

Αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών στα κακοήθη αιματολογικά νοσήματα

I.X. Μελέτης

Περίληψη: Η αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών είναι το εντελώς τελευταίο μέτρο θεραπείας που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση των κακοήθων νοσημάτων του αιμοποιητικού συστήματος. Κατατάσσεται, γενικά, στις ελπιδοφόρες τεχνικές της θεραπευτικής αντιμετώπισης πολλών κακοήθων νοσημάτων. Έχει ήδη κατά πολύ βοηθηθεί στους χειρισμούς και την παρακολούθηση των αρρώστων, από την πείρα που αποκτήθηκε με τις μεταμοσχεύσεις αλλογενούς μυελού των οστών. Επιπλέον εμφανίζει το πλεονέκτημα ότι παρουσιάζει πιο σπάνιες και μικρότερης διάρκειας ανοσολογικές επιπλοκές και κυρίως έχει το πλεονέκτημα ότι μπορεί να γίνει σε αρρώστους μεγαλύτερης ηλικίας, ενώ είναι η μόνη εναλλακτική λύση για τους αρρώστους που δεν έχουν HLA-συμβατό δότη. Στην οξεία μυελογενή και λεμφοβλαστική λευχαιμία, η αυτόλογη μεταμόσχευση φαίνεται να υπερτερεί σε σχέση με τη συνήθη χημειοθεραπεία, όταν γίνεται κατά τη διάρκεια της πρώτης πλήρους ύφεσης. Σήμερα, τείνει να θεωρηθεί σαν η θεραπεία εκλογής για τους αρρώστους που δεν μπορούν να κάνουν αλλογενή μεταμόσχευση, είτε λόγω έλλειψης συμβατού δότη, είτε λόγω μεγάλης ηλικίας. Όσον αφορά την εφαρμογή της στη θεραπευτική αντιμετώπιση των κακοήθων λεμφωμάτων, η αυτόλογη μεταμόσχευση δίνει ενθαρρυντικά αποτελέσματα αλλά ακόμη μένει υπό αξιολόγηση.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η εφαρμογή καινούριων πρωτοκόλλων χημειοθεραπείας για την αντιμετώπιση της οξείας λευχαιμίας είχε σαν αποτέλεσμα την επίτευξη πλήρους ύφεσης σε μεγάλο ποσοστό αρρώστων. Τα αποτελέσματα ήταν πολύ καλύτερα στα νεαρά άτομα, επειδή οι ηλικιωμένοι ανέχονται κακά την έντονη χημειοθεραπεία. Η πενταετής επιβίωση χωρίς νόσο (disease free survival) στα παιδιά με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ) πλησιάζει το 60%, ενώ τα αποτελέσματα είναι σαφώς χειρότερα τόσο για την ΟΛΛ όσο και για την οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ) των

ενηλίκων, κυρίως λόγω της δυσκολίας να εξαληφθεί η παραμένουσα λευχαιμική μάζα¹. Στα καινούρια θεραπευτικά πρωτόκολλα χορηγούνται πιο έντονα σχήματα χημειοθεραπείας με χρησιμοποίηση καινούριων κυτταροστατικών φαρμάκων τόσο στη θεραπεία εφόδου, όσο και στη θεραπεία συντήρησης και η χημειοθεραπεία συμπληρώνεται με αλλογενή ή αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού. Η υπεροχή αυτών των πρωτοκόλλων δεν είναι ακόμα σαφής και απαιτούνται ελεγχόμενες μελέτες με μεγάλο αριθμό αρρώστων, για να βρεθεί η πραγματική τους αξία στην αντιμετώπιση των κακοήθων νοσημάτων του αίματος.

Η επαναχορήγηση αυτόλογων αιμοποιητικών κυττάρων, αμέσως μετά τη λήψη τους ή μετά από συντήρησή τους σε βαθιά κατάψυξη, αφού προηγηθεί έντονη χημειοθεραπεία ή και ακτινοβολήση του αρρώστου, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις που είναι ευαίσθητες στα κυτταροστατικά, έχει θεωρητικά πλεονεκτήματα. Μ' αυτό τον τρόπο αποφεύγεται ο κίνδυνος της μυελοτοξικότητας της χημειοθε-

Α' Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών,
Γενικό Λαϊκό Νοσοκομείο και

Unité Fonctionnelle de Greffe de Moelle Osseuse,
Hôpital Saint-Louis, Paris

ραπείας, επειδή μειώνεται η περίοδος της απλαστικής φάσης, ξεπερνώνονται οι επιπλοκές που συνδέονται με την αλλογενή μεταμόσχευση μυελού (αντίδραση του μοσχεύματος κατά του ξενιστή και άλλες ανοσολογικές διαταραχές) και αντιμετωπίζονται άρρωστοι που δεν έχουν απόλυτα συμβατό δότη για να κάνουν αλλογενή μεταμόσχευση. Αντίθετα, στην αυτόλογη μεταμόσχευση και ιδιαίτερα για την αντιμετώπιση της οξείας λευχαιμίας, εμφανίζονται προβλήματα που συνδέονται με τα λευχαιμικά κύτταρα που παραμένουν στο μόσχευμα και με την απουσία της αντίδρασης του μοσχεύματος κατά των λευχαιμικών κυττάρων (Graft-Versus-Leukemia reaction, GVL). Αυτά έχουν σαν συνέπεια τη μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης υποτροπών της νόσου, συγκριτικά με την αλλογενή μεταμόσχευση μυελού².

