

Pinja Honkanen

KORKEA-ANNOSMETOTREKSAATTIHOIDON VAIKUTUS MUNUAISTEN
TOIMINTAAN ALL-HOIDOSSA LAPSILLA

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Syyslukukausi 2023

Pinja Honkanen

KORKEA-ANNOSMETOTREKSAATTIHOIDON VAIKUTUS MUNUAISTEN
TOIMINTAAN ALL-HOIDOSSA LAPSILLA

TYKS Lasten ja nuorten klinikka, Lasten ja nuorten veri- ja syöpätaudit, Kliininen laitos

Syyslukukausi 2023

Vastuuhenkilö: Marika Grönroos

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

HONKANEN, PINJA: Korkea-annosmetotreksaattihoidon vaikutus munuaisten toimintaan ALL-hoidossa lapsilla

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 26 s.
Lastentautioppi
Joulukuu 2023

Akuutti lymfaattinen leukemia (ALL) on lasten yleisin syöpäsairaus. Nykyisten syöpähoitojen myötä jopa yli 90 % sairastuneista voidaan parantaa. Vaikka nykyisissä hoitoprotokollissa on tuotu uusia menetelmiä perinteisten sytostaattien rinnalle, korkea-annosmetotreksaatti on kuitenkin edelleen tärkeä osa akuutin lymfaattisen leukemian hoitoa. Yksi tärkeimmistä korkea-annosmetotreksaatin aiheuttamista toksisista haitoista on akuutti munuaisvaurio, jonka tarkka aiheutumismekanismi on vielä epäselvä.

Tässä tutkimuksessa selvitettiin Turun yliopistollisessa keskussairaalassa vuosien 2006–2018 välisenä aikana korkea-annosmetotreksaatilla hoidettujen ALL:aa sairastavien lasten munuaisten toimintaa syöpähoitojen aikana sekä niiden jälkeen. Munuaisten toimintaa seurattiin mittaamalla seerumin kreatiniini ennen korkea-annosmetotreksaattijaksoja, niiden jälkeen sekä syöpähoitojen päätyttyä. Seerumin kreatiniinipitoisuudesta määritettiin Schwartz-laskukaavaa käyttäen munuaisten glomerulussuodosnopeudet (GFR), jotka kuvaavat hieman paremmin munuaisten toimintaa kuin pelkkä seerumin kreatiiniarvo. Tutkimuksessa oli mukana yhteensä 76 potilasta, joista suurin osa oli hoidettu joko NOPHO ALL-2000- tai NOPHO ALL-2008-hoitoprotokollien mukaisesti.

Munuaisvauriota ei todettu yhdelläkään tutkimuksen potilaista korkea-annosmetotreksaattihoidon aikana tai sen jälkeen. Kuitenkin korkea-annosmetotreksaattihoidon aloituksessa yli puolella potilaista GFR:ssä tapahtui alenemaa lähtötasoon verrattuna. Tämä GFR:n alenema tasaantui hoitajaksojen edetessä. Merkittävänä pidettyä kreatiniinin 30 %:n nousua oli 7–12-vuotiaiden ryhmässä prosentuaalisesti eniten. Lisäksi kreatiniinin merkittävää 30 %:n nousua tapahtui hoidonpäättäkäynnin ja viimeisen seurantakäynnin välillä. Tutkimuksen potilasmäärä on liian pieni osoittamaan munuaishaittojen todellista esiintymismäärää. Lisäksi tämä tutkimus ei sovellu korkea-annosmetotreksaatin vaikutusten pitkäaikaisseurantaan, koska tutkimuksessa oli mukana useampi lyhytaikaisemman seurannan omaavaa potilasta. Tämä tutkimus antaa viitteitä kuitenkin siitä, että korkea-annosmetotreksaattihoidon vaikutusta munuaisten toimintaan pitkällä aikavälillä olisi hyvä tutkia enemmän.

Avainsanat: korkea-annosmetotreksaatti, akuutti lymfaattinen leukemia, munuaisten toiminta

SISÄLLYS

1	JOHDANTO	1
2	METOTREKSAATTI	2
3	METOTREKSAATIN MUNUAISTOKSISUUS	4
4	MUNUAISPUHDISTUMA	6
4.1	GLOMERULUSSUODOSNOPEUDEN MÄÄRITTÄMINEN	6
4.2	AKUUTTI MUNUAISVAURIO.....	8
5	LASTEN AKUUTTI LYMFJAATTINEN LEUKEMIA	11
5.1	OIREET JA DIAGNOOSI.....	11
5.2	HOITO.....	12
6	TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA HYPOTEESIT	15
7	AINEISTO JA MENETELMÄT	16
8	TULOKSET	19
9	POHDINTA	24

LÄHTEET

1 JOHDANTO

Akuutti lymfaattinen leukemia (ALL) on maailmanlaajuisesti lasten ja nuorten yleisin syöpäsairaus (Pui ja Evans 1998). Suomessa esiintyy vuosittain noin 40 uutta ALL-tapausta (Pihkala 2013b). Maailmanlaajuinen lasten kokonaisparanemisennuste kasvoi 80 %:iin ALL-hoitojen edistyttyä 1990-luvulla (Pui ja Evans 1998). Lasten parantumisaste ALL:sta on yli 85 % luokkaa nykyajan hoidon myötä (Toft ym. 2018).

Suomessa sekä muissa Pohjoismaissa että Baltiassa ALL:n hoidossa on tällä hetkellä käytössä ALLTogether-hoitoprotokolla, joka tuo ALL:n hoitoon uusia menetelmiä perinteisten sytostaattien rinnalle. Aikaisempina vuosina oli käytössä Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology:n kehittämät NOPHO ALL-hoitoprotokollat. Tärkeä osa ALL:n hoitoa on korkea-annosmetotreksaattihoito. Metotreksaatti on yksi yleisimmin käytetyistä syöpälääkkeistä. Korkea-annoksena metotreksaattia käytetään lasten onkologiassa, etenkin akuutin lymfaattisen leukemian hoidossa. Yksi tärkeimmistä korkea-annosmetotreksaatin aiheuttamista toksisista haitoista on akuutti munuaisvaurio, jonka tarkka aiheutumismekanismi on vielä epäselvä. (Widemann ja Adamson 2006.)

Tässä tutkimuksessa selvitettiin Turun yliopistollisessa keskussairaalassa vuosien 2006–2018 välisenä aikana hoidettujen ALL:aa sairastavien lasten munuaisten toimintaa korkea-annosmetotreksaattihoidon aikana ja sen jälkeen

2 METOTREKSAATTI

Metotreksaatti on lääkeaine, jolla on anti-inflammatorisia ja antituumorisia vaikutuksia. Sitä käytetään pieniannoksisena nivelreuman ja muiden kroonisten tulehduksellisten sairauksien hoidossa. (Cronstein ym. 1993.) Lisäksi metotreksaattia käytetään suuriannoksisena lasten ja aikuisten erilaisten syöpien, kuten osteosarkooman, lymfooman ja akuutin lymfaattisen leukemian, hoidossa. Korkea-annosmetotreksaattihoidossa metotreksaattiannos on yli 500 mg/m². (Kawakatsu ym. 2019.) Korkea-annoksisena metotreksaatilla on erilaisia toksisia vaikutuksia. Se voi aiheuttaa esimerkiksi luuydinlaman, maksan vajaatoimintaa, mukosiittia ja akuutin munuaisvaurion. (Widemann ja Adamson 2006.) Metotreksaatin toksisia vaikutuksia yritetään vähentää muun muassa antamalla leukovoriinia, joka palauttaa solunsisäiset folaattitasot metotreksaatin annon jälkeen (Oosterom ym. 2019). Toksisia vaikutuksia yritetään vähentää myös esimerkiksi metotreksaatti-infuusiota edeltävällä nesteytyksellä sekä virtsan alkalisatiolla (Widemann ja Adamson 2006).

