognitiiviseen kehitykseen, jonka vuoksi siitä on yhä enemmän luovuttu. Keskushermostoleukemiaa pyritään estämään nykyisin korkea-annoksilla systeemillä syöpälääkityksillä (ongelmana veri-aivoesteeseen vaikea läpäistävyys), intratekaalisilla eli suoraan aivo-selkäydinnesteeseen annettavilla lääkityksillä, sekä vaikeimmissa tautitapauksissa vielä myös keskushermoston sädehoidolla. (Margolin ym. 2011.)

### 3.3.1 NOPHO ALL-2008 -hoito-ohjelman mukainen kemoterapiahoito

NOPHO ALL-2008 hoito-ohjelmassa kemoterapiahoito määräytyy potilaalle asetetun riskiluokan mukaisesti, mutta sen kokonaiskesto riskiluokasta riippumatta on 2,5 vuotta (NOPHO ALL-2008 2008). Induktiovaihe kestää NOPHO ALL-2008 -hoito-ohjelmassa 4 viikkoa ja siinä käytettävät lääkkeet ovat prednisoloni, vinkristiini, doksorubisiini, PEG-asparaginaasi, 6-merkaptopuriini ja intratekaalisesti eli selkäydinnestetilään annettava metotreksaatti. Korkean riskin potilailla käytetään suosituksen mukaan prednisolonin tilalla deksametasonia. Keskiriskin ja korkean riskin potilaat saavat induktiovaiheessa lisäksi intratekaalisen kolmoishoidon (metotreksaatti, sytarabiini, prednisoloni). (NOPHO ALL-2008 2008.) Kaaviossa 1 on esitetty eri riskiryhmien yksinkertaistetut hoitokaaviot ja taulukossa 3 on esitetty yksinkertaistetuksi NOPHO ALL-2008 ja NOPHO ALL-2000 -hoito-ohjelmissa käytettävien syöpälääkkeiden vaikutusmekanismeja.

Kaavio 1. NOPHO ALL-2008 hoito-ohjelman mukaiset hoitokaaviot eri riskiryhmille. (Ajanjaksoja kuvaavat laatikoiden koot viitteellisiä.) (NOPHO ALL-2008 2008.)

<b>SR</b>	Induktio vko 1 - 4	<u>Konsolidaatio I</u> vko 5 - 12	Myöhäinen tehostus ja <u>konsolidaatio II</u> vko 14 - 20	Ylläpito I vko 20 - 57	Ylläpito II vko 58 - 130		
<b>IR</b>	Induktio vko 1 - 4	<u>Konsolidaatio I</u> vko 5 - 12	Myöhäinen tehostus I ja <u>konsolidaatio II</u> vko 14 - 22	Ylläpito I vko 22 - 59	Myöhäinen tehostus II ja <u>konsolidaatio III</u> vko 60 - 65	Ylläpito II vko 66 - 130	
<b>HR</b>	Induktio vko 1 - 4	Blokkihoito: ABC-ABC-ABC			Ylläpito I vko 36 - 99	Myöhäinen tehostus vko 99 - 104	Ylläpito II vko 105 - 130

Taulukko 3. NOPHO ALL-2008 ja NOPHO ALL-2000 -hoito-ohjelmissa käytettävien syöpälääkkeiden vaikutusmekanismeja. (Elonen 2007.)

Metotreksaatti	Estää mm. nukleotidien synteesissä tarvittavan tetrahydrofolaatin syntyä solussa, sekä itse DNA-synteesiä
6-merkaptopuriini	Metaboliitit aiheuttavat DNA- ja RNA-virheitä ja estävät niiden ja nukleotidien synteesiä
Vinkristiini	Estää mitoosissa tarvittavien mikrotubulusten rakentumista
Doksorubisiini	Aiheuttaa DNA-vaurioita ja estää sen kahdentumisen
PEG-asparaginaasi (L-asparaginaasi)	Pilkkoo veren asparagiini-aminohappoa, jota elimistön terveet solut pystyvät itse tuottamaan, mutta lymfoblastileukemian solut eivät
Sytarabiini	Aiheuttaa DNA-vaurioita ja estää DNA-synteesiä
6-tioguaaniini	Metaboliitit aiheuttavat DNA- ja RNA- virheitä ja estävät niiden ja nukleotidien synteesiä
Daunorubisiini	Kuuluu samaan ryhmään doksorubisiinin kanssa, vaikutus samankaltainen
Syklofosfamidi	Aiheuttaa sidoksia DNA-juosteiden välille
Etoposidi (VP-16)	Aiheuttaa DNA-vaurioita
Fludarabiini	Estää DNA-synteesiä ja DNA:ta korjaavia enstyyimejä
Idarubisiini	Daunorubisiinin johdos, vaikutus samankaltainen
Hydroksiurea (NOPHO ALL-2000)	Estää DNA-synteesiä ja DNA:ta korjaavia enstyyimejä
Karmustiini (NOPHO ALL-2000)	Aiheuttaa sidoksia DNA-juosteiden välille

Vakioriskin ja keskiriskin potilaiden hoito jatkuu induktion jälkeen konsolidaatio- eli vakiintumisvaiheen hoidolla. Konsolidaatiovaiheen lääkkeinä käytetään metotrekstaattia, 6-merkaptopuriinia, vinkristiiniä ja PEG-asparaginaasia. Metotrekstaattia annetaan korkea-annoksisena suonensisäisesti, sekä myös intratekaalisesti. Suonensisäiseen metotrekstaattihoitoon tulee yhdistää foolihappo haittavaikutusten vähentämiseksi. (NOPHO ALL-2008 2008.)

Konsolidaatiovaihetta seuraa vakioriskin potilailla myöhäinen tehostusvaihe, toinen konsolidaatio ja sen jälkeen 2 eri ylläpitovaihetta. Keskiriskin potilaiden hoitoon kuuluu näiden vaiheiden lisäksi toinen myöhäinen tehostusvaihe ja konsolidaatio ennen jälkimmäistä ylläpitovaihetta. Myöhäisen tehostusvaiheen ja toisen konsolidaation lääkkeitä vakioriskin potilaille ovat deksametasoni, vinkristiini, PEG-asparaginaasi, 6-tioguaaniini, sytarabiini, sekä intratekaalinen metotrekstaatti. Keskiriskin potilaiden hoidossa käytetään näiden rinnalla lisäksi daunorubisiinia ja syklofosfamidia. (NOPHO ALL-2008 2008.)

Ylläpitohoito jakaantuu kahteen vaiheeseen, jonka ensimmäisessä osassa lääkehoitoon kuuluu sekä vakio- että keskiriskin potilaille suun kautta otettavien metotrekstaatin ja 6-merkaptopuriinin rinnalle korkea-annoksiset metotrekstaatti-infuusiot, deksametasoni, vinkristiini, PEG-asparaginaasi sekä intratekaaliset metotrekstaattihoidot. Vakioriskin potilaat jatkavat tämän vaiheen jälkeen ylläpitovaiheen toiseen osaan, johon kuuluvat suun kautta päivittäin otettava 6-merkaptopuriini, sekä suun kautta kerran viikossa otettava metotrekstaatti, kunnes koko hoitoaika 2,5 vuotta tulee täyteen. (NOPHO ALL-2008 2008.)

Keskiriskin potilaille annetaan ensimmäisen ylläpitovaiheen jälkeen vielä toinen myöhäinen tehostusvaihe deksametasonilla, vinkristiinillä ja intratekaalisella metotrekstaatilla, sekä sen jälkeen konsolidaatiohoito edellisen konsolidaatiohoidon tavoin. Tämän jälkeen jatketaan ylläpitohoidon jälkimmäistä vaihetta kuten vakioriskinkin potilailla, kunnes 2,5 vuotta hoitoa tulee täyteen, mutta lisänä ovat 8 viikon välein annettavat intratekaaliset metotrekstaattihoidot. (NOPHO ALL-2008 2008.)

Korkean riskin potilaiden hoito-ohjelma koostuu ensimmäisten neljän viikon mittaisen induktiovaiheen jälkeen ns. blokkihoidoista. Intensiivisiä blokkeja on 3 erilaista, A, B ja C. Tavallisesti potilaan saavat induktion jälkeen yhteensä 9 blokkihoitoa järjestyksessä A-B-C-A-B-C-A-B-C. Vain mikäli vaste jo heti ensimmäiseen A-blokkiin on ollut erityisen hyvä, voidaan osa blokkivaiheista jättää antamatta. Blokkissa A käytettäviä lääkkeitä ovat jo muissakin riskiluokissa käytössä olleet syklofosfamidi, PEG-asparaginaasi, sekä intratekaalinen kolmoishoito ja lisäksi etoposidi, eli VP-16. Tukihoitona potilaille annetaan granulosityttien kolonisaatiota stimuloivaa tekijää (G-CSF) aina PEG-asparaginaasin annon jälkeen lisäämään veren neutrofiilien määrää. (NOPHO ALL-2008 2008.)

B-blokin lääkkeitä ovat 6-merkaptopuriini, deksametasoni, vinkristiini, PEG-asparaginaasi, korkea-annoksinen metotreksaatti ja korkea-annoksinen sytarabiini sekä intratekaalisesti annettavat kolmoishoidot ja tukihoidona G-CSF. Blokin C lääkkeisiin kuuluvat fludarabiini, korkea-annoksinen sytarabiini, idarubisiini, PEG-asparaginaasi, sekä intratekaalinen kolmoishoito ja tukihoidona muiden blokkien tavoin G-CSF. (NOPHO ALL-2008 2008.)

Blokkihoitojen jälkeen korkean riskin potilaiden hoito jatkuu vielä kahdella eri ylläpitovaiheella ja niiden välissä annettavalla myöhäisellä tehostusvaiheella. Ensimmäisessä ylläpitovaiheessa potilaat saavat suun kautta otettavaa metotreksaattia ja 6-merkaptopuriinia, intratekaaliset kolmoishoidot, sekä korkea-annoksiset metotreksaattihoidot. Myöhäisessä tehostuksessa käytössä ovat deksametasoni, vinkristiini, PEG-asparaginaasi, syklofosfamidi, sytarabiini, 6-tioguaaniini ja intratekaalinen kolmoishoito. Viimeinen ylläpitovaihe tapahtuu kuten keskirisikin potilaiden viimeinen ylläpitovaihe. (NOPHO ALL-2008 2008.)

NOPHO ALL-2008:ssa on NOPHO ALL-2000 -hoito-ohjelmaan verrattuna poistettu kaikilta potilailta keskushermoston sädehoidot sen aiheuttamien kognitiivisten haittojen vuoksi. Lisäksi 6-merkaptopuriinin annosta on vähennetty niillä potilailla, joilla lääkkeen metabolia on alentunut. Myös kantasolusiirron kriteerejä on tiukennettu. (NOPHO ALL-2008 2008, Schmiegelow ym. 2010.)

### 3.3.2 NOPHO ALL-2000 -hoito-ohjelman mukainen kemoterapiahoito

Jokaisen potilaan kemoterapiahoito aloitettiin induktiovaiheella. Vakiotehoisesa ja keskitehoisesa hoito-ohjelmassa potilaat saivat induktion jälkeen konsolidaatiohoidon, jonka jälkeen keskitehoisesa hoidossa oli myöhäinen tehostusvaihe ja sen jälkeen kaksivaiheinen ylläpito 2,5 vuoteen saakka, kun taas vakiotehoisesa hoidossa olevat potilaat jatkoivat konsolidaation jälkeen suoraan kaksivaiheiseen ylläpitovaiheeseen. Induktio ja konsolidaatio olivat vakio- ja keskitehoisesa hoito-ohjelmassa samanlaiset. Mikäli vaste hoitoon oli huono ja MRD  $\geq 10^{-3}$  106 päivän hoidon jälkeen, potilaat voitiin siirtää intensiivisempään hoito-ohjelmaan. (NOPHO ALL-2000 2000.)

Vakio- ja keskitehoisen hoidon ensimmäisen ylläpitovaiheen lääkkeinä käytettiin 6-merkaptopuriinia ja metotreksaattia, deksametasonia, vinkristiiniä, korkea-annoksisia metotreksaatti-infuusioita (foolihappoinfuusioon yhdistettynä), sekä intratekaalisia metotreksaattihoitoja. Tämän jälkeen tulleessa toisessa ylläpitovaiheessa suun kautta kerran viikossa otettava metotreksaatti ja päivittäinen 6-merkaptopuriini jatkuivat, kunnes diagnoosista oli kulunut 2,5 vuotta. Osa vakiotehoisen hoidon potilaista sai tutkimustarkoituksessa toisen ylläpito-hoidon aikana myös pulssihoitona 8 kertaa deksametasonia ja vinkristiiniä. (NOPHO ALL-2000 2000.)



Sekä intensiivinen että erittäin intensiivinen hoito-ohjelma alkoivat induktiolla, jota seurasi aikainen tehostusvaihe, ensimmäinen konsolidaatio ja myöhäinen tehostusvaihe. Alun hoidot olivat kummallekin ryhmälle samanlaiset. Intensiivisessä hoito-ohjelmassa näiden jälkeen potilaat saivat vielä toisen konsolidaation, väliaikaisen ylläpito-hoidon ja kolmannen konsolidaation ennen ylläpitovaihetta. Erittäin intensiivinen hoito jatkui yli 5-vuotiailla potilailla kallon sädehoidoilla, joiden sädeannos riippui diagnoosivaiheen tautitilasta keskushermostossa. Tähän yhdistettiin myös intratekaalinen metotreksaatti ja suun kautta otettava 6-merkaptopuriini. Vaihetta seurasi vielä ylläpitovaiheen hoidot.(NOPHO ALL-2000 2000.)

Ylläpitohoito sekä intensiivisessä että erittäin intensiivisessä hoidossa tapahtui 4:llä ns. LSA2L2-syklillä. LSA2L2 sykli koostui neljästä eri vaiheesta, joissa käytettäviä lääkkeitä olivat 6-tioguaaniini, syklofosfamidi, hydroksiurea, daunorubisiini, metotreksaatti, karmustiini, sytarabiini ja vinkristiini. Lopulliseen ylläpitoon kuului deksametasoni, vinkristiini, 6-merkaptopuriini ja metotreksaatti.(NOPHO ALL-2000 2000.)

Selvyyden vuoksi edellä on mainittu pääasiassa vain ylläpito-hoidossa käytettävät lääkkeet NOPHO ALL-2000 -hoito-ohjelman osalta. Tarkemmat tiedot lääkehoidoista löytyvät hoito-ohjelmista.

## 4. HOITOJEN VAIKUTUS IMMUUNIPUOLUSTUSJÄRJESTELMÄN TOIMINTAAN

Kantasolusiirron vaikutuksista immuunijärjestelmän toimintaan on runsaasti tutkimuksia, mutta uudenaikaisten kemoterapiahoitojen pitkäaikaisvaikutuksia on vasta vähän tutkittu (Mustafa ym. 1998, Olkinuora ym. 2013). Immunitetin on kuitenkin havaittu olevan poikkeava hoitojen jälkeen vielä useiden kuukausien ajan (Kovacs ym. 2008). Immuunijärjestelmän toiminnan heikentyminen altistaa potilaan infektioille. Vaikeille bakteeri-infektioille altistaa etenkin neutropenia, kun taas soluvälitteisen immunitetin heikkous lisää erityisesti virusinfektioiden riskiä. (Olkinuora ym. 2013.)