Η συνήθης διαδικασία που ακολουθείται μετά τη διάγνωση της βασικής νόσου και τη λήψη της απόφασης για αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού δίνεται σε γενικές γραμμές στον πίνακα 1.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Βασικά στάδια κατά την αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού.

-
- Θεραπεία εφόδου
 - Επίτευξη πλήρους ύφεσης
 - Λήψη μυελού
 - Μελέτη των κυττάρων του μοσχεύματος
 - Επεξεργασία του μοσχεύματος
 - Συντήρηση του μοσχεύματος
 - Απόψυξη
 - Τεχνικός έλεγχος του μοσχεύματος (συνήθεις αιματολογικές μετρήσεις, μικροβιολογικός έλεγχος, καλλιέργειες CFU-c ανοσολογικός έλεγχος)
-
- Θεραπεία προετοιμασίας
 - Μεταμόσχευση
 - Θεραπεία συντήρησης
-

2. ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ

Όταν ληφθεί η απόφαση για αυτόλογη μεταμόσχευση, μετά τη θεραπεία εφόδου και αφού επιτευχθεί πλήρης ύφεση, γίνεται λήψη του μυελού σε διάστημα περίπου ενός μηνός μετά την επίτευξή της. Στις περιπτώσεις νόσου που στη διάγνωση εμφανίζει κριτήρια καλής πρόγνωσης, η λήψη του μυελού και η αυτόλογη μεταμόσχευση γίνονται 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 προηγούμενης χημειοθεραπείας^{3,4}.

Μετά τη λήψη, γίνεται έλεγχος του μυελού με συνήθεις αιματολογικές μετρήσεις και καλλιέργειες *in vitro*. Ακολουθεί διαχωρισμός των μυελικών κυττάρων και στη συνέχεια, αν γίνει προσπάθεια απομάκρυνσης των λευ-

χαιμικών κυττάρων *ex vivo*, ο μυελός επεξεργάζεται με φυσικές, φαρμακολογικές ή ανοσολογικές μεθόδους (διαφορική φυγοκέντρηση, επώαση με κυτταροστατικά ή με μονοκλωνικά αντισώματα και συμπλήρωμα), με σκοπό να μειωθούν τα παραμένοντα λευχαιμικά κύτταρα στο μόσχευμα.

Μετά τις παραπάνω επεξεργασίες, ο μυελός συντηρείται σε βαθιά κατάψυξη με διάφορες μεθόδους και τελικά, όταν αποφασιστεί να γίνει η μεταμόσχευση, αφού αποψυχθεί και ελεχθεί η ποιότητά του (αιματολογικές μετρήσεις, μικροβιολογικός έλεγχος, καλλιέργειες CFU-C, ανοσολογικός έλεγχος), χορηγείται στον άρρωστο από μια περιφερική φλέβα.

Πριν από τη μεταμόσχευση, ο άρρωστος παίρνει θεραπεία προετοιμασίας (conditioning regimen) με συνδυασμό κυτταροστατικών φαρμάκων ή και ολόσωμη ακτινοβολία (Total Body Irradiation, TBI). Ο άρρωστος, μετά την εγκατάσταση του μοσχεύματος, μπορεί να συνεχίσει μια θεραπεία συντήρησης, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις που η νόσος έχει γνωστή κακή πρόγνωση (συστηματική χημειοθεραπεία ή ενδορραχιαία χορήγηση κυτταροστατικών για προφύλαξη από τις υποτροπές στο κεντρικό νευρικό σύστημα). Τόσο οι *ex vivo* χειρισμοί του μοσχεύματος όσο και η θεραπεία προετοιμασίας και συντήρησης διαφέρουν στα διάφορα κέντρα που κάνουν αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού.

3. ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ

Προς το παρόν, παραμένουν ακόμα για επίλυση τα προβλήματα που συνδέονται με τη μείωση των λευχαιμικών κυττάρων που παραμένουν στο μόσχευμα και την καλή συντήρηση του μοσχεύματος, ώστε να έχει φυσιολογική αιμοποιητική ικανότητα μετά τη μεταμόσχευσή του.

Για την επιτυχία της αυτόλογης μεταμόσχευσης φαίνεται ότι παίζουν σπουδαίο ρόλο διάφοροι παράγοντες όπως: (1) Η ποιότητα της ύφεσης κατά την περίοδο λήψης του μυελού, (2) η τεχνική συντήρησης του μοσχεύματος, και (3) η αποτελεσματικότητα της προσπάθειας για μείωση των λευχαιμικών κυττάρων στο μόσχευμα (*ex vivo*).

Για να γίνει καλή εγκατάσταση του μοσχεύματος, ο χορηγούμενος μυελός πρέπει να περιέχει τουλάχιστον $0,5 \times 10^8$ μυελικά κύτταρα ή 4×10^4 αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα (CFU-GM) κατά kg βάρους του αρρώστου^{5,6}. Η μείωση των CFU κατά την περίοδο της πλήρους ύφεσης εξηγεί τη μη καλή εγκατάσταση και λειτουργία του μοσχεύματος που παρατηρείται μερικές φορές.