Metotreksaatti pääsee soluun sisään foolihapon kuljetusjärjestelmän kautta. Se kulkeutuu soluun pelkistetyn folaattikantajan avulla. Soluun päästään metotreksaatti polyglutaminoituu eli siihen kiinnittyy glutamaattiryhmiä folyyli-polyglutamaattisyntetaasin avustuksella. (Goldman ja Matherly 1985.) Polyglutamaatio pidentää metotreksaatin vaikutusta solussa (Widemann ja Adamson 2006).

Metotreksaatti on foolihapon antagonisti. Se vaikuttaa solussa tapahtuvaan de novo nukleotidisynteesiin estämällä ensisijaisesti dihydrofolaattireduktaasin (DHFR) toimintaa, jolloin solussa tetrahydrofolaatin määrä vähenee ja soluun kertyy dihydrofolaattia. Tämä estää deoksitymidinimonofosfaattisynteesissä tymidylaattisyntaasin avulla tapahtuvaa metyyliiryhmän siirtoa. Näin metotreksaatti estää solujen jakautumista. (Widemann ja Adamson 2006.)

Metotreksaatti eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta (Skärby ym. 2003, Xu ym. 2014).
Metotreksaattiannoksesta 70–90 % erittyy muuttumattomana virtsaan (Xu ym. 2014).
Metotreksaatin pääasiallinen aineenvaihduntatuote on 7-hydroksimetotreksaatti (7-OH-MTX).
Metotreksaatti ja sen aineenvaihduntatuote ovat happamassa pH:ssa huonoliukoisia. (Jacobs ym. 1976.)

3 METOTREKSAATIN MUNUAISTOKSISUUS

Korkea-annosmetotreksaatin yksi tärkeimmistä toksisista vaikutuksista on akuutti munuaisvaurio, jonka esiintyvyys on noin 1,8 % korkea-annosmetotreksaatilla hoidetuista potilaista (Widemann ja Adamson 2006). Metotreksaatin aiheuttaman munuaistoksisuuden tarkka mekanismi on kuitenkin vielä avoinna. Metotreksaatin on ajateltu aiheuttavan munuaisen viejäsuonen supistumista, mikä alentaa glomerulussuodosnopeutta (GFR) (Maiche ym. 1988). Kuitenkin on viitteitä siitä, että toksisuuden taustalla olisi metotreksaatin ja sen aineenvaihduntatuotteen saostuminen munuaistiehyissä (Widemann ja Adamson 2006). Lisäksi metotreksaatilla on osoitettu olevan suoraa toksista vaikutusta munuaisten tubulussoluihin Na^+/H^+ -antiportterin ja muiden tubulussolujen tilavuutta säätelevien mekanismien kautta (Grönroos ym. 2006).

Heikentynyt munuaisten toiminta johtaa viivästyneeseen metotreksaatin eliminaatioon, mikä lisää metotreksaatin toksisia vaikutuksia. Metotreksaatin plasmatason ja toksisuuden välillä on osoitettu olevan yhteys toisiinsa (Kroll ym. 2020). Metotreksaatin kohonnut pitoisuus plasmassa ennustaa munuaistoksisuuden kehittymistä. Toksisuusriski kohoaa, kun metotreksaatin pitoisuus on yli 5–10 $\mu\text{mol/l}$ 24 h kuluttua, yli 1 $\mu\text{mol/l}$ 48 h kuluttua tai yli 0,1 $\mu\text{mol/l}$ 72 h kuluttua infuusion aloituksesta. (Widemann ja Adamson 2006.) Grönroos ym. (2006) tutkimuksessaan osoittivat pitkäaikaisen metotreksaattialtistuksen lisäävän solukuolemaa huomattavasti. Tämä viittaa munuaisvaurioriskin kasvuun metotreksaatin eliminaation viivästyessä. On myös ehdotettu, että viivästynyt eliminaatio olisi seurausta metotreksaatin aineenvaihduntatuotteen 7-OH-MTX:n saostumisesta munuaistiehyissä (Skärby ym. 2003). Csordas ym. (2013) löysivät vahvan yhteyden seerumin 7-OH-MTX-tason, AUC:n (engl. Area under the curve) ja kreatiniinitason välillä, mikä viittaa läheiseen yhteyteen metotreksaatin aineenvaihduntatuotteen ja munuaistoksisuuden välillä. Metotreksaatin viivästyneelle puhdistumalle riskitekijöitä ovat

miessukupuoli, alhainen virtsan pH, infuusion aikainen oksentelu ja aiempi munuaisvaurio (Chen ym. 2020).

Seerumin kohonnut kreatiniinitaso liittyy viivästyneeseen metotreksaatin eliminaatioon. Tämä osoittaa, että metotreksaatin eliminaatioaika liittyy pääasiassa glomerulusten toimintaan. (Skärby ym. 2003.) Seerumin kreatiniinipitoisuuden yli 50 %:n nousu ennustaa paremmin viivästyntä eliminaatiota kuin seerumin metotreksaattipitoisuus metotreksaatti-infuusion lopussa (Skärby ym. 2003). Metotreksaattiannos ratkaisee munuaiskeräsen toimintahäiriön asteen (Hempel ym. 2003).

4 MUNUAISPUHDISTUMA

Kreatiniini on luurankoli hasten aineenvaihduntatuote, joka erittyy virtsaan kokonaan munuaisten glomerulusten kautta (Mian ja Schwartz 2017). Veren kreatiniinipitoisuutta käytetään munuaisten toiminnan mittarina, mutta se on yksinään heikko biomarkkeri munuaistoiminnalle (Kawakatsu ym. 2019). Pelkän kreatiniinin sijasta munuaisten toiminnan parhaana indikaattorina on pidetty glomerulussuodosnopeutta (engl. glomerular filtration rate, GFR). Glomerulussuodosnopeus kuvaa veritilavuutta, joka voidaan puhdistaa kokonaan aineesta aikayksikköä kohden. GFR vaihtelee iän, sukupuolen, ruumiinkoon ja yksilön sisäisten muuttujien suhteen. (Mian ja Schwartz 2017.) Lapsilla syntymähetkellä GFR on todella matala (noin 20 ml/min/1,73 m²), mutta jo kahden vuoden iässä lapset saavuttavat aikuisten normaalin GFR-tason, joka on noin 120 ml/min/1,73 m² (Mian ja Schwartz 2017).

4.1 Glomerulussuodosnopeuden määrittäminen

Glomerulussuodosnopeus eli GFR voidaan arvioida käyttämällä ennustavia kaavoja tai mittaamalla suodatusmarkkerin puhdistuma. GFR:n mittaamisessa yleisimmin on käytetty puhdistumaan perustuvaa menetelmää, jossa virtsan keräys on keskiössä. Munuaisen puhdistuma tietyistä aineista (C) saadaan kaavasta $C = U \times V/P$, jossa U kuvaa aineen pitoisuutta virtsassa, V virtsan virtausnopeutta (ml/min) ja P aineen pitoisuutta plasmassa. Aineen täytyy suodattua vapaasti glomerulusten kautta virtsaan, jotta munuaispuhdistuma olisi yhtä suuri kuin GFR. Usein virtsasta ja plasmasta määritettynä aineena on käytetty kreatiniinia, jolloin puhutaan kreatiniinipuhdistumasta (Schwartz ja Work 2009.) GFR:n suuruuteen vaikuttaa kehon pinta-ala (BSA) (Schwartz ja Work 2009). Kun GFR:n määrittämisessä otetaan huomioon BSA, poistaa se lasten ruumiin koon vaihtelusta johtuvan GFR:n vaihtelun. Näin eri kokoisten lasten GFR:t ovat verrattavissa keskenään (Schwartz ja Work 2009.) Lasten kehon pinta-ala voidaan määrittää käyttämällä Haycock ym. kaavaa, jossa $BSA (m^2) = 0,024265 \times massa^{0,5378} (kg) \times pituus^{0,3964} (cm)$ (Haycock ym. 1978). GFR

on skaalattu BSA-arvoon 1,73 m² ja näin GFR:n mittayksikkö on ml/min/1,73 m² (Schwartz ja Work 2009).

