

Pauliina Peltola

Luovuttajan lymfosyytti-infuusiot allogeenisen
kantasolujensiirron jälkihoidossa

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Kevätlukukausi 2022

Pauliina Peltola

Luovuttajan lymfosyytti-infuusiot allogeenisen
kantasolujensiirron jälkihoidossa

Kliininen laitos

Kevätlukukausi 2022

Vastuhenkilö: Kari Remes

Pauliina Peltola, Kari Remes, Helena Ollila, Mervi Putkonen, Maija Itälä-Remes

Luovuttajan lymfosyytti-infuusioiden allogeenisen kantasolujensiirron jälkihoidossa

Pauliina Peltola, LK, Turun yliopisto

Kari Remes, professori (emer.), kliinisen hematologian erikoislääkäri

Mervi Putkonen, LT, kliinisen hematologian erikoislääkäri, osastonylilääkäri

Maija Itälä-Remes, professori, kliinisen hematologian erikoislääkäri, ylilääkäri

- TYKS, Medisiininen toimialue, Kliinisen hematologian ja kantasolusiirtojen yksikkö TD7, ja Turun yliopisto

Helena Ollila, FM, biostatistikko

- TYKS, Tutkimuspalvelut

Avainsanat: allogeeninen kantasolujensiirto, lymfosyyttisiirrot, pahanlaatuiset veritaudit, käänteishyljintä, immunoterapia

[tiivistelmä 120 + leipäteksti 1623 = 1743 sanaa]

Tiivistelmä

JOHDANTO: Allogeenisen kantasolujensiirron jälkihoidossa käytetty luovuttajan lymfosyytti-infuusio (DLI) on potentiaalinen hoitokeino ehkäisemään tai hoitamaan pahanlaatuisen veritaudin relapsia. Tutkimuksessa selvitettiin DLI-hoidon tehoa Tyksin kantasolujensiirtoyksikössä.

AINEISTO: Tyksissä vuosina 2009 - 2019 allogeenisen kantasolujensiirron jälkeen DLI:n sai 46 potilasta. Lymfosyytti-infuusioita annettiin joko ennakoivasti (pre-emptiivisesti), kliinisen taudin hoitoon tai profylaktisesti suuren relapsiriskin pienentämiseksi.

TULOKSET: Ennakoivan hoidon saaneiden elinikä ja taudin etenemättömyysaika olivat merkitsevästi pidemmät kuin kliinisen taudin tai profylaktisen hoidon saaneilla. DLI-hoidon merkittävin riski on käänteishyljintä. Yli puolelle tutkimuksen potilaista ei ilmaantunut akuuttia tai kroonista käänteishyljintäreaktiota, mutta toisaalta yksi potilas kuoli akuuttiin ja yksi krooniseen käänteishyljintäreaktioon.

PÄÄTELMÄT: DLI on keino lisätä siirron jälkeistä graft-versus-leukemia vaikutusta. Sen hyöty on suurin ennakoivana hoitona vähäisen tautimäärän hoidossa. DLI-hoidon tehoon ja turvallisuuteen voidaan vaikuttaa sopivalla annostelulla ja liitännäishoidoilla.

Summary

INTRODUCTION: Post-transplant donor lymphocyte infusions (DLI) are used for prevention and treatment of relapse of the haematological malignancy after allogeneic stem cell transplantation. In the present study DLI treatments for different indications in Turku University Hospital were analysed.

MATERIAL: During years 2009-2019 a total of 46 patients were treated with DLI. DLI was used pre-emptively (molecular residual disease, mixed chimerism), in clinical relapse, or prophylactically in remission of high-risk disease.

RESULTS: Overall survival and progression free survival were longer in patients treated preemptively than those who received prophylactic DLI or were treated in clinical relapse ($P=0.005$). More than half of the patients did not experience acute or chronic graft-versus-host disease (GvHD), but one patient died of acute and another of chronic GvHD.

CONCLUSIONS: With DLI we can potentially enhance the post-transplant graft-versus-leukemia effect. The benefit is greatest when given preemptively in minimal disease state. Efficacy and safety of DLIs can be affected with proper dosing and adjuvant drugs.

Johdanto

Allogeeninen kantasolujensiirto (ASCT) on käypä hoito suuren riskin veritaudeissa, erityisesti aikuisten akuutissa myelooisessa leukemiassa sekä myelodysplastisissa syndroomissa (MDS), ja usein ainoa potentiaalisesti parantava hoito (1). Kantasolujensiirtoa varten vieraan luovuttajan kantasoluja kerätään luuytimeistä tai tavallisimmin afereesilaitteella perifeerisestä verestä ja palautetaan esihoidon jälkeen tarkoituksena korvata sairas luuydin terveellä.