Για τη συντήρηση του μοσχεύματος έχουν εφαρμοστεί διάφορες τεχνικές που διατηρούν ανέπαφα τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα^{7,8}. Η διατήρηση της ικανότητάς τους για φυσιολογική αιμοποίηση μετά τη συντήρηση εξαρτάται από: (α) την ποιότητα και την ποσότητα των κυττάρων στο μόσχευμα που θα αποθηκευτεί, (β) την τεχνική της κατάψυξης, (γ) την καλή συντήρηση και (δ) τους χειρισμούς του μοσχεύματος μετά τη συντήρησή του⁶.

3.1. Μείωση των λευχαιμικών κυττάρων στο μόσχευμα

Από τις διάφορες ομάδες που κάνουν αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού, χρησιμοποιούνται διάφορες *in vitro* μέθοδοι για την απομάκρυνση των λευχαιμικών κυττάρων από το μόσχευμα (cleasing, purging, decontamination), πριν από την κατάψυξη και συντήρησή του. Η μείωση των λευχαιμικών κυττάρων γίνεται με διάφορες τεχνικές που στηρίζονται στις φυσικές ιδιότητές τους, όπως διαχωρισμός με βάση τη διαφορά της πυκνότητάς τους⁹, με ανοσολογικές μεθόδους, όπως επώαση του μοσχεύματος με ετερόλογους ορούς ή με μονοκλωνικά αντισώματα κατά των λευχαιμικών κυττάρων (με ή χωρίς την παρουσία συμπληρώματος) ή με χημικές μεθόδους (επώαση με διάφορα κυτταροστατικά φάρμακα)¹⁰⁻¹².

Με σκοπό τη μείωση της λευχαιμικής μάζας που παραμένει στο μυελό του αρρώστου, χορηγούνται πριν από τη μεταμόσχευση διάφορα σχήματα χημειοθεραπείας ή και ολόσωμη ακτινοβολήση, που ονομάζονται θεραπεία προετοιμασίας³⁻⁵. Δεν είναι ακόμα σαφές αν είναι αρκετή μόνο η χορήγηση χημειοθεραπείας ή είναι απαραίτητη και η σύγχρονη ακτινοβολήση των αρρώστων πριν από την αυτόλογη μεταμόσχευση.

3.1.1. Μονοκλωνικά αντισώματα

Οι διάφορες *ex vivo* ανοσολογικές τεχνικές, που χρησιμοποιούν μονοκλωνικά αντισώματα με σκοπό τη μείωση των λευχαιμικών κυττάρων στο μόσχευμα, στηρίζονται στην εκλεκτική λύση των νεοπλασματικών κυττάρων μετά την επώασή τους με ένα ειδικό αντίσωμα (παρουσία ή όχι συμπληρώματος) ή την ένωσή τους με τοξίνη (ricin) ή τη σύγχρονη εφαρμογή ανοσοφυσικών μεθόδων, όπως είναι η δίοδος των μυελικών κυττάρων διά μέσου μαγνητικών πεδίων κ.λπ. Οι μεγαλύτερες προσπάθειες για μείωση των λευχαιμικών κυττάρων στο μόσχευμα, με σύγχρονη εφαρμογή αντισώματος και συμπληρώματος έχουν γίνει στη Βοστώνη και στη Μινεσότα. Η επεξεργασία του μοσχεύματος με ένα μόνο αντίσωμα (αντι-CALLA ή αντι-J₂) ή με συνδυασμό αντισωμάτων (BA-1, BA-2, BA-3), παρουσία ή όχι συμπληρώματος, είχε σαν αποτέλεσμα την καλή εγκατάσταση και λειτουργία του μοσχεύματος¹³. Ικανό, όμως, ποσοστό αρρώστων (30 – 50%) υποτροπίασε στο πρώτο εξάμηνο μετά τη μεταμόσχευση και πολλοί πέθαναν από επιπλοκές (κυρίως λοιμώξεις) τον πρώτο μήνα μετά τη μεταμόσχευση. Παρόλα αυτά, περίπου το 30 – 40% των αρρώστων ζούσαν σε ύφεση (1 – 54 μήνες) μετά την αυτόλογη μεταμόσχευση¹⁴⁻¹⁶. Τα αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά, αλλά είναι απαραίτητο να ελεγχθούν μεγάλες σειρές αρρώστων και να παρακολουθηθούν για μακρύ χρονικό διάστημα ώστε να βγουν σαφή συμπεράσματα.

3.1.2. Κυτταροστατικά

Έχουν γίνει προσπάθειες *ex vivo* μείωσης των λευχαιμικών κυττάρων στο μόσχευμα με επώασή του με διάφορα κυτταροστατικά φάρμακα και κυρίως με 4-hydroperoxy-cyclophosphamide (4-HC, mafosphamide (ASTA-Z 7557), etoposide (VP-16-213), deoxyconformycine και άλλα φάρμακα, όπως merocyanine-540 κ.λπ.^{17,18}.