Lasten GFR:n määrittämisessä kultaisena standardina on pidetty inuliinin munuaispuhdistumaan perustuvaa menetelmää. Inuliinia infusoidaan suonon sisäisesti, kunnes plasman inuliinipitoisuus saavuttaa vakaan tilan. Tämän jälkeen virtsanäytteitä otetaan 10–20 minuutin välein. Inuliinipuhdistuma voidaan mitata myös ilman virtsan keräämistä jatkuvan infuusion avulla. Inuliinin saavutettua tasapainon jakautumistilassaan erittymisnopeus on yhtä suuri kuin infuusionopeus. Tällöin inuliinipuhdistuma voidaan laskea aiemmin mainittua munuaispuhdistuman kaavaa käyttäen: $C_{in} = I_{in} \times R/S_{in}$, jossa I_{in} kuvaa infuusion inuliinipitoisuutta, R infuusion nopeutta (ml/min) ja S_{in} seerumin inuliinipitoisuutta. (Schwartz ja Work 2009.) Kuitenkin tähän menetelmään liittyy paljon teknisiä hankaluuksia.

GFR voidaan määrittää myös käyttäen radioisotooppeja. Näitä menetelmiä ovat ^{96m}Tc-DTPA (dietyleenitriamiinipentaetikkahappo), ⁵¹Cr-EDTA (etyleenidiamiinitetraetikkahappo) ja ¹²⁵I-otalamaatti. Näillä menetelmillä GFR määritetään käyttäen tuikekameraa tai laskimonsisäisen injektion jälkeistä seeruminäytteseurantaa. (Schwartz ja Work 2009.)

Ilman virtsan keräämistä, GFR voidaan arvioida kreatiniinin munuaispuhdistumasta käyttämällä ennustavia laskukaavoja. GFR voidaan laskea jakamalla pituus seerumin kreatiniinipitoisuudella: $eGFR = K \times \text{pituus (cm)}/S\text{-kreatiniini (mg/dl)}$, jossa K kuvaa empiiristä vakiota. Tätä kaavaa kutsutaan Schwartzin kaavaksi. (Schwartz ja Work 2009.)

Vaikka Schwartzin kaava on suosituin GFR:n arvioinnissa käytetty kaava lapsilla, on myös muita laskukaavoja GFR:n arvioimiseen (Mian ja Schwartz 2017). Counahan-Barrattin kaavaa on käytetty lapsien GFR:n arvioimiseen, ja siinä on Schwartzin kaavan kanssa yhtenäinen muoto. Cockroft-Gaultin kaava perustuu painoon, ja siinä ei huomioida BSA:ta. Tämä aiheuttaa ongelmia GFR:n määrittämisessä kasvavassa iässä olevilla lapsilla. Kuitenkin Cockroft-Gaultin kaava antaa asianmukaisen arvioin kreatiniinipuhdistumasta yli 12-vuotiailla lapsilla. (Schwartz ja Work 2009).

GFR:ää arvioivia yhtälöitä valittaessa on hyvä muistaa, että kreatiniinipohjaisten yhtälöiden kertoimet ovat riippuvaisia kreatiniinin määrittämismenetelmistä (Schwartz ja Work 2009). Seerumin kreatiniinipitoisuuteen ja siten GFR:n määrittämiseen lapsilla vaikuttavat ikä, sukupuoli, kehon lihasmassa ja -aineenvaihdunta (Cordeiro ym. 2008). Muita ei-munuaisperäisiä seerumin kreatiniinipitoisuuteen vaikuttavia tekijöitä ovat lääkkeet, nesteytys- ja ravitsemustila. Kreatiniiniin liittyvien ongelmien poistamiseksi on kehitetty kystatiini C:hen perustuvia GFR:n arviointiyhtälöitä. Nämä yhtälöt arvioivat GFR:n hieman tarkemmin kreatiniinipohjaisiin laskukaavoihin verrattuna. (Mian ja Schwartz 2017.)

4.2 Akuutti munuaisvaurio

Munuaiset mukauttavat verenkiertoaan neurohormonaalisen palautejärjestelmän avulla. Jotta munuaisten perfuusiopaine pysyisi tasaisena, munuaisvaltimot supistuvat ja laajenevat tilanteen mukaan. Tämä säätelyjärjestelmä voi häiriintyä korkean verenpaineen, joidenkin lääkkeiden tai tulehdusprosessien takia. (Sutherland ja Kwiatkowski 2017.) Nefroni on munuaisen toiminnallinen perusyksikkö, joka koostuu glomeruluksesta ja tubuluksesta. Munuaisten kokonais-GFR on kaikkien nefronien glomerulussuodosnopeuksien summa. Kokonais-GFR:n lasku, joko yksittäisten nefronien GFR:en tai nefronien määrän alenemisen

myötä voi aiheuttaa munuaisten toiminnanvajausta. Munuaisten toiminnanvajauksessa varhaisessa vaiheessa munuaiset pyrkivät ylläpitämään kokonais-GFR:ää lisäämällä jäljellä olevien toimivien nefronien GFR:ää. Tämän kompensaatiomekanismin menetys on yksi varhaisimmista munuaisvaurion ilmenemismuodoista. (Mian ja Schwartz 2017.)

Nefronit ovat täysin kehittyneitä vasta 34.–36. raskausviikolla. Nefronimassa on epätäydellinen tätä aikaisemmin syntyneillä lapsilla, ja he ovat tämän takia erityisen herkkiä hemodynamiikan muutoksille. Lapsilla GFR ja tubulusten toiminta muuttuvat ajan kuluessa ja saavuttavat aikuisen toimintatason kahden vuoden iässä. Tämä vaikeuttaa lääkkeiden annostelua ja voi johtaa munuaistoksiseen akuuttiin munuaisvaurioon. Nämä edellä mainitut mekanismit ovat suuressa roolissa imeväisten ja vastasyntyneiden akuutin munuaisvaurion kehityksessä. Akuutin munuaisvaurion aiheuttajat kehittyneissä maissa yleisimmin ovat sepsis, sydämen vajaatoiminta, kardiopulmonaalinen ohitus, tuumorilyysioireyhtymä, munuaistoksiset aineet sekä elin- ja kantasolusiirrot. (Sutherland ja Kwiatkowski 2017.)

Akuutti munuaisvaurio pääasiallisesti diagnosoidaan seerumin kreatiniinin nousun perusteella. Kreatiniinin merkittävät nousut ilmaantuvat yleensä vasta 24–48 h kuluttua vauriosta. Lapsilla seerumin kreatiinitaso on normaalisti alhainen, joten seerumin kreatiini voi jopa kolminkertaistua, mutta silti pysyä veren kreatiniinille määritettyjen viitearvojen sisällä. (Sutherland ja Kwiatkowski 2017.) Muita kreatiniinia herkempiä merkkiaineita akuutin munuaisvaurion havaitsemiseksi tutkitaan kuumeisesti. Yksi näistä on neutrofiiligelatinaasiin liitetty lipokaliini eli NGAL (engl. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin), jota on erityisesti lapsilla tutkittu munuaisvauriota osoittavana biomarkkerina. NGAL on LCN2-geenin koodaama proteiini, jota esiintyy epiteelivaurioissa muun muassa munuaisissa, hengitys- ja ruuansulatusteissa. (Devarajan 2010.) Gaspari ym. (2010)

tutkimuksessaan huomasivat, että akuutin munuaisvaurion kehittymistä ennusti NGAL-virtsanerityksen lisääntyminen. Lisääntynyt NGAL-virtsaneritys tapahtui 4,5 vuorokautta ennen seerumin kreatiniinin nousua. Kuitenkaan Ylinen ym. (2014) tutkimuksessaan eivät huomanneet NGAL:n olevan kystatiini C:tä herkempi merkkiaine biomarkkeri osoittamaan akuuttia munuaisvauriota.