ASCT:n teho perustuu paljolti vieraan siirteen graft-versus-leukemia (GvL) -ilmiöön, jossa luovuttajan valkosolut, tärkeimpinä T-lymfosyytit ja NK-solut, tunnistavat potilaan pahanlaatuiset solut ja tuhoavat ne. Siirretyt T-lymfosyytit voivat myös hyökätä potilaan muita kudoksia vastaan ja aiheuttaa kääntheishyljintätaudin (graft-versus-host disease, GvHD), joka vaikea-asteisena voi johtaa potilaan menehtymiseen ja jota estetään siirron jälkeisellä immunosuppressiivisella lääkehoidolla (2).

Usein ASCT:n epäonnistumisen syynä on taudin uusiminen. Tärkeä osa kantasolujensiirtoa onkin siirron jälkihoitovaihe, jonka tavoitteena on niin tautirelapsin esto kuin sen hoito. Jo 1970-luvulla havaittiin luovuttajan T-solujen merkitys remission pysyvyyteen, ja 1980-luvulla toteutettiin ensimmäiset luovuttajan (donorin) lymfosyytti-infuusiot (DLI) kroonisessa myelooisessa leukemiassa (3,4). DLI:n antileukeeminen teho on osoitettu sekä myelooisissa että lymfaattisissa maligniteeteissa (5). Lymfosyytit DLI:ta varten kerätään samalta luovuttajalta kuin alun perin kantasolut. DLI:lla tavoitellaan GvL-vaikutusta, mutta riskinä on vaikea GvHD ja myös luuytimen aplasia.

Luovuttajan lymfosyytti-infuusiot ovat nykyisin tärkeä osa ASCT:n jälkihoitoa ja yksi tehokkaimmista adoptiivisen soluterapian muodoista. Niitä on käytetty niin kliinisen relapsin hoidossa, profylaktisesti kantasolujensiirron jälkeisessä remissiossa suuren uusimisriskin taudeissa kuin myös ennakoivasti (pre-emptiivisesti) eli taudin uusimisen estoon uusimista enteilevissä tilanteissa. Uusimista enteilevät kantasolujensiirron jälkeinen molekulaarinen jäännöstauti ja huononeva sekakimerismi. Sekakimerismillä tarkoitetaan potilaan omien ja luovuttajaperäisten hematopoieettisten solujen suhdetta; kantasolujensiirron tavoitteena on täydellinen luovuttajan kimerismi. Perusero profylaktisessa ja ennakoivassa hoidossa siis on, että profylaksia kohdentuu täydellisessä hoitovasteessa oleviin tunnetusti (pääasiassa molekyylogeneettinen perustein) suuren uusimisriskin tauteihin kun taas ennakoivan hoidon piirissä ovat taudit, joissa jo on uusimista ennakoivia piirteitä (jäännöstauti, sekakimerismi).

Tässä tutkimuksessa selvitettiin Tyksin hematologian klinikan kantasolujensiirtoyksikössä toteutetut DLI-hoidot 10 viime vuoden ajalta, jolloin potilaiden hoito muutoin on ollut varsin vakioista. Erityismielenkiinnon kohteena oli DLI-hoidon käyttö eri indikaatioissa – kliinisessä/hematologisessa relapsissa, ennakoivasti tai profylaktisesti – ja mahdolliset hyötyyn vaikuttavat taustatekijät.

Potilaat ja menetelmät

Potilasaineisto koostui Tyksin siirtoyksikössä vuosina 2009 - 2019 hoidetuista 46 aikuispotilaasta, jotka saivat ASCT:n jälkeistä DLI-hoitoa. Samana aikana allogeenisella siirrolla hoidettiin kaikkiaan

481 aikuispotilasta. DLI-hoitoon soveltuivat potilaat, joilla ei ASCT:n jälkeen ollut GvHD:ta eikä immunosuppressiivista lääkitystä. DLI:n aiheita olivat siirron jälkeinen kliininen relapsi, ennakoiva käyttö (molekulaarinen jäännöstauti tai huononeva sekakimerismi) tai profylaktinen käyttö pääasiassa molekyylogeneettisesti määritellyn suuren uusimisriskin taudeissa. Tiedot kerättiin takautuvasti keskuksen siirtorekisteristä sekä potilasasiakirjoista. Tutkimusparametrit taulukoitiin ja laskettiin frekvenssit ja mediaanit sekä tehtiin asianmukaiset tilastolliset analyysit. Tutkimukseen saatiin VSSHP:n tutkimuslupa, ja se sisältyy Tyksin siirtoyksikön laadunvalvontaohjelmaan.