### 4.1. Hoitojen vaikutus luonnolliseen immunitettiin

Hoitojen aikana veren valkosolujen kokonaismäärä pyritään tarkoituksella pitämään alhaisena, jotta riski taudin uusiutumiseen olisi mahdollisimman pieni (Margolin ym. 2011). Valkosolujen kokonaismäärä halutaan pitää yleensä alle  $3,0 \times 10^9 / l$  :ssa (Pui ym. 2008). Lääkitykset voivat samalla kuitenkin laskea neutrofiilitason liian alhaiseksi ja neutrofiilitaso pyritään ylläpitohoidon aikana pitämään suurempana kuin  $0,3\text{--}0,5 \times 10^9$ . Mikäli neutrofiilimäärä laskee alle tämän, ylläpitohoidon lääkitystä kevennetään. (Arico ym. 2005.)

Ylläpitohoidon loputtua ja immunosuppression väistyttyä perifeeriset soluarvot, mukaan lukien valkosolujen kokonaismäärä ja neutrofiiliarvot, palautuvat normaalille iänmukaiselle tasolle muutamien viikkojen aikana. Neutrofiilien toimintakyvyn on kuitenkin todettu olevan terveiden verrokkien tasolla jo konsolidaatio-hoitovaiheen jälkeen (Tanaka ym. 2009). Vaikka neutropenia on merkittävä infektiolle altistava tekijä, suurin osa kaikista ALL:n kemoterapiahoitojen aikaisista infektioista (ylähengitystieinfektiot yleisimpinä) esiintyy ilman neutropeniaa. Neutropenia on kuitenkin yhteydessä vakaviin infektioihin. (Katsimpardi ym. 2006.)

Komplementin lektiinitien toiminnassa on puutteita normaalissa väestössäkin. Tutkimuksissa on havaittu näillä potilailla enemmän infektioita syöpähoitojen aikana niihin potilaisiin verrattuna, joilla lektiinitien toiminta on ollut normaalia. Lausenin ym. aineistossa (n=137) ALL:aa sairastavilla lapsilla ei kuitenkaan havaittu infektioiden määrässä merkittävää eroa lektiinitienpuutosta sairastavilla lapsilla verrattuna potilaisiin, joilla lektiinitie toimi normaalisti (Lausen ym. 2006).

Ylläpitohoidon aikaisen NK-solumäärän on todettu olevan alhaisempi intensiivisempää hoitoa saavilla ALL-potilailla verrattuna matalamman riskin hoitoja saaneiden ryhmään (Luczynski ym. 2004). Hoitojen päätyttyäkin NK-solujen määrän on todettu olevan alentunut, mutta poikkeavuuden kestosta on ristiriitaisia tuloksia. Hoitojen loputtua Ekin ym. aineistossa (n=31) NK-solujen määrä oli 1 kuukauden kuluttua alentunut, mutta normalistui 6 kuukauden aikapisteeseen mennessä (Ek ym. 2005). Kreikkalaisessa tutkimuksessa taas NK-solujen määrä pysyi matalalla aina 18 kuukauteen asti

hoitojen lopusta (Kosmidis ym. 2008). Eyrichin ym. aineistossa NK-solujen määrä kohosi viitealueelle 3-6 kuukautta hoitojen päätyttyä (Eyrich ym. 2009).

## 4.2. Hoitojen vaikutus adaptiiviseen immunitettiin

Adaptiivisen immuunipuolustusjärjestelmän komponenteista B-solut näyttävät kärsivän kemoterapiahoidoista merkittävimmin (Eyrich ym. 2009, van Tilburg ym. 2011a). B-solujen määrän on todettu kasvavan jonkin verran jo ylläpitohoidon aikana, mutta Luczynski ym. osoittivat aineistossaan (n=40), ettei B-solumäärä saavuta terveiden lasten normaaliarvoja ylläpitohoidon aikana korkean riskin hoidoilla hoidetuilla, eikä myöskään vakioriskin hoidoilla hoidetuilla ALL-lapsilla. Korkean riskin ryhmään kuuluvilla, ja siten myös korkeamman intensiteetin hoidon saaneilla potilailla sekä B- että T-lymfosyyttien määrä oli alentunut enemmän matalamman intensiteetin hoidoilla hoidettuihin verrattuna. (Luczynski ym. 2004) Myös muissa aineistoissa on osoitettu juuri korkeimman riskin potilailla immunitetin heikentyneen eniten (Ek ym. 2005, van Tilburg ym. 2011a), ja myös immunitetin toipumisen olevan heillä hitainta (Ek ym. 2005).

Useassa tutkimuksessa on todettu B-solujen kokonaismäärän normaalistuvan keskimäärin kuuden kuukauden kuluessa hoitojen päättymisen jälkeen (Ek ym. 2005, Kosmidis ym. 2008, van Tilburg ym. 2011b). T-solujen osalta tutkimustulokset ovat ristiriitaisempia. Osassa aineistoista myös T-solujen kokonaismäärä on normaalistunut kuudessa kuukaudessa (Eyrich ym. 2009, van Tilburg ym. 2011b), mutta myös hitaampaa toipumista on esiintynyt etenkin korkeamman intensiteetin hoitoon kuuluvilla (Mustafa ym. 1998, Ek ym. 2005, Kosmidis ym. 2008). Tillburgin ym. aineistossa T-solujen kokonaismäärä oli terveiden verrokkien tasolla vasta vuoden kuluttua hoidon päättymisestä sekä vakio-, että keskiriskin potilailla (van Tilburg ym. 2011a).

Erityisesti CD4-positiivisten auttaja-T-solujen solujen määrän on havaittu pysyvän alhaisena pitkään (Mackall ym. 1997, Ek ym. 2005, Kosmidis ym. 2008). Mitä vanhempi lapsi on ollut, sitä hitaampaa CD4-positiivisten solujen määrän kasvu on näyttänyt olevan (Mackall ym. 1997). Myös ylläpitohoidon aikana CD4-positiivisten solujen määrän suhteen CD8-positiivisten solujen määrään on todettu olevan normaalia alhaisempi, eli hoidot näyttäisivät vaikuttavan enemmän auttaja-T-solujen kuin tappaja-T-solujen määrään (Luczynski ym. 2004). Toisaalta saksalaisessa aineistossa (n=20), CD4/CD8-suhde pysyi vakiona sekä hoidon aikana että sen jälkeen, ja arvot vastasivat terveiden lasten arvoja. Tässä aineistossa T-solujen kokonaismääräkin normaalistui nopeasti ylläpitohoidon jälkeen. (Eyrich ym. 2009.)

T-solulinjan soluista eniten vaikuttaa vähenevän niiden nuoruusmuotojen määrä (Luczynski ym. 2004, Ek ym. 2005), mutta toisaalta Tilburg ym. havaitsivat aineistossaan (n=31) juuri

nuoruusmuotojen määrän normaalistuvan huomattavasti nopeammin, kuin muistisolumuotojen määrät sekä B- että T-solulinjoissa. CD4-positiivisten T-solujen nuoruusmuodot saavuttivat terveiden lasten arvot 3–6 kuukauden ja CD8-positiivisten T-solujen nuoruusmuodot 6 kuukauden kuluessa hoitojen lopusta. Tappaja-T-solujen (CD8+) muistisolumäärä taas saavutti terveiden lasten tason vasta noin kahden vuoden kohdalla, mutta auttaja-T-solulinjan (CD4+) muistisolumäärä ei saavuttanut terveiden lasten arvoja edes 5 vuoden seurannan aikana. Hitaasta muistisolujen palautumisesta huolimatta T-solujen toimintakyky patogeeneja vastaan vaikuttaisi olevan normaalia. (van Tilburg ym. 2011b.)

Tilburgin ym. aineistossa B-solujen nuoruusmuodot saavuttivat terveiden lasten arvot 3 kuukauden kuluessa, kun taas muistisolumuotojen määrät säilyivät eri muistisolutyypistä riippuen alhaisina keskimäärin 1-3 vuotta hoitojen lopetuksen jälkeen (van Tilburg ym. 2011b). Myös saksalaisessa aineistossa (n=20) on osoitettu erityisesti B-solujen nuoruusmuotojen osuuden kasvavan, kun B-solujen kokonaisuus suurenee hoitojen jälkeen, mikä voisi olla viite siitä, että B-solujen toipuminen tapahtuisi pääosin B-solujen de novo -synteesin myötä (Eyrich ym. 2009).

Verestä mitattavat vasta-ainemäärät kuvaavat B-solujen toiminnallista kapasiteettia. Vasta-ainemäärien toipumisesta lasten kemoterapiahoitojen jälkeen on ristiriitaisia tutkimustuloksia. Tilburgin aineistossa (n=31) IgG-, IgA- ja IgM -luokan vasta-aineet saavuttivat kaikki viitearvot jo viikon kuluttua hoitojen loppumisesta (van Tilburg ym. 2011b). Kosmidiksen ym. aineistossa (n=72) IgA-tasot alkoivat nousta vasta 6 kuukauden kuluttua hoitojen loppumisen jälkeen ja IgM-tasot pysyivät matalalla koko seuranta-ajan, eli 18 kuukautta hoitojen lopun jälkeen. IgG-tasot nousivat tasaisesti koko ajan jo ylläpitohoidonkin aikana. (Kosmidis ym. 2008.) Ekin ym. aineistossa (n=31) vain IgM-taso oli alentunut 1 kuukauden kohdalla hoitojen lopusta, mutta samassa aikapisteessä vakioriskin potilaiden IgG-, IgA-, IgG1- ja IgG3 -määrät olivat jopa normaalia korkeammalla tasolla (Ek ym. 2005).

Kuten B- ja T-solujen määrienkin, myös vasta-ainetasojen on todettu olevan alhaisimpia intensiivisimpiä hoitoja saaneilla. Luckzynskin ym. tutkimuksessa (n=40) myös infektioita oli korkean riskin hoito-ohjelmaan kuuluvilla muita enemmän, mikä yhä vahvistaa käsitystä voimakkaammasta immunosuppressiosta korkean riskin hoitoihin kuuluvilla (Luczynski ym. 2004).

### 4.3 Hoitojen vaikutus rokotevasteisiin

Aiemmin rokotetuilla rokotuksella aikaansaatu immuunivaste heikkenee merkittävästi ALL:n hoitojen aikana (Ek ym. 2004). Hoitojen jälkeen annetuilla uusintarokotuksilla voidaan saada tehostettua, tai aiemmin rokottamattomilla saada uutena muodostumaan vasta-aineet rokoteantigeenia vastaan

suojaavalle tasolle, mutta toistaiseksi on epäselvää millä aikataululla rokotteet tulisi antaa, jotta immuunijärjestelmän toiminta olisi palautunut niin, että rokotevaste olisi tarpeeksi tehokas (Mahajan ym. 2003). Yleinen mielipide maailmalla on, että sopiva aika rokotteiden annolle saattaisi olla 4–6 kuukautta hoitojen jälkeen, mutta koska asiasta ei ole varmuutta, lisätutkimuksille on tarvetta (Reinhardt ym. 2003). Kantasolusiirron jälkeisten rokotteiden antamista on tutkittu runsaasti ja näillä potilailla aikataulu on tarkkaan määritelty (Ljungman ym. 2009).

Ekin ym. aineistossa (n=31) merkittäväällä osalla ALL-potilaista aiemmin muodostunut immuniteetti rokoteantigeeneja vastaan laski hoitojen myötä ja alhaisimmat vasta-ainetasot ennen uusintarokotuksia olivat kaikkein nuorimmilla lapsilla (Ek ym. 2004). Reinhardtin ym. aineistossa (n=139) alhaisimmat vasta-ainetasot hoitojen jälkeen mitattiin niillä potilailla, joilla vasta-ainemäärät olivat jo ennen hoitojakin olleet muiden arvoja alhaisempia (Reinhardt ym. 2003).

Ekin ym. aineistossa potilaat rokotettiin kurkkumätää ja jäykkäkouristusta vastaan joko yksi tai kuusi kuukautta hoitojen päättymisen jälkeen, mutta merkittävää eroa immuniteetin uudelleenmuodostumisessa ei havaittu näiden ryhmien välillä. Vakio- ja keskiriskin potilailla vaste oli hyvä sekä yhden että kuuden kuukauden kohdalla rokotetuilla, ja korkean riskin potilailla vaste oli huono kummassakin aikapisteessä rokotetuilla. (Ek ym. 2004.) Patel ym. tutkivat jäykkäkouristus-, polio-, Hib-konjugaati-, MPR- ja meningokokkirokotteiden vasteita. Tässäkään aineistossa ei havaittu hoidon lopetuksesta kuluneella ajalla olevan vaikutusta rokotevasteiden syntyyn, kun kaikilla potilailla hoidon lopetuksesta oli kulunut vähintään kuusi kuukautta. Myöskään lapsen ikä tai aiempi rokotushistoria ei vaikuttanut vasteisiin. (Patel ym. 2007.)

Mikäli potilaalla on todettu huono vaste johonkin kemoterapiahoitojen jälkeiseen uusintarokotukseen, hänen vasteensa myös muita rokoteantigeeneja vastaan ovat yleensä alentuneet. Tämän perusteella voisi siis olettaa rokotevasteiden muodostumisen olevan lähinnä potilaan ominaisuuksista riippuva asia. Toistaiseksi ei ole kuitenkaan pystytty osoittamaan mitään tiettyä potilasryhmää, jolla rokotevasteiden syntyminen olisi muita heikompaa, eikä myöskään tietynlaista rokoteantigeenia, jolle vasteen muodostuminen olisi huonompaa. (Reinhardt ym. 2003.)

Tilburg ym. tekivät systemaattisen katsauksen selvittääkseen kemoterapiahoitojen vaikutusta rokotevasteiden alentumiseen, sekä uusintarokotusten tarpeellisuutta ja aikatauluja. Katsauksenkaan perusteella ei kuitenkaan voitu antaa suosituksia uusintarokotuksille. Tutkijat suosittelivat harkitsemaan rokotusten tarpeellisuutta alueellisen rokotustilanteen ja rokotteella ehkäistävien infektioiden tartuntariskin perusteella, kunnes tarkempaa tutkimustietoa on saatavilla. Mikäli potilaiden vasta-ainetasot rokoteantigeeneja vastaan halutaan selvittää, tämä tulisi tehdä aikaisintaan kolmen kuukauden kuluttua hoitojen lopusta, jotta B-soluja ja CD4-positiivisia auttaja-T-

soluja olisi tarpeeksi. Koska suurimmalla osalla potilaista vasteet uusintarokotuksille olivat hyviä, rutiininomaista vasteen tarkistusta ei suositella. Vain mikäli on syytä olettaa potilaan immuunijärjestelmän olevan vakavasti alentunut tai potilaan CD4-positiivisten T-solujen määrä on alhainen, muodostuneiden vasta-aineiden tason tarkastus olisi katsauksen perusteella hyvä tehdä. (van Tilburg ym. 2006.)

Rokotevasteiden aleneminen kuvastaa myös laajemmin immunologisen muistin heikentymistä ja siten riskiä sairastua uudestaan myös jo ennen ALL:aa sairastettuihin infektiotauteihin (van Tilburg ym. 2006). Toisaalta erityisesti virusinfektioiden torjunnassa myös T-solujen osuus tärkeä, eivätkä B-solujen toimintaa kuvaavat vasta-ainemäärät kerro näiden solujen toiminnasta juuri mitään (Reinhardt ym. 2003). Ek ym. on pohtinut tutkimustulostensa perusteella, että antigeeniriippumaton immunitetti saattaisi toipua antigeenista riippuvaa immunitettia (jota siis rokotevasteet kuvaavat) aiemmin (Ek ym. 2005). Tätä he perustelevat sillä, että vaikka antigeenispesifistä immunitettia kuvaava rokotevaste on heikompi korkeamman riskin hoidot saaneilla ALL-potilailla muiden riskiryhmien potilaisiin verrattuna (Ek ym. 2004), on T- ja B-solujen antigeenista riippumaton toiminta in vitro tutkimuksissa tehtyjen stimulaatiokokeiden perusteella normaalia kaikissa riskiryhmissä 6 kuukauden kohdalla (Ek ym. 2005).