Η επεξεργασία του μοσχεύματος με κυτταροστατικά φάρμακα (4-HC, ASTA-Z) φαίνεται ότι αποδίδει, αφού πολλοί άρρωστοι που μεταμοσχεύτηκαν με τέτοια μοσχεύματα ζουν σε ύφεση αρκετό χρόνο μετά τη μεταμόσχευση. Και εδώ τα προβλήματα είναι τα ίδια, με συχνή κακή κατάληξη των αρρώστων λόγω επιπλοκών που συνδέονται με τη μεταμόσχευση και κυρίως λόγω υποτροπών της βασικής νόσου. Επιπλέον φαίνεται ότι η δόση του φαρμάκου που χρησιμοποιείται για τη μείωση των κακοήθων κυττάρων *ex vivo*, έχει ουσιαστική σημασία για την επιτυχία και την πορεία της μεταμόσχευσης. Έτσι, οι ψηλές δόσεις των κυτταροστατικών είναι τοξικές για τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα του μοσχεύματος (αργοπορημένη και μη πλήρης αιματολογική αποκατάσταση μετά τη μεταμόσχευση), ενώ οι χαμηλές δόσεις δεν είναι μεν τοξικές για τα αρχέγονα κύτταρα αλλά δεν είναι, επίσης, τοξικές και για τα νεοπλασματικά κύτταρα, που ένα ποσοστό τους παραμένει στο μόσχευμα (με αποτέλεσμα εμφάνιση συχνών υποτροπών της νόσου μετά τη μεταμόσχευση)¹⁹⁻²³. Από τα παραπάνω δεδομένα, καθώς και από άλλες μελέτες, φαίνεται ότι υπάρχει σημαντική διακύμανση στην ευαισθησία των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων στα διάφορα φάρμακα από περίπτωση σε περίπτωση και η δόση τους για την επεξεργασία του μοσχεύματος πρέπει μάλλον να εξατομικεύεται.

Η εμπειρία από τη χρησιμοποίηση της merocyanine-540 δεν είναι ακόμα μεγάλη. Αυτό το φάρμακο δεν είναι κυτταροστατικό, αλλά μια φθορίζουσα χρωστική που συνδέεται με τις λιπιδικές ομάδες της μεμβράνης των νεοπλασματικών κυττάρων. Όταν αυτά τα κύτταρα που έχουν συνδεθεί με τη χρωστική, εκτεθούν στο φως, προκαλείται διαταραχή της φυσιολογικής λειτουργίας της μεμβράνης και κυτταρική λύση²⁴.

Τελικά, φαίνεται ότι, προς το παρόν, τα προβλήματα της χρησιμοποίησης ανοσολογικών και φαρμακολογικών μεθόδων, με σκοπό τη μείωση των λευχαιμικών κυττάρων στο μόσχευμα, δεν έχουν πλήρως επιλυθεί και απαιτούνται μελέτες με ομοιογενείς ομάδες αρρώστων για την καλή αξιολόγηση και βελτίωσή τους.

4. ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΣΤΑ ΔΙΑΦΟΡΑ ΚΑΚΟΗΘΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

4.1. Οξεία μυελογενής λευχαιμία

Η αναλογία εμφάνισής της στα παιδιά είναι περίπου 17% των οξείων λευχαιμιών και η επίτευξη πλήρους ύφεσης με τριετή περίοδο χωρίς νόσο (disease free survival) πλησιάζει το 55%. Περίπου το 60 – 80% των ενηλίκων μπαίνουν σε πλήρη ύφεση μετά τη θεραπεία εφόδου, όμως μόνο το 20 – 25% έχουν μακρά επιβίωση (3 – 5 χρόνια)^{25,26}.

Τα αποτελέσματα της αλλογενούς μεταμόσχευσης μυελού στην πρώτη ή δεύτερη πλήρη ύφεση, σε σύγκριση με τα αποτελέσματα της συμβατικής χημειοθεραπείας και της αυτόλογης μεταμόσχευσης, είναι προς το παρόν δύσκολο να αξιολογηθούν^{3,4,27-31}.

Τα μέχρι τώρα αποτελέσματα της αυτόλογης μεταμόσχευσης μυελού είναι επίσης δύσκολο να αξιολογηθούν, αφού έγιναν σε αρρώστους με διαφορετικό στάδιο ύφεσης, με διαφορετική θεραπεία προετοιμασίας και με μόσχευματα που χορηγήθηκαν χωρίς καμιά επεξεργασία ή προσπάθεια μείωσης των λευχαιμικών κυττάρων *ex vivo*. Οι άρρωστοι που μεταμοσχεύτηκαν σε πρώτη πλήρη ύφεση είχαν καλύτερη επιβίωση (περίπου 45% για 3–4 χρόνια) και μεγαλύτερο διάστημα παραμονής σε ύφεση (περίπου 60% για 1,5–2 χρόνια) σε σύγκριση με τους αρρώστους που μεταμοσχεύτηκαν σε δεύτερη πλήρη ύφεση (23% επιβίωση και 40% παραμονή σε ύφεση για ένα περίπου χρόνο). Η προσπάθεια αφαίρεσης των λευχαιμικών κυττάρων από το μόσχευμα δεν συνοδευόταν από βελτίωση ούτε της συνολικής επιβίωσης, ούτε της επιβίωσης σε ύφεση μετά από μεταμόσχευση στην πρώτη ή δεύτερη πλήρη ύφεση. Επίσης, το διάστημα χωρίς νόσο και η επιβίωση δεν διέφεραν στα διάφορα πρωτόκολλα της θεραπείας προετοιμασίας που εφαρμόστηκαν. Οι πιο συχνές επιπλοκές ήταν οι λοιμώξεις από βακτηρίδια, μύκητες και ιούς και πολλοί άρρωστοι πέθαναν από επιπλοκές που συνδέονταν άμεσα με την τοξικότητα της θεραπείας προετοιμασίας (καρδιακές επιπλοκές, φλεβοαποφρακτική νόσος του ήπατος κ.λπ.). Η κύρια αιτία θανάτου ήταν οι υποτροπές της νόσου και οι λοιμώξεις^{19–23}.