Lymfosyytit kerättiin leukafereseisiin alkuperäisiltä kantasolujen luovuttajilta joko omassa yksikössä sisarusluovuttajien ja haploidenttien (50 % HLA-sopivuus, useimmiten käytännössä lähiomainen) luovuttajien osalta tai SPR Veripalvelun Kantasolurekisterin kautta (koti- ja ulkomaiset rekisteriluovuttajat). Osalla luovuttajan lymfosyytit eristettiin runsassoluisesta kantasolusiirteestä ennen siirteen infuusiota. Tyksin hematologian laboratorio jakoi sitten lymfosyyttisaaliin kasvaviin annoseriin (0.5-1 logaritmin kasvu T-solumäärissä) ja taltioi annokset -196 °C nestetyypeen, missä toimenpiteessä DLI säilyttää immunoreaktiivisuutensa (6).

DLI:n aloitusannos sisarusluovuttajilta oli noin 1×10^6 T-lymfosyyttia saajan painokiloa kohden, rekisteriluovuttajilta noin 1×10^5 /kg ja haplosiirroissa noin 1×10^4 /kg. T-soluannokset annettiin 1-3 kk välein aloittaen 3-6 kk kantasolujensiirrosta käänteishyljinnän estohoidon loputtua ja annosta lisättiin aina 0.5-1 logaritmillä. Mahdollista akuutin GvHD:n oireistoa (ihottuma, maksaentsyymien nousu, ripuli) ja sytopenioiden kehittymistä vahdittiin tarkoin, ja vähäinkin ilmentymä tai merkittävä sytopenia keskeytti DLI-hoidon. Hoitotehoa seurattiin jäännöstaudin (potilaskohtainen PCR, FISH) ja kimerismin (PCR) määrityksin.

Tilastollisessa käsittelyssä DLI-indikaatio jaettiin kolmiluokkaiseksi muuttujaksi (ennakoiva vs kliinisen taudin hoito vs profylaksia). Kategoristen taustamuuttujien ja DLI:n välistä suhdetta tutkittiin Khiin neliö testillä ja Fisherin testillä. Jatkuvat taustamuuttujat eivät noudattaneet normaalijakaumaa, joten niiden ja DLI indikaation välistä suhdetta tutkittiin Kruskal-Wallis testillä. Kaplan-Meier käyrät (kuvat 1-2) muodostettiin sekä DLI:n alkupäivämäärästä kuolemaan (kokonaiselinaika) että alkupäivämäärästä tautiprogressioon tai kuolemaan (taudin etenemättömyysaika, PFS). DLI:n suhdetta elinaikaan tutkittiin Log-Rank testillä. Tilastollisen merkitsevyyden rajaksi asetettiin p-arvo < 0.05. Analyysit tehtiin SAS ohjelmalla, versio 9.4 Windows (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Tulokset

Potilaiden piirteet esitellään taulukossa 1. Keski-ikä kantasolujensiirrosta oli 49 vuotta, nuorin 19- ja vanhin 69-vuotias. Luovuttajan keski-ikä oli 33.5 vuotta (vaihteluväli 19 - 63 vuotta). Noin puolella potilaista perussairaus oli akuutti myeloinen leukemia (AML;48 %). Valtaosa potilaista (70 %) tuli siirtoon remissiossa. Yleisin siirtotyyppi oli rekisteriluovuttajasiirto; neljälle potilaalle tehtiin haploidenttinen siirto. Yli 80 % potilaista sai myeloablatiivisen esihoidon, joko perinteisin sytostaatein siirtoa edeltävällä viikolla tai sekventiaalisesti, jolloin intensiivistä sytostaattihoitoa seurasi muutaman vuorokauden kuluttua varsinainen esihoito.