5 LASTEN AKUUTTI LYMFYAATTINEN LEUKEMIA

Maaailmanlaajuisesti akuutti lymfaattinen leukemia (ALL) on yleisin lasten syöpätauti (Pui ja Evans 1998). Suomessa diagnosoidaan vuosittain noin 40 uutta ALL-tapausta (Pihkala 2013b). Akuutti lymfaattinen leukemia on monimuotoinen sairaus, ja se jaetaan alalajeihin immunologisten perusteiden avulla (Pihkala 2013a). Yleisin ALL:n muoto (noin 85 % tapauksista) on peräisin esiaste-B-soluista (precursor B-ALL). T-solulinjasta peräisin (T-ALL) olevaa ALL:n muotoa on vain noin 15 % tapauksista. (Lohi ja Vettenranta 2016.) Lisäksi B-solulinjan ALL:sta on tunnistettu tähän mennessä ainakin 23 alatyyppeä (Gu ym. 2019), mutta uusia löydetään jatkuvasti tutkimustiedon lisääntyessä.

Akuutin lymfaattisen leukemian eli ALL:n syntyyn liittyy erilaisia geneettisiä muutoksia, joihin kuuluvat proto-onkogeenien poikkeava ilmentyminen, kromosomaaliset translokaatiot, hyper- ja hypodiploidia. Niiden aiheuttamat muutokset solutason toiminnassa edesauttavat hematopoeettisen kantasolun muuttumista leukeemiseksi soluksi. Tällöin normaalin solunjakautumisen hallinta heikentyy, rajaton jakautumiskyky tehostuu, erilaistuminen estyy ja vastustuskykyä ohjelmoidun solukuoleman eli apoptoosin signaaleille lisääntyy. (Pui ym. 2004.)

5.1 Oireet ja diagnoosi

Akuuttiin lymfaattiseen leukemiaan liittyy paljon epäspesifisiä oireita, joista yleisimpiä ovat väsymys, kuumeilu ja infektion oireet. Erityisenä piirteenä akuuttiin leukemiaan liittyy luusto- ja nivelkivut, etenkin jalkojen säryt ovat yleisiä. Lisäksi voi esiintyä suurentuneita imusolmukkeita, iholle voi ilmaantua petekkioita sekä maksa ja perna voivat olla suurentuneita. (Pihkala 2013a.)

Normaalille hematopoieesille ei ole tilaa luuytimessä pahanlaatuisten lymfoblastien lisääntymisen takia (Pihkala 2013b). Tämän takia ALL:ssä esiintyy verenkuvan muutoksia. Niistä yleisempiä ovat normosytäärinen anemia sekä trombosytopenia. Leukosyyttien määrä vaihtelee leukopeniasta leukosytoosiin, ja valkosolujen erittelylaskennassa osoittautuu pahanlaatuisia blastisoluja. (Pihkala 2013a.) ALL:n diagnoosi tehdään luuydintutkimuksen morfologian ja immunofenotyypityksen avulla, sillä leukeemisiltä lymfoblasteilta puuttuvat spesifiset morfologiset ja sytokemialliset piirteet (Pui ja Evans 1998).

5.2 Hoito

Lasten parantumisaste ALL:sta on yli 85 % luokkaa nykyajan hoidon myötä (Toft ym. 2018). Suurin syy hoidon epäonnistumiseen on relapsi (Oskarsson ym. 2016). ALL:n hoito kehittyi nopeaa tahtia. Suomessa sekä muissa Pohjoismaissa että Baltiassa on nykyisin käytössä lasten ALL:n hoidossa kansainvälinen ALLTogether-hoitoprotokolla. Aikaisemmin käytössä olivat Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology:n suunnittelemat NOPHO ALL2008-hoitoprotokollat Philadelphia-kromosominegatiivisille B-soluesiastelinjan (BCP-ALL) ja T-solulinjan ALL-potilaille (T-ALL) (Toft ym. 2013).

NOPHO ALL2008-protokollassa ALL:n hoito koostui vähintään neljästä osasta, jotka olivat alkuhoito, konsolidaatio, tehostevaihe ja ylläpito. Diagnoosin jälkeen hoidossa alkoi induktiovaihe, jonka tavoitteena oli remissio eli palauttaa normaali verisolutuotanto. Siinä potilaat saivat vinkristiiniä, doksorubisiinia, glukokortikoidia ja intratekaalista metotreksaattia. Potilaat, joilla oli BCP-ALL ja valkosolujen määrä (WBC) oli alle $100 \times 10^9/l$ saivat induktiovaiheessa prednisolonia, kun taas potilaat, joilla oli T-ALL ja/tai WBC oli yli $100 \times 10^9/l$ saivat induktiovaiheessa deksametasonia. Induktiovaiheen jälkeen potilaat jaettiin kolmeen riskiryhmään (vakioriski, keskisuuri riski ja korkea riski) luuytimen minimaalisen

jäännössairauden ja leukemian ominaisuuksien, kuten leukemiasolujen genotyypin perusteella. Konsolidaatiovaiheessa potilaat saivat solusalpaajia riskiryhmänsä mukaan. Konsolidaatiohoidon sijasta allogeeninen kantasolusiirto tehtiin, jos luuytimen minimaalinen jäännössairaus oli enemmän kuin 0,1 % 79. hoitopäivänä tai hypodiploidiatapauksissa. (Toft ym. 2013.)

NOPHO ALL2008-protokollassa korkea-annosmetotreksaattihoitoa annettiin konsolidaatiohoidon aikana. Siinä metotreksaattia annettiin yhteensä 5 g/m² laskimon kautta 24 tunnin jatkuvana infuusiona. (Toft ym. 2013.) B-linjan blastisolut keräävät metotreksaatin polyglutamaatteja T-linjan blasteja tehokkaammin. Sen takia T-linjan ALL:ssa metotreksaattipitoisuudet ovat korkeammat B-solulinjan metotreksaattipitoisuuksiin verrattuna. (Masson ym. 1996.) Ensimmäisen infuusiotunnin aikana annettiin yhteisannoksesta 10 %. Loput 90 % annoksesta annettiin seuraavan 23 tunnin aikana infuusion aloituksesta. Toksisuuden ehkäisemiseksi potilaita oli tärkeä nesteyttää suonen sisäisesti jo 12 tuntia ennen korkea-annosmetotreksaatti-infuusion aloitusta. (Toft ym. 2013.) Lisäksi potilaille annetaan kalsiumfolinaattia terveiden solujen suojelemiseksi metotreksaatin toksisilta vaikutuksilta (Jiang ym. 2022).

Konsolidaation jälkeen ei-kantasolusiirrettyjen potilaiden NOPHO ALL2008-protokollan mukainen hoito jatkui ylläpitohoidolla. Ylläpitohoidossa käytettiin oraalista merkaptopuriinia tai metotreksaattia. Ylläpitohoito kesti siihen saakka, kunnes diagnoosista oli kulunut 2,5 vuotta. (Toft ym. 2018.)