4.2. Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία

Σε αντίθεση με την ΟΜΛ, η ΟΛΛ είναι νόσος της παιδικής ηλικίας. Με τα εφαρμοζόμενα πρωτόκολλα χημειοθεραπείας, πάνω από 90% των παιδιών εμφανίζουν πλήρη ύφεση και η πενταετής επιβίωση χωρίς νόσο είναι περίπου 60%³², ενώ διάφορες υποομάδες, ανάλογα με την ηλικία και τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων κατά τη διάγνωση, εμφανίζουν πενταετή επιβίωση πάνω από 80%³³. Η επιβίωση στην ΟΛΛ των ενηλίκων με την ίδια ή παρόμοια χημειοθεραπεία είναι σημαντικά μικρότερη (17% πενταετής επιβίωση χωρίς νόσο), αν και έχουν αναφερθεί ομάδες με καλύτερη πρόγνωση³⁴.

Ο κίνδυνος υποτροπής της νόσου είναι μεγάλος ακόμα και μετά από αλλογενή μεταμόσχευση, ιδιαίτερα όταν γίνεται σε περίοδο δεύτερης πλήρους ύφεσης³⁵. Τα αποτελέσματα είναι πολύ καλύτερα, όταν η μεταμόσχευση γίνεται σε πρώτη πλήρη ύφεση³⁶ και έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορα σχήματα χημειοθεραπείας προετοιμασίας σαν μια προσπάθεια μείωσης της συχνότητας των υποτροπών²⁷. Από τη μέχρι τώρα εμπειρία της αυτόλογης μεταμόσχευσης από διάφορες ομάδες φαίνεται ότι δεν υπάρχουν διαφορές όσον αφορά τη συνολική επιβίωση (περίπου 55% για 1–2 χρόνια) και την επιβίωση με παραμονή σε πλήρη ύφεση στους αρρώστους που έκαναν αυτόλογη μεταμόσχευση κατά τη διάρκεια της πρώτης και δεύτερης πλήρους ύφεσης (62% και 44% στα δύο χρόνια αντίστοιχα). Επίσης, δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά με την προσπάθεια αφαίρεσης των λευχαιμικών κυττάρων από το μόσχευμα και την εφαρμογή πιο έντονης θεραπείας προετοιμασίας, όσον αφορά την επιβίωση αυτών των αρρώστων^{20,21}.

4.3. Χρόνια μυελογενής λευχαιμία

Με τη συνήθη θεραπεία της νόσου (ακτινοβόληση σπληνός, βουσουλφάνη, υδροξυουρία, νιτροζουρίες, 6-μερκαπτοπουρίνη κ.λπ.) δεν επιτυγχάνεται μακρά επιβίωση και ίαση από τη νόσο³⁷. Πολύ πιθανόν η αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού να αποτελεί μέθοδο εκρίζωσης της νόσου, αφού παρατηρήθηκε ότι η συχνότητα των υποτροπών μετά από συγγενική μεταμόσχευση είναι ίδια με αυτή που παρατηρείται μετά από την αλλογενή μεταμόσχευση (σε αντίθεση με ό,τι συμβαίνει στις οξείες λευχαιμίες)^{38,41}.

Έχουν επιχειρηθεί αυτόλογες μεταμοσχεύσεις από εμπύρηννα κύτταρα που συλλέχτηκαν από το μυελό ή το αίμα κατά τη διάγνωση ή πολύ νωρίς μετά την έναρξη της θεραπείας και τα οποία διατηρήθηκαν σε υγρό άζωτο και μεταμοσχεύτηκαν μετά από χορήγηση θεραπείας προετοιμασίας με υψηλές δόσεις κυτταροστατικών για την αντιμετώπιση βλαστικής εκτροπής της νόσου. Η δεύτερη χρόνια φάση που επιτεύχθηκε, ήταν βραχείας διάρκειας⁴².

Μια προσέγγιση του προβλήματος της μείωσης του παθολογικού κλώνου στο μόσχευμα έχει επιχειρηθεί, βασισμένη στην *ex vivo* αφαίρεση από το μυελό, των κυττάρων με θετικό το χρωμόσωμα Ph-1^{43,44}.

Οι μέχρι τώρα περιπτώσεις αυτόλογης μεταμόσχευσης είναι ακόμα πολύ λίγες και η θεραπεία που προτιμάται προς το παρόν, είναι η αλλογενής μεταμόσχευση σε χρόνια φάση της νόσου, όπου τα αποτελέσματα είναι πολύ ενθαρρυντικά, ώστε να την καθιερώνουν σαν θεραπεία εκλογής^{30,41}.

4.4. Μη-Hodgkin λεμφώματα

Όπως και στις περιπτώσεις οξείας λευχαιμίας, η συγγενική μεταμόσχευση έχει γίνει το πρότυπο για την κλινική εφαρμογή της αυτόλογης μεταμόσχευσης στα κακοήγη λεμφώματα. Οι ενδείξεις είναι ενθαρρυντικές. Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι ζώα με υποτροπή του λεμφώματος ή με νόσο που ήταν ανθεκτική στη χημειοθεραπεία, είχαν καλή πορεία μετά από χορήγηση υψηλών δόσεων χημειοθεραπείας και αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού⁴⁵.

