

Μεταμόσχευση μυελού των οστών

Γράφει ο

Γιάννης Χρ. Μελέτης
Παθολόγος-Αιματολόγος
Αναπληρωτής Καθηγητής
Α' Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών
Νοσοκομείο Λαϊκό, Αθήνα

Published by:

IATRIKH.GR
May 1999

Μεταμόσχευση αλλογενούς μυελού των οστών

Η μεταμόσχευση μυελού των οστών για μερικές δεκαετίες εφαρμόζεται σαν θεραπεία εκλογής σε μερικά βαριά, θανατηφόρα συγγενή ή επίκτητα νοσήματα κυρίως του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος. Η ιδέα της χρησιμοποίησης του μυελού των οστών στη θεραπεία νοσημάτων του αίματος είναι παλιά μετά τη γνώση ότι ακτινοβολημένα πειραματόζωα με θανατηφόρα δόση ακτινοβολίας επιζούν μετά χορήγηση ομοιογονιδιακών ή αλλογενών μυελικών κυττάρων τα οποία αποικίζουν τον μυελό του δέκτη. Οι πρώτες προσπάθειες μεταμόσχευσης μυελού στον άνθρωπο έγιναν από την ομάδα του Thomas και του Mathe πριν 40 χρόνια περίπου, σε άτομα που είχαν ακτινοβοληθεί από πυρηνικά ατυχήματα. Το 1972 ο Thomas και οι συνεργάτες του μεταμόσχευσαν με επιτυχία έναν άρρωστο με απλαστική αναιμία από δότη έναν HLA-συμβατό αδερφό του και καθιέρωσαν τη μεταμόσχευση μυελού των οστών σαν τη θεραπεία εκλογής για τη βαριά απλαστική αναιμία. Οι ίδιες ομάδες έκαναν με επιτυχία μεταμοσχεύσεις σε αρρώστους με οξεία λευχαιμία και πρότειναν την τέλεσή της σε περίοδο πλήρους ύφεσης της νόσου. Τα πρώτα αποτελέσματα της εφαρμογής της μεταμόσχευσης μυελού δεν ήταν ικανοποιητικά επειδή δεν είχε ακόμα ανακαλυφθεί το σύστημα HLA και οι άρρωστοι μεταμοσχεύονταν συνήθως σε κακή γενική κατάσταση. Κατά τη διάρκεια αυτής της πρώτης περιόδου των μεταμοσχεύσεων έγιναν οι πρώτες παρατηρήσεις για την τοξικότητα της θεραπείας προετοιμασίας, την απόρριψη του μοσχεύματος, την υποτροπή της λευχαιμίας και μελετήθηκαν οι εμφανιζόμενες επιπλοκές όπως οι λοιμώξεις και η οξεία και χρόνια αντίδραση του μοσχεύματος κατά του ξενιστή (GVHD). Παρά τις σημαντικές προόδους, παραμένουν ακόμα και σήμερα πολλά προβλήματα που αφορούν τόσο τον κλινικό όσο και τον εργαστηριακό γιατρό [1-5].

Η μεταμόσχευση μυελού κατέχει ιδιαίτερη θέση ανάμεσα στις μεταμοσχεύσεις των διαφόρων οργάνων λόγω των ιδιαίτερων χαρακτήρων του μεταμοσχευόμενου ιστού. Το μόσχευμα περιέχει τα πολυδύναμα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα, που η επιτυχής εγκατάσταση και λειτουργία των οποίων καταλήγει σε μια κατάσταση πλήρους αιμοποιητικής και λεμφικής χίμαιρας, που ευθύνεται τόσο για την απόρριψη του μοσχεύματος όσο και για την εμφάνιση της αντίδρασης GVH υπό την οξεία ή χρόνια μορφή της. Ενώ από τεχνική άποψη η μεταμόσχευση μυελού είναι εύκολη, εντούτοις θέτει πολλά κλινικά και εργαστηριακά προβλήματα λόγω των πολλών και συχνά βαριών επιπλοκών που τη συνοδεύουν. Ιδιαιτερότητα στην μεταμόσχευση μυελού αποτελεί το γεγονός της βραδείας αποκατάστασης της ανοσολογικής λειτουργίας που έχει σαν αποτέλεσμα τη συχνή εμφάνιση βαριών ευκαιριακών λοιμώξεων και την ανάγκη εφαρμογής μακροχρόνιας προφυλακτικής θεραπείας. Μετά την επιτυχή εγκατάσταση του μοσχεύματος, όλα τα κυτταρικά στοιχεία του αίματος προέρχονται από τον δότη και αυτή η χίμαιρα είναι το αποτέλεσμα ανοσολογικής ανοχής που συνήθως είναι οριστική και δεν απαιτεί τη χορήγηση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων για την αποφυγή της απόρριψης του μοσχεύματος.

Η μεταμόσχευση μυελού είναι είτε αυτόλογη, όταν ο μεταμοσχευόμενος μυελός έχει ληφθεί από τον ίδιο τον άρρωστο, είτε αλλογενής (αλλογονιδιακή), όταν ο δότης είναι ένα μέλος ή όχι της οικογένειας του αρρώστου. Συγγενική (ομοιογονιδιακή) λέγεται η μεταμόσχευση που δότης και δέκτης είναι μονοωικοί δίδυμοι αδελφοί. Η αυτόλογη μεταμόσχευση επιφυλάσσεται για περιπτώσεις κοκοήθων νόσων, όπου δεχόμαστε ότι δε θα επαναχορηγήσουμε με το μόσχευμα κακοήθη κύτταρα, γεγονός που στην πράξη είναι αρκετά δύσκολο να καθοριστεί. Οι προσπάθειες απομάκρυνσης των κακοήθων κυττάρων του μοσχεύματος με μονοκλωνικά αντισώματα, φάρμακα και άλλες φυσικές ή χημικές μεθόδους δεν έχουν δώσει προς το παρόν ικανοποιητικά αποτελέσματα. Παρά την έντονη θεραπεία προετοιμασίας στην αλλογενή μεταμόσχευση υπάρχει το πρόβλημα της υπολειμματικής κακοήθους νόσου στο μυελό των αρρώστων, που ευθύνεται για τις υποτροπές μετά τη μεταμόσχευση αν και αυτή γίνεται σε πλήρη ύφεση [6-10].

Μονάδα μεταμόσχευσης

Η προετοιμασία και η πραγματοποίηση της μεταμόσχευσης απαιτούν μια σειρά πολύπλοκες διαδικασίες που θα πρέπει να εφαρμόζονται σε εξειδικευμένα κέντρα με τον κατάλληλα

αποστειρωμένο χώρο νοσηλείας και το εξειδικευμένο ιατρικό και παραϊατρικό προσωπικό. Το ιατρικό προσωπικό για τις μονάδες που γίνεται μεταμόσχευση μυελού για αιματολογικά νοσήματα θα πρέπει να αποτελείται από Αιματολόγους με εξειδίκευση στις μεταμοσχεύσεις, ενώ για τις μεταμοσχεύσεις σε συμπαγείς όγκους (ιδιαίτερα αυτόλογες) από αιματολόγους ή ογκολόγους με την κατάλληλη εξειδίκευση. Η μονάδα μεταμόσχευσης θα πρέπει να συνεπικουρείται από κέντρο ακτινοθεραπείας για την προγραμματισμένη ακτινοβόληση στη θεραπεία προετοιμασία, αίθουσα χειρουργείου για την υπό γενική αναισθησία λήψη του μυελικού μοσχεύματος από τον δότη, εργαστήριο ιστοσυμβατότητας και πλήρες εργαστήριο για την επεξεργασία, συντήρηση και έλεγχο του μοσχεύματος (συντήρηση σε κρουκατάψυξη, καλλιέργειες in vitro κλπ). Ουσιαστική είναι η συμβολή του κέντρο αιμοδοσίας με την απαραίτητη υποδομή για την συνεχή και επαρκή κάλυψη των μεταμοσχευμένων με ακτινοβολημένες μονάδες αίματος και αιμοπεταλίων και με δυνατότητα εκτέλεσης κυτταραφαίρεσης, πλασμαφαίρεσης ή και χορήγησης κατεψυγμένου αίματος όταν είναι απαραίτητο. Τα παραπάνω πρέπει να συμπληρώνονται από εργαστήριο λοιμώξεων, ανοσολογικό, γενετικό, παθολογοανατομικό, εργαστήριο προσδιορισμού στάθμης φαρμάκων, παθολογοανατομικό και άμεση συνεργασία με παθολογική, καρδιολογική, νεφρολογική, γαστρεντερολογική, πνευμονολογική κλπ μονάδα για την κατάλληλη παρακολούθηση και έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση των πολλών λοιμωδών, ανοσολογικών και συστηματικών επιπλοκών που συνοδεύουν τη μεταμόσχευση [4, 5].