## 5. AINEISTO JA MENETELMÄT

Omassa tutkimuksessaamme tutkittiin immuniteetin toipumista akuuttia lymfoblastileukemiaa sairastaneilta lapsilta kemoterapiahoitojen jälkeen. Tutkimus suoritettiin prospektiivisena seurantatutkimuksena laboratoriokokein vuosina 2008–2013 (kesäkuusta 2008 lokakuuhun 2013). Tutkimuksessa oli mukana yhteensä 32 potilasta, joista 22 potilasta oli Turun yliopistollisesta keskussairaala (Tyks) ja 9 Tampereen yliopistollisesta keskussairaala (Tays). Yksi potilas oli aluksi hoidossa ja seurannassa Taysissa, mutta tutkimuksen aikana hänen hoitonsa siirtyi Tyksiin. Taulukossa 4 on esitetty potilasaineisto tarkemmin. Potilaiden vanhemmilta ja potilailta pyydettiin kirjallinen lupa tutkimukseen osallistumiseen. Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirin eettinen lautakunta hyväksyi tutkimuksen.

Taulukko 4. Potilasaineisto.

NOPHO ALL-2000	Vakioriski	Keskiriski	Korkeariski	Yhteensä
	n	n	n	n
Turku				
Tyttö	5	4	2*	11
Poika	3	5	0	8
Tampere				
Tyttö	2	0	1***	3
Poika	1	2	0	3
Yhteensä	11	11	3	25
NOPHO ALL-2008	n	n	n	n
Turku				
Tyttö	1**	0	0	1
Poika	0	2	1	3
Tampere				
Tyttö	2	0	0	2
Poika	1	0	0	1
Yhteensä	4	2	1	7
Kaikki potilaat	15	13	4	32

\*) Toinen potilas hoidettu Interfant-06 hoito-ohjelmalla.

\*\*\*) TRE/TKU

\*\*\*\*) Interfant-06 hoito-ohjelma

Potilaiden seuranta alkoi hoitojen päättymishetkellä (aikapiste 1). Nuorimman potilaan ikä seurannan alkaessa oli 2 vuotta 11 kuukautta ja vanhimman 20 vuotta 2 kuukautta. Potilaiden iän keskiarvo seurannan alkaessa oli 8,78 vuotta. Potilaista 17 oli tyttöjä ja 15 poikia. Yhteensä 15 potilasta kuului

vakioriskin hoitoryhmään, ja näistä 4 potilasta oli hoidettu NOPHO ALL-2008 -hoito-ohjelman mukaisesti ja loput 11 vanhemman NOPHO ALL-2000 -hoito-ohjelman mukaan. Keskiriskin potilaita oli yhteensä 13, joista 2 hoidettiin NOPHO ALL-2008 -hoito-ohjelman mukaan ja 11 NOPHO ALL-2000 -hoito-ohjelman mukaan. Korkean riskin hoito-ohjelman oli saanut 2 potilasta, joista toinen oli hoidettu NOPHO ALL-2000 hoito-ohjelmalla ja toinen NOPHO ALL-2008 -hoito-ohjelmalla. Kaksi nuorinta potilasta (aikapisteessä 1 ikä 2v 5kk ja 2v 11kk) oli hoidettu Interfant 06 -hoito-ohjelman mukaan. Tulosten analysoinnissa nämä 2 potilasta on yhdistetty samaan ryhmään korkean riskin ryhmään kuuluvien kanssa.

Laboratoriokoearvojen seuranta aloitettiin kemoterapiahoitojen päättyessä (aikapiste 1), ja arvoja seurattiin sitten 3, 6, 9, 12, 18 ja 24 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen (aikapisteet 2, 3, 4, 5, 6 ja 7) potilaiden tavallisten kontrollikäyntien yhteydessä. Potilailta määritettiin jokaisessa aikapisteessä perusverenkuva ja trombosyyttitaso, sekä leukosyyttien erittelylaskenta joko automaattimittarilla tai mikroskooppitutkimuksella. Lisäksi tutkittiin lymfosyyttien alaluokkien määriä (B-NK, B-CD19, B-T-CD3, B-T-CD4, B-T-CD8, Ly-T-TC4/8), seerumin immunoglobuliinitasoja (S-IgAtot, S-IgGtot, S-IgM, S-IgG1, S-IgG2, S-IgG3, S-IgG4), komplementtijärjestelmän toimintaa (S-CH100, S-CH100cl, S-CH100Al, S-CH100L) sekä rokotevasteita kurkkumätä-, jäykkäkouristus-, hinkuyskä- ja pneumokokkrokotteille (S-CodiAbG, S-ClteAbG, S-BopeAbG, S-StpnAb). Hoitopaikkoja oli ohjeistettu seuraamaan näitä arvoja, kunnes arvot ovat viiterajoissa, jolloin kyseisen tutkimuksen seuraaminen voitiin lopettaa. Mikäli aikapisteessä 3 oli havaittu rokotevaste jotakin rokoteantigeenia vastaan puutteelliseksi, potilaalle tuli ohjeistuksen mukaan antaa vastaava uusintarokotus noin 7 kuukauden kohdalla hoitojen päättymisen jälkeen ja katsoa vasta-ainetaso uudestaan aikapisteessä 5 (12kk). Tarvittaessa tällöin annettiin vielä toinen tehosterokotus.

Laboratoriokokeet analysoitiin Tyksin ja Taysin laboratorioissa (Tykslab/UTULab ja Fimlab Laboratoriot Oy) paikallisilla menetelmillä. Taysin potilaiden laboratoriovastausten yksiköt muutettiin vastaamaan Tyksissä käytössä olevia yksiköitä. Lymfosyyttialaluokkien osalta T-solujen ja NK-solujen kokonaismääriä lukuun ottamatta potilaiden arvoja verrattiin van Gentin ym. tutkimuksessa ikäryhmittäin määriteltyihin terveiden lasten arvoihin (van Gent ym. 2009). T-solujen kokonaismäärää kuvaavien CD3-positiivisten solujen ja NK-solujen osalta viitearvoina käytettiin Shearerin ym. tutkimuksessa määriteltyjä verrokkiarvoja (Shearer ym. 2003). Rokotevasteet määriteltiin positiivisiksi, mikäli vasta-ainetaso oli käytössä olevien viiterajojen mukaan suojaavalla tasolla ja negatiivisiksi, mikäli vasta-ainetaso oli tätä alhaisempi.



## 6. TILASTOLLISET MENETELMÄT

Tulokset analysoitiin SAS-tilasto-ohjelmaa ja Microsoft Windowsin Excel-ohjelmaa käyttäen. Jatkuvia muuttujia verrattiin sekamallilla, jossa selittävinä tekijöinä oli riskiryhmä ja aika, sekä näiden yhdysvaikutus. Osalle muuttujista (Neut, IgA<sub>tot</sub>, IgG<sub>3</sub>, IgG<sub>4</sub> ja Ly-T-TC<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub>) tehtiin jakauman logaritmuunnos ja osalle (B-NK, B-CD<sub>19</sub>, B-T-CD<sub>3</sub>, B-T-CD<sub>4</sub> ja B-T-CD<sub>8</sub>) neliöjuurimuunnos, koska näiden jakaumat olivat oikealle vinoja. Kategorisia muuttujia (rokotevasteet) kuvattiin frekvenssitauluin ja testaukset tehtiin kurkkumätärokotteelle Mantel-Haenszelin testillä, jäykkäkouristus ja hinkuyskärokotteille Fisherin tarkalla testillä ja pneumokokkirokotteelle GEE-menetelmällä.

## 7.TULOKSET

### 7.1 Valkosolut

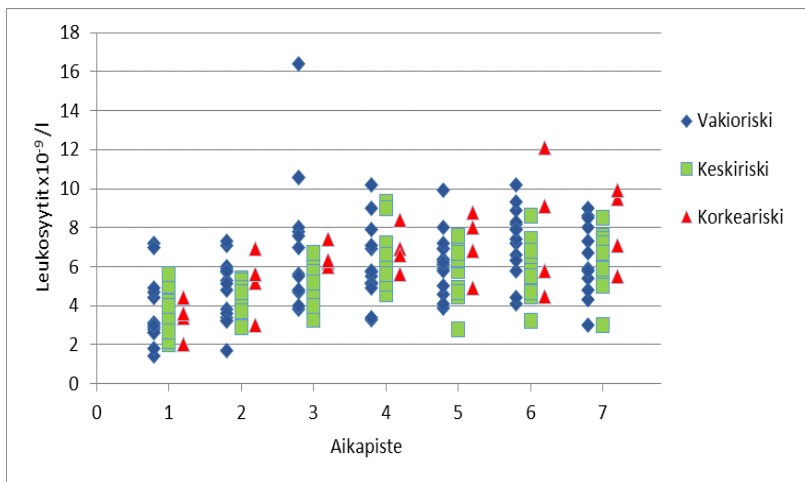
Leukosyyttien, neutrofiilien, tai lymfosyyttien kokonaismäärissä ei havaittu merkitsevää eroa eri riskiryhmien välillä. Leukosyyttien kokonaismäärä oli kuitenkin suurimmalla osalla tutkimuksen potilaista terveitä ikäverrokkeja alemmalla tasolla ensimmäisessä aikapisteessä. Aikapisteessä 1 eli hoidon päättymishetkellä normaalin leukosyyttitaso oli saavuttanut vakioriskin ryhmästä 36 % (n=14), keskiriskin ryhmästä 38,5 % (n=13) ja korkeanriskin ryhmästä 25 % (n=4). Aikapisteessä 3 normaalin tason oli saavuttanut vastaavasti jo 93 % (n=15), 85 % (n=13) ja 100 % (n=4). Yksittäisillä potilailla sekä vakioriskin että keskiriskin potilaista arvot olivat poikkeavat vielä viimeisessäkin aikapisteessä (24 kk hoidon lopusta).

Neutrofiilitaso ei hoidon päättyessä tai sen jälkeen ollut yhdelläkään potilaalla vakavasti neutropeenisisella tasolla (<0,5). Ensimmäisessä aikapisteessä potilaiden neutrofiilitaso oli terveiden verrokkien tasolla vakio- ja keskiriskin potilaista 50,0 (n= 10) ja 66,7 %:lla (n=12) vastaavasti. Vastaavat luvut kolmannessa aikapisteessä olivat kummassakin ryhmässä 100,0 %, mutta yksittäisiä poikkeavia arvoja havaittiin vakioriskin ryhmässä koko seurannan ajan. Korkean riskin ryhmässä kaikkien potilaiden neutrofiiliarvot olivat viiterajoissa koko seurannan ajan.

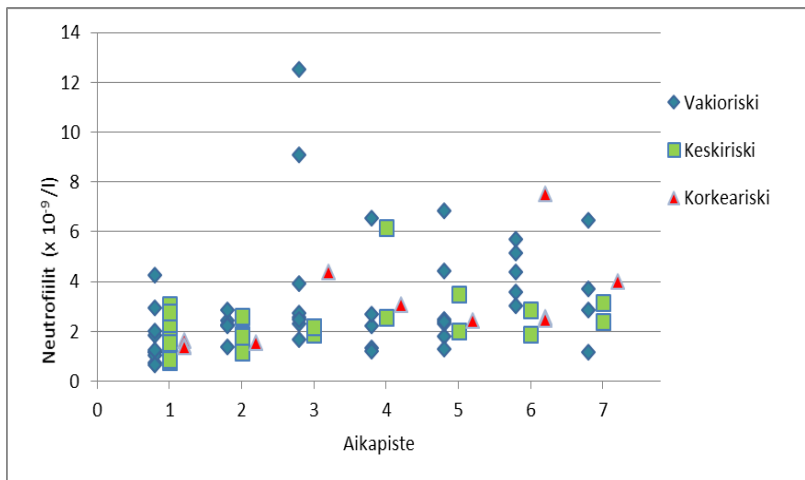
Lymfosyyttien osalta ensimmäisessä aikapisteessä normaaliarvot olivat saavuttaneet vakio-, keski- ja korkean riskin ryhmissä vastaavasti 40,0 %(n= 10), 41,7 %(n=12) ja 66,7 % (n=3) potilaista. Aikapisteessä 3 lymfosyyttitaso oli normaali vakioriskin ryhmässä 87,5 %:lla (n=8) ja keskiriskin ryhmässä 100 %:lla (n=3). Yksittäisiä poikkeavia arvoja havaittiin vakioriskin ryhmässä koko seurannan ajan. Korkean riskin ryhmästä arvot olivat käytettävissä kolmannessa aikapisteessä vain yhdeltä potilaalta, jonka arvo oli viiterajaa alhaisempi, mutta korjaantui normaaliksi seuraavaan aikapisteeseen mennessä.

Kuviossa 1 on esitetty leukosyyttien kokonaismäärän, kuviossa 2 neutrofiilien määrän ja kuviossa 3 lymfosyyttien kokonaismäärän kehitys seurannan aikana. Eri riskiryhmät on eroteltu toisistaan. Riskiryhmien välillä ei havaittu merkittävää eroa valkosolujen määrissä missään aikapisteessä.

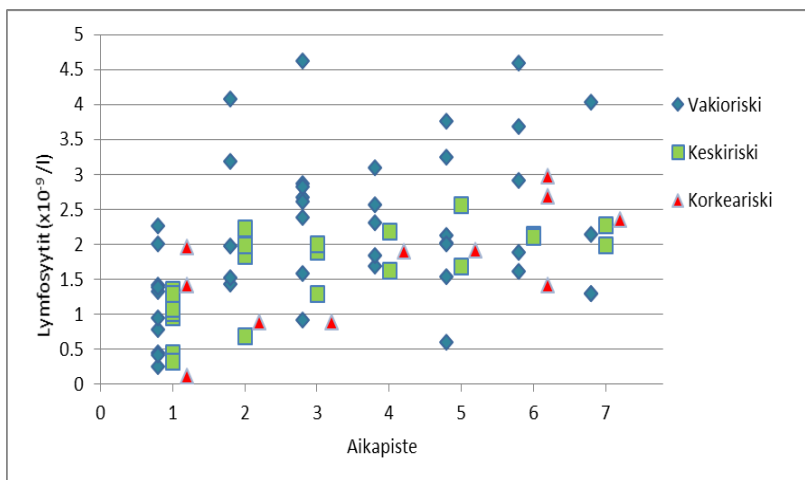
Kuvio 1. Leukosyyttien kokonaismäärä



Kuvio 2. Neutrofiilien määrä



Kuvio 3. Lymfosyyttien kokonaismäärä



Lymfositien eri alaluokkien toipumista tarkasteltaessa analysoitiin vain aikapisteet 1–3, koska muissa aikapisteissä oli käytettävissä vain yksittäisten potilaiden arvoja.

T-solujen kokonaismäärää kuvaavien CD3-positiivisten solujen määrä oli hoidon loppuessa (aikapiste 1) normaali vakioriskin ryhmässä 59 %:lla (n=12). Aikapisteessä 3 oli käytettävissä kahden potilaan tulokset, jotka molemmat olivat normaalitasolla. Keskiriskin ryhmässä ensimmäisessä aikapisteessä T-solumäärä oli terveiden verrokkien tasolla 30,8 %:lla (n=13), ja vielä aikapisteessä 3 arvo oli verrokkeja matalampi 75 %:lla tässä aikapisteessä tutkituista (n=4). Korkean riskin ryhmässä tuloksia oli käytettävissä vain yksittäisiltä potilailta, mutta vielä neljännessäkin aikapisteessä ainoalla tutkitulla (n=1) arvo oli alle käytettyjen viitearvojen.