Taulukossa 2 esitellään DLI:n aiheet, joista yleisin (70 %) oli ennakoiva hoito. Taulukossa 3 eritellään DLI-hoitojen toteutusta, sivuvaikutuksia (GvHD) ja tehoa. DLI-hoidot aloitettiin

keskimäärin 8 kk ASCT:sta, ja keskimäärin annettiin kolme DLI-infuusiota. Valtaosa potilaista sai samanaikaista atsasytidiinihoitoa. Puolelle potilaista ei ilmaantunut lainkaan akuuttia käänteishyljintää, ja lievää (gradus 1-2) muotoa esiintyi 39 %:lla. Viidellä potilaalla (11 %) oli vaikea-asteinen GvHD, johon yksi menehtyi. Krooninen GvHD oli arvioitavissa 35 potilaalta, joista 37 %:lla tautia ei ollut. Lievä rajoittunut krooninen GvHD oli noin puolella potilaista ja vain 3 potilaalla (9 %) laaja-alainen tauti, johon yksi menehtyi. Vain kolmella potilaalla krooninen tauti ilmaantui ilman edeltävää akuuttia GvHD:ta. Yhtään luuytimen aplasiaa ei todettu.

Eri käyttöaiheista (Taulukko 3) DLI osoittautui varsin tehokkaaksi sekakimerismin korjaamisessa: kaksi kolmasosaa muuttui täydelliseksi luovuttajan kimerismiksi. Suotuisa hoitoteho nähtiin myös molekulaarisen jäännöstaudin hoidossa: jäännöstauti hävisi pysyvästi 28 %:lla potilaista ja ohimenevästi myös 28 %:lla. Kuudesta profylaktisen DLI:n saaneesta potilaasta tauti uusi neljällä, ja kliinisen taudin hoidossa kaksi potilasta kahdeksasta (25 %) hyötyi DLI:sta. Näissa käyttöaiheissa potilaiden pieni määrä estää merkittävien johtopäätösten teon. Harmillisesti akuuttiin GVHD-tautiin menehtynyt potilas kuului profylaktisen DLI:n saaneiden joukkoon.

Kuvassa 1 esitetään kokonaiselinaika ja PFS kaikille potilaille ja kuvassa 2 eri indikaatioryhmiin jaettuna. Kaikkien potilaiden mediaanielinaikaa DLI:n aloituksesta ei ole saavutettu, PFS oli 2,7 vuotta. Eri indikaatioissa pisin elinaika on ennakoivan DLI:n saaneilla (mediaani elossaoloaikaa ei ole saavutettu), kun se profylaktisen DLI:n saaneilla oli 1,3 vuotta ja kliinisen taudin hoidoksi saaneilla 0,3 vuotta ($P=0.0052$), ja PFS näissä ryhmissä oli vastaavasti 3,9 v, ei saavutettu ja 0,1 v ($p=0.011$). Taulukossa 4 esitetään DLI:n jälkeiseen elinaikaan vaikuttavia tekijöitä eri indikaatioryhmissä.

Pohdinta

Allogeenisen kantasolujensiirron epäonnistumisen merkittävin syy on tautirelapse siirron jälkeen, mikä johtaa yleensä menehtymiseen. DLI-hoidolla saavutettava GvL-vaikutus voi mahdollistaa relapsin eston ja hoidon. DLI:ta voidaan käyttää profylaktisesti suuren uusimisriskin taudeissa remission ylläpitämiseksi tai ennakoivasti molekulaarisen jäännöstaudin tai relapsia ennakoivan sekakimerismin hoidossa. Selkeää näyttöä DLI:n hyödyistä on niukalti johtuen tutkimusten pienuudesta, heterogeenisuudesta ja potilasselektiosta. DLI:n laajamittaista käyttöä on hillinnyt siihen liittyvät vaikean akuutin GvHD:n ja luuytimen aplasian riskit. DLI:n teho heikentyy selvästi taudin edettyä hematologiseen tai kliiniseen relapsiin.

Kirjallisuustietojen mukaisesti oman tutkimuksemme päätulos oli, että DLI näyttää olevan vaikuttava hoitokeino ASCT:n jälkihoidossa vähäisen tautimassan (molekulaarinen jäännöstauti) sekä sekakimerismin tilanteissa. Myös hoidettavalla taudilla on merkitystä. DLI on erityisen tehokas KML:ssa (5, 7). Muissa hematologisissa syöissä teho on vähäisempi DLI:lla saatujen remissiolukujen vaihdella ASCT:n jälkeisen relapsin hoidossa 10 - 50 % välillä (8-10). Teholtaan DLI on ollut samaa luokkaa uusineen akuutin myelooisen leukemian hoidossa kuin toistettu allogeeninen kantasolujensiirto (11).