Τα προβλήματα που συνοδεύουν όλη τη διαδικασία μεταμόσχευσης είναι πολλά και αφορούν κυρίως την επιλογή του δότη, την προετοιμασία του δέκτη, την καλή εγκατάσταση και λειτουργία του μοσχεύματος, την οξεία και χρόνια αντίδραση GVH, τις πρώιμες και όψιμες λοιμώξεις και πολλές άλλες επιπλοκές όπως ο κίνδυνος υποτροπής για μεταμοσχεύσεις που γίνονται για κακοήγη νοσήματα.

Επιλογή του δότη

Η αναζήτηση του δότη απαιτεί μελέτη όλης της οικογένειας του αρρώστου στα αντιγόνα του σύστημα HLA τάξης I και II και μικτή καλλιέργεια λεμφοκυττάρων στα άτομα που είναι απόλυτα συμβατά. Ο πιο συχνά χρησιμοποιούμενος δότης είναι ένας απόλυτα συμβατός αδερφός ή αδερφή που μπορεί να βρεθούν στο 25-35% περίπου των αρρώστων. Η χρησιμοποίηση σαν δότη ενός μονοωικού δίδυμου αδελφού είναι σπάνια και θεωρητικά πρόκειται για μια απλή μεταμόσχευση αφού δεν συνοδεύεται από απόρριψη ή αντίδραση GVH, ενώ επί οξείας λευχαιμίας φαίνεται να ακολουθείται από μεγαλύτερη συχνότητα υποτροπής της νόσου. Αν δεν υπάρχει απόλυτα συμβατός δότης αναζητείται ένας δότης από μια τράπεζα εθελοντών δοτών μυελού ή στην ανάγκη χρησιμοποιούνται μη απόλυτα συμβατοί δότες από μέλη της οικογένειας (φαινοτυπικά HLA συμβατά ή συμβατά μόνο στον έναν HLA απλότυπο) Αυτές οι μεταμοσχεύσεις συνοδεύονται από συχνότερες και βαρύτερες επιπλοκές και μάλλον αποτελούν λύση ανάγκης που ακόμα και σήμερα βρίσκονται υπό διερεύνηση μέχρι την εξαγωγή σαφών συμπερασμάτων. Η ραγδαία αύξηση των γνώσεων τα τελευταία χρόνια για το σύστημα HLA και η δυνατότητα μοριακής τυποποίησης ιδιαίτερα για τα αντιγόνα τάξης II, είχαν σαν αποτέλεσμα την καλύτερη ανεύρεση ενός συμβατού δότη και αύξησαν τις επιτυχείς μεταμοσχεύσεις από εθελοντές δότες μυελού που στις διάφορες Τράπεζες δοτών έχουν ξεπεράσει τα 2.5 εκατομμύρια άτομα [4, 11].

Προετοιμασία του δέκτη

Για την τέλεση της μεταμόσχευσης είναι απαραίτητη η προετοιμασία του αρρώστου με χημειοθεραπεία ή και ακτινοβόληση που έχουν σαν σκοπό την καταστολή της απόρριψης του μοσχεύματος, τη μείωση της υπολειμματικής κακοήθους νόσου μετά την πλήρη ύφεση καθώς και τη δημιουργία του απαραίτητου χώρου για την εγκατάσταση του μοσχεύματος. Η θεραπεία προετοιμασίας (conditioning regimen) διαφέρει ανάλογα με τη νόσο και συνήθως αποτελείται από ένα ή περισσότερα κυτταροστατικά φάρμακα (κυκλοφωσφαμίδη, αρασιτίνη, νιτροζουρίες, βουσουλφάνη, μεφλαλάνη, ετοποσίδη) ή και συνδυασμό με ολική σωματική, θωρακοκοιλιακή ή ολική λεμφική ακτινοβόληση [1, 4].

Λήψη μοσχεύματος

Μετά την κατάλληλη ενημέρωση του δότη για τον τρόπο λήψης και τους κινδύνους της νάρκωσης, ο μυελός λαμβάνεται στο χειρουργείο υπό γενική ή στελεχιαία αναισθησία με πολλαπλές αναρροφήσεις από τις οπίσθιες ή τις πρόσθιες λαγόνιες άκανθες ή και το στέρνο, ώστε να ληφθεί ο απαραίτητος αριθμός αρχέγονων κυττάρων. Τοποθετείται σε κατάλληλο σάκο με θρεπτικό υλικό και μετά χειρισμούς *ex vivo* (διήθηση, συμπύκνωση, αφαίρεση ερυθρών ή και απομάκρυνση όλων ή μερικών υποπληθυσμών λεμφοκυττάρων κλπ) χορηγείται στον άρρωστο από μια περιφερική φλέβα σαν μια απλή μετάγγιση αίματος. Περίπου δύο βδομάδες αργότερα η εγκατάσταση και λειτουργία του μοσχεύματος επιβεβαιώνεται με την εμφάνιση στο περιφερικό αίμα των πρώτων δικτυοερυθροκυττάρων, πολυμορφοπύρηνων και αργότερα αιμοπεταλίων [3]

Εξέλιξη μετά τη μεταμόσχευση

Η εξέλιξη της μεταμόσχευσης γίνεται σε πολλά στάδια που διαρκούν αρκετούς μήνες και μόνο μετά πάροδο πολλών ετών μπορούμε να συζητάμε για οριστική ίαση. Τον πρώτο σχεδόν μήνα μετά τη μεταμόσχευση ο άρρωστος παραμένει στον αποστειρωμένο θάλαμο και κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου συμβαίνει η εγκατάσταση και λειτουργία του μοσχεύματος μετά μια περίοδο πλήρους μυελικής απλασίας. Κατά την περίοδο αυτή είναι συχνή η εμφάνιση επιπλοκών λόγω της έντονης θεραπείας προετοιμασίας με συχνότερες τις αιμορραγικές εκδηλώσεις και λοιμώξεις λόγω της ουδετεροπενίας. Συνήθως μετά τον πρώτο μήνα η αιματολογική αποκατάσταση είναι ικανοποιητική.

Ακολουθεί η περίοδος μεταξύ 1ου και 3ου μήνα κατά την οποία ο άρρωστος επανακτά αρκετές μικρές δραστηριότητες και στη αργότερα επανέρχεται στο οικογενειακό του περιβάλλον, επανακτώντας τις συνηθισμένες δραστηριότητές του. Στο τέλος του εξαμήνου μετά την μεταμόσχευση, και εφόσον δεν εμφανιστούν επιπλοκές, διακόπτονται τα χορηγούμενα φάρμακα και ο μεταμοσχευμένος έχει εντελώς φυσιολογική δραστηριότητα. Η παραπάνω κλινική πορεία είναι εντελώς σχηματική και ιδανική, επειδή συνήθως οι περισσότεροι άρρωστοι εμφανίζουν συχνά αρκετές επιπλοκές.