Nykyisin käytössä olevassa ALLTogether-hoitoprotokollassa on solusalpaajahoitojen rinnalle lisätty uusia täsmähoitoja ja soluhoidoja parantamaan potilaiden ennustetta. Siinä

CAR-T-soluhoidoa annetaan vaikeaennusteisimmille potilaille. CAR-T solut ovat potilaan omista T-soluista geneettisesti muokattuja soluja, jotka tunnistavat leukemiasolujen pinnalla olevia antigeenejä, kuten CD19-antigeeniä B-solulinjan ALL:ssa. Lisäksi keskisuuren riskin potilaille ja vakioriskin relapsipotilaille on käytössä yhtenä hoitomuotona vasta-aineita, jotka kohdistuvat CD22-antigeenia vastaan. Lisäksi relapsitapauksiin on parhaillaan tutkimuksessa proteasomin estäjiä ja vasta-aineita, jotka kohdistuvat CD38-antigeeniin. (Taskinen ym. 2019.)

6 TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA HYPOTEESIT

Tutkimuksessa tarkasteltiin korkea-annosmetotreksaattihoidon vaikutusta akuuttia lymfaattista leukemiaa sairastavien lasten munuaisten toimintaan. Korkea-annosmetotreksaattihoidoa saavien potilaiden munuaisfunktiota on tärkeä seurata metotreksaatin aiheuttaman munuaistoksisuuden ja muiden mahdollisten komplikaatioiden takia. Tutkimuksessa kerättiin retrospektiivisesti potilaiden sairaskertomuksista veren kreatiniinin pitoisuuksia korkea-annosmetotreksaattihoidon alkaessa, infuusiojaksojen alussa ja lopussa sekä lisäksi syöpähoitojen päätyttyä. Glomerulussuodosnopeudet määritettiin Schwartzin laskukaavan avulla. Hypoteesinamme on, että osalla lapsista, joilla metotreksaatin eliminaatio on viivästynyt, veren kreatiniinipitoisuus kohoaa ja GFR laskee korkea-annosmetotreksaatin infuusiojakson aikana yli 30 % lähtöarvosta.

7 AINEISTO JA MENETELMÄT

7.1 Potilaat

Tutkimuksessa mukana oli 76 lapsipotilasta, jotka olivat saaneet ALL diagnoosin vuosien 2006 ja 2018 välisenä aikana Turun yliopistollisessa keskussairaalassa. Potilaista 41 (54 %) oli tyttöjä ja 35 (46 %) oli poikia. Potilaiden keski-ikä oli kuusi vuotta ja kuusi kuukautta. Nuorin potilas oli neljän kuukauden ikäinen, kun taas potilaista vanhin oli iältään 16 vuotta ja neljä kuukautta. Potilaista 19 (25 %) hoidettiin ALL 2000-protokollan mukaisesti. Heistä kymmenen kuului vakioriskiryhmään (SI), kun taas yhdeksän potilasta kuului keskisuuren riskin ryhmään (II). 54 (71 %) potilasta hoidettiin NOPHO2008- hoitoprotokollalla, joista 25 kuului vakioriskiryhmään (SR), 20 potilasta kuului keskisuuren riskin ryhmään (IR) ja yhdeksän potilasta suuren riskin ryhmään (HR). Vain kaksi (2,6 %) potilasta hoidettiin Interfant-protokollan mukaisesti ja yksi (1,3 %) potilas EsPhall-protokollalla.

Kantasolusiirteen saaneita potilaita ei otettu mukaan tutkimukseen. ALL-hoidon aikana keskimäärin potilaat saivat 5–8 korkea-annosmetotreksaattijaksoa. Potilaiden seuranta-ajan (ALL-hoitojen päättymisestä viimeisimpään seurantakäyntiin saakka) pituus oli keskiarvoltaan 5,6 vuotta. Lyhin seuranta-aika oli 4 kuukautta ja pisin seuranta-aika oli 13 vuotta. Yli 10 vuoden seuranta oli yhteensä 14 potilaalla. Kreatiniiniarvoja mitattiin yhteensä 1267 ja laskennallisia GFR-arvoja oli yhteensä 1137.

Taulukko 1: Aineiston ominaisuudet.

Potilaiden lukumäärä	76
Sukupuoli , poika/tyttö (n [%])	35 [46] / 41[54]
Iän keskiarvo (vuosina)	6 v 6 kk (6,5)
Ikähaarukka (vuosina)	4 kk-16 v 4 kk (0,42–16,42)
Ikäryhmät (diagnoosihetkellä)	
0–6 v (n [%])	53 [70]
7–12 v (n [%])	10 [13]
13–18 v (n [%])	13 [17]
Hoitoryhmät	
ALL 2000 (n [%])	19 [25]
SI (n)	10
II (n)	9
NOPHO 2008 (n [%])	54 [71]
SR (n)	25
IR (n)	20
HR (n)	9
Interfant (n [%])	2 [2,6]
EsPhall (n [%])	1 [1,3]
Seuranta-ajan pituus (vuosi)	5,6 (min. 0,33 ja max. 13)
Laskennallisten GFR-mittausten määrä (n)	1137
Krea-mittausten määrä (n)	1267

7.2 Menetelmät

Kyseessä on retrospektiivinen tutkimus, jossa muuttujat kerättiin potilastietojärjestelmästä. Potilastietojärjestelmästä kerättiin plasman kreatiniiniarvot, jotka olivat mitattu ennen metotreksaattijakson alkua sekä jakson jälkeen. Lisäksi kerättiin plasman metotreksaattipitoisuudet, jotka oli mitattu infuusion aloituksesta 24 h ja 72 h kuluttua. Jos metotreksaattipitoisuus oli 72 h jälkeen korkea, pitoisuutta oli mitattu päivittäin, kunnes metotreksaattipitoisuus oli laskenut alle 0,1 $\mu\text{mol/l}$. Metotreksaattipuhdistuma määriteltiin normaaliksi, jos pitoisuus seerumissa 72 h kuluttua infuusiosta oli alle 0,1 $\mu\text{mol/l}$. Metotreksaattipuhdistuman viivästyessä kerättiin aika, joka kului metotreksaattipitoisuuden normalisoitumiseen. Glomerulussuodosnopeudet (GFR) laskettiin jokaiselle

metotreksaattijaksolle kerätyistä plasman kreatiniiniarvoista käyttäen Schwartzin kaavaa, joka huomioi lapsen iän, pituuden ja plasman kreatiniinin. Lisäksi hoidonpäättätutkimusten ja viimeisimmän seurantakäynnin kreatiniiniarvot kerättiin potilastietojärjestelmästä, ja niistä laskettiin myös GFR-arvot Schwartzin kaavaa käyttäen.

Schwartz -kaava: $eGFR = 0,413 \times (\text{pituus [cm]}/P\text{-Krea [mg/dl]})$ (Schwartz ja Work 2009).

7.3 Tilastollinen analyysi

Kreatiniinin ja GFR:n muutos tutkittiin erikseen jokaisessa jaksossa. Assosiaatio kreatiniinin 30 prosentin nousun ja iän (kategoriat: 0–6, 7–12 ja 13–18) välillä analysoitiin ristiintaulukoinnin ja chi-square testin avulla. Jos chi-square testin oletukset eivät pitäneet, käytettiin Fisherin tarkkaa testiä. P-arvot (kaksihäntäinen), jotka olivat alle 0,05 tulkittiin tilastollisesti merkittäväksi. GFR:n 30 prosentin (ja 50 prosentin) lasku tutkittiin laskemalla taajuuksia jokaisessa jaksossa. Myös muutos GFR:ssa tutkittiin kuvailevilla tilastoilla jokaisessa jaksossa.

8 TULOKSET

Tutkimuksen potilailla kreatiniinin 30 %:n nousuja kaikkien korkea-annosmetotreksaattijaksojen aikana tapahtui yhteensä 59 kappaletta (12 %). Eniten kreatiniinin nousua tapahtui ensimmäisen korkea-annosmetotreksaattijakson aikana, jolloin 20 potilaalla (30 %) kreatiniini oli noussut 30 % (taulukko 2). Tämä nousu ei ollut tilastollisesti merkittävä. Eniten kreatiniinin 30 %:n nousua määrällisesti (n= 39) korkea-annosmetotreksaattijaksojen aikana tapahtui 0–6-vuotiaiden ikäluokassa (taulukko 3). Kuitenkin kreatiniinin 30 %:n nousu oli prosentuaalisesti yleisintä (18 %) 7–12-vuotiaiden ryhmässä (taulukko 3). Kreatiniinin nousulla ja iällä ei havaittu olevan yhteyttä.