CD4-positiivisten auttaja-T-solujen määrä oli hoidon loppumishetkellä normaali vakioriskin ryhmässä 33,3 %:lla (n=12), keskiriskin ryhmässä 17 %:lla (n=12) ja korkeariskin ryhmässä 50 %:lla. Aikapisteessä 3 vastaavat luvut olivat 100 % (n=2), 25,0 % (n=4) ja 100 %:a (n=1). CD8-positiivisten tappaja-T-solujen osalta normaaliarvot oli saavuttanut ensimmäisessä aikapisteessä vakioriskin ryhmässä 50 % (n=12), keskiriskin ryhmässä 69 % (n=12) ja korkean riskin ryhmässä 50 %:a (n=2). Aikapisteeseen 3 mennessä kaikilla tutkituilla potilailla riskiryhmästä riippumatta arvot olivat terveiden ikäverrokkien tasolla (n=2, n=4, n=1).

CD4- ja CD8-positiivisten solujen suhde oli normaali hoidon päättymishetkellä vakioriskin ryhmässä 75,0 (n=12) ja keskiriskin ryhmässä 58 %:lla (n=12). Vakioriskin ryhmässä tässä ensimmäisessä aikapisteessä suhde oli terveitä ikäverrokkeja korkeampi 17 %:lla ja matalampi 8 %:lla. Keskiriskin ryhmässä taas kaikki ikäverrokkien arvoista poikkeavat arvot olivat verrokkeja matalammat (42 %). Vakioriskin ryhmässä CD4/CD8-suhde oli normaali kaikilla tutkituilla (n=3) jo toisessa aikapisteessä, kun taas keskiriskin ryhmässä arvo oli vielä normaalia matalampi 25 %:lla (n=4).

Korkean riskin ryhmässä suhde oli tutkittu vain kahdelta potilaalta. Toisella tutkitulla arvo oli normaali jo heti hoidon päättyessä ja toisella tutkitulla arvo normalistui aikapisteeseen 3 mennessä, mutta oli hoidon päättymishetkellä ja toisessa aikapisteessä ikäverrokkeja korkeammalla tasolla.

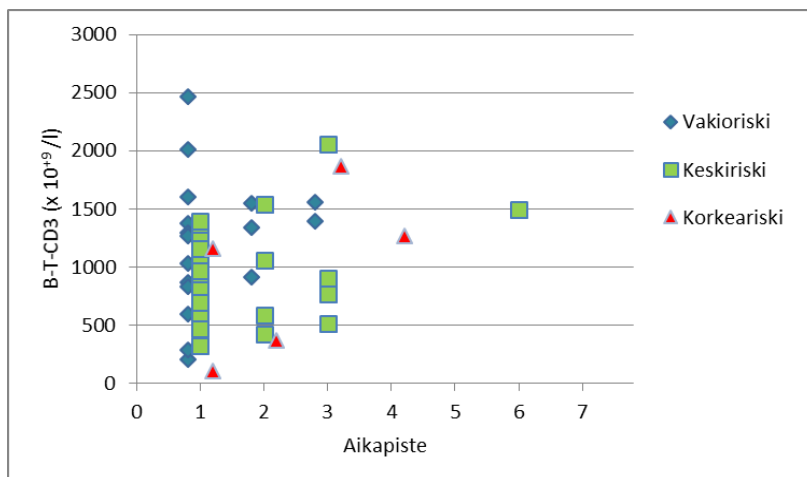
Kaikkein matalimmat arvot todettiin B-solujen osalta. Hoitojen päättymishetkellä B-solujen kokonaismäärä oli normaali vain yhdellä vakioriskin ryhmään kuuluvalla (n=12). Keski- (n= 12) tai korkean riskin (n= 2) ryhmissä arvot olivat kaikilla terveitä ikäverrokkeja matalammat. Seuraavissa aikapisteissä oli tutkittu vain yksittäisiä potilaita. Aikapisteessä 3 oli vakioriskin ryhmässä tutkittu 2 potilasta, joista toisella arvo oli normaali ja toisella ikäverrokkeja matalampi. Keskiriskin ryhmässä arvo oli normalistunut kolmella neljästä jo toiseen aikapisteeseen mennessä. Korkean riskin

ryhmässä yhden potilaan B-solutaso saavutti ikäverrokkien tason toisessa aikapisteessä ja toisen ainakin kolmannessa aikapisteessä (arvoa ei tältä potilaalta käytössä toisessa aikapisteessä).

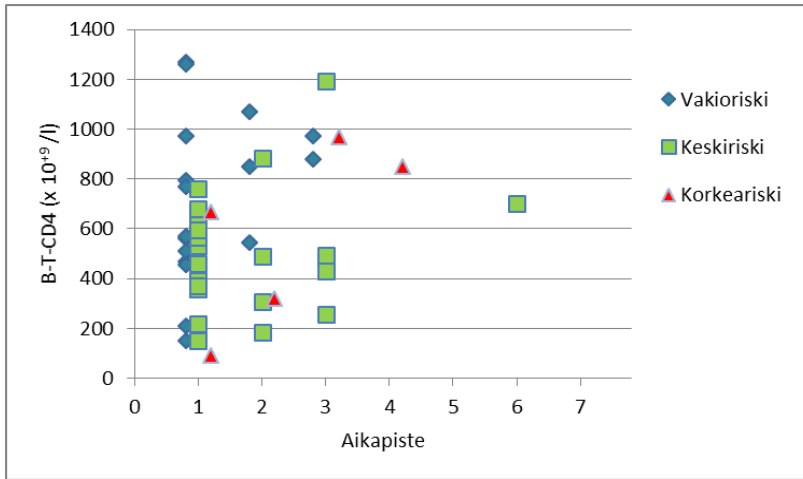
NK-solujen osalta normaaliarvot oli vakioriskin ryhmästä saavuttanut hoitojen päättyessä 33 % (n=12) ja keskiriskin ryhmässä 39 % (n= 13), kun mukaan laskettiin myös yksi keskiriskin ryhmän potilas, jolla arvo oli käytettyä viiteväliä korkeampi. Vakioriskin ryhmässä yhdellä potilaalla (n=3) NK-solujen määrä oli vielä toisessa aikapisteessä normaalia matalampi, mutta normalistui seuraavan aikapisteeseen mennessä. Korkean riskin ryhmässä NK-solujen määrä oli määritetty ensimmäisessä aikapisteessä vain kahdelta potilaalta, joista toisella solujen määrä oli normaalia alhaisempi, mutta normalistui sitten seuraavaan aikapisteeseen mennessä. Tämän potilaan NK-solumäärä tosin laski sitten neljännessä aikapisteessä jälleen alle käytetyn viiterajan.

Kuvioissa 4–9 on esitetty T-solujen kokonaismäärää kuvaavien CD3-positiivisten solujen määrä, CD4-positiivisten auttaja-T-solujen määrä, CD8-positiivisten tappaja-T-solujen määrä, CD4-positiivisten ja CD8-positiivisten solujen suhde, B-solujen kokonaismäärää kuvaava CD19-positiivisten solujen määrä ja NK-solujen määrä vastaavasti eri aikapisteissä. Alaluokkien määrissä ei havaittu merkitseviä eroja eri riskiryhmien välillä, mutta CD4-positiivisten solujen määrän suhteen CD8-positiivisten solujen määrään havaittiin olevan merkittävästi suurempi korkeariskin ryhmällä sekä vakio että keskiriskin ryhmään verrattuna ensimmäisessä aikapisteessä ( $p= 0,02$  ja  $p= 0,003$ ). Tässäkin pisteessä korkean riskin ryhmään kuuluvien arvoja olivat käytettävissä kuitenkin ainoastaan kahdelta potilaalta.

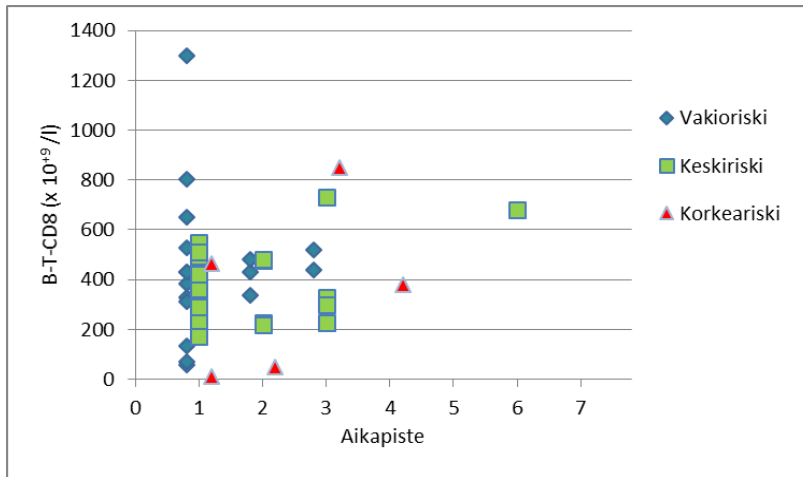
Kuvio 4. T-solujen kokonaismäärä (CD3+)



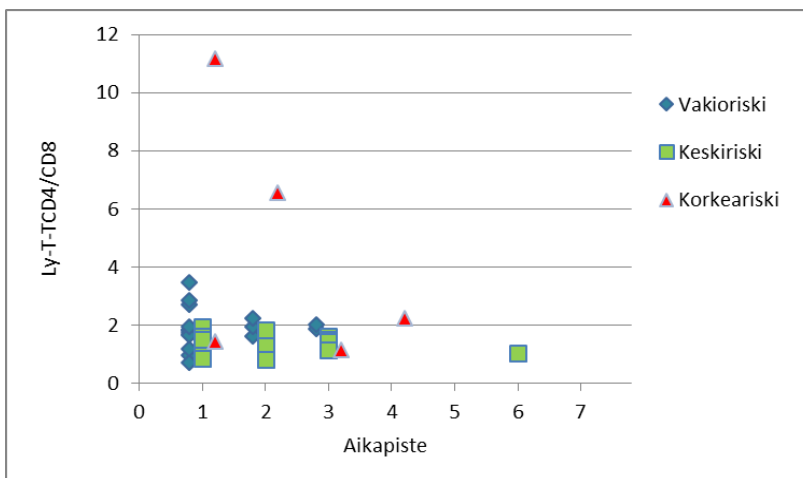
Kuvio 5. Auttaja-T-solujen määrä (CD4+)



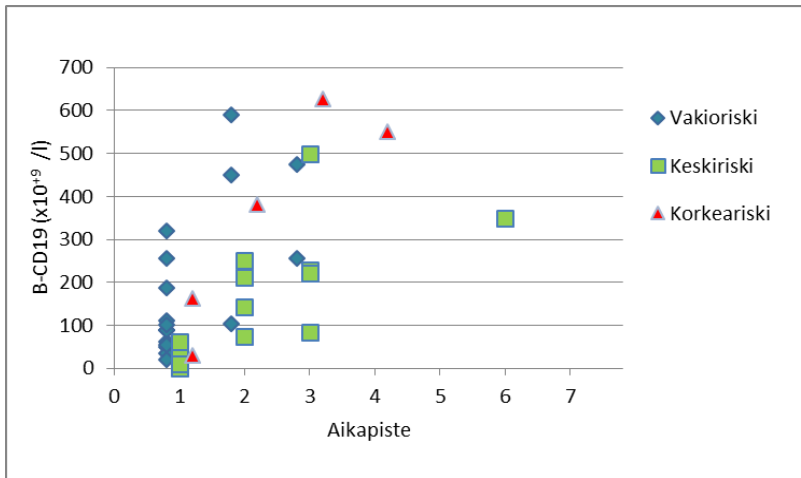
Kuvio 6. Tappaja-T-solujen määrä (CD8+)



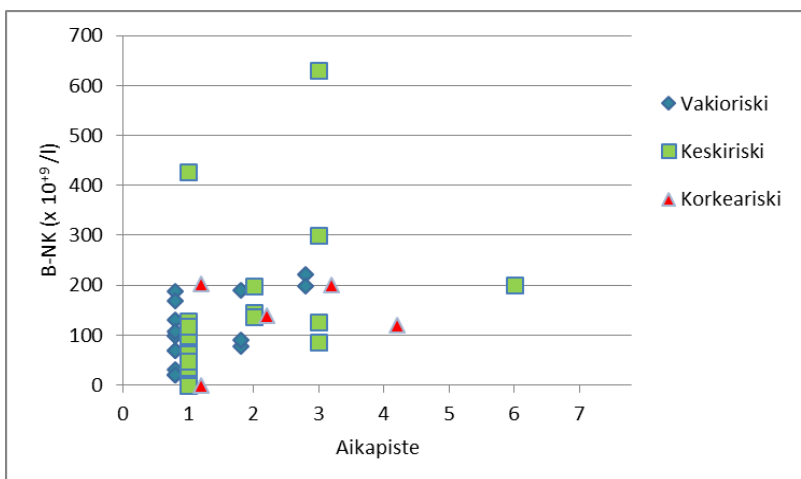
Kuvio 7. CD4+/CD8+ -suhde



Kuvio 8. B-solujen kokonaismäärä (CD19+)



Kuvio 9. NK-solujen määrä

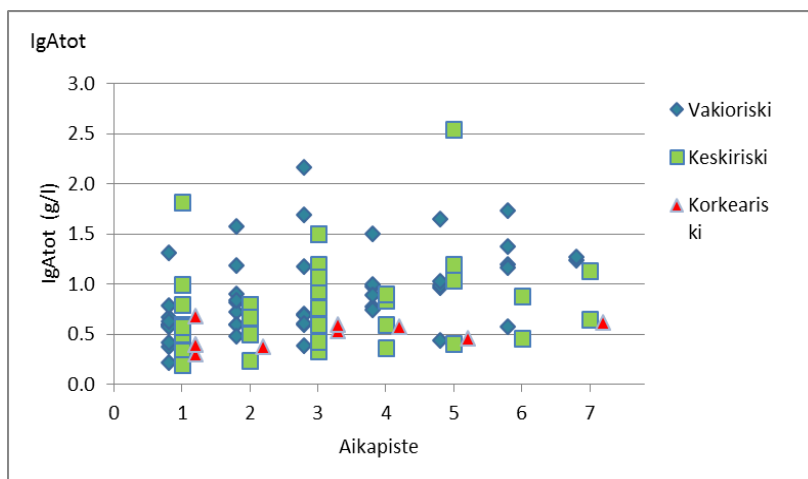


## 7.2. Immunoglobuliinit

IgA-luokan vasta-ainetaso oli terveiden ikäverrokkien tasolla hoidon päättyessä (aikapiste 1) vakiorismissä 85 % (n=13) ja keskiriskin ryhmässä 69 %:lla (n=13). Vakioriskin ryhmässä kaikilla tutkituilla arvo normalistui aikapisteeseen 2 mennessä, kun taas keskiriskin ryhmässä poikkeavia arvoja havaittiin vielä neljännessäkin aikapisteessä. Aikapisteeseen 5 mennessä kaikkien keskiriskin potilaiden arvot olivat normalistuneet (n= 4). Korkeariskin ryhmässä kaikkien tutkittujen potilaiden arvot olivat normaalit jo ensimmäisessä aikapisteessä (n=4). Riskiryhmien välisiä eroja tarkasteltaessa IgA-luokan immunoglobuliinien kokonaismäärän havaittiin kuitenkin olevan merkittävästi suurempi vakio- ja keskiriskin potilailla korkean riskiryhmän potilaiden arvoihin verrattuna aikapisteissä 2–5 ja

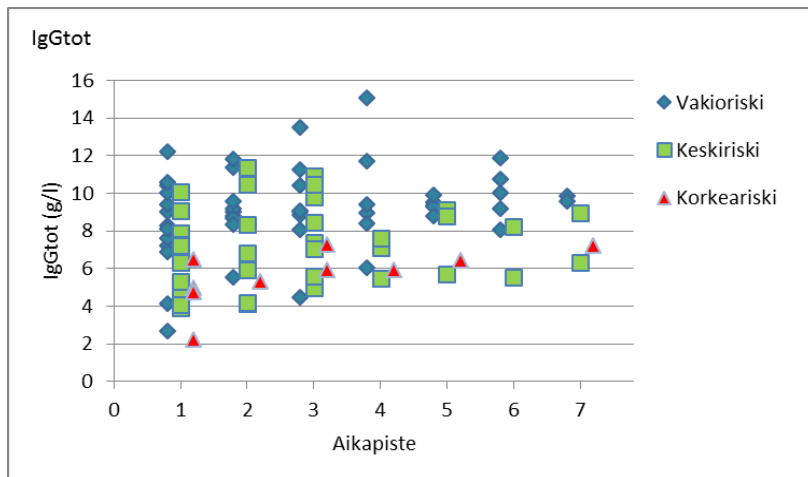
7 ( $p=0,015$ ). Näissä aikapisteissä korkean riskin potilaiden arvoja oli kuitenkin vain vähän käytettävissä. Aikapisteissä 2, 4, 5 ja 7 korkean riskin ryhmästä oli käytettävissä vain yhden potilaan arvo ja aikapisteessä 3 kahden potilaan arvot. Potilaiden IgA-luokan immunoglobuliinien määrät on esitetty kuviossa 10.