Επιπλοκές

Η όλη διαδικασία της μεταμόσχευσης προδιαθέτει στην εμφάνιση βαριών και συχνά θανατηφόρων επιπλοκών. Πρόκειται, συνήθως, για δευτερογενή αποτελέσματα της έντονης θεραπείας προετοιμασίας, για την αντίδραση του μοσχεύματος κατά του ξενιστή υπό την οξεία ή χρόνια μορφή, την απόρριψη του μοσχεύματος, τις διάμεσες πνευμονίτιδες και για πολλές λοιμώδεις επιπλοκές από βακτηρίδια, μύκητες, ιούς ή/και ευκαιριακές λοιμώξεις που θέτουν πάντα πολυάριθμα και δύσκολα διαγνωστικά και θεραπευτικά προβλήματα. Η τοξικότητα της θεραπείας προετοιμασίας με κυτταροστατικά ή και ακτινοβόληση, αφορά τους βλεννογόνους, τον πεπτικό σωλήνα, το ήπαρ, τους πνεύμονες, την καρδιά, την ουροδόχο κύστη και το κεντρικό νευρικό σύστημα με εμφάνιση ελκώσεων στους βλεννογόνους, διάρροιας, διάμεσης πνευμονίτιδας, αιμορραγικής κυστίτιδας, ηπατίτιδας, φλεβοαποφρακτικής νόσου του ήπατος, μυοκαρδιοπάθειας, νευρολογικών εκδηλώσεων κλπ. Κατά την περίοδο της μυελικής απλασίας εμφανίζονται συχνά μικροβιακές ή και μυκητιακές λοιμώξεις, ενώ είναι συχνή λόγω της ανοσοκαταστολής η εμφάνιση ευκαιριακών λοιμώξεων (τοξοπλάσμωση, λεγιονέλλωση, λοίμωξη από *Pneumocystis carinii*, παρασιτώσεις κλπ) και ιώσεων λόγω πρωτογενούς λοίμωξης ή και αναζωπύρωση (κυρίως από την ομάδα του έρπητα και τον κυτταρομεγαλοϊό) με εμφάνιση μυελικής απλασίας, ηπατίτιδας, κυστίτιδας, κολίτιδας, παγκρεατίτιδας, πνευμονίτιδας, εγκεφαλίτιδας κλπ. Συχνά τα διαγνωστικά και θεραπευτικά προβλήματα είναι πολλά και δύσκολα [5, 9, 12, 13]

Ακόμα και στις περιπτώσεις πλήρους γονοτυπικής ομοιότητας στο σύστημα HLA δότη και δέκτη και τη χορήγηση προφυλακτικής θεραπείας με κυκλοσπορίνη-A ή και μεθοτρεξάτη η αντίδραση GVH αποτελεί μια συχνή και βαριά επιπλοκή των αλλογενών μεταμοσχεύσεων μυελού αφού παρατηρείται στο 60-70% των περιπτώσεων και είναι αιτία θανάτου περίπου στο 20-30%.

Εξελίσσεται σε δύο φάσεις, οξεία και χρόνια και οφείλεται στην ενεργοποίηση των Τ λεμφοκυττάρων του δότη για αντιγόνα ιστοσυμβατότητας κυρίως τάξης II του δέκτη. Τα ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα παρασύρουν έναν καταρράκτη αντιδράσεων στον οποίο συμμετέχουν όλα τα κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος που με άμεσους και έμμεσους μηχανισμούς στρέφονται κατά κυττάρων που εκφράζουν αντιγόνα ιστοσυμβατότητας, και γίνονται έτσι στόχος της αντίδρασης (κερατινοκύτταρα επιδερμίδας, κύτταρα των αδένων του γαστρεντερικού σωλήνα, επιθήλιο των χοληφόρων, λεμφικό σύστημα κλπ). Η οξεία αντίδραση GVH εκδηλώνεται με εμφάνιση δερματικού εξανθήματος, προσβολή του πεπτικού σωλήνα και του ήπατος. Τα ευρήματα κυμαίνονται από την εμφάνιση παροδικού ήπιου εξανθήματος μέχρι τη βαριά προσβολή με τοξική επιδερμόλυση ή βαριά προσβολή του ήπατος και του εντέρου, που θέτουν σε άμεσο κίνδυνο τη ζωή του αρρώστου. Η χρόνια αντίδραση GVH εμφανίζεται μετά τον τρίτο μήνα από τη μεταμόσχευση και η κλινική της έκφραση ομοιάζει με τα αυτοάνοσα νοσήματα με σύγχρονη προσβολή πολλών οργάνων και με επικράτηση των βλαβών στο δέρμα, το ήπαρ και τον πεπτικό σωλήνα. Η αντίδραση GVH συνοδεύεται πάντοτε από έντονη και παρατεταμένη ανοσολογική ανεπάρκεια που ευθύνεται για την εμφάνιση βαριών και μερικές φορές θανατηφόρων επιπλοκών. Η χορήγηση προφυλακτικής θεραπείας με κυκλοσπορίνη ή και μεθοτρεξάτη δεν φαίνεται να έχει λύση το πρόβλημα και η αντίδραση GVH παραμένει, προς το παρόν μια βαριά επιπλοκή που ευθύνονται για μεγάλο ποσοστό της νοσηρότητας και της κακής έκβασης των αρρώστων. Η προσπάθεια αφαίρεσης των υπεύθυνων λεμφοκυττάρων από το μόσχευμα, ενώ μείωσε σημαντικά τη συχνότητα εμφάνιση της αντίδρασης, εντούτοις δεν βελτίωσε την τελική έκβαση των αρρώστων, λόγω αύξησης της απόρριψης του μοσχεύματος, παράτασης της ανοσολογικής ανεπάρκειας και αύξησης των υποτροπών της κακοήθους νόσου μετά τη μεταμόσχευση [4, 5, 10, 14-16]

Αντίθετα με ότι συμβαίνει με τις μεταμοσχεύσεις άλλων οργάνων η απόρριψη του μοσχεύματος είναι μια σπάνια επιπλοκή στην μεταμόσχευση μυελού, ενώ ακόμα παραμένει πρόβλημα για μεταμοσχεύσεις από μη απόλυτα συμβατούς δότες ή μετά χορήγηση μοσχευμάτων με προηγούμενη αφαίρεση των Τ λεμφοκυττάρων. Για την εμφάνισή της παίζουν ρόλο ο βαθμός γενετικής διαφοράς δότη και δέκτη, η κυτταρική σύνθεση του μοσχεύματος, ο βαθμός ανοσολογικής ανοχής, η ένταση της ανοσοκαταστολής πριν και μετά τη μεταμόσχευση και η ευαισθητοποίηση του δέκτη από προηγούμενες μεταγγίσεις. Αρκετά συχνή μετά τη μεταμόσχευση είναι η εμφάνιση διάμεσης πνευμονίτιδας (λοιμώδης και ιδιοπαθής) ιδιαίτερα μεταξύ του δευτέρου και τρίτου μήνα μετά την εγκατάσταση του μοσχεύματος, που αποτελούν και μια από τις κύριες αιτίες κακής κατάληξης των αρρώστων. Αργότερα η καλή πορεία του αρρώστου μπορεί να επιπλακεί με διάφορες όψιμες επιπλοκές, όπως υποτροπιάζουσες μικροβιακές ή ιογενείς λοιμώξεις, εγκεφαλοπάθεια, καταρράκτη, διαταραχές των ενδοκρινών αδένων, καθυστέρηση της σωματικής ανάπτυξης, υποτροπή της κακοήθους νόσου και ανάπτυξη δευτερογενών νεοπλασιών.