GvL-vaikutus on tehokas allogeenisen siirron jälkeisen kimerismin eli luovuttaja- ja potilasperäisten hematopoeettisten solujen suhteen korjaamisessa, minkä havainnon itsekin teimme. Jos ASCT:n jälkeen täydellistä luovuttajan kimerismiä ei saavuteta ja potilaan omien solujen osuus lisääntyy, DLI usein korjaa tilanteen ja vähentää relapsiriskiä. Esimerkkinä suuren riskin kroonisessa

lymfaattisessa leukemiassa sekakimerismin korjaaminen DLI:lla johti taudin etenemättömyyteen 4 vuodessa 65 %:lla potilaista (12).

Profylaktinen DLI lanseerattiin osana sekventiaalista luuytimensiirtoa, jossa induktiokemoterapiaa (FLAMSA) seurasi heti perään kevytesihoito ASCT ja tämän jälkeen taudin uusimista estettiin profylaktisella DLI:lla (13). Joissain aineistoissa profylaktisen DLI:n on raportoitu johtaneen pitkäkestoihin vasteisiin jopa 80 %:lla akuutteja leukemioita sairastaneilla (9, 14). Sekä T-solujen poistaminen GvHD-profylaksiana että kevennetty esihoito johtavat suurentuneeseen relapsiriski ASCT:n jälkeen, jolloin profylaktinen DLI voi olla erityisen hyödyllinen (15, 16). Koska profylaktisen DLI:n aiheet ovat vakiintumattomat ja käytäntö on suuntautunut ennakoiviin hoitoihin, omassa aineistossamme profylaktisia DLI-hoitoja sai vain kuusi potilasta.

Kliinisen relapsin hoidossa DLI:n teho on heikohko, joskaan ei olematon. Euroopan AML-rekisteriaineistossa ASCT:n jälkeisen relapsin hoidossa DLI:n saaneista 21 % oli elossa 2 vuotta verrattuna 9 %:iin DLI:ta saamattomilla. Relapsin hoitotulos oli parempi jos relapsi ilmaantui yli 5 kk allogeenisestä siirrosta, ikä oli alle 37 vuotta ja hoitoon liitettiin DLI. Johtopäätös kirjallisuudessa on, että kliinisen relapsin hoidossa DLI:n teho ilmenee vain vähemmistöllä potilaista, ja tautitaakan vähentäminen ennen DLI:ta on ilmeisen aiheellinen (17). Omassa aineistossammekin kliinisen relapsin hoitotulokset olivat huonot.

DLI ei ole riskitön hoito. Uusineen taudin hoidossa akuutti GvHD on tullut 40 - 60 %:lle DLI:n saaneista ja vaikea-asteista gradus III-IV tautia 20 - 35 %:lle, kun ASCT:n esihoito on ollut myeloablatiivinen; kevytesihoitoisen siirron jälkeen luvut ovat pienemmät. Kroonista GvHD:ta ilmenee DLI:n jälkeen 30 - 60 %:lla, ja kääntheishyljintään on menehtynyt 6-11 % potilaista (9, 14, 18). GvH ja GvL-vaikutus korreloivat keskenään, joskin GvL voi ilmetä myös ilman GvHD:ta (5). Selkein elinaikahyöty on liittynyt lieviin GvH-ilmiöihin, koska vaikea-asteisiin liittyy mortaliteettia (13). GvHD:n ja kliinisen tehon yhteys tuli esiin omassakin analyysissämme, jossa kuoleman riski merkittävästi pieneni kun potilaalle syntyi minkä tahansa asteinen akuutti GvHD.

Vaikea-asteisen GvHD:n välttämiseksi potilaiden arviointi ennen jokaista DLI-infuusiota on oleellisen tärkeitä. Akuutti GvHD ilmaantuu yleensä kuukauden kuluessa infuusiosta, mutta matala-annoksen DLI:n jälkeen tähän voi mennä kuukausiakin. GvHD-riskin vuoksi DLI-infusioiden annetaan toistuvina suurenevinä annoksina 1-3 kk välein. Liian suuri infusoidujen T-solujen määrä ei enää paranna hoidon tehoa mutta lisää GvHD:n esiintyvyyttä (19). DLI:n komplikaationa voi noin 10 %:lle potilaista kehittyä luuytimen aplasia sitä seuraavine sytopenioineen. Muukin lääkäri kuin hematologi voi kohdata DLI-hoidossa olevan potilaan, jolloin ongelmien esiintyessä on tärkeitä konsultoida hoitoyksikköä.