Korkea-annosmetotreksaattihoidon ja hoidonpäättäkäynnin välisenä aikana ainoastaan 16 (26 %) potilaalla tapahtui kreatiniinin 30 %:n nousua (taulukko 4). Hoidon päättäkäynnin ja viimeisimmän seurantakäynnin välillä yhteensä 33 (69 %) potilaalla tapahtui kreatiniinin nousua lähtöarvoon verrattuna (taulukko 5). Nämäkään nousut eivät olleet tilastollisesti merkittäviä.

GFR:n laskua lähtöarvoon verrattuna tapahtui korkea-annosmetotreksaattihoidon alussa, jonka jälkeen GFR:n lasku tasaantui (taulukko 6). Kliinisesti merkittävää 30 %:n laskua GFR:ssä metotreksaattijaksojen aikana tapahtui vain muutamilla potilailla (taulukko 7). Eniten (n=7, 12 %) laskua GFR:ssa tapahtui ensimmäisessä metotreksaattijaksossa. Nämä GFR:n laskut eivät olleet tilastollisesti merkittäviä.

50 %:n alenemaa GFR:ssä korkea-annosmetotreksaattihoidon aikana tapahtui yhteensä neljällä eri potilaalla. GFR:n alenemat tapahtuivat kaikilla vain yhdessä jaksossa koko korkea-annosmetotreksaattihoidon aikana. Nämä alenemat tapahtuivat kaikilla myös eri jaksoissa. Kaikilla neljällä potilailla puhdistuma oli viivästynyt yli 72 tuntia siinä jaksossa, missä 50 %:n alenema GFR:ssä tapahtui. Kahdella potilaalla GFR laski alle 80 ml/min/1,73 m². Potilaista kolme

kuului keskisuuren riskin potilaisiin ja yksi kuului vakioriskin potilaisiin. Kaikki potilaat olivat myös NOPHO2008-protokollan mukaisesti hoidettuja potilaita. Näillä kaikilla neljällä potilaalla GFR palautui normaaliksi seuraavissa korkea-annosmetotreksaattijaksoissa. Lisäksi heillä olivat normaalit GFR-arvot hoidonpäättätutkimuksessa ja viimeisimmällä seurantakäynnillä.

Hoidon alun ja hoidonpäättäkäynnin välillä GFR:n laskua tapahtui 21 (45 %) potilaalla 47 potilaasta, mutta vain kahdella (4 %) potilaalla GFR oli laskenut 30 %:a (taulukko 8). Hoidon alun ja hoidonpäättäkäynnin välillä GFR:n prosentuaalisen muutoksen keskiarvo on 5,4 %, mediaani 2,4 %, keskihajonta 25,5 % ja vaihteluväli 132,6 % (min. -38,7 % ja max. 94,0 %).

Hoidonpäättäkäynnin ja viimeisimmän seurantakäynnin välillä 32 potilaalla tapahtui GFR:ssä laskua, josta seitsemällä (16 %) potilaalla GFR laski 30 % (taulukko 9). Tämä GFR:n lasku ei ollut tilastollisesti merkittävä. Hoidonpäättäkäynnin ja viimeisimmän seurantakäynnin välillä tapahtuneen GFR:n prosentuaalisen muutoksen keskiarvo on -8,9 %, mediaani -13,7 %, keskihajonta 25,6 % ja vaihteluväli 110,4 % (min. -50,4 % ja max. 60,0 %).

Taulukko 2: Kreatiniinin 30 %:n nousujen määrä metotreksaattijaksoissa.

MTX-jakso	Kyllä (n)	%	Ei (n)	%	Yhteensä (n)
1	20	30	47	70	67
2	7	10	62	90	69
3	8	12,5	56	87,5	64
4	8	13	55	87	63
5	4	6	59	94	63
6	7	12	51	88	58
7	4	7	55	93	59
8	1	2	53	98	54
Yhteensä	59	12	438	88	497

Taulukko 3: Kreatiniinin 30 %:n nousujen määrä ikäryhmittäin metotreksaattijaksojen aikana.

Kreatiniinin muutos	0–6 v.		7–12 v.		13–18 v.		Yhteensä
Kyllä (n)	39		10		10		59
%	11		18		14		12
Ei (n)	325		45		61		431
%	89		82		86		88

Taulukko 4: Kreatiniinin 30 %:n nousujen määrä hoidon alun ja hoidonpäättämiskäynnin välillä ikäryhmittäin.

Kreatiniinin 30 %:n nousu	0–6 v.	7–12 v.	13–18 v.	Yhteensä
Kyllä (n)	13	3	0	16
%	21	5	0	26
Ei (n)	30	7	8	45
%	49	12	13	74

Taulukko 5: Kreatiniinin nousujen määrä hoidon päättämiskäynnin ja viimeisen seurantaikäynnin välillä ikäryhmittäin.

Kreatiniinin nousu	0–6 v.	7–12 v.	13–18 v.	Yhteensä
Kyllä (n)	27	4	2	33
%	59	8	4	69
Ei (n)	11	1	3	15
%	23	2	6	31

Taulukko 6: GFR laskujen määrä metotreksaattijaksoissa.

MTX-jakso	Kyllä (n)		Ei (n)		Yhteensä (n)
		%		%	
1	37	65	20	35	57
2	31	52	29	48	60
3	27	47	30	53	57
4	35	61	22	39	57
5	21	36	37	64	58
6	29	52	27	48	56
7	28	50	28	50	56
8	20	38	32	62	52

Taulukko 7: GFR:n 30 % laskujen määrä metotreksaattijaksoissa.

MTX-jakso	Kyllä (n)	%	Ei (n)	%	Yhteensä (n)
1	7	12	50	88	57
2	3	5	57	95	60
3	3	5	54	95	57
4	6	11	51	89	57
5	3	5	55	95	58
6	5	9	51	91	56
7	2	4	54	96	56
8	1	2	51	98	52

Taulukko 8: GFR laskujen määrä hoidon alun ja hoidonpäättämiskäynnin välillä.

GFR lasku	
Kyllä (n)	21
%	45
Ei (n)	26
%	55
Yhteensä (n)	47
GFR 30 %:n lasku	
Kyllä (n)	2
%	4
Ei (n)	45
%	96
Yhteensä (n)	47

Taulukko 9: GFR laskujen määrä hoidonpäättämiskäynnin ja viimeisen seurantaikäynnin välillä.

GFR lasku	
Kyllä (n)	32
%	74
Ei (n)	11
%	26
Yhteensä (n)	43
GFR 30 %:n lasku	
Kyllä (n)	7
%	16
Ei (n)	36
%	84
Yhteensä (n)	43

Taulukko 10: GFR:n prosentuaalisen muutoksen tunnusluvut metotreksaattijaksoissa.