Η πρώιμη διάγνωση των επιπλοκών και η κατάλληλη αντιμετώπισή τους επιτρέπουν συχνά τη γρήγορη υποχώρησή τους, γεγονός που εξηγεί τη βαριά ευθύνη που επιφορτίζονται γιατροί και παραϊατρικό προσωπικό για τη στενή παρακολούθηση των αρρώστων. Τα κύρια συμπτώματα θα πρέπει να εξηγούνται στον άρρωστο και το περιβάλλον του, για την έγκαιρη ενημέρωση των γιατρών της μονάδας μεταμόσχευσης και την ταχεία διάγνωση και αντιμετώπισή τους. Αυτή η αρμονική συμβίωση αρρώστου και θεραπόντων φαίνεται συχνά αρκετά επίμονη και δύσκολη, αλλά είναι ο μοναδικός τρόπος επιτυχίας.

Ανοσολογική αποκατάσταση

Σημαντικό ρόλο τόσο για την έκβαση της μεταμόσχευσης όσο και για την εμφάνιση πολλών επιπλοκών, παίζει η σταθερή και παρατεταμένη ανοσολογική ανεπάρκεια που την συνοδεύει. Είναι συχνή η εμφάνιση υπογαμμασφαιριναιμίας, ενώ η βαρύτητα και η διάρκεια των ανοσολογικών διαταραχών επιτείνεται από την εμφάνιση αντίδρασης GVH, με εκδήλωση παρατεταμένης λεμφοπενίας, αναστροφή του λόγου T4/T8, εμφάνιση ανεπάρκειας παραγωγής αντιπνευμονιοκοκκικών αντισωμάτων και αυτοάνοσων διαταραχών. Η αποκατάσταση της ανοσολογικής λειτουργίας ιδιαίτερα μετά την αλλογενή μεταμόσχευση μυελού είναι μια πολύπλοκη διαδικασία που εξαρτάται από αρκετούς παράγοντες που επιδρούν τόσο πριν όσο και

μετά τη μεταμόσχευση. Σήμερα γίνονται προσπάθειες χειρισμών του ανοσολογικού συστήματος μετά την εγκατάσταση του μοσχεύματος με δράση λεμφοκινών τόσο στα Β όσο και στα Τ λεμφοκύτταρα, ενώ με τη χορήγηση Τ κυττάρων αυξάνεται η πιθανότητα καλύτερης ανοσολογικής απάντησης τόσο κατά των λοιμώξεων όσο και κατά των κακοήθων κυττάρων [17].

Αυτόλογη μεταμόσχευση

Η επαναχορήγηση αυτόλογων αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, αμέσως μετά τη λήψη τους ή μετά συντήρηση τους σε βαθιά κατάψυξη, αφού προηγηθεί έντονη χημειοθεραπεία ή και ακτινοβολήση του αρρώστου, έχει θεωρητικά πλεονεκτήματα για αρρώστους με νόσο ευαίσθητη στα κυτταροστατικά φάρμακα. Η λογική της εφαρμογής της αυτόλογης μεταμόσχευσης στα κακοήθη αιματολογικά νοσήματα όπως εξάλλου και στα άλλα κακοήθη νοσήματα, βασίζεται κυρίως α) στη γνωστή ευαισθησία μερικών νεοπλασμάτων στις υψηλές δόσεις κυτταροστατικών και στην ακτινοβόληση ακόμα και αν το νόσημα έχει υποτροπιάσει. β) στη μείωση της κυτταροτοξικότητας της θεραπείας και λόγω αυτόλογης αποκατάστασης της αιμοποίησης μείωση της περιόδου της απλαστικής φάσης. γ) στην υπερνίκηση των δυσκολιών και των επιπλοκών που συνοδεύουν την αλλογενή μεταμόσχευση μυελού, ενώ δ) αντιμετωπίζονται άρρωστοι μεγαλύτερης ηλικίας και αυτοί που δεν έχουν απόλυτα συμβατό δότη.

Όταν ληφθεί η απόφαση για αυτόλογη μεταμόσχευση, μετά τη θεραπεία εφόδου και την επίτευξη πλήρους ύφεσης, γίνεται λήψη του μυελού σε διάστημα συνήθως ενός μηνός από την επίτευξή της. Σε περιπτώσεις νόσου με κριτήρια κακής πρόγνωσης στη διάγνωση, η λήψη μυελού και η αυτόλογη μεταμόσχευση γίνεται κατά τη διάρκεια της δεύτερης πλήρους ύφεσης. Οι συνθήκες λήψης του μυελού είναι όμοιες με την αλλογενή μεταμόσχευση, αν και συνήθως ο μυελός που αναρροφάται είναι λιγότερο κυτταροβριθής λόγω της προηγηθείσας χημειοθεραπείας.

Μετά τη λήψη, γίνεται έλεγχος του μοσχεύματος με τις συνήθεις αιματολογικές μετρήσεις και καλλιέργειες *in vitro*, ακολουθεί διαχωρισμός των μυελικών κυττάρων, ενώ γίνεται προσπάθεια απομάκρυνσης των υπολειμματικών κακοήθων κυττάρων *ex vivo* με φυσικές, φαρμακολογικές ή και ανοσολογικές μεθόδους. Μετά τις παραπάνω επεξεργασίες ο μυελός συντηρείται σε βαθιά κατάψυξη με διάφορες μεθόδους και τελικά, όταν αποφασιστεί να γίνει η μεταμόσχευση, αφού αποψυχτεί και ελεγχθεί η ποιότητά του, χορηγείται στο άρρωστο από μια περιφερική φλέβα μετά χορήγηση θεραπείας προετοιμασίας όπως και στην αλλογενή μεταμόσχευση [18, 19]

Η μέχρι τώρα εφαρμογή της αυτόλογης μεταμόσχευσης μυελού για την αντιμετώπιση των κακοήθων νοσημάτων υπήρξε επιτυχής, παραμένουν όμως ακόμα πολλά σκοτεινά και αμφιλεγόμενα προβλήματα όπως η επαναχορήγηση κακοήθων κυττάρων με το μόσχευμα, που μαζί με την απουσία της αντίδρασης του μοσχεύματος κατά των νεοπλασματικών κυττάρων (GVLR), πιθανότατα ευθύνονται για τις υποτροπές της νόσου.

Υπάρχει επίσης το πρόβλημα της βραδείας ή ανεπαρκούς εγκατάστασης του αυτομοσχεύματος, λόγω της μικρότερης περιεκτικότητας του σε αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα που κυμαίνονται ανάλογα με την περίοδο λήψης του, τις συνθήκες συντήρησης του ή των τεχνικών για την απομάκρυνση των παραμενόντων νεοπλασματικών κυττάρων στο μόσχευμα [16, 20, 21].

Η αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού παριστάνει συχνά, σαν θεραπευτική μέθοδος, τη λύση του "φτωχού", αφού εφαρμόζεται κυρίως από ομάδες που δεν έχουν τα τεχνικά μέσα, για να επιφορτιστούν την τέλεση μιας αλλογενούς μεταμόσχευσης, ή γίνεται σε αρρώστους που δεν έχουν στην οικογένειά τους ένα μέλος HLA-συμβατό για δότη μυελού. Συχνά η θεραπεία προετοιμασίας γίνεται αποκλειστικά με κυτταροστατικά, λόγω αδυναμίας ή αντένδειξης της ολόσωμης ακτινοβόλησης, που φαίνεται ότι έχει σπουδαία και καιρία σημασία για την πορεία της νόσου.