Kuvio 10. IgA-luokan vasta-aineiden määrä



Myös IgG-luokan immunoglobuliinien osalta havaittiin merkittävä ero eri riskiryhmien välillä. Vakioriskin ryhmällä arvot olivat merkittävästi suurempia, kuin korkean riskin ryhmään kuuluvilla ( $p=0,018$ ). Vakioriskin ryhmässä ensimmäisessä aikapisteessä IgG-taso oli terveiden ikäverrokkien tasolla 85 %:lla ( $n=13$ ) ja kaikki tutkitut arvot olivat normaaleja toisessa aikapisteessä. Keski- ja korkean riskin ryhmässä arvot olivat normaalit hoidon päättyessä vastaavasti 54 %:lla ( $n=13$ ) ja 75 %:lla ( $n=4$ ). Keskiriskin ryhmässä poikkeavia arvoja havaittiin yksittäisillä potilailla vielä kuudennessakin aikapisteessä, mutta korkean riskin ryhmässä kaikki tutkitut arvot olivat normaaleja toisesta aikapisteestä lähtien. Kuviossa 11 on esitetty IgG-luokan immunoglobuliinien määrät eri aikapisteissä.

Kuvio 11. IgG-luokan vasta-aineiden kokonaismäärä

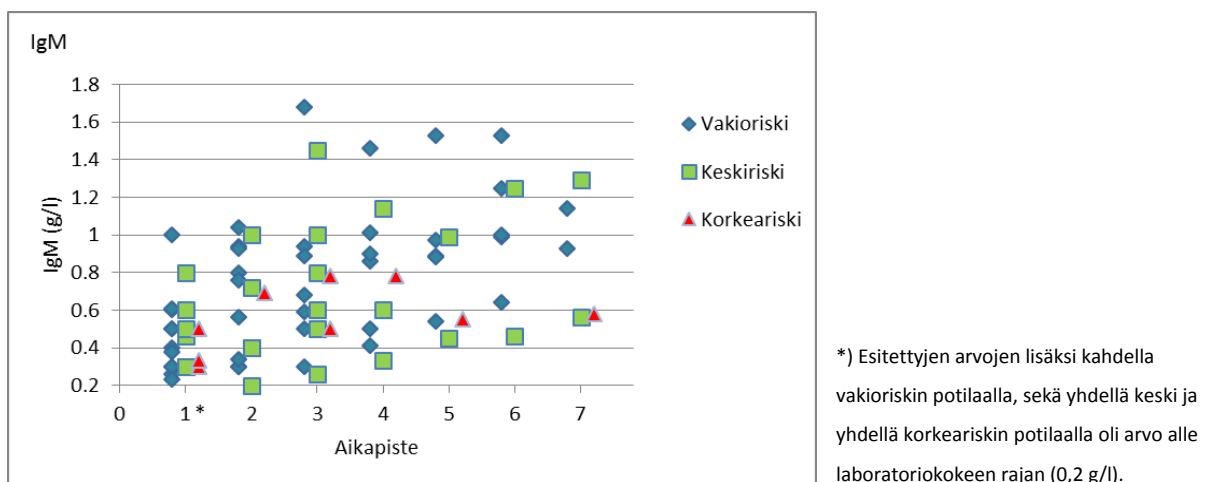




IgM-luokan immunoglobuliinimäärä oli normaali ensimmäisessä aikapisteessä vakioriskin ryhmässä 62 %:lla (n=13), keskiriskin ryhmässä 47 %:lla (n=13) ja korkean riskin ryhmässä 75 %:lla (n=4).

Kaikkien tutkittujen arvot olivat normaalituneet vakioriskiryhmässä neljanteen ja keskiriskin ryhmässä viidenteen aikapisteeseen mennessä. Korkean riskin ryhmässä kaikki tutkitut arvot olivat ikäverrokkien tasolla toisesta aikapisteestä lähtien. IgM-luokan immunoglobuliinien pitoisuuksissa ei havaittu merkitseviä eroja eri riskiryhmien välillä. Kuviossa 12 on esitetty IgM-luokan vasta-aineiden määrä eri aikapisteissä.

Kuvio 12. IgM-luokan vasta-aineiden määrä

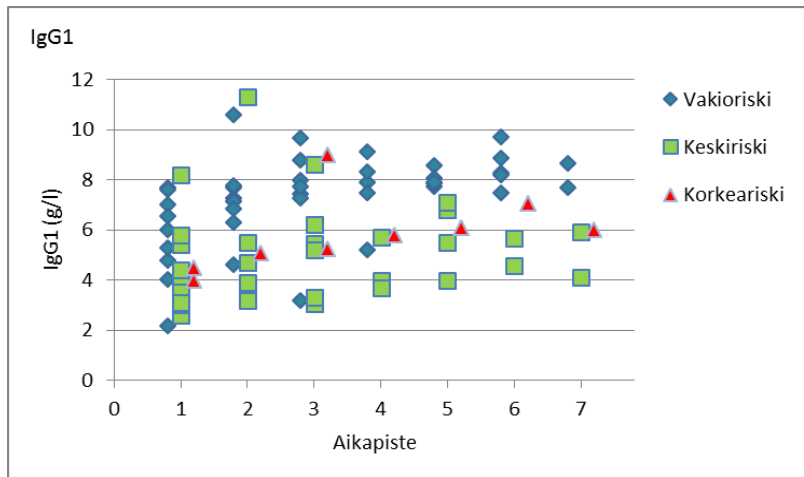


IgG1-alaluokan määrä oli normaali hoidon päättyessä vakioriskin ryhmässä 89 %:lla (n=9) ja keskiriskin ryhmässä 50 %:lla (n=10). Kolmannessa aikapisteessä vastaavat luvut olivat 86 % ja 71 %. Kaikki tutkitut arvot olivat normaaleja vakioriskin ryhmässä viidenteen ja keskiriskin ryhmässä kuudenteen aikapisteeseen mennessä. Korkean riskin ryhmässä kaikki tutkitut arvot olivat normaaleja. IgG2-alaluokan osalta normaalitaso hoidon päättyessä oli vakioriskin ryhmässä 89 %:lla (n=9) ja keskiriskin ryhmässä 80 %:lla. Kolmannessa aikapisteessä vastaavat luvut olivat 86 % (n=7) ja 100 % (n=7). Kuitenkin poikkeavia arvoja havaittiin vakioriskin ryhmässä vielä aikapisteessä kuusi ja keskiriskin ryhmässä vielä aikapisteessä viisi. Korkean riskin ryhmässä yhdellä potilaalla arvo oli normaali jo hoidon päättymishetkellä, toisella kolmannessa ja kolmannella vasta kuudennessa aikapisteessä.

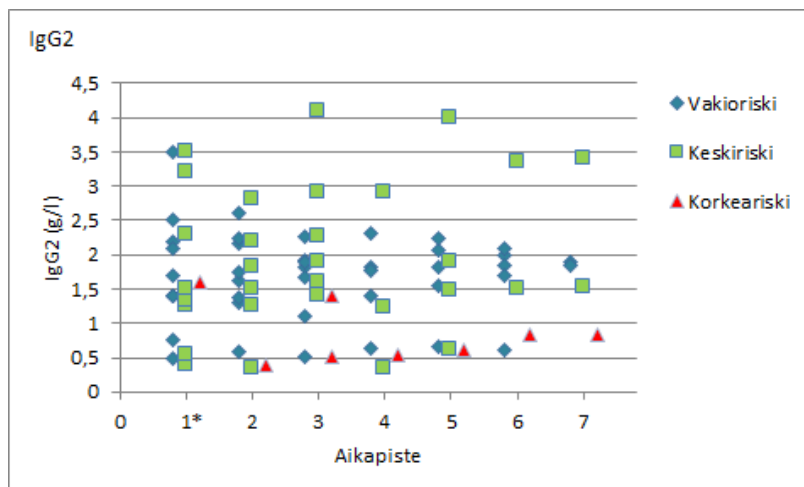
IgG3-alaluokan osalta ei havaittu poikkeavia arvoja kenelläkään potilaalla yhdessäkään aikapisteessä riskiryhmästä riippumatta. Myös IgG4-määrä olivat lähes kaikilla normaalit. Vain yhdellä potilaalla oli hoidon päättyessä normaalia matalampi IgG4-taso, joka normalistui kolmanteen aikapisteeseen mennessä.

IgG-alaluokkien (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) pitoisuuksissa ei havaittu merkitseviä eroja eri riskiryhmien välillä. Kuvioissa 13–16 on esitetty vastaavasti IgG1-, IgG2-, IgG3- ja IgG4-luokkien vasta-aineiden määrät yksittäisillä potilailla eri aikapisteissä.

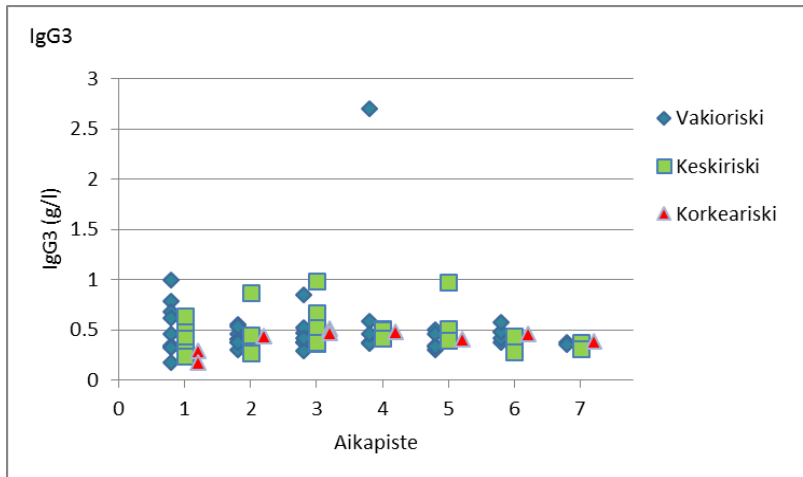
Kuvio 13. IgG1-luokan vasta-aineiden määrä



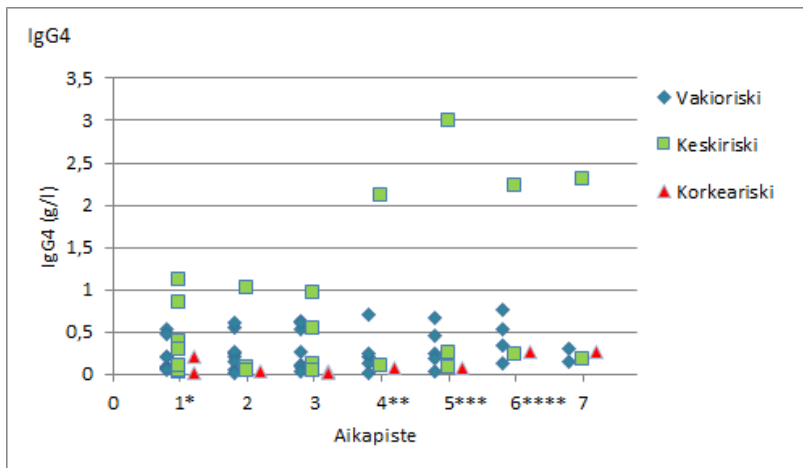
Kuvio 14. IgG2-luokan vasta-aineiden määrä



Kuvio 15. IgG3-luokan vasta-aineiden määrä



Kuvio 16. IgG4 luokan vasta-aineiden määrä



\*) Esitettyjen arvojen lisäksi yhdellä vakioriskin potilaalla oli arvo alle laboratorionormin (<0,020 g/l)

\*\*) Lisäksi yhdellä keskiriskin potilaalla arvo alle laboratorionormin.

\*\*\*) Lisäksi yhdellä keskiriskin potilaalla arvo alle laboratorionormin.

\*\*\*\*) Lisäksi yhdellä vakioriskin potilaalla arvo alle laboratorionormin.

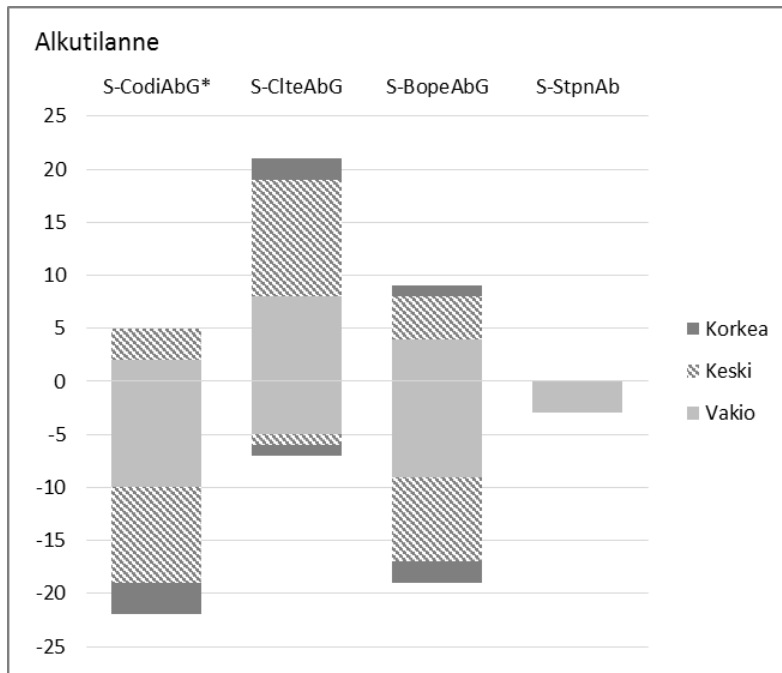
### 7.3 Komplementti

Komplementin toimintaa tutkittiin määrittämällä klassisen (S-CH100cl), vaihtoehtoisen (S-CH100Al) ja lektiinitien (S-CH100L) kokonaisaktiivisuudet. Yhteensä 27 potilaan tulokset (ainakin yhdessä aikapisteessä) oli käytettävissä. Vaihtoehtoisessa tiessä todettiin alentunut toiminta (<60 %:a normaalista) yhdessä aikapisteessä yhteensä 8 potilaalla. Yhdellä potilaalla toiminta oli alentunut kahdessa aikapisteessä. Kaikilla muutos palautui kuitenkin normaaliksi seurannan aikana, ja kahta potilasta lukuun ottamatta alentuma havaittiin vasta seurannan puolivälin paikkeilla siten, että heti hoitojen päätyttyä toiminta oli ollut vielä normaalia. Täydellinen lektiinitien puutos todettiin 4 potilaalla, joista kolmella oli myös geenitestillä osoitettu mannoosia sitovan lektiinin mutaatio (MBL-mutaatio) puutoksen taustalla. Riskiryhmien välillä ei havaittu merkitsevää eroa. Korkean riskin ryhmästä arvoja oli käytettävissä hyvin vähän. Ensimmäisessä aikapisteessä käytettävissä olivat kahden potilaan tulokset ja muissa aikapisteissä vain yhden (saman) potilaan tulokset.