MTX-jakso	Keskiarvo (%)	Mediaani (%)	Keskihajonta (%)	Vaihteluväli (min %; max %)
1	-4,4	-11,9	27,5	114,2 (-50,0; 64,2)
2	0,7	0	23,9	149,8 (-61,4; 88,4)
3	4,5	3,5	25	120,0 (-43,4; 76,6)
4	-2,1	-3,4	20,4	83,0 (-35,3; 47,8)
5	7,8	9,5	23,6	126,7 (-64,3; 62,3)
6	0,1	0	22,6	108,0 (-65,3; 42,7)
7	3,2	1,5	23	133,3 (-59,4; 73,9)
8	9,2	11	19,1	89,9 (-31,1; 58,8)

9 POHDINTA

Tässä tutkimuksessa arvioitiin ALL:aa sairastavien lasten munuaisten toimintaa korkea-annosmetotreksaattihoidon aikana ja sen jälkeen. Korkea-annosmetotreksaattihoidon aloituksessa yli puolella potilaista GFR:ssä tapahtui alenemaa lähtötasosta. Kuitenkin GFR:n alenema ei ollut merkittävä ja se tasaantui hoitajaksojen edetessä. Akuuttiin munuaisvaurioon viittaavaa kliinisesti merkittävää yli 30 %:n alenemaa GFR:ssä tapahtui vain muutamalla potilailla. Laskuja potilaiden GFR:ssä havaittiin eniten ensimmäisen korkea-annosmetotreksaattijakson aikana. Tätä havaintoa tukee kliinisessä työssä usein ensimmäisen korkea-annosmetotreksaattijakson aikana todettu hidastuneempi metotreksaatin puhdistuma myöhäisempiin jaksoihin verrattuna. Tämä havainto sopii myös munuaispuhdistuman lievään alenemaan ensimmäisessä korkea-annosmetotreksaattijaksossa. Kuitenkaan mitkään havaituista GFR:n laskuista eivät olleet tilastollisesti merkittäviä.

Seerumin kreatiniinin kliinisesti merkittävät 30 %:n nousut olivat vähäisiä. Eniten n-määrällisesti kreatiniinin nousuja tapahtui korkea-annosmetotreksaattijaksojen aikana 0–6-vuotiaiden ryhmässä. Tässä ryhmässä oli myös eniten potilaita. Kuitenkin prosentuaalisesti eniten kreatiniinin 30 %:n nousuja oli 7–12-vuotiaiden ryhmässä. Iän ja kreatiniinin muutoksella ei havaittu olevan yhteyttä. Kreatiniinin nousut eivät olleet tilastollisesti merkittäviä. Kreatiniinin merkittävää 30 %:n nousua tapahtui hoidonpäättäkäynnin ja viimeisen seurantakäynnin välillä. Nousu näiden pisteiden välillä johtui siitä, että lapset kasvoivat ja siten kreatiniinin määrä muuttui myös ikätasoisesti.

Yhdellekään tutkimuksen potilaista ei kehittynyt merkittävää munuaisvauriota. Tämä tutkimus vahvistaa vaikutelmaa siitä, että ALL-lapsipotilailla korkea-annosmetotreksaatti on yleensä hyvin siedetty, ja sen vaikutus munuasiin on vähäinen. Väitettä tukee Hempel ym. (2003) tutkimus, jossa potilaiden GFR:ssä tapahtui alenemaa metotreksaattihoidon aikana, muttei yhdellekään

tutkimuksen lapsista kehittynyt vakavaa munuaisten vajaatoimintaa. Tutkimuksemme potilasmäärä on todennäköisesti liian pieni osoittamaan munuaishaittojen todellista esiintymismäärää. Tämä tutkimus ei sovellu korkea-annosmetotreksaatin vaikutusten pitkäaikaisseurantaan, koska tutkimuksessa oli mukana useampi lyhytaikaisemman seurannan omaavaa potilasta. Pitkää yli kymmenen vuoden seurantaa oli vain 14 potilaalla.

Munuaistoksisuus on yksi korkea-annosmetotreksaatin yleisimpiä haittavaikutuksia. Särby ym. (2003) tarkastelivat metotreksaatin eliminaatioajan ja munuaistoiminnan välistä suhdetta 264:llä ALL:aa sairastavalla lapsella. He huomasivat plasman kreatiniinin nousun korreloivan metotreksaatin eliminaatioajan kanssa. Myös Xu ym. (2014) tutkimuksessaan havaitsivat seerumin kreatiinipitoisuuden suurenevan merkittävästi lapsilla, joilla metotreksaatin eliminaatio on viivästynyt.

Tähän tutkimukseen osallistuneilla lapsilla ei ollut tarpeeksi määritetty plasman kystatiini C-pitoisuuksia, jotta kystatiini C:tä olisi pystytty hyödyntämään munuaistoiminnan tarkastelussa. Kystatiini C:tä tuotetaan kaikissa elimistön tumallisissa soluissa ja eritetään verenkierrosta virtsaan pelkästään munuaisten glomerulusten kautta (Cordeiro ym. 2008). On kuitenkin havaittu, että lapsilla kystatiini C on parempi ennustamaan GFR-arvoa kuin kreatiniini, koska lapsilla kehon kasvun myötä kreatiinipitoisuudet vaihtelevat suuresti. Kystatiini C-pitoisuuksiin eivät vaikuta sukupuoli, pituus, paino tai kehon koostumus, jotka kreatiniinin perusteella GFR:ää määritettäessä täytyy ottaa huomioon. (Zaffanello ym. 2007.) Ylinen ym. (2014) tutkimuksessaan huomasivat kystatiini C-pitoisuuden nousevan merkittävästi korkea-annosmetotreksaatin jälkeen muiden parametrien pysyessä muuttumattomina.

Vaikkakin metotreksaatti on hyvin siedetty, on munuaisten toiminnan seuraaminen tärkeää metotreksaatin aiheuttaman munuaistoksisuusriskin takia, vaikka akuutit munaisvauriot metotreksaatin aiheuttamana ovat vähäisiä. Myös korkea-annosmetotreksaattihoidon vaikutusta munuaisten toimintaa pitkällä aikavälillä olisi hyvä tutkia enemmän.

LÄHTEET:

Chen AR, Wang YM, Lin M, Kuo DJ. High-Dose Methotrexate in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Predictors of Delayed Clearance and the Effect of Increased Hydration Rate on Methotrexate Clearance. *Cureus*. 2020 Jun 17;12(6):e8674.

Cordeiro VF, Pinheiro DC, Silva GB Jr, Lima JW, Mota RM, Libório AB, Daher EF. Comparative study of cystatin C and serum creatinine in the estimative of glomerular filtration rate in children. *Clin Chim Acta*. 2008 May;391(1–2):46–50.

Cronstein BN, Naime D, Ostad E. The antiinflammatory mechanism of methotrexate. Increased adenosine release at inflamed sites diminishes leukocyte accumulation in an in vivo model of inflammation. *J Clin Invest*. 1993 Dec;92(6):2675–82.

Csordas K, Hegyi M, Eipel OT, Muller J, Erdelyi DJ, Kovacs GT. Comparison of pharmacokinetics and toxicity after high-dose methotrexate treatments in children with acute lymphoblastic leukemia. *Anticancer Drugs*. 2013 Feb;24(2):189–97.

Devarajan P. Review: neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a troponin-like biomarker for human acute kidney injury. *Nephrology (Carlton)*. 2010 Jun;15(4):419–28.

Gaspari F, Cravedi P, Mandalà M, Perico N, de Leon FR, Stucchi N, Ferrari S, Labianca R, Remuzzi G, Ruggenti P. Predicting cisplatin-induced acute kidney injury by urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin excretion: a pilot prospective case-control study. *Nephron Clin Pract*. 2010;115(2):c154-60.

Goldman ID, Matherly LH. The cellular pharmacology of methotrexate. *Pharmacol Ther*. 1985;28(1):77–102.

Grönroos M, Chen M, Jahnukainen T, Capitanio A, Aizman RI, Celsi G. Methotrexate induces cell swelling and necrosis in renal tubular cells. *Pediatr Blood Cancer*. 2006 May 1;46(5):624–9.