Σε θεωρητικό πλαίσιο, μια σειρά γεγονότων δίνει στην αυτόλογη μεταμόσχευση ένα χαρακτήρα ακόμα πειραματικό. Δεχόμαστε ότι δεν επαναχορηγούμε με το μόσχευμα κακοήθη κύτταρα είτε

γιατί θεωρούμε ότι η νόσος δεν έχει μυελική εντόπιση, είτε γιατί με τη χημειοθεραπεία που προηγείται της λήψης του μυελού, επιτυγχάνεται σαφής μείωση της ήδη υπάρχουσας διήθησης του μυελού από τη νόσο. Τέλος, πιστεύουμε στην αποτελεσματικότητα των μεθόδων για την ex vivo απομάκρυνση των κακοήθων κυττάρων από το μόσχευμα. Προς το παρόν, η αποτελεσματικότητα αυτών των μεθόδων είναι δύσκολο να καθοριστεί και να υπολογιστεί με ακρίβεια η μείωση των κακοήθων κυττάρων τόσο στον μυελό των αρρώστων όσο και στο μόσχευμα. Η βελτίωση των τεχνικών, η χρησιμοποίηση καινούργιων φαρμάκων, η γνώση της φυσικής ιστορίας των κακοήθων νοσημάτων, μαζί με τις εμπειρίες από την εφαρμογή της αυτόλογης μεταμόσχευσης μυελού, θα δώσουν στο μέλλον στοιχεία για την καλύτερη επιλογή των αρρώστων που θα μεταμοσχευτούν και για την καλύτερη αντιμετώπιση των προβλημάτων που συνοδεύουν τη διαδικασία της μεταμόσχευσης [18, 20].

Ενδείξεις

Η αβεβαιότητα της εξέλιξης μετά την επιτυχή μεταμόσχευση μυελού, δικαιολογεί τους αυστηρούς κανόνες που καθορίζουν τις ενδείξεις της. Γενικά η νόσος πρέπει να εντοπίζεται στον μυελό, ελπίζοντας στη βελτίωση της, αντικαθιστώντας τον πάσχοντα μυελό με τον φυσιολογικό μυελό του δότη. Η πρόγνωση της νόσου πρέπει να είναι πολύ κακή, με βέβαια θανατηφόρα κατάληξη χωρίς τη μεταμόσχευση. Σε κάθε περίπτωση που συζητείται η ένδειξη ιδιαίτερα αλλογενούς μεταμόσχευσης, θα πρέπει να εκτιμώνται οι πιθανοί συνοδοί κίνδυνοι, έναντι των πιθανοτήτων ίασης ή μακροχρόνιας βελτίωσης της νόσου με τη συμβατική θεραπεία. Έτσι, οι ενδείξεις για μεταμόσχευση τροποποιούνται, ανάλογα με τις προόδους στη θεραπεία για τη δεδομένη νόσο.

Η μεταμόσχευση μυελού τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο για την αντιμετώπιση κακοήθων νοσημάτων και πάνω από 60.000 ασθενείς έχουν κάνει αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών μεταξύ των ετών 1970 και 1995 με πάνω από 25.000 μεταμοσχεύσεις για οξεία λευχαιμία [11]. Η αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού ή αρχέγονων κυττάρων από το περιφερικό αίμα άρχισε να εφαρμόζεται όλο και περισσότερο και ξεπερνά τις 6.000 το χρόνο (αύξηση περίπου 20% το χρόνο) και από το 1980 μέχρι σήμερα έχουν λάβει αυτόλογα μοσχεύματα δεκάδες χιλιάδες άρρωστοι. Οι περισσότερες μεταμοσχεύσεις γίνονται για αιματολογικές κακοήθειες και διαφέρουν οι πιο συχνές ενδείξεις για την τέλεση αλλογενούς ή αυτόλογης μεταμόσχευσης. Περίπου το 70% των αλλογενών μεταμοσχεύσεων γίνονται σε αρρώστους με λευχαιμία [περίπου 30% για χρόνια μυελογενή λευχαιμία (ΧΜΛ), 25% για οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ), 20% για οξεία λεμφογενή λευχαιμία (ΟΛΛ)] 15% για άλλα κακοήθη αιματολογικά νοσήματα (νόσος Hodgkin και μη-Hodgkin λεμφώματα, μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, μυέλωμα, νευροβλάστωμα κλπ)]. Περίπου 8% των μεταμοσχεύσεων γίνονται για την αντιμετώπιση απλαστικής αναιμίας για την οποία η αλλογενής μεταμόσχευση είναι η θεραπεία εκλογής για νέα άτομα με πολύ βαριά νόσο. Σε μικρότερα ποσοστά με τη μεταμόσχευση αντιμετωπίζονται περιπτώσεις ανοσολογικής ανεπάρκειας (2%) και κληρονομικές διαταραχές του μεταβολισμού ή άλλα μη κακοήθη νοσήματα (μεσογειακή αναιμία κλπ). Η αυτόλογη μεταμόσχευση χρησιμοποιείται σχεδόν μόνο για την αντιμετώπιση κακοήθων νοσημάτων (οι πιο συχνές ενδείξεις είναι περίπου 25% για μη-Hodgkin λεμφώματα, 25% για καρκίνο του μαστού, 15% για νόσο Hodgkin, 10% για ΟΜΛ, περίπου 5% για ΟΛΛ και μυέλωμα και περίπου 15% για άλλα νεοπλασμάτα) [22].

Αποτελέσματα

Τα αποτελέσματα της μεταμόσχευσης μυελού διαφέρουν ανάλογα με το υποκείμενο νόσημα και εξαρτώνται από πολλούς παράγοντες που σχετίζονται με τη γενική κατάσταση του αρρώστου πριν τη μεταμόσχευση, την ηλικία και από τις επιπλοκές που συνοδεύουν τη μεταμόσχευση, που προς το παρόν δεν είναι δυνατόν να αποτραπούν παρά τα λαμβανόμενα προφυλακτικά μέτρα και τις προόδους για την αντιμετώπιση τους.

Η αλλογενής μεταμόσχευση μυελού για απλαστική αναιμία υπερτερεί σαφώς της συμβατικής υποστηρικτικής και ανοσοκατασταλτικής θεραπείας ιδιαίτερα στις περιπτώσεις πολύ βαριάς νόσου σε νεαρά άτομα. Συχνά εμφανίζεται πλήρης αιμοποιητική αποκατάσταση και η

μακρόχρονη επιβίωση και ίαση φτάνει περίπου το 60% [23]. Άρρωστοι άνω των 30 ετών εμφανίζουν περισσότερες επιπλοκές και τα αποτελέσματα της μεταμόσχευσης είναι παρόμοια με της συμβατικής θεραπείας [24, 25].

Η μεταμόσχευση για τη οξεία μυελογενή λευχαιμία στην πρώτη ή δεύτερη πλήρη ύφεση, σε σύγκριση με τη συμβατική θεραπεία και την αυτόλογη μεταμόσχευση είναι προς το παρόν δύσκολα να αξιολογηθούν. Η μεταμόσχευση προτείνεται να γίνεται κατά την πρώτη πλήρη ύφεση και η πιθανότητα μακράς επιβίωσης φθάνει το 30-60% ανάλογα με τον τύπο της νόσου και την ηλικία του αρρώστου και η ένδειξη για μεταμόσχευση φαίνεται να τροποποιείται ανάλογα με την υποομάδα της νόσου [26]. Τα μέχρι τώρα αποτελέσματα της αυτόλογης μεταμόσχευσης αξιολογούνται δύσκολα αφού έγιναν σε αρρώστους με διαφορετικό στάδιο ύφεσης, με διαφορετική θεραπεία προετοιμασίας και με μόσχευμα με ή χωρίς προσπάθεια απομάκρυνσης των λευχαιμικών κυττάρων από το μόσχευμα. Η πενταετής επιβίωση μετά μεταμόσχευση σε πρώτη πλήρη ύφεση κυμαίνεται από 35-50% με συχνή εμφάνιση υποτροπής της λευχαιμίας. Τα αποτελέσματα είναι πολύ χειρότερα όταν η μεταμόσχευση γίνει σε δεύτερη πλήρη ύφεση ή υποτροπή της νόσου [22, 27].