DLI:n tehoa voidaan pyrkiä parantamaan ja toksisuutta vähentämään erilaisin siirteen solumanipulaatioin ja liitännäishoidoin (7). Yleistynyt käytäntö on liittää DLI-hoitoon hypometyloiva sytostaatti atsasytidiini, jolla on sytoreduktiivisen vaikutuksensa lisäksi GvL:aa tehostava vaikutus; sillä on yksinkin tehoa allogeenisestä siirron jälkeen erityisesti molekulaarisessa relapsissa (16). Valtaosa omistakin potilaistamme sai liitännäishoitona kuukausittaista atsasytidiinihoitoa.

Lopuksi

DLI:n teho on parhaimmillaan vähäisen tautitaakan tapauksissa kliinisten relapsien sijaan sekä vajavaisen luovuttajan kimerismin korjaamisessa. Tämä tuli esiin omassakin tutkimuksessamme, joskin vertailuaineiston puute ja aineiston koko eivät anna mahdollisuutta syvällisiin päätelmiin. Lisää tutkimusnäyttöä DLI:n käytölle kaivataan optimiajoituksesta ja -annostelusta eri tilanteissa. Tulevaisuutta ovat solumanipulaatiot, joilla pyritään erottamaan GvL ja GvH tehon kärsimättä, ja erilaiset farmakologiset liitännäishoidot GvL:n tehostamiseksi. DLI:lla on ollut käyttöä myös muutoin allogeeniseen kantasolujensiirtoon liittyvissä tilanteissa, kuten luuytimen vajaatoiminnan, siirron jälkeisen lymfoproliferatiivisen taudin (PTLD) ja virusinfektioiden hoidossa sekä immunologisen toipumisen elvyttäjänä.

Kirjallisuutta

1. Itälä-Remes M, Volin L. Kantasolujen siirron aiheet. Kirjassa: Porkka K, Lassila R, Remes K, Savolainen E-R. Veritaudit. Duodecim 2015, ss. 468-9.
2. Itälä-Remes M, Volin L. Kantasolujen siirron (luuytimensiirron) periaate. Kirjassa: Porkka K, Lassila R, Remes K, Savolainen E-R. Veritaudit. Duodecim 2015, ss. 466-7.
3. Weiden PI, Flournoy N, Thomas ED, ym. Antileukemic effect of GVHD in recipients of allogeneic marrow grafts. *N Engl J Med* 1979; 300: 1068-73.
4. Kolb HJ, Mittermuller J, Clemm C, ym. Donor leukocyte infusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients. *Blood* 1990; 76: 2462-65.
5. Kolb H-J. ASH 50th anniversary review: Graft-versus-leukemia effects of transplantation and donor lymphocytes. *Blood* 2008; 112: 4371-83.
6. Hasskarl J, Zerweck A, Wäsch R, ym. Induction of graft versus malignancy effect after unrelated allogeneic PBSCT using donor lymphocyte infusions derived from frozen aliquots of the original graft. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47:277-82.
7. van Rhee F, Lin F, Cullis JO, ym. Relapse of chronic myeloid leukemia after allogeneic bone marrow transplant: The case for giving donor leukocyte transfusions before the onset of hematologic relapse. *Blood* 1994; 83: 3377-83.
8. Nikiforow S, Alyea EP. Maximizing GVL in allogeneic transplantation: role of donor lymphocyte infusions. *Hematology* 2014; 570-5
9. Dickinson AM, Norden J, Li S, Hromadnikova I, ym. Graft-versus-leukemia effect following hematopoietic stem cell transplantation for leukemia. *Front Immunol* 2017; 8: 496, doi: 10.3389/immu.2017.00496
10. Schmid C, de Wreede LC, von Biezen A, ym. Outcome after relapse of myelodysplastic syndrome and secondary acute myeloid leukemia following allogeneic stem cell transplantation: a retrospective registry analysis on 698 patients by the Chronic Malignancies Working Party of the European Society of Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2018; 103: 237-45.
11. Kharfan-Dabaja MA, Labopin M, Polge E, ym. Association of second allogeneic hematopoietic cell transplantation vs donor lymphocyte infusion with overall survival in patients with acute myeloid leukemia relapse. *JAMA Oncol* 2018; 4:1245-53.
12. Richardson SE, Khan I, Rawston A, ym. Risk-adaptive adoptive cellular therapy following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2013; 160: 640-8.
13. Schmid C, Schleuning M, Ledderose G, ym. Sequential regimen of chemotherapy, reduced-intensity conditioning for allogeneic stem-cell transplantation, and prophylactic donor lymphocyte