Gu Z, Churchman ML, Roberts KG, Moore I, Zhou X, Nakitandwe J, Hagiwara K, Pelletier S, Gingras S, Berns H, Payne-Turner D, Hill A, Iacobucci I, Shi L, Pounds S, Cheng C, Pei D, Qu C, Newman S, Devidas M, Dai Y, Reshmi SC, Gastier-Foster J, Raetz EA, Borowitz MJ, Wood BL, Carroll WL, Zweidler-McKay PA, Rabin KR, Mattano LA, Maloney KW, Rambaldi A, Spinelli O, Radich JP, Minden MD, Rowe JM, Luger S, Litzow MR, Tallman MS, Racevskis J, Zhang Y, Bhatia R, Kohlschmidt J, Mrózek K, Bloomfield CD, Stock W, Kornblau S, Kantarjian HM, Konopleva M, Evans WE, Jeha S, Pui CH, Yang J, Paietta E, Downing JR, Relling MV, Zhang J, Loh ML, Hunger SP, Mullighan CG. PAX5-driven subtypes of B-progenitor acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet*. 2019 Feb;51(2):296–307.

Haycock GB, Schwartz GJ, Wisotsky DH. Geometric method for measuring body surface area: a height-weight formula validated in infants, children, and adults. *J Pediatr*. 1978 Jul;93(1):62–6.

Hempel L, Misselwitz J, Fleck C, Kentouche K, Leder C, Appenroth D, Rost M, Zintl F. Influence of high-dose methotrexate therapy (HD-MTX) on glomerular and tubular kidney function. *Med Pediatr Oncol*. 2003 Jun;40(6):348–54.

Jacobs SA, Stoller RG, Chabner BA, Johns DG. 7-Hydroxymethotrexate as a urinary metabolite in human subjects and rhesus monkeys receiving high dose methotrexate. *J Clin Invest*. 1976 Feb;57(2):534–8.

Jiang R, Mei S, Zhao Z. Leucovorin (folinic acid) rescue for high-dose methotrexate: A review. *J Clin Pharm Ther*. 2022 Sep;47(9):1452-1460.

Kawakatsu S, Nikanjam M, Lin M, Le S, Saunders I, Kuo DJ, Capparelli EV. Population pharmacokinetic analysis of high-dose methotrexate in pediatric and adult oncology patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2019 Dec;84(6):1339–1348.

Kroll M, Kaupat-Bleckmann K, Mörickel A, Altenl J, Schewel DM, Stanullal M, Zimmermann M, Schrappe M, Cario G. Methotrexate-associated toxicity in children with Down syndrome and acute lymphoblastic leukemia during consolidation therapy with high dose methotrexate according to ALL-BFM treatment regimen. *Haematologica*. 2020 Apr;105(4):1013–1020.

Lohi, O. ja Vettenranta, K. (2016). Lasten leukemiat. Teoksessa J. Rajantie, M. Heikinheimo ja M. Renko (toim.), *Lastentaudit* (s. 399–400). Kustannus Oy Duodecim.

Maiche AG, Lappalainen K, Teerenhovi L. Renal insufficiency in patients treated with high dose methotrexate. *Acta Oncol*. 1988;27(1):73–4.

Masson, E., Relling, M. V., Synold, T. W., Liu, Q., Schuetz, J. D., Sandlund, J. T., . . . Evans, W. E. (1996). Accumulation of methotrexate polyglutamates in lymphoblasts is a determinant of antileukemic effects in vivo: A rationale for high-dose methotrexate. *Journal of Clinical Investigation*, 97(1), 73–80.

Mian AN, Schwartz GJ. Measurement and Estimation of Glomerular Filtration Rate in Children. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2017 Nov;24(6):348–356.

Oosterom N, de Jonge R, Smith DEC, Pieters R, Tissing WJE, Fiocco M, van Zelst BD, van den Heuvel-Eibrink MM, Heil SG. Changes in intracellular folate metabolism during high-dose methotrexate and Leucovorin rescue therapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *PLoS One*. 2019 Sep 17;14(9):e0221591.

Oskarsson T, Söderhäll S, Arvidson J, Forestier E, Montgomery S, Bottai M, Lausen B, Carlsen N, Hellebostad M, Lähteenmäki P, Saarinen-Pihkala UM, Jónsson ÓG, Heyman M; Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO) ALL relapse working group. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia in the Nordic countries: prognostic factors, treatment and outcome. *Haematologica*. 2016 Jan;101(1):68–76.

Pihkala, U. (2013a). Lasten ALL:n diagnostiikka, alaryhmät ja prognostinen luokitus. Teoksessa H. Joensuu, P. J. Roberts, P-L. Kellokumpu-Lehtinen, S. Jyrkkiö, M. Kouri ja L. Teppo (toim.), *Syöpätaudit* (s. 799–816). Kustannus Oy Duodecim.

Pihkala, U. (2013b). Lasten ALL:n oireet ja löydökset. Teoksessa H. Joensuu, P. J. Roberts, P-L. Kellokumpu-Lehtinen, S. Jyrkkiö, M. Kouri ja L. Teppo (toim.), *Syöpätaudit* (s. 799–816). Kustannus Oy Duodecim.

Pui CH, Evans WE. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 1998 Aug 27;339(9):605–15.

Pui CH, Relling MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2004 Apr 8;350(15):1535–48.

Schwartz GJ, Work DF. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Nov;4(11):1832–43

Skärby T, Jönsson P, Hjorth L, Behrentz M, Björk O, Forestier E, Jarfelt M, Lönnerholm G, Höglund P. High-dose methotrexate: on the relationship of methotrexate elimination time vs renal function and serum methotrexate levels in 1164 courses in 264 Swedish children with acute lymphoblastic leukaemia (ALL). *Cancer Chemother Pharmacol*. 2003 Apr;51(4):311–20.

Sutherland SM, Kwiatkowski DM. Acute Kidney Injury in Children. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2017 Nov;24(6):380–387.

Taskinen M, Wartiovaara-Kautto U, Lohi O. Lasten ja nuorten aikuisten akuutin lymfoblastileukemian hoito kehittyy. *Duodecim* 2019;135(12):1155–61.

Toft N, Birgens H, Abrahamsson J, Bernell P, Griškevičius L, Hallböök H, Heyman M, Holm MS, Hulegårdh E, Klausen TW, Marquart HV, Jónsson OG, Nielsen OJ, Quist-Paulsen P, Taskinen M, Vaitkeviciene G, Vettenranta K, Åsberg A, Schmiegelow K. Risk group assignment differs for children and adults 1–45 yr with acute lymphoblastic leukemia treated by the NOPHO ALL-2008 protocol. *Eur J Haematol.* 2013 May;90(5):404–12.

Toft N, Birgens H, Abrahamsson J, Griškevičius L, Hallböök H, Heyman M, Klausen TW, Jónsson ÓG, Palk K, Pruunsild K, Quist-Paulsen P, Vaitkeviciene G, Vettenranta K, Åsberg A, Frandsen TL, Marquart HV, Madsen HO, Norén-Nyström U, Schmiegelow K. Results of NOPHO ALL2008 treatment for patients aged 1–45 years with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2018 Mar;32(3):606–615.

Widemann BC, Adamson PC. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. *Oncologist.* 2006 Jun;11(6):694–703.

Xu WQ, Zhang LY, Chen XY, Pan BH, Mao JQ, Song H, Li JY, Tang YM. Serum creatinine and creatinine clearance for predicting plasma methotrexate concentrations after high-dose methotrexate chemotherapy for the treatment for childhood lymphoblastic malignancies. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014 Jan;73(1):79–86.

Ylinen E, Jahnukainen K, Saarinen-Pihkala UM, Jahnukainen T. Assessment of renal function during high-dose methotrexate treatment in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2014 Dec;61(12):2199–202.

Zaffanello M, Franchini M, Fanos V. Is serum Cystatin-C a suitable marker of renal function in children? *Ann Clin Lab Sci.* 2007 Summer;37(3):233–40.