Η μεταμόσχευση για την οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία ιδιαίτερα στα παιδιά ενδείκνυται στην δεύτερη πλήρη ύφεση εκτός αν υπάρχουν κακοί προγνωστικοί παράγοντες που ενδείκνυται να γίνει στην πρώτη πλήρη ύφεση. Η πιθανότητα δεύτερης πλήρους ύφεσης μακράς διάρκειας και μακράς επιβίωσης κυμαίνεται από το 25-60% στην αλλογενή μεταμόσχευση ανάλογα με το στάδιο της νόσου και την ηλικία του αρρώστου [7, 22, 28, 29].

Η αλλογενής μεταμόσχευση για τη χρόνια μυελογενή λευχαιμία είναι η μόνη θεραπεία που έχει σαν αποτέλεσμα την ίαση της νόσου και η μακροχρόνια επιβίωση όταν η μεταμόσχευση γίνεται στην πρώτη χρόνια φάση της νόσου ξεπερνάει το 50%. Τα αποτελέσματα είναι πολύ χειρότερα όταν η μεταμόσχευση γίνεται σε επιταχυνόμενη φάση ή βλαστική κρίση. Τα αποτελέσματα της αυτόλογης μεταμόσχευσης στη χρόνια μυελογενή λευχαιμία είναι ακόμα υπό αξιολόγηση [30, 31].

Τα μέχρι τώρα δεδομένα της εφαρμογής της μεταμόσχευσης στα κακοήθη λεμφώματα και τη νόσο του Hodgkin δείχνουν ότι ένα μεγάλο ποσοστό αρρώστων με ανθεκτική ή προχωρημένη νόσο μπαίνουν σε ύφεση αλλά υποτροπιάζουν πολύ συχνά αργότερα. Τα αποτελέσματα φαίνεται να είναι πολύ καλύτερα όταν η μεταμόσχευση γίνει σε πρώτη πλήρη ύφεση και έτσι η μεταμόσχευση μπορεί να εφαρμοστεί σαν αρχική θεραπεία (front line therapy) των μη-Hodgkin λεμφωμάτων [18, 20].

Σήμερα βρίσκονται υπό αξιολόγηση τα αποτελέσματα της μεταμόσχευσης μυελού τόσο αλλογενούς όσο και αυτόλογης σε διάφορα νοσήματα όπως μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, μυελοσκλήρυνση, λευχαιμία τριχωτά κύτταρα, μυέλωμα, χρόνια λεμφική λευχαιμία κ.α. Ενθαρρυντικά είναι επίσης τα αποτελέσματα εφαρμογής της αλλογενούς μεταμόσχευσης σε νοσήματα του μεταβολισμού, αναιμία Fanconi, μεσογειακό σύνδρομο πρωτοπαθείς ανοσολογικές ανεπάρκειες και συμπαγείς όγκους (ιδιαίτερα της εφαρμογής αυτόλογης μεταμόσχευσης μυελού ή και αρχέγονων κυττάρων από το περιφερικό αίμα).

Πρόοδοι και προοπτικές

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον τα τελευταία χρόνια για την αντιμετώπιση της βαριάς μυελοκαταστολής μετά τις υψηλές δόσεις χημειοθεραπείας, εμφανίζει η χορήγηση αυτόλογων αρχέγονων κυττάρων από το περιφερικό αίμα με τη σύγχρονη χορήγηση αυξητικών παραγόντων (G-CSF, GM-CSF, IL-3 κλπ). Αυτή η τακτική τείνει να υποκαταστήσει την αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού σαν εναλλακτική λύση για την αντιμετώπιση των αρρώστων με κακοήθεια που διηθεί το μυελό ή για αρρώστους με κακοήθες νόσημα με υποκυτταρικό μυελό λόγω της προηγηθείσας θεραπείας. Η μέθοδος αυτή συνοδεύεται από ταχεία και διαρκή εγκατάσταση και λειτουργία τους και από λιγότερες επιπλοκές [32-36]. Τα τελευταία χρόνια κατάλληλη πηγή αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων αποτελεί αίμα από τον ομφάλιο λώρο και τον πλακούντα που συνοδεύεται από μικρή συχνότητα εμφάνισης αντίδρασης GVH ακόμα και σε μη απόλυτα

συμβατές μεταμοσχεύσεις. Τα αποτελέσματα των μέχρι τώρα προσπαθειών είναι αρκετά ενθαρρυντικά και γίνεται προσπάθεια συντήρησης αίματος από τον ομφάλιο λώρο για μελλοντική αλλογενή ή αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων. Προς το παρόν βρίσκονται σε εξέλιξη μελέτες τόσο για την κατανόηση της εμβρυϊκής αιμοποίησης και τον έλεγχο των ανοσολογικών ιδιοτήτων των κυττάρων του αίματος του ομφάλιου λώρου, όσο και προσπάθειες μεταφοράς γόνων στα κύτταρα με στόχο την μελλοντική γονιδιακή θεραπεία [34, 37].

Η χορήγηση πρωτοκόλλων με υψηλές δόσεις χημειοθεραπείας και αυτόλογης ή αλλογενούς μεταμόσχευσης αρχέγονων κυττάρων από το περιφερικό αίμα με ή χωρίς αυξητικούς παράγοντες προγραμματίζεται ανάλογα με τη φύση της νόσου, τη γενική κατάσταση του αρρώστου, τις συνθήκες νοσηλείας και τον απώτερο στόχο στην στρατηγική της αντιμετώπισης της κακοήθους νόσου [38, 39]. Στο εγγύς μέλλον θα είναι δυνατή η χορήγηση πολλών κύκλων έντονης χημειοθεραπείας με χορήγηση αιμοποιητικών κυττάρων από το περιφερικό αίμα, για την αντιμετώπιση λευχαιμιών και λεμφωμάτων, μετά κατάλληλη συλλογή και επιλογή, με σκοπό την αποφυγή της πρόσμιξής τους με νεοπλασματικά κύτταρα.

Παρά τις σημαντικές προόδους και την αποκτηθείσα εμπειρία για την καλή εφαρμογή αυτών των τεχνικών, απαιτούνται και καινούργιες προσεγγίσεις που αναμένεται να τα αποτελέσματα των μεταμοσχεύσεων. Μεγάλη βοήθεια αναμένεται από τη χρησιμοποίηση νέων φαρμάκων για τη θεραπεία προετοιμασίας, μετά έλεγχο της τοξικότητας τους σε κυτταρικές σειρές *in vitro* και κυρίως από την ανάπτυξη καινούργιων συστημάτων μεταφοράς τους. Ενθαρρυντική είναι η πειραματική εφαρμογή ειδικών αντισωμάτων κατά των νεοπλασματικών κυττάρων, συνδεδεμένων με ισότοπα, με σκοπό την απελευθέρωση ακτινοβολίας στις περιοχές εντόπισης της νόσου και προστασίας έτσι των φυσιολογικών οργάνων. Χρήσιμη τακτική στην αλλογενή μεταμόσχευση είναι η προσπάθεια έντονης καταστολής ή και απομάκρυνσης των κυττάρων του ανοσολογικού συστήματος και η εκ νέου εγκατάστασή τους για την αποκατάσταση φυσιολογικής λειτουργίας. Οι χειρισμοί στο ανοσολογικό σύστημα φαίνεται ότι έχουν τη δυνατότητα ευόδωσης της εμφάνισης αυτόλογης αντίδρασης GVH και GVL και μείωσης έτσι των παραμενόντων υπολειμματικών νεοπλασματικών κυττάρων [4, 8, 10]. Επίσης με τη χορήγηση λεμφοκυττάρων του δότη επιτυγχάνεται πλήρης ύφεση αρρώστων που υποτροπίασαν μετά αλλογενή μεταμόσχευση για χρόνια μυελογενή λευχαιμία, μέσω πρόκλησης αντίδρασης GVL, ενώ δεν είναι τόσο αποτελεσματική για τις οξείες λευχαιμίες.