### 7.4. Rokotevasteet

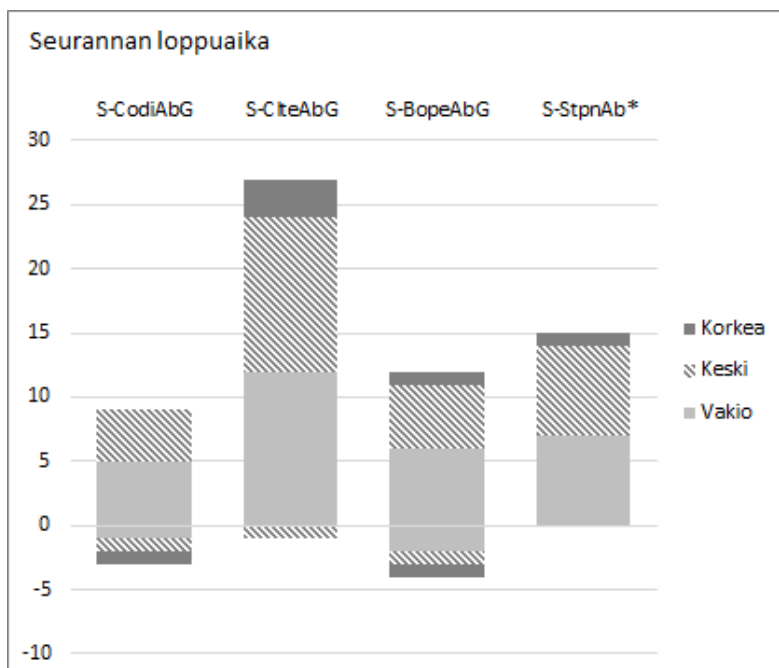
Kuviossa 17 on esitetty seurannan alkutilanteessa (aikapisteet 1–3) potilaiden rokotevasteet eri rokotteille. Jos vasta-ainetaso oli paikallisten viitearvojen mukaan suojaavalla tasolla, määriteltiin vaste positiiviseksi ja jos vasta-ainetaso oli suojaavaa tasoa matalampi, vaste määriteltiin negatiiviseksi. Pylväsdiagrammissa positiivisen vasteen saaneiden potilaiden määrä on merkitty positiiviseksi ja negatiivisen vasteen saaneiden potilaiden määrä on merkitty negatiiviseksi. Kuviossa 18 on esitetty rokotevasteiden tilanne seurannan jälkipuoliskolla (aikapisteet 4–7), jolloin uusintarokotukset oli ohjeistuksen mukaan tullut antaa niitä tarvitseville. Mikäli potilaan vasta-ainetaso oli ollut suojaavalla tasolla seurannan alkupuolella (kuvio 17), oletettiin vasteen pysyvän jatkossakin suojaavana ja näiden potilaiden lukumäärät ovat mukana kuviossa 18.

Kuvio 17. Rokotevasteet seurannan alussa (aikapisteet 1–3)



\*) Lisäksi yhdellä vakioriskin potilaalla raja-arvoinen vasta-ainetaso.

Kuvio 18. Rokotevasteet seurannan loppupuolella (aikapisteet 4–7)



\*) Lisäksi kahdella vakioriskin ja yhdellä keskiriskin potilaalla raja-arvoinen vasta-ainetaso.

Kurkkumätää vastaan suojaava tai raja-arvoinen vasta-ainetaso oli ennen uusintarokotuksia vakioriskin ryhmässä (n=13) 23 %:lla ja keskiriskin ryhmässä (n=12) 25 %:lla. Korkean riskin ryhmässä suojaavaa vasta-ainetasoa ei ollut yhdelläkään tutkitulla (n=3). Vastaavat luvut jäykkäkouristus- ja

hinkuyskävasta-aineiden osalta olivat vakioriskin ryhmässä (n=13) 62 % ja 31 %, keskiriskin ryhmässä (n=12) 92 % ja 33 % ja korkean riskin ryhmässä (n=3) 67 % ja 33 %.

Seurannan jälkipuolella kaikissa riskiryhmissä kurkkumätä-, jäykkäkouristus- ja hinkuyskärökotevasteet oli selvitetty yksittäisiltä potilailta, eikä näitä tuloksia siksi tarkemmin analysoitu. Yksittäiset mittaustulokset on kuitenkin esitetty kuviossa 18.

Pneumokokkirokotukselle suojaavia vasta-ainetasoja ei hoidon päättyessä ollut yhdelläkään tutkituista potilaista, mutta mittauksia oli tässäkin vain kolmelta potilaalta. Potilaiden mahdollisia aiempia rokotuksia ei selvitetty. Seurannan jälkipuolella suojaava tai raja-arvoinen ( $n_{raja}=3$ ) vasta-ainetaso todettiin kaikilla tutkituilla potilailla (n=18).

Riskiryhmien välisiä eroja tarkasteltiin kurkkumätä-, jäykkäkouristus- ja hinkuyskärökotteiden osalta vain aikapisteessä 1 aineiston pienuuden vuoksi. Vaste kurkkumätä- ja hinkuyskärökotteille oli korkeariskin potilailla heikompi vakio ja keskiriskinryhmään verrattuna, mutta ero ei ollut merkittävä kummankaan rokotteen kohdalla ( $p=0,72$  ja  $p=1,00$ ). Jäykkäkouristusrokotteelle positiivisia vasteita oli tässä aineistossa keskiriskin ryhmällä vakio ja korkeariskin ryhmää enemmän, mutta ero ei ollut merkittävä ( $p=0,16$ ). Myöskään pneumokokkirokotteen kohdalla ei havaittu merkittävää eroa eri riskiryhmien välillä. Aineiston pienuuden vuoksi tämän rokotteen osalta analysoitiin vain aikapisteet 3 ja 4.

## 8. POHDINTA

Veren leukosyyttien kokonaismäärä oli suurimmalla osalla potilaista terveitä verrokkeja matalampi hoitojen päättyessä, mutta normalistui suurimmalla osalla potilaista kuuden kuukauden kuluessa. Neutrofiilien ja lymfosyyttien kokonaismäärät olivat samoin merkittäväällä osalla alentuneita hoidon päättyessä, mutta normalistuivat leukosyyttien kokonaismäärän tapaan myös kuudessa kuukaudessa. Vakavaa neutropeniaa (B-neut <  $0,5 \times 10^9/l$ ) ei ollut yhdelläkään potilaalla, mikä on viite vakavimman infektoriskin poistumisesta vähintään jo hoidon lopettamisvaiheessa. Tässä aineistossa korkean riskin ryhmällä arvot olivat jopa parempia (ei tilastollisesti merkittävää eroa) kuin vakio- tai keskiriskin ryhmissä, mikä selittynee korkean riskin ryhmän potilaiden vähäisellä määrällä.

T-solujen määrä oli merkittäväällä osalla poikkeava vielä hoitojen päättyessä, mutta vaikutti nousevan normaalitasolle kuuden kuukauden seurannassa vakioriskin ryhmässä. Tuloksia oli käytettävissä vain vähän, mikä vaikuttaa luotettavuuteen. Keskiriskin ryhmässä kuitenkin vielä kuusi kuukautta hoitojen päättymisen jälkeen poikkeavuuksia havaittiin neljäsosalla tutkituista. Tulokset ovat aineiston pienuudesta huolimatta linjassa aiempien tulosten kanssa. T-solumäärän on todettu palaavan normaalitasolle noin kuuden kuukauden kuluttua hoidon lopusta, mutta erityisesti korkeamman riskiluokan potilailla hitaampaa toipumista on todettu (Mustafa ym. 1998, Ek ym. 2005, Eyrich ym. 2009, van Tilburg ym. 2011b).

Lymfosyyttialaluokkien osalta käytettävissä olevia mittaustuloksia oli lopulta vähän, mikä vaikuttaa oleellisesti tutkimuksen luotettavuuteen. Alaluokkien osalta analysoitiin arvot vain kuuden kuukauden seuranta-ajalta. Sekä CD4-positiivisten auttaja-T-solujen että CD8-positiivisten tappaja-T-solujen määrän havaittiin olevan hoitojen päättyessä merkittäväällä osalla potilaista alentunut. Kuuden kuukauden seurannassa tappaja-T-solujen määrä oli normalistunut kaikilla tässä aikapisteessä tutkituilla, mutta auttaja-T-solujen määrässä havaittiin vielä poikkeavuuksia. Nämä havainnot sopivat hyvin aiempiin tutkimustuloksiin, joissa on todettu nimenomaan CD4-positiivisten auttaja-T-solujen määrän normalistuvan hitaammin (Mackall ym. 1997, Luczynski ym. 2004, Ek ym. 2005, Kosmidis ym. 2008). Tässä tutkimuksessa erityisesti keskiriskin ryhmällä CD4/CD8-suhde normalistui hitaasti. Vielä kuuden kuukauden kuluttuakin hoitojen päättymisestä suhde oli terveitä ikäverrokkeja matalampi 75 %:lla keskiriskin ryhmän potilaista. Vakioriskin ryhmässä suhde oli normalistunut jo kolmen kuukauden kuluessa hoitojen päättymishetkestä ja oli suurimmalla osalla normaali jo hoitojen päättyessä, osalla jopa normaalia korkeampi. Tilastollisesti merkittävää eroa ei kuitenkaan riskiryhmien välillä havaittu.

ALL:n kemoterapiahoitojen on jo aiemmin todettu vaikuttavan eniten B-soluihin (Eyrich ym. 2009). Tässäkin aineistossa juuri B-solujen määrä oli kaikista tutkituista solumääristä eniten alentunut.

Hoitojen päättyessä vain yhdellä tutkitulla potilaalla (vakioriskin ryhmä) arvo oli terveiden ikäverrokkien tasolla ja muilla potilailla B-solumäärä oli selvästi terveiden lasten B-solumääriä matalampi. Muissa aikapisteissä B-solumäärä oli tutkittu vain yksittäisiltä potilailta, mutta kuuden kuukauden seurannassa arvot olivat nousseet terveiden verrokkien tasolle merkittäväällä osalla. Tulokset tukevat aiempia havaintoja, joiden perusteella B-solujen kokonaismäärän ajatellaan normalistuvan juuri noin kuuden kuukauden kuluessa (Ek ym. 2005, Kosmidis ym. 2008, van Tilburg ym. 2011b).

Myös NK-solujen määrä normalistui Ekin ym. tulosten tapaan kuuden kuukauden seurannassa (Ek ym. 2005). Tutkimuksissa on havaittu NK-solumäärän olevan poikkeava vielä pitkään tämän jälkeenkin, mutta tämän aineiston tulokset eivät siis tue tätä havaintoa, vaan nopeampaa toipumista (Kosmidis ym. 2008).

Vasta-ainemääriä tutkittaessa on eri aineistoissa saatu hyvin erilaisia tuloksia. Osassa aineistoista vasta-ainetasojen on todettu normalistuvan hoitojen jälkeen jo viikon kuluessa (van Tilburg ym. 2011b), ja osassa taas on havaittu poikkeavuuksia vielä 18 kuukauden kuluttuakin (Kosmidis ym. 2008). Tässä aineistossa IgA ja IgG-luokan vasta-ainemäärä oli suurimmalla osalla vakio- ja keskirisikin ryhmien potilaista normaali jo hoitojen päättyessä. Vakioriskin ryhmässä IgA- ja IgG-luokkien vasta-ainemäärät saavuttivat lopuillakin terveiden tason kolmessa kuukaudessa. Keskirisikin ryhmässä toipuminen kesti yksittäisillä potilailla pidempään, mutta korkean riskin ryhmässä kaikki tutkitut arvot olivat normaaleja jo toisesta aikapisteestä eteenpäin. Korkean riskin ryhmän potilaiden nopeampi IgA- ja IgG-vasta-ainetasojen normalistuminen lienee sattumaa, koska potilasaineisto erityisesti korkean riskin ryhmän osalta oli pieni ja keskirisikin ryhmässä hitaampaa toipumista havaittiin vain yksittäisillä potilailla.

Aiemmissä tutkimuksissa voimakkaamman hoidon saaneilla on myös vasta-ainemäärien havaittu olevan matalampia matalampien riskiryhmien hoitoihin verrattuna (Luczynski ym. 2004). Myös tässä aineistossa IgA-luokan vasta-ainemäärien todettiin olevan merkittävästi matalammat korkean riskin ryhmään kuuluvilla vakio- ja keskirisikin ryhmiin verrattuna, vaikka IgA-taso korkean riskin ryhmässä saavuttikin terveiden verrokkien tason keskimäärin samassa ajassa, kuin vakio- ja keskirisikin ryhmien potilailla. Samoin IgG-luokan vasta-ainemäärät olivat merkittävästi matalammat korkean riskin ryhmässä vakioriskin ryhmään verrattuna. Tulokset tukevat aiempia havaintoja voimakkaammasta immunosuppressiosta tehokkaammat hoidot saaneilla potilailla.

IgM-luokan vasta-ainemäärä on ainakin kahdessa aiemmassa aineistossa normalistunut hieman IgA- ja IgG-tasojen hitaammin (Ek ym. 2005, Kosmidis ym. 2008). Samansuuntaiset tulokset havaittiin myös tässä aineistossa. IgM-taso normalistui kaikilla tutkituilla vakioriskin ryhmässä yhdeksän kuukauden



ja keskiriskin ryhmässä 12 kuukauden kuluessa. Korkean riskin ryhmässä arvot olivat normaalit jo kolme kuukautta hoitojen päättymisestä, mutta tämä selittynee korkean riskin potilaiden pienellä määrällä.

IgG-alaluokkien osalta IgG3 ja IgG4-vasta-aineiden tasot olivat hyvät jo hoidon päättyessä, mikä sopii myös IgG-vasta-aineiden kokonaismäärän hyvää tasoon pian hoidon loputtua. IgG1 ja IgG2-luokan vasta-aineissa oli enemmän poikkeavuuksia, mutta suurimmalla osalla arvot normalistuivat kuuden kuukauden kuluessa, mikä on hieman pidempi aika, kuin aiemmissa aineistoissa (Ek ym. 2005).

Komplementtiaktiivisuuksia tutkittaessa aktiivisuudet suurimmalla osalla olivat hoitojen päättyessä normaalit, mutta laskivat sitten verrattain usealla potilaalla (18,5 %:lla, n=5), yllättäen yleisimmin aikapisteessä 5 (vaihtelu aikapisteiden 4 ja 6 välillä), eli vuosi hoitojen päättymisen jälkeen. Kaikilla näillä potilailla komplementin toiminta kuitenkin normalistui seuraavaan tai sitä seuraavaan aikapisteeseen mennessä. Lausuntojen mukaan komplementtiaktiivisuuksien alenemat olivat saattaneet johtua esimerkiksi infektioista, mikä saattaisikin olla selitys ilmiölle, koska juuri noin vuosi hoitojen päättymisen jälkeen infektioeristys on tapana purkaa, ja täten potilaat saattavat altistua enemmän harmittomillekin infektioitaudeille, kuten tavallisille hengitystieinfektioille.