Τα μέχρι τώρα δεδομένα της εφαρμογής της αυτόλογης μεταμόσχευσης δείχνουν ότι μεγάλο ποσοστό αρρώστων με ανθεκτική ή προχωρημένη νόσο μπαίνουν σε ύφεση αλλά υποτροπιάζουν πολύ συχνά αργότερα. Φαίνεται, όμως, ότι τα αποτελέσματα είναι πολύ καλύτερα, όταν η αυτόλογη μεταμόσχευση γίνεται στην πρώτη πλήρη ύφεση και το μόσχευμα επεξεργάζεται *ex vivo* με σκοπό τη μείωση των κακοήθων κυττάρων^{46,47}.

Φαίνεται ότι στο μέλλον υπάρχουν ελπίδες να χρησιμοποιηθεί η αυτόλογη μεταμόσχευση όχι μόνο σαν θεραπεία για τις υποτροπές της νόσου, αλλά και σαν αρχική θεραπεία (front line therapy) των μη-Hodgkin λεμφωμάτων.

4.5. Νόσος του Hodgkin

Παρά τις σημαντικές προόδους στη θεραπεία της νόσου, υπάρχουν ακόμα αρρώστοι που δεν μπαίνουν σε ύφεση ή υποτροπιάζουν πρόωρα και μετά από πρωτόκολλα έντονης χημειοθεραπείας^{48,49}.

Αν και είναι δύσκολο να αξιολογηθούν τα αποτελέσματα των υψηλών δόσεων χημειοθεραπείας και της αυτόλογης μεταμόσχευσης στη νόσο του Hodgkin, σε πρόσφατες εργασίες φαίνεται ότι περισσότεροι από 50% των αρρώστων που είναι από την αρχή ανθεκτικοί στην κλασική θεραπεία ή και υποτροπίασαν, παραμένουν σε πλήρη ύφεση μετά την αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού^{47,50-52}. Οι μακρές, όμως, υφέσεις ήταν σπάνιες και οι αιτίες θανάτου συνδέονταν με την τοξικότητα της θεραπείας προετοιμασίας (λοιμώξεις, διάμεση πνευμονίτιδα λόγω της ολόσωμης ακτινοβολήσης). Αυτές οι επιπλοκές είναι δυνατό να μειωθούν ή και να αποφευχθούν, αν η αυτόλογη μεταμόσχευση επιχειρηθεί νωρίς στην πορεία της νόσου, πριν συναθροιστούν οι διάφορες ιατρογενείς επιπλοκές, και δεν γίνει η ολόσωμη ακτινοβολήση στο σχήμα προετοιμασίας στα άτομα που έχουν ήδη ακτινοβοληθεί.

Σήμερα, υπάρχει η τάση να γίνεται αυτόλογη μεταμόσχευση όχι μόνο στις υποτροπές της νόσου ή σε αρρώστους με ανθεκτική νόσο, αλλά σαν πρώτη θεραπεία των αρρώστων με νόσο σε υψηλό κίνδυνο (π.χ. αρχικά χορήγηση MOPP-ABVD και στη συνέχεια υψηλές δόσεις χημειοθεραπείας και αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού). Τα πρώτα πρόδρομα αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά και στο μέλλον πιθανόν η αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού να αποτελέσει τη θεραπεία εκλογής για τη νόσο.

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Προς το παρόν, η αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού παραμένει ακόμα σε αρκετά πειραματικό επίπεδο και η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της εφαρμογής της στην αντιμετώπιση των διαφόρων κακοήθων νοσημάτων γίνεται

δυσκολότερα, συγκριτικά με την αλλογενή μεταμόσχευση. Η διάρκεια παρακολούθησης των μεταμοσχευμένων αρρώστων είναι ακόμα μικρή και απαιτείται πείρα τουλάχιστον 5 – 10 ετών για να προκύψουν σαφή συμπεράσματα. Η αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού παριστάνει, σαν θεραπευτική μέθοδος, μερικές φορές, 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 του μυελού. Συχνά, η θεραπεία προετοιμασίας γίνεται αποκλειστικά μόνο με κυτταροστατικά, λόγω αδυναμίας ή αντένδειξης της ολόσωμης ακτινοβολήσης, που είναι αναγκαία στη θεραπεία προετοιμασίας. Φαίνεται ότι στις μεταμοσχεύσεις μυελού, έχει πολύ μεγάλη σημασία η χορήγηση ενός έντονου σχήματος θεραπείας προετοιμασίας, στο οποίο η ακτινοβολήση έχει σπουδαία και καιρία σημασία.

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 στο μυελό των αρρώστων όσο και στο μόσχευμα. Η βελτίωση των τεχνικών, η χρησιμοποίηση καινούριων 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 εμφανίζονται μετά τη μεταμόσχευση.

ABSTRACT

MELETIS J (1988) Autologous bone marrow transplantation in hematologic malignancies. *Iatriki* 53,517.