Συμπεράσματα

Η μεταμόσχευση μυελού δίνει τη δυνατότητα μακράς επιβίωσης ή και ίασης των αρρώστων με νοσήματα που έχουν ταχεία θανατηφόρα κατάληξη. Τα αποτελέσματα της σε σχέση με τις άλλες θεραπευτικές μεθόδους ποικίλουν ανάλογα με το υποκείμενο νόσημα και τη γενική κατάσταση των αρρώστων. Παρά την αποκτηθείσα εμπειρία και τις βελτιώσεις των διαφόρων τεχνικών των μεταμοσχεύσεων, υπάρχουν ακόμα και σήμερα αρκετά αβέβαια και συζητήσιμα σημεία για την αντιμετώπιση αυτών των αρρώστων και συχνά η όλη διαδικασία συνοδεύεται ακόμα από αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα. Σημαντικό πρόβλημα αποτελεί επίσης η εμφάνιση υποτροπών της κακοήθους νόσου μετά την αρχική επιτυχία της μεταμόσχευσης που ακόμα παραμένει ένα δυσεπίλυτο πρόβλημα. Τα συνήθη προβλήματα αφορούν την επιλογή των αρρώστων που θα μεταμοσχευτούν, την περίοδο της νόσου που θα γίνει η μεταμόσχευση, την πηγή των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (αλλογενή, αυτόλογα μυελικά ή από το περιφερικό αίμα), την εφαρμογή *ex vivo* απομάκρυνσης των υπολειμματικών κακοήθων κυττάρων από τα αυτόλογα μοσχεύματα, την επιλογή του καλύτερου σχήματος θεραπείας προετοιμασίας και την εφαρμογή νέων φαρμάκων, τεχνικών και προσεγγίσεων με σκοπό την επιτυχία καλύτερων αποτελεσμάτων. Έτσι από το κέντρο που επιφορτίζεται να κάνει οποιονδήποτε τύπο μεταμόσχευσης μυελού, απαιτείται σωφροσύνη και καλή αξιολόγηση των ικανοτήτων και των δυνατοτήτων όλων όσων εμπλέκονται στη διαδικασία της μεταμόσχευσης, καλή αξιολόγηση των δεδομένων της βιβλιογραφίας και όχι παρακίνηση από πρώιμα αποτελέσματα ή μικρές σειρές αρρώστων. Από τους θεράποντες που συνιστούν τη μεταμόσχευση στον άρρωστο, απαιτείται πολύ σοβαρός σκεπτικισμός. Η απόφαση πρέπει να

λαμβάνεται συλλογικά, με συγκερασμό των απόψεων τόσο των ειδικών για τη νόσο, όσο και των ειδικών για τη μεταμόσχευση. Ο υπέρμετρος ενθουσιασμός και η σπουδή για την εφαρμογή της μεταμόσχευσης από ομάδες με περιορισμένες δυνατότητες και περιορισμένη εμπειρία, θα φανεί σύντομα. Αυτή η τεχνική όσο επαναστατική και αν είναι, δεν συγχωρεί έστω και μικρά σφάλματα και συχνά ολιγωρίες ακόμα και στιγμιαίες έχουν καταστροφικά αποτελέσματα. Το ποτάμι που έχει ήδη ξεκινήσει δεν μπορεί να γυρίσει πίσω και αν αρχίσει μια όχι καλά συντονισμένη διαδικασία μεταμόσχευσης, παραλήψεις, άστοχες ενέργειες, βραδυπορίες, σφάλματα όσο και μικρά και αν είναι ή μια κακή ένδειξη για την τέλεσή της, είναι πολύ δύσκολο ή μάλλον αδύνατο να διορθωθούν.

Αναμένονται στο μέλλον η ανάπτυξη της εφαρμογής μεταφοράς γόνων, η ανάπτυξη νέων θεραπευτικών τακτικών, η αποτελεσματική απομάκρυνση των κακοήθων κυττάρων από το μόσχευμα, η αντιμετώπιση των ιογενών λοιμώξεων, των υποτροπών και η υπερνίκηση της αντοχής των νεοπλασματικών κυττάρων στα φάρμακα [40]

Η καλύτερη αξιολόγηση των προσπαθειών θα γίνει με την εφαρμογή μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών. Γι' αυτόν το λόγο απαιτείται συνεργασία μεταξύ των διαφόρων ομάδων και άντληση πληροφοριών και βοήθεια μιας της ομάδας από την εμπειρία μιας άλλης ομάδας. Ας μη ξεχνάμε ότι με την εφαρμογή της μεταμόσχευσης δίνεται στον άρρωστο μια και μόνη φορά, η δυνατότητα να ιαθεί.

Λόγω της αβεβαιότητας της εξέλιξης ιδιαίτερα μετά την επιτυχή αλλογενή μεταμόσχευση μυελού, δικαιολογούνται οι αυστηροί κανόνες που καθορίζουν τις ενδείξεις της. Γενικά η νόσος θα πρέπει να εντοπίζεται στον μυελό, ελπίζοντας στην βελτίωσή της με την αντικατάσταση του πάσχοντα μυελού με το μεταμοσχευόμενο μυελό του φυσιολογικού δότη. Η πρόγνωση της νόσου θα πρέπει να είναι πολύ κακή με βέβαιη θανατηφόρα εξέλιξη χωρίς τη μεταμόσχευση. Σε κάθε περίπτωση που συζητείται η εφαρμογή της μεταμόσχευσης θα πρέπει να εκτιμώνται οι κίνδυνοι από την τέλεση της, έναντι των πιθανοτήτων ίασης ή μακράς επιβίωσης των αρρώστων με τη συμβατική θεραπεία. Έτσι οι ενδείξεις για μεταμόσχευση τροποποιούνται ανάλογα με τις προόδους στην θεραπευτική αντιμετώπιση μιας δεδομένης νόσου [39-45].