- transfusion in high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* 2005; 23:5675-87.
14. Marks DI, Lush R, Cavenagh J, ym. The toxicity and efficacy of donor lymphocyte infusions given after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2002; 100: 3108-14.
 15. Schmid C, Labopin M, Schaap N, ym. Prophylactic donor lymphocyte infusion after allogeneic stem cell transplantation in acute leukaemia – a matched pair analysis by the Acute Leukaemia Working Party of EBMT. *Br J Haematol* 2019; 184: 782-7.
 16. Lee CJ, Savani BN, Mohty M, ym. Post-remission strategies for the prevention of relapse following allogeneic hematopoietic cell transplantation for high-risk acute myeloid leukemia: expert review from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2019; 54:519-30.
 17. Frey NV, Porter DL. Graft-versus-host disease after donor leukocyte infusions: presentation and management. *Best Pract Res Clin Haematol* 2008; 21:205-22
 18. Krishnamurthy P, Potter VT, Barber LD, ym. Outcome of donor lymphocyte infusion after T cell-depleted allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19: 562-8.
 19. Chang X, Zang X, Xia C-Q. New strategies of DLI in the management of relapse of hematological malignancies after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51: 324-32.

YDINASIAT

- Allogeenisen kantasolujensiiron jälkihoito on tärkeä osa siirtoprosessia
- Jälkihoidossa voidaan donorin lymfosyytti-infusioiden (DLI) avulla lisätä antileukeemista tehoa pyrittäessä estämään ja hoitamaan ASCT:n jälkeisiä tautirelapseja
- DLI:n teho on hyvä ASCT:n jälkeisen jäännöstaudin häädössä ja sekakimerismin hoidossa pyrittäessä täydelliseen luovuttajan kimerismiin
- Samoin kuin ASCT myös DLI voi laukaista käännteishyljintätaudin

Taulukko 1. DLI-hoidon saaneiden potilaiden ominaispiirteet (lukumäärinä ja %-osuuksina)

Sukupuoli	n	%
mies	27	59
nainen	19	41
Ikä		
≥60v	12	26
40-60v	21	46
<40v	13	28
Diagnoosi		
AML	22	48
MDS	4	9
ALL	2	4
lymfooma	12	26
multippeli myelooma	3	6,5
muut ¹	3	6,5
Siirtotyyppi		
HLA-identtinen sisarussiirto	16	35
HLA-sopiva MUD	26	57
haploidenttinen	4	8
Tautistaus siirtoon tullessa		
CR, MRD ei tiedossa	11	24
CR MRD neg	9	20
CR MRD pos	12	26
PR	8	17
kliininen relapsi/hoitamaton	5	11
krooninen	1	2
Esihoito		
myeloablatiivinen	18	39
sekventiaalinen	20	44
kevytesihoitoinen	8	17

AML=akuutti myeloinen leukemia, MDS=myelodysplastinen syndrooma, ALL=akuutti lymfaattinen leukemia, MUD=rekisteriluovuttaja, MRD=jäännöstauti, CR=täydellinen remissio, PR=osittainen remissio

¹ atyyppinen krooninen myeloinen leukemia (1), krooninen lymfaattinen leukemia (1), myelofibroosi (1)

Taulukko 2. DLI-hoidon aiheet

DLI-indikaatio	n	%
Ennakoiva*	32	70
Kliinisen taudin hoito	8	17
Profylaksia remissiassa (suuri relapsiriski**)	6	13

*Molekulaarinen jäännöstauti tai lisääntyvä potilaan omien solujen osuus (sekakimerismi) tai molemmat samanaikaisesti

**Molekyylogeneettisin perustein

Taulukko 3. DLI-hoitojen toteutus, sivuvaikutukset (akuutti ja krooninen käänteishyljintä, GvHD) ja teho (luvut mediaaneina vaihteluvälein tai lukumäärinä ja %-osuuksin)