Autologous bone marrow transplantation after high-dose cytoreductive therapy, has been proposed as an alternative to conventional therapy for different hematologic malignancies in remission. Different protocols containing high-dose chemotherapy with or without total body irradiation have been proposed. Ex vivo purging of residual malignant cells by physical, immunological and pharmacological methods are widely used. The quality of previous chemotherapy and conditioning regimen prior to transplantation play a prominent role in the eradication of malignant cells. The real impact of marrow purging is still unknown and large series of patients should be evaluated before any conclusions. Presently the major complication is the leukemic relapse. Advances in conditioning regimens and marrow purging in vitro make autologous bone marrow transplantation a future therapeutic approach for hematologic malignancies.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. ROBINSON LL, SATHER HN, COCCIA PF. Assessment of the interrelationship of prognostic factors in childhood acute leukemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1980, 2:5-10
2. GALE RP, CHAMPLIN R. How does bone marrow transplantation cure leukemia? *Lancet* 1984, 1:28-30
3. MELETIS J. Maladie neino-occlusive du foie après greffe de moëlle osseuse allogénique. *Memoire, Ecole de Médecine Lariboisière Saint-Louis, Université Paris VII*, 1985
4. ΜΕΛΕΤΗΣ Ι. Μεταμόσχευση αλλογενούς μυελού των οστών. *Ιατρική* 1988, 53:21-30
5. SPINTZER G, VERNA DS, FISHER R. The myeloid progenitor cell. Its value in predicting hematopoietic recovery after autologous bone marrow transplantation. *Blood* 1980, 55:317-323
6. DICKE KA, ZANDER AR, VELLEKOOP I, SPUNTZER G, VERNA DS. The treatment of leukemia. In: Van Bekkum DW, Lowenburg B (eds) *Bone marrow transplantation*. New York, Marcel Dekker, 1985:435-474
7. SCHAEFER UW, DICKE KA. Use of frozen bone marrow cells for restoration of haematopoiesis. *Int J Rad Biol* 1973, 23:195 (abstr)
8. LINCH A, KNOTT LI, PATERSON KG, COVAN DA, HARPER PG. Bone marrow processing and cryopreservation. *J Clin Pathol* 1982, 135:186-190
9. HAGENBEEK A, MARTENS ACM. Cell separation studies in autologous bone marrow transplantation for acute leukemia. In: Gale RP (ed) *Recent advances in bone marrow transplantation*. New York, Alan R Liss Inc, 1983:717-730
10. CHAMPLIN RE, TERRIRO MC, HO WG. Prolonged remission following bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia utilizing in vitro treatment with anti-CALLA anti-serum. *Blood* 1982, 60:165a
11. RITZ J, SCHLOSSMAN SF. Utilization of monoclonal antibodies in the treatment of leukemia and lymphoma. *Blood* 1982, 59:1-11
12. POYTON CH, CICKE KA, CULBERT S. Immunomagnetic removal of CALLA positive cells from human marrow. *Lancet* 1983, 1:524 (letter)
13. MITSUYASU R, CHAMPLIN R, WELLS J. Autologous bone marrow transplantation after in vitro treatment with anti-CALLA heteroantiserum and complement. *Proc ASCO* 1984, 184 (abstr)
14. KERSEY JH, GOLDMAN A, ABRAMSON C. Clinical usefulness of monoclonal antibody phenotyping of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Lancet* 1982, 2:1419-1423
15. BAST RCJr, De FABRITIIS P, LIPTON J. Elimination of malignant clonogenic cells from human bone marrow using multiple monoclonal antibodies and complement. *Cancer Res* 1985, 45:499-502
16. ANDERSON KC, SALLAN S, TAKVORIAN T, BAST RC, RITZ J. Monoclonal antibody purged autologous bone marrow transplantation for relapsed non-T acute leukemia. *Int J Cell Cloning* 1985, 3:239-240
17. PRENTICE HG, GANESHAGURU K, BRADSTOCK KF. Remission induction with adenosine-deaminase inhibitor 2-deoxycytosine in Thy-lymphoblastic leukemia. *Lancet* 1980, 1:170-171
18. STIFF PJ, WUSTROW T, DeRISI M. An in vivo murine model of bone marrow purification of tumor by VP-16-213. *Blood* 1982, 60:17a
19. GORIN NC. Autologous bone marrow transplantation for acute leukemia in Europe. *Exp Hematol* 1984, 12(suppl 15):123-125
20. GORIN MC, AEGESTER P, PARLIER Y. Autologous bone marrow transplantation for acute leukemia in remission: second European survey. *Exp Hematol* 1985, 13(suppl 17):18-19
21. GORIN NC, DONAY L, LAPORTE JP. Autologous bone marrow transplantation using marrow incubation with ASTA-Z 7557 in adult acute leukemia. *Int J Cell Cloning* 1985, 3:249
22. HERVE P, CAHN JY, FLESCHE M. Autologous bone marrow transplantation for acute leukemia in complete remission. *Inter J Cell Cloning* 1985, 3:242
23. CAHN JY, HERVE P, FLESCHE M, PLOUVIER E, NOIR A, RACADOT E et al. Autologous bone marrow transplantation for acute leukemia in complete remission: a pilot study of 33 cases. *Br J Haematol* 1986, 63:457-462
24. MANNA A, SIEBER F. Cell-cycle specificity of Merocyanine 540-mediated photosensitization. *Int J Cell Cloning* 1985, 3:277
25. WEINSTEIN HJ, MAYER RJ, ROSENTHAL DS, CORAL FS, CAMITTA BM, GELBER R. Chemotherapy for acute myeloid leukemia in children and adults. VAPA update. *Blood* 1983, 62:315-319
26. GALE RP. Progress in acute myelogenous leukemia. *Ann Intern Med* 1984, 5:702-705
27. THOMAS ED, SANDERS JE, FLOURNOY N. Marrow transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia: a long term follow-up. *Blood* 1983, 62:1139-1145
28. ZWAAN FE, HERMANS J, LYKLEM A. Bone marrow transplantation in Europe: factors influencing the possibility of long-term leukemia-free-survival. *Exp Hematol* 1985, 13(suppl 17):3-5
29. BACIGALUPO A, FRASSONI F, VAN LINT MT. Bone marrow transplantation for acute non-lymphoid leukemia in first remission. *Acta Haematol* 1985, 74:23-26
30. GLUCKMAN E, DEVERGIE A, MELETIS J, DE CASTRO H, LEHN P, KEABLE H et al. Long-term follow-up of patients who received transplants for aplastic anemia or leukemia. *Transpl Proc* 1987, 19:2643
31. GLUCKMAN E, DEVERGIE A, MELETIS J, VILMER E, VARRIN F, BOMBAIL D, BOIRON M. Bone marrow transplantation in acute leukemia in remission. *Proc 4th Int Symposium on Therapy of Acute Leukemias, Rome 1987*, 294
32. NESBIT ME, SATHER HN, ROBINSON LL. Sanctuary therapy: a randomized trial of 724 children with previously untreated acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Res* 1982, 42:674-680
33. MILLER DR, LEIKIN S, ALBO V. Prognostic factors and therapy in acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Cancer* 1983, 51:1041-1048
34. SCHAUER P, ARLIN ZA, MERTELSMANN R. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. Results of the L-10 and L-10M protocols. *J Clin Oncol* 1983, 1:462-470
35. ZWANN FE, HERMANS J, BARRET AJ, SPECK B. Bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia: a survey of the European Group of Bone Marrow Transplantation. *Br J Haematol* 1984, 58:33-42
36. BARRET AJ. Factors determining relapse and survival after bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia. *Exp Hematol* 1985, 13(suppl 17):9-10
37. GOLDMAN JM, BAUGHAN ASJ. Chronic granulocytic leukemia: treatment. In: Goldman JM, Preisler HD (eds) *Leukemias*. London, Butterworths 1984: 239-265