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sobocinski KA, Horowitz MM, Rowlings PA, Zhang MJ, Nugent ML, Passweg JR, Armitage JO, Gale RP, Bortin W. Bone marrow transplantation--1994: a report from the International Bone Marrow Transplant Registry and the North American Autologous Bone Marrow Transplant Registry. *J Hematother* 1994, 3: 95-102.
2. Weinberger BB. Applications and indications for bone marrow transplantation in adults. *J State Med Soc* 1994, 146: 94-100.
3. Bacigalupo A, Tong J, Podesta M, Piaggio G, Figari O, Colombo P, Sogno G, Tedone E, Moro F, Van Lint MT. Bone marrow harvest for marrow transplantation: effect of multiple small (2ml) or large (20 ml) aspirates. *Bone Marrow Transpl* 1992, 9: 467-470.
4. Μελέτης Ι. Μεταμόσχευση αλλογενούς μυελού των οστών. *Ιατρική* 1988, 53: 21-30.
5. Μελέτης Ι. Μεταμόσχευση μυελού των οστών στην απλαστική αναιμία. Εκδόσεις Νηρέυς, Αθήνα 1989.
6. Meletis J, Papavasiliou S, Yatahanas X, Vavourakis E, Konstantopoulos K, Poziopoulos C, Samarkos M, Michali E, Dalekou M, Eliopoulos G, Loukopoulos D, Devergie A, Gluckman E. "Fetal erythropoiesis following bone marrow transplantation as estimated by the number of F cells in the peripheral blood. *Bone Marrow Transpl* 1994, 14: 737-740.
7. Lazarus HM, Rowe JM. Bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Med Oncol* 1994, 11: 75-88.
8. Μελέτης Ι. Παθοφυσιολογία της αντίδρασης μοσχεύματος κατά ξενιστή. Μαθήματα Προχωρημένης Ανοσολογίας. Εκδόσεις Ζήτα, 1990, 61-72.
9. Meletis J. Maladie veino-occlusive du foie apres greffe de moelle osseuse allogeneique. *Ecole de Medecine Lariboisiere Saint-Louis, Universite Paris VII*. 1985.
10. Μελέτης Ι. Η χρήση της κυκλοσπορίνης-A στη μεταμόσχευση μυελού των οστών. *Ιατρική* 1989, 55: 373-378
11. Downie TR, Hows JM, Gore SM, Bradley BA, Howard MR on behalf of centres participating in the International Marrow Unrelated Search and Transplant Study (IMUST). A survey of the use of unrelated volunteer donor bone marrow transplantation at 46 centres worldwide 1989-93. *Bone Marrow Transpl* 1995, 15: 499-502.
12. Wingard JR. Infections in allogeneic bone marrow transplant recipients. *Semin Oncol* 1993, 20: 80-87.
13. Meletis J, Arlet G, Pol S, Devergie A, Vilmer E, Sportes C, Peraldi MN, Dournon E, Mayaud C, Perol Y, Gluckman E. Legionnaires' disease after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transpl* 1987, 2: 307-311.
14. Jadus Mr, Wepsic HT. The role of cytokines in GVH reaction and disease. *Bone Marrow Transpl* 1992, 10: 1-14.
15. Sullivan KM, Agura E, Anasetti L, Appelbaum E, Badger C, Bearman S, Erickson K, Flowers N, Hansen J, Laughrau T. Chronic graft-versus-host disease and other late complications of bone marrow transplantation. *Sem Hematol* 1991, 28, 250-259.
16. Breuner MK, Heslop HE. Graft-versus-Leukemia effects after marrow transplantation. *Bailliere Clin Haematol* 1991, 4: 727-749.
17. Leitenberg D, Rappaport JM, Smith RR. B-cell precursor bone marrow reconstitution after bone marrow transplantation. *Am J Clin Pathol* 1994, 102: 231-236.
18. Μελέτης Ι. Αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών στα κακοήγη αιματολογικά νοσήματα. *Ιατρική* 1988, 53: 517-523.
19. Butturini A, Gale RP. Allogeneic bone marrow transplantation for leukemia. *Curr Opin Hematol* 1994, 1: 402-405.
20. Bierman PJ. Update of results of autologous bone marrow transplantation in lymphoma. *Med Oncol* 1994, 11: 35-41.
21. Gorin NC. Autogreffes et leucemies aigues: 15 ans plus tard. *Presse Med* 1994, 23: 1710-1716.
22. Brineker H, Christensen BE. Long term survival and late relapses in acute leukaemia in adults. *Brit J Haematol* 1990, 74: 156-160.
23. Pasquini R. Allogeneic bone marrow transplantation in severe aplastic anaemia: study of 108 patients. Thesis. Federal University of Paran. 1991.

24. Bacigalupo A, Hows J, Gluckman E, Nissen C, Marsh J, Van Lint MT, Congiu M, DePlanque MM, Ernst P, McCann S. Bone marrow transplantation versus immunosuppression for the treatment of severe aplastic anaemia: a report of EBMT SAA Working Party. *Brit J Haematol* 1988, 70: 177-182.
25. Gluckman E, Horowitz MM, Champlin RE, Hows JM, Bacigalupo A, Biggs JC, Camitta BM, Gale RP, Gordon-Smith EC, Marmont AM. Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: influence of conditioning and graft-versus-host disease prophylaxis regimens on outcome. *Blood* 1992, 79: 269-275.
26. Geller RB, Zahurak M, Hurwitz C, Burke PJ, Karp JE, Piantadosi S, Civin CI. Prognostic importance of immunophenotyping in adults with acute myelocytic leukaemia: the significance of the stem-cell glycoprotein CD34. *Brit J Haematol* 1990, 76: 340-347.
27. Buckner CD, Clift RA. Clinical studies of allogeneic marrow transplantation in patients with acute non-lymphoblastic leukaemia. *Bone Marrow Transpl* 1989, 4 (Suppl. 3): 83-84
28. McCarthy D, Poyton C, Barrett AJ. Bone marrow transplantation for high risk childhood lymphoblastic leukemia. *Lancet* 1992, 340: 1045.
29. Barrett AJ. Progress in allogeneic and autologous BMT for acute lymphoblastic leukaemia (ALL). *Bone Marrow Transpl* 1991, 7 (Suppl. 2): 59-61.
30. Goldman JM. Options for management of chronic myeloid leukemia-1990. *Leuk Lymphom* 1990, 3: 159-164.
31. Copelan EA, Grever MR, Kapoor N, Tutschka PJ. Marrow transplantation following busulfan and cyclophosphamide for chronic myeloid leukaemia in accelerated or blastic phase. *Brit J Haematol* 1989, 71: 487-491.
32. Jassak PF, Riley MB. Autologous stem cell transplant: an overview. *Cancer Pract* 1994, 2: 141-145.
33. Yatagnas X and Meletis J. The management of blood malignancies supported by haemopoietic growth factors and peripheral blood progenitor cell transplantation, *Proc ESO Corfu* 1993, pp 283-291
34. Henon PR. Peripheral blood stem cell transplantations: past, present and future. *Stem Cells* 1993, 11: 154-172.
35. Reiffers J, Marit G, Boiron JM, Rice A, Brossard G, Foures C, Vezon G, Broustet A. Autologous blood stem cell transplantation in acute leukemia: present status and future direction. *Bone marrow Transpl* 1990, 5 (Suppl. 1): 48-49
36. Kessinger A, Armitage J, Bierman P, Bishop M, Joshi S, Reed E, Sharp G, Talmadge J, Vose J. Clinical outcome of peripheral blood stem cell support. *Med Oncol* 1994, 11: 43-46
37. Gluckman E. Umbilical cord blood biology and transplantation. *Cur Opin Hematol* 1995, 2: 413-416.
38. Nemunaitis J. Overview of the role of hematopoietic growth factors in bone marrow transplant recovery and bone marrow transplant failure. *Support Care Cancer* 1994, 2: 374-376.
39. Ferrara JL. Cytokines other than growth factors in bone marrow transplantation. *Curr Opin Oncol* 1994, 6: 127-134.
40. Heslop HE, Roskrow M. Gene transfer for the therapy of hematologic malignancy. *Cur Opin Hematol* 1995, 2: 417-422.
41. Hansen JA, Anasetti C, Petersdorf E, Clift RA, Martin PJ. Marrow transplants from unrelated donors. *Transplant Proc* 1994, 26: 1710-1712.
42. Auerbach AD. Umbilical cord blood transplants for genetic disease: diagnostic and ethical issues in fetal studies. *Blood Cells* 1994, 20: 303-309.
43. Weisdorf DJ, Woods EWG, Nesbit NF, Uckun F, Dusenbery K, Kim T, Haake R, Thomaw W, Kersey JH, Ramsay NK. Allogeneic bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia: Risk factors and clinical outcome. *Br J Haematol* 1994, 86: 52-69.
44. Saral R. Toward the reduction of transplant-related toxicities. *Marrow Transpl Rev* 1994, 3: 55-56.
45. Gale RP, Armitage JO, Dicke KA. Autotransplants now and in the future. *Bone Marrow Transpl.* 1991, 7: 153-157.