

ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΥΠΡΟΥ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ



Πτυχιακή διατριβή

ΑΡΧΕΓΟΝΑ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ: ΚΑΘΟΡΙΣΤΙΚΑ
ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΑΙΔΙΚΩΝ ΛΕΥΧΑΙΜΙΩΝ;

Δημητρίου Έλενα

Λεμεσός 2011

ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΥΠΡΟΥ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

Πτυχιακή διατριβή

ΑΡΧΕΓΟΝΑ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ: ΚΑΘΟΡΙΣΤΙΚΑ
ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΑΙΔΙΚΩΝ ΛΕΥΧΑΙΜΙΩΝ;

Δημητρίου Έλενα

2007622353

Επιβλέπων καθηγητής:

Δρ. Νίκος Μίτλεττον, PhD

Λεμεσός 2011

Πνευματικά δικαιώματα

Copyright © Έλενα Δημητρίου, 2011-08-14

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Η έγκριση της πτυχιακής διατριβής από το Τμήμα Νοσηλευτικής του Τεχνολογικού Πανεπιστημίου Κύπρου δεν υποδηλώνει απαραίτητως και αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα εκ μέρους του Τμήματος.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τον επιβλέποντα καθηγητή μου, κο Νίκο Μίττλεττον, για την συνεχή και πολύτιμη καθοδήγησή του στην συγγραφή της παρούσας πτυχιακής διατριβής. Ένα μεγάλο ευχαριστώ στο προσωπικό της βιβλιοθήκης του ΤΕ.ΠΑ.Κ. για την βοήθεια του στην ανεύρεση των άρθρων που δεν ήταν πλήρως διαθέσιμα. Ακόμη, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους γονείς μου για την οικονομική και ψυχολογική τους υποστήριξη, που συνέβαλαν στην ολοκλήρωση των σπουδών μου. Ένα μεγάλο ευχαριστώ στην αδελφή μου για την υπομονή που υπέδειξε όλες αυτές τις μέρες όταν βρισκόμουν κάτω από πίεση και στην γιαγιά μου που είναι πάντα δίπλα μου.

Η παρούσα ανασκόπηση είναι αφιερωμένη στο Ιολάκι μου...

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Προηγούμενες μελέτες κατέληξαν σε αντιφατικά αποτελέσματα