38. CHAMPLIN R, MITSUYASU R, ELASHOFF R, GALE RP. The role of bone marrow transplantation in treatment of chronic myelogenous leukemia. In: Gale RP (ed), Recent advances in bone marrow transplantation. New York, Alan R Liss, 1983: 141 – 158
 39. SPECK B, BORTIN MM, CHAMPLIN R. Allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia. *Lancet* 1984, 1:665 – 668
 40. DEVERGIE A, GLUCKMAN E, MELETIS J, VILMER E, VARRIN F, BOMBAIL D, BOIRON M. 70 patients with chronic myeloid leukemia treated by bone marrow transplantation. Proc 4th Int Symposium on Therapy of Acute Leukemias, Rome 1987, 203
 41. DEVERGIE A, GLUCKMAN E, VARRIN F, HURET JL, MELETIS J, DeCASTRO H et al. La greffe de moëlle osseuse allogénique dans la leucémie myéloïde chronique. *Nouv Rev Fr Hematol* 1987, 29:69 – 72
 42. GOLDMAN JM, CATOWSKY D, GOOLDEN AWG, JOHNSON SA, GALTON DAG. Buffy coat, autografts for patients with chronic granulocytic leukemia in transformation. *Blut* 1981, 42:149 – 155
 43. COULOMBEL L, KALOUSEK DK, EAVES CJ. Long-term culture reveals chromosomally normal hemopoiesis progenitor cells in patients with Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 1981, 304:700 – 704
 44. DEGLIANTONI G, MANGONI L, RIZZOLI V. In vitro restoration of polyclonal hematopoiesis in a chronic myelogenous leukemia after in vitro treatment with 4-hydroxycyclophosphamide. *Blood* 1985, 65:753 – 757
 45. BOWLES CA, BULL MI, CORNICK K, KADIM M, LUCAS D. Autologous bone marrow transplantation following chemotherapy and irradiation in dogs with spontaneous lymphomas. *J Natl Cancer Inst* 1980, 65:615 – 620
 46. BAUMGARTHER C, BRUM DEL RE G, BUCHER V. Autologous bone marrow transplantation for advanced abdominal non-Hodgkin's lymphoma after in vitro anti Y29/55 monoclonal antibody and complement. *Exp Hematol* 1983, 11(suppl 14):11
 47. GOLDSTONE J, DONES CD. Autologous bone marrow transplantation for lymphoma in Europe. *Exp Hematol* 1985, 13(suppl 17):20 – 21
 48. SANTORO A, BONFANTE V, BONADONNA G. Third-line chemotherapy with CCNU, Etoposide and Prednimustine (CEP) in Hodgkin's disease resistant to MOPP and ABVD. *Proc ASCO* 1982, 1:165
 49. BONADONNA G, VIVIANI S, VALAGUSSA P, BONFANTE V, SANTORE A. Third-line salvage chemotherapy in Hodgkin's disease. *Sem Oncol* 1985, 23 – 26
 50. CARELLA AM, SANTINI G, GIORDANO D. High dose chemotherapy and non-frozen autologous bone marrow transplantation in relapsed advanced lymphomas or those resistant to conventional chemotherapy. *Cancer* 1984, 54:2836 – 2839
 51. CARELLA AM, SANTINI G, SANTORO A. Massive chemotherapy with non-frozen autologous bone marrow transplantation in 13 cases of refractory Hodgkin's disease. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1985, 5:607 – 613
 52. DUMONT J, PHILIP T, MARANICHI D. High dose chemotherapy and bone marrow transplantation in poor prognosis Hodgkin's disease. Second International Conference on Malignant Lymphomas, Lugano 1984, 13 – 16
-