Rokotevasteet heikkenevät ALL:n kemoterapiahoitojen vaikutuksesta (Ek ym. 2004). Potilaiden ennen ALL-hoitoja saamia rokotuksia ei tässä tutkimuksessa tarkemmin selvitetty, jonka vuoksi luotettavia päätelmiä ei rokotevasteiden alenemisesta voi tehdä. Rokotuskattavuus Suomessa on kuitenkin yleensä hyvä: Kurkkumätä-, jäykkäkouristus- ja hinkuuskäyhdistelmärokotteella (ns. DTP-rokote, tai kolmoisrokote) rokotuskattavuus on THL:n kahden vuoden välein toteutettujen satunnaisotantatutkimusten mukaan ollut yli 94 % vuonna 1995 syntyneistä vuoteen 2007 syntyneisiin asti. Ennen vuotta 1995 syntyneille rokotuskattavuustutkimuksia ei ole tehty. (THL 2014.) Tämän tutkimuksen potilaat olivat syntyneet vuosina 1990–2007, joten nämä rokotuskattavuustutkimuksen tulokset ovat osittain yleistettävissä koskemaan tutkimuksen potilasaineistoa. Tämän tiedon nojalla voisi olettaa rokotevasteiden alentuneen jokaisessa riskiryhmässä, koska suojaava vasta-ainetaso yhtä rokoteantigeenia ja riskiryhmää lukuun ottamatta oli selvästi pienempi kuin 94 % (23–62 %). Ainoastaan keskiriskin ryhmässä jäykkäkouristusvasta-aineet olivat positiiviset jo seurannan alkupuolella suurella osalla potilaista, 92 %:lla. Toisaalta rokotuskattavuus kertoo vain rokotteen saaneiden määrän, joka rokotteen tehosta riippuen poikkeaa jonkin verran positiivisen rokotevasteen saavuttaneiden määrästä, mikä vaikuttaa myös hiukan asian tulkintaan.

Immunitietin tulisi olla tarpeeksi toipunut, jotta tehokas rokotevaste uusintarokotukselle voi syntyä ja tätä aikataulua on pyritty selvittämään (Reinhardt ym. 2003). Tässä aineistossa uusintarokotus oli

ohjeistettu annettavan kaikille noin 7 kuukautta hoitojen päättymisestä, mikäli seurannan alkupuolella vasta-ainetaso ei ollut suojaavalla tasolla. Seurannan loppupuolella vasta-ainemääritysten tuloksia oli käytettävissä muiden kuin pneumokokkirokotuksen osalta vain yksittäisiltä potilailta. Pneumokokkirokotteen osalta vasta-ainetaso oli määritetty seurannan loppupuolella yhteensä 18 potilaalta, joista kaikilla vasta-ainetaso oli joko suojaavalla (n=15) tai raja-arvoisella (n= 3) tasolla. Alkupuolen pneumokokkivasta-aineista tulokset oli käytettävissä vain kolmelta vakioriskin ryhmään kuulualta (kaikilla vasta-aineet alle suojaavan tason), joista kahdella vasta-aineet nousivat suojaavalle tasolle ja yhdellä taso oli raja-arvoinen. Seitsemän kuukauden kohdalla annetulla uusintarokotuksella saatiin siis vaste kaikilla tutkituilla (raja-arvoinen taso neljällä potilaalla).

Tämän tutkimuksen potilailla alkupuolen rokotevastetta selvitetiin yhtä vakioriskin potilasta lukuun ottamatta jo ensimmäisessä aikapisteessä, eli heti hoitojen päättyessä. Van Tillburgin ym. kirjoittamassa katsausartikkelissa rokotevasteita suositellaan kuitenkin tutkimaan aikaisintaan kolmen kuukauden kuluttua hoitojen lopusta (van Tilburg ym. 2006). Alkupuolen seurantatuloksissa saattaa siis tässä tutkimuksessa olla mukana vääriä negatiivisia tuloksia. Toisaalta suurimmalla osalla vakio- ja keskirisikin ryhmien potilaista seerumin kokonais-IgG-taso oli normaali jo heti hoidon päättyessä, joten voisi olettaa negatiivisten tulosten olevan ainakin viitteellisesti luotettavia kurkkumätä-, jäykkäkouristus- ja hinkuyskärokotteiden osalta. (Kurkkumätä-, jäykkäkouristus- ja hinkuyskärokotteiden vasteen selvitys perustuu nimenomaan IgG-ryhmän vasta-aineiden määrittämiseen (TYKSLAB 2010)). Pneumokokkirokotteen osalta vasteen määrittämisessä tutkitaan myös IgA ja IgM-luokkien vasta-aineita. On myös epäselvää, miten mahdollisen uusintarokotuksen teho säilyy. Brodtmanin ym. tutkimuksessa todettiin, että vaikka uusintarokotukselle aluksi saatiin positiivinen vaste, osalla potilaista vasta-ainetaso laski kuitenkin seurannassa takaisin alle suojaavan tason (Brodtman ym. 2005).

Kuuden kuukauden seurannassa immuniteetti vaikuttaisi siis merkittävältä osin palautuneen. Lähinnä auttaja-T-solujen määrän ja IgM-luokan vasta-aineiden määrän normaalistuminen vaikuttaa kestävästi kauemmin. Auttaja-T-solut ovat kuitenkin oleellisia immuunipuolustuksen soluja ja ovat erityisen tärkeitä esimerkiksi immunologisen muistin ja rokotevasteiden tehokkaassa kehittämisessä ja niiden säilymisen taustalla, kuten aiemmin on kerrottu.

Nykyiset infektioeristykset Suomessa eri yliopistokaupunkien välillä ja eri Pohjoismaissa vaihtelevat jonkin verran. Pääsääntöisesti Suomessa kemoterapiahoitoon saanut ALL-potilas voi aloittaa rajoitetusti koulun jo hoidon aikana, Tyksin ohjeen mukaan voimien perusteella. Tavallinen päivähoito suuressa ryhmässä on ylläpitohoitoaikana kielletty kaikkien Suomen yliopistosairaaloitten ohjeiden

mukaan. Tyksin ohjeen mukaan vain kotihoito on ylläpitovaiheen aikana sallittu, mutta Taysin, Oysin ja Kysin ohjeistuksen mukaan perhepäivähoito pienessä ryhmässä on sallittu ylläpito-hoidonkin aikana. HUS sallii tämän yli 3-vuotiaille lapsille. Tavalliseen ryhmään lapset saavat mennä vasta hoitojen päätyttyä ja ainakin Kysissä tulee odottaa hoitojen päättymisestä vielä kolme kuukautta ennen normaaliin ryhmään siirtymistä.

Turun yliopistollisessa keskussairaalassa infektioeristys jatkuu kaikilla potilailla ainakin neljän kuukauden ajan, jonka jälkeen potilailta tutkitaan verenkuvaa, lymfosyyttien alaluokat, PDT-rokotevasteet ja Ig-tasot, jos nämä ovat olleet matalat hoidon päättyessä. Mikäli tulokset ovat normaalit, voidaan infektioeristys lopettaa. Muutoin eristys jatkuu yksilöllisen suunnitelman mukaan. Helsingin eristysohjeet koskevat ensimmäisiä 2–3 kuukautta hoitojen jälkeen, kun taas Tampereen, Oulun ja Kuopion ohjeistusten mukaan eristystä ei hoitojen päättymisen jälkeen tarvita.

Tämän tutkimuksen tulokset tukevat muiden tutkimusten tapaan sitä, että ainakaan vuoden mittaisia eristykseen ei standardi- tai keskiriskipotilailla tarvittane. Puolen vuoden kuluttua hoitojen päättymisestä immuniteetti suurelta osin näyttäisi toipuneen, mutta immuunivasteen tehokkuuteen vaikuttavia auttaja-T-soluja voi olla vielä merkittäväällä osalla normaalia vähemmän. Yksilöllisiä eroja toipumisessa kuitenkin on, joten myös eristyksen tarve tulee suunnitella mahdollisuuksien mukaan yksilöllisesti. Infektioeristys ja koulu- ja päivähoitorajoitukset ovat lapselle ja lapsen perheelle raskaiden hoitojen jälkeen vielä ylimääräinen stressitekijä. Lisäksi eristys saattaa johtaa esimerkiksi infektio-oireiden esiintyessä tavallista tarkempaan selvitykseen ja mahdollisesti laajempiin hoitotoimenpiteisiin, joilla voi olla myös haittavaikutuksia.

Uusintarokotusten ajankohta Tyksissä on tällä hetkellä kuusi kuukautta hoitojen päättymisen jälkeen (paitsi vesirokkorokotteella). Tämän aineiston perusteella vaikuttaisi siltä, että noin puolen vuoden kohdalla rokotevaste olisi useimmilla jo hyvä.

Tämän tutkimuksen luotettavuutta vähentää pieni aineisto erityisesti lymfosyyttialaluokkien ja immunoglobuliinimääritysten, sekä seurannan loppupuolella analysoitujen rokotevasteiden osalta. Tutkimuksemme periaatteena oli seurata kutakin immunologista parametria, kunnes arvo normalistuu. Tämä vähentää käytettävissä olevia parametreja erityisesti toisen seurantavuoden aikana. Vahvuutena on kuitenkin pitkä seuranta-aika. Useampia tutkimuksia ylläpito-hoidon aikaisesta immuniteetin toipumisesta on jo julkaistu, mutta näin pitkiä seurantoja hoitojen jälkeen on julkaistu vähän.

Tässä tutkimuksessa immuniteetin toipumista on selvitetty immuunipuolustusjärjestelmän eri solujen määriä mittaamalla. Pelkkä solujen määrä ei kuitenkaan välttämättä kerro kovin hyvin

puolustusjärjestelmän toiminnasta ja kyvystä taistella taudinaiheuttajia vastaan.

Puolustusjärjestelmän solujen toimintaa voidaan arvioida erilaisilla funktionaalisilla kokeilla, kuten lymfosyyttistimulaatioilla ja rokotevasteilla. On mahdollista, että vaikka jonkin ryhmän puolustussolujen määrä olisikin vielä normaalia alhaisempi, solujen toiminnan tehokkuus voisi kumota alhaisen määrän vaikutuksen. Toisaalta taas immunosuppressiivisen tilan jälkeen saatetaan tarvita jopa tavallista suurempia määriä puolustussoluja, jos näiden toiminta onkin vielä normaalitilannetta tehottomampaa. Van Tillburg ym. totesivat kuitenkin tutkimuksessaan muisti-T-solujen osalta, että ainakin näiden solujen toiminta vaikuttaisi olevan tehokasta, vaikka määrän palautuminen normaalitasolle onkin hidasta (van Tilburg ym. 2011b). Tässä tutkimuksessa rokotevastetutkimukset toimivat funktionaalisina tutkimuksina.

Puolustussolujen määrien lisäksi todellista infektioriskiä voidaan kartoittaa selvittämällä myös infektoiden todellisia määriä ALL-potilailla, kuten varsinkin hoitojen aikaiselta ajanjaksolta on tehtykin (Katsimpardi ym. 2006). Kyseessä on kuitenkin vain tilastollinen riski, eikä yksilöllistä riskiä tällä tavalla voida määrittää, vaan tämän ennustamiseksi on tarpeellista löytää yksinkertaisesti ja yksilöllisesti mitattavia tekijöitä, joina puolustussolujen ja vasta-aineiden määrien määritykset hyvin toimivat. Tämän tiedon perusteella olisi ehkä mahdollista ennustaa potilaiden infektioriskiä ja pystyä yksilöllisesti suunnittelemaan rokotusaikatauluja ja infektoeristyksen tarvetta sekä jo ylläpito-hoidon aikana että hoitojen päättymisen jälkeenkin.

## LÄHTEET

- Abbas, A.K. & Lichtman, A.H. 2011a, "Appendix II: Principal Features of CD Molecules" in *Basic Immunology - Functions and Disorders of the Immune System*, eds. W. Schmitt & R. Grulioiw, 3rd edn, Saunders Elsevier, Philadelphia, pp. 273-282.
- Abbas, A.K. & Lichtman, A.H. 2011b, "Cell-Mediated Immune Responses - Activation of T Lymphocytes by Cell-Associated Microbes" in *Basic Immunology - Functions and Disorders of the Immune System*, eds. W. Schmitt & R. Grulioiw, 3rd edn, Saunders Elsevier, Philadelphia, pp. 89-111.
- Abbas, A.K. & Lichtman, A.H. 2011c, "Effector Mechanisms of Cell-Mediated Immunity - Eradication of Intracellular Microbes" in *Basic Immunology - Functions and Disorders of the Immune System*, eds. W. Schmitt & R. Grulioiw, 3rd edn, Saunders Elsevier, Philadelphia, pp. 113-129.
- Abbas, A.K. & Lichtman, A.H. 2011d, "Effector Mechanisms of Humoral Immunity - The Elimination of Extracellular Microbes and Toxins" in *Basic Immunology - Functions and Disorders of the Immune System*, eds. W. Schmitt & R. Grulioiw, 3rd edn, Saunders Elsevier, Philadelphia, pp. 153-187.
- Abbas, A.K. & Lichtman, A.H. 2011e, "Humoral Immune Responses - Activation of B Lymphocytes and Production of Antibodies" in *Basic immunology - Functions and Disorders of the Immune System*, eds. W. Schmitt & R. Grulioiw, 3rd edn, Saunders Elsevier, pp. 131-151.
- Abbas, A.K. & Lichtman, A.H. 2011f, "Innate immunity - The Early Defense Against Infections" in *Basic immunology - Functions and Disorders of the Immune System*, eds. W. Schmitt & R. Grulioiw, 3rd edn, Saunders Elsevier, pp. 23-43.
- Abbas, A.K. & Lichtman, A.H. 2011g, "Introduction to the Immune System - The Nomenclature, General Properties, and Components of the Immune System" in *Basic Immunology - Functions and Disorders of the Immune System*, eds. W. Schmitt & R. Grulioiw, 3rd edn, Saunders Elsevier pp. 1-21.
- Arico, M., Baruchel, A., Bertrand, Y., Biondi, A., Conter, V., Eden, T., Gadner, H., Gaynon, P., Horibe, K., Hunger, S.P., Janka-Schaub, G., Masera, G., Nachman, J., Pieters, R., Schrappe, M., Schmiegelow, K., Valsecchi, M.G. & Pui, C.H. 2005, "The seventh international childhood acute lymphoblastic leukemia workshop report: Palermo, Italy, January 29--30, 2005", *Leukemia*, vol. 19, no. 7, pp. 1145-1152.
- Arstila, P. 2011, "Soluvälitteinen immunitteetti" Kirjassa *Immunologia - Mikrobiologia, immunologia ja infektiosairaudet, kirja 2*, eds Hedman, K., Heikkinen, T., Huovinen, P., Järvinen, A., Meri, S., Vaara, M., Duodecim. pp. 138 - 147.
- Auffray, C., Sieweke, M.H. & Geissmann, F. 2009, "Blood monocytes: development, heterogeneity, and relationship with dendritic cells", *Annual Review of Immunology*, vol. 27, pp. 669-692.
- Brodman, D.H., Rosenthal, D.W., Redner, A., Lanzkowsky, P. & Bonagura, V.R. 2005, "Immunodeficiency in children with acute lymphoblastic leukemia after completion of modern aggressive chemotherapeutic regimens", *The Journal of pediatrics*, vol. 146, no. 5, pp. 654-661.