DLI-hoitojen aloitus kk kantasolusiirrosta	7,6	3-33
DLI-hoitojen lkm	3	1-7
Infusoidut T-solut, x10E6/kg	4,05	0,01-228,5
Atsasytidiini		
kyllä	34	74
ei	12	26
Akuutti GvHD		
ei	23	50
gradus 1	6	13
gradus 2	12	26
gradus 3	3	7
gradus 4	1	2
kuolema	1	2
Krooninen GvHD		
ei / rajoittunut / laaja-alainen	13 /19 /3	37 /54 / 9
DLI-hoitojen tulokset		
Jännötauti hävisi		
pysyvästi	5	28
ohimenevästi	5	28
ei tehoa	8	44
Kimerismi parani		
pysyvästi	14	64
ohimenevästi	3	13,6
ei tehoa	5	23
Profylaksia		
ei relapsia	4	67
relapsi	2	33
Kliinisen taudin hoito		
pysyvästi	1	12,5
ohimenevästi	1	12,5
ei tehoa	6	75

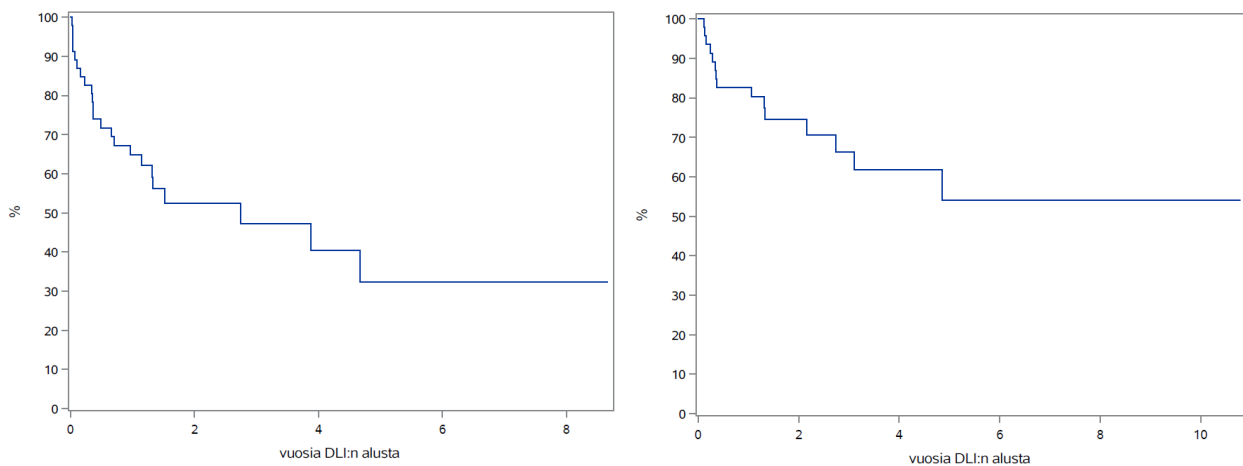
Taulukko 4. DLI:n jälkeiseen elinaikaan vaikuttavat tekijät: vertailu eri käyttöaiheiden välillä.

	Ennakoiva hoito (N=32)	Kliinisen taudin hoito (N=8)	Profylaktinen hoito (N=6)	p-arvo
ikä kantasolujen- siirrossa	49 (36, 60)	51 (46, 56)	35 (20, 63)	0.59
tauti ei remissiossa kantasolujensiirrossa	10 (31 %)	3 (38 %)	1 (17 %)	0.78
akuutti GvHD	16 (50 %)	2 (25 %)	5 (83 %)	0.10
kroon GvHD)	21 (66 %)	7 (88 %)	5 (83 %)	0.52
infusoidut T solut (x10 ⁶ /kg)	6.6 (1.6, 65.8)	0.1 (0.1, 33.6)	1.6 (0.6, 6.6)	0.056
tautiprogressio	12 (38 %)	7 (88 %)	2 (33 %)	0.033
seuranta aika vuosina	2.3 (1.1, 4.3)	0.3 (0.1, 3.1)	1.3 (0.4, 1.5)	0.032

Jatkuvat muuttujat on esitetty mediaaneina (kvartiilit Q1, Q3) ja niiden eroa on tutkittu Kruskal-Wallis testillä. Luokkamuuttujat on esitetty lukumäärinä (%) ja eroa on tutkittu Fisherin testillä.

*Niiden potilaiden osuus, jotka eivät olleet remissiossa kantasolujensiirtoon tullessa

Kuva 1. Kaikkien DLI:lla hoidettujen potilaiden taudin etenemättömyysaika (PFS; vasemmalla) ja kokonaiselinaika (oikealla).



Kuva 2. Taudin etenemättömyysaika (vasen käyrästä) ja kokonaiselinaika (oikealla) eri DLI-indikaatioissa.