- Casadevall, A. & Pirofski, L.A. 2011, "A new synthesis for antibody-mediated immunity", *Nature immunology*, vol. 13, no. 1, pp. 21-28.
- DeFranco, A.L. 2000, "B-cell activation 2000", *Immunological reviews*, vol. 176, pp. 5-9.
- 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. 461-468.
- Ek, T., Mellander, L., Hahn-Zoric, M. & Abrahamsson, J. 2004, "Intensive treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia reduces immune responses to diphtheria, tetanus, and Haemophilus influenzae type b", *Journal of pediatric hematology/oncology*, vol. 26, no. 11, pp. 727-734.
- Elonen, E. 2007, "Kasvainten lääkehoito" Kirjassa *Farmakologia ja toksikologia*, eds. M. Koulu & J. Tuomisto, 7. uud. p. edn, Medicina, Kuopio, pp. 951-986.
- 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. 360-370.
- Hänninen, A. 2011a, "Immunologinen toleranssi" Kirjassa *Immunologia - Mikrobiologia, immunologia ja infektiosairaudet, kirja 2*, eds Hedman, K., Heikkinen, T., Huovinen, P., Järvinen, A., Meri, S., Vaara, M., Duodecim, pp. 159-175.
- Hänninen, A. 2011b, "Lymfosyyttien aktivaatio" Kirjassa *Immunologia - Mikrobiologia, immunologia ja infektiosairaudet, kirja 2*, eds Hedman, K., Heikkinen, T., Huovinen, P., Järvinen, A., Meri, S., Vaara, M., Duodecim, pp. 88 - 100.
- Heikkinen, T., Leino, T., Mertsola, J., Peltola, H., Renko, M. & Salo, E. 2011, "Suomessa yleiset rokotteet" Kirjassa *Infektiosairaudet - Mikrobiologia, immunologia ja infektiosairaudet, kirja 3*, eds. Hedman, K., Heikkinen, T., Huovinen, P., Järvinen, A., Meri, S., Vaara, M., Duodecim, pp. 782-823.
- Inaba, H., Greaves, M. & Mullighan, C.G. 2013, "Acute lymphoblastic leukaemia", *Lancet (London, England)*, vol. 381, no. 9881, pp. 1943-1955.
- Jarva, H. & Meri, S. 2000, "Kliinisesti merkittävät komplementtipuutokset", *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim*, vol. 116, no.13, pp. 1367-1374.
- Jokiranta, S. & Seppälä, Ilkka, J., T. 2011, "Vasta-aine välitteinen immunitetti" Kirjassa *Immunologia - Mikrobiologia, immunologia ja infektiosairaudet, kirja 2*, eds. Hedman, K., Heikkinen, T., Huovinen, P., Järvinen, A., Meri, S., Vaara, M., Duodecim, pp. 101 - 136.
- Kantele, A., Kantele, J.M. & Arstila, P. 2011, "Immunologinen muisti" Kirjassa *Immunologia - Mikrobiologia, immunologia ja infektiosairaudet, kirja 2*, eds. Hedman, K., Heikkinen, T., Huovinen, P., Järvinen, A., Meri, S., Vaara, M., Duodecim, pp. 148-158.
- 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 leukemia during the entire course of treatment", *Supportive care in cancer* :

*official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, vol. 14, no. 3, pp. 277-284.

- 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. 528-532.
- Kovacs, G.T., Barany, O., Schlick, B., Csoka, M., Gado, J., Ponyi, A., Muller, J., Nemeth, J., Hauser, P. & Erdelyi, D.J. 2008, "Late immune recovery in children treated for malignant diseases", *Pathology oncology research : POR*, vol. 14, no. 4, pp. 391-397.
- Lausen, B., Schmiegelow, K., Andreassen, B., Madsen, H.O. & Garred, P. 2006, "Infections during induction therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia--no association to mannose-binding lectin deficiency", *European journal of haematology*, vol. 76, no. 6, pp. 481-487.
- Lehrnbecher, T., Foster, C., Vazquez, N., Mackall, C.L. & Chanock, S.J. 1997, "Therapy-induced alterations in host defense in children receiving therapy for cancer", *Journal of pediatric hematology/oncology*, vol. 19, no. 5, pp. 399-417.
- Ljungman, P., Cordonnier, C., Einsele, H., Englund, J., Machado, C.M., Storek, J., Small, T., Center for International Blood and Marrow Transplant Research, National Marrow Donor Program, European Blood and Marrow Transplant Group, American Society of Blood and Marrow Transplantation, Canadian Blood and Marrow Transplant Group, Infectious Disease Society of America, Society for Healthcare Epidemiology of America, Association of Medical Microbiology and Infectious Diseases Canada & Centers for Disease Control and Prevention 2009, "Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients", *Bone marrow transplantation*, vol. 44, no. 8, pp. 521-526.
- Luczynski, W., Stasiak-Barmuta, A. & Krawczuk-Rybak, M. 2004, "Immunologic monitoring of maintenance therapy for acute lymphoblastic leukaemia in children-preliminary report", *Pediatric blood & cancer*, vol. 42, no. 5, pp. 416-420.
- 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. 3700-3707.
- Mahajan, A., English, M.W., Jenney, M.E. & Foot, A. 2003, "Survey of immunisation practices in the United Kingdom during and following completion of anti-cancer chemotherapy in children", *Medical and pediatric oncology*, vol. 40, no. 4, pp. 270-271.
- Margolin, J.F., Rabin, K.R., Steuber, C.P. & Poplack, D.G. 2011, "Chapter 19 - Acute Lymphoblastic Leukemia" Kirjassa *Principles and practice of pediatric oncology*, eds. P.A. Pizzo & D.G. Poplack, 6th edn, Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health, Philadelphia.
- Meri, S. 2011a, "Johdanto immunologiaan" Kirjassa *Immunologia - Mikrobiologia, immunologia ja infektiosairaudet, kirja 2*, eds. Hedman, K., Heikkinen, T., Huovinen, P., Järvinen, A., Meri, S., Vaara, M., Duodecim, pp. 12-14.

- Meri, S. 2011b, "Komplementti" Kirjassa *Immunologia - Mikrobiologia, immunologia ja infektiosairaudet, kirja 2*, eds. Hedman, K., Heikkinen, T., Huovinen, P., Järvinen, A., Meri, S., Vaara, M., Duodecim, pp. 53 - 65.
- Meri, S. & Julkunen, I. 2011, "Luontaiset puolustusmekanismit" Kirjassa *Immunologia - Mikrobiologia, immunologia ja infektiosairaudet, kirja 2*, eds. Hedman, K., Heikkinen, T., Huovinen, P., Järvinen, A., Meri, S., Vaara, M., Duodecim, , pp. 30 - 52.
- Moser, M. & Leo, O. 2010, "Key concepts in immunology", *Vaccine*, vol. 28 Suppl 3, pp. C2-13.
- 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. 451-457.
- Nieminen, T. 2011, "Erityisryhmien rokottaminen" Kirjassa *Infektiosairaudet - Mikrobiologia, immunologia ja infektiosairaudet, kirja 3*, eds. Hedman, K., Heikkinen, T., Huovinen, P., Järvinen, A., Meri, S., Vaara, M., Duodecim, pp. 846-848.
- NOPHO ALL-2000 2000, *Treatment Protocol for Children with Acute Lymphoblastic Leukemia diagnosed in the Nordic Countries*, Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO).
- NOPHO ALL-2008 2008, *Treatment Protocol for Children (1.0 - 17.9 years of age) and young adults (18-45 years of age) with Acute Lymphoblastic Leukemia, Final protocol version 3a*, NOPHO.
- Olkinuora, H., Rahiala, J., Anttila, V., Koskenvuo, M. & Vettenranta, K. 2013, "Syöpää sairastavien lasten immuunivajavuustila ja infektiot", *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim*, vol. 129(12), pp. 1233-41.
- Patel, S.R., Ortin, M., Cohen, B.J., Borrow, R., Irving, D., Sheldon, J. & Heath, P.T. 2007, "Revaccination of children after completion of standard chemotherapy for acute leukemia", *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, vol. 44, no. 5, pp. 635-642.
- Peltola, H. & Käyhty, H. 2011, "Mitä rokotus ja rokotteet ovat?" Kirjassa *Infektiosairaudet - Mikrobiologia, immunologia ja infektiosairaudet, kirja 3*, eds. Hedman, K., Heikkinen, T., Huovinen, P., Järvinen, A., Meri, S., Vaara, M., Duodecim, pp. 770-775.
- Pihkala, U. 2013a, "Lasten All:n diagnostiikka, alaryhmät ja prognostinen luokitus" Kirjassa *Syöpätaudit*, eds. Joensuu, H., Roberts, P.J., Kellokumpu-Lehtinen, P-L., Jyrkkiö, S., Kouri, M., Lyly S., Duodecim, pp. 802-805.
- Pihkala, U. 2013b, "Lasten ALL:n hoito" Kirjassa *Syöpätaudit*, eds. Joensuu, H., Roberts, P.J., Kellokumpu-Lehtinen, P-L., Jyrkkiö, S., Kouri, M., Lyly S. Duodecim, pp. 805-808.
- Pihkala, U. 2012, "Syöpäsairaudet" Kirjassa *Lastentaudit*, eds. Rajantie, J., Mertsola, J., Heikinheimo, M., Duodecim, pp. 381-401.
- Pihkala, U. 2007, "Lasten leukemiat ja myelodysplastiset oireyhtymät" Kirjassa *Veritaudit*, eds. Ruutu, T., Rajamäki, A., Lassila, R., Porkka, K., Duodecim, pp. 613-625.



- Porkka, K. 2013, "Akuutin leukemian luokittelu" Kirjassa *Syöpätaudit*, eds. Joensuu, H., Roberts, P.J., Kellokumpu-Lehtinen, P-L., Jyrkkiö, S., Kouri, M., Lyly S., Duodecim, pp. 752-754.
- Pui, C.H. & Evans, W.E. 2006, "Treatment of acute lymphoblastic leukemia", *The New England journal of medicine*, vol. 354, no. 2, pp. 166-178.
- Pui, C.H., Robison, L.L. & Look, A.T. 2008, "Acute lymphoblastic leukaemia", *Lancet (London, England)*, vol. 371, no. 9617, pp. 1030-1043.
- Reinhardt, D., Houliara, K., Pekrun, A., Lakomek, M. & Krone, B. 2003, "Impact of conventional chemotherapy on levels of antibodies against vaccine-preventable diseases in children treated for cancer", *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, vol. 35, no. 11-12, pp. 851-857.
- Salmi, M. & Jalkanen, S. 2011, "Leukosyytiliikenne" Kirjassa *Immunologia - Mikrobiologia, immunologia ja infektiosairaudet, kirja 2*, eds. Hedman, K., Heikkinen, T., Huovinen, P., Järvinen, A., Meri, S., Vaara, M., Duodecim, pp. 66-71.
- Salmi, M. & Meri Seppo 2011, "Immuunijärjestelmän anatomia: solut ja kudokset" Kirjassa *Immunologia - Mikrobiologia, immunologia ja infektiosairaudet, kirja 2*, eds. Hedman, K., Heikkinen, T., Huovinen, P., Järvinen, A., Meri, S., Vaara, M., Duodecim, pp. 18 - 29.
- Schmiegelow, K., Forestier, E., Hellebostad, M., Heyman, M., Kristinsson, J., Soderhall, S., Taskinen, M. & Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology 2010, "Long-term results of NOPHO ALL-92 and ALL-2000 studies of childhood acute lymphoblastic leukemia", *Leukemia*, vol. 24, no. 2, pp. 345-354.
- Shearer, W.T., Rosenblatt, H.M., Gelman, R.S., Oyomopito, R., Plaeger, S., Stiehm, E.R., Wara, D.W., Douglas, S.D., Luzuriaga, K., McFarland, E.J., Yogev, R., Rathore, M.H., Levy, W., Graham, B.L., Spector, S.A. & Pediatric AIDS Clinical Trials Group 2003, "Lymphocyte subsets in healthy children from birth through 18 years of age: the Pediatric AIDS Clinical Trials Group P1009 study", *The Journal of allergy and clinical immunology*, vol. 112, no. 5, pp. 973-980.
- Sprent, J. & Surh, C.D. 2011, "Normal T cell homeostasis: the conversion of naive cells into memory-phenotype cells", *Nature immunology*, vol. 12, no. 6, pp. 478-484.
- 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. 311-317.
- THL 2014, *Aiemmat rokotuskattavuustutkimukset*. Available: <https://www.thl.fi/fi/web/rokottaminen/kansallinen-rokotusohjelma/rokotuskattavuus/aiemmat-rokotuskattavuustutkimukset>. Luettu 29.8.2015.
- THL 2014, *Rokottaminen*. Available: <http://www.thl.fi/fi/web/rokottaminen>. Luettu 29.10.2014.
- TYKSLAB 2010, *TYKSLAB ja patologia - Ohjekirja*, TYKSLAB.
- UtuLab 2011, *Pneumokokkipolysakkaridi, vasta-aineet*. Available: <http://www.utu.fi/fi/yksikot/med/yksikot/utulab/ohjekirja/Documents/Ohjekirja%20pdf/mikrobiologia/PNEUMOKOKKIPOLYSAKKARIDI,%20VASTA-AINEET.pdf>. Luettu 29.8.2015.

- van Gent, R., van Tilburg, C.M., Nibbelke, E.E., Otto, S.A., Gaiser, J.F., Janssens-Korpela, P.L., Sanders, E.A., Borghans, J.A., Wulffraat, N.M., Bierings, M.B., Bloem, A.C. & Tesselaar, K. 2009, "Refined characterization and reference values of the pediatric T- and B-cell compartments", *Clinical immunology (Orlando, Fla.)*, vol. 133, no. 1, pp. 95-107.
- van Tilburg, C.M., Sanders, E.A., Rovers, M.M., Wolfs, T.F. & Bierings, M.B. 2006, "Loss of antibodies and response to (re-)vaccination in children after treatment for acute lymphocytic leukemia: a systematic review", *Leukemia*, vol. 20, no. 10, pp. 1717-1722.
- van Tilburg, C.M., van der Velden, V.H., Sanders, E.A., Wolfs, T.F., Gaiser, J.F., de Haas, V., Pieters, R., Bloem, A.C. & Bierings, M.B. 2011a, "Reduced versus intensive chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: impact on lymphocyte compartment composition", *Leukemia research*, vol. 35, no. 4, pp. 484-491.
- van Tilburg, C.M., van Gent, R., Bierings, M.B., Otto, S.A., Sanders, E.A., Nibbelke, E.E., Gaiser, J.F., Janssens-Korpela, P.L., Wolfs, T.F., Bloem, A.C., Borghans, J.A. & Tesselaar, K. 2011b, "Immune reconstitution in children following chemotherapy for haematological malignancies: a long-term follow-up", *British journal of haematology*, vol. 152, no. 2, pp. 201-210.
- Vivier, E., Tomasello, E., Baratin, M., Walzer, T. & Ugolini, S. 2008, "Functions of natural killer cells", *Nature immunology*, vol. 9, no. 5, pp. 503-510.
- Walport, M.J. 2001, "Complement. Second of two parts", *The New England journal of medicine*, vol. 344, no. 15, pp. 1140-1144.
- Zepp, F. 2010, "Principles of vaccine design-Lessons from nature", *Vaccine*, vol. 28 Suppl 3, pp. C14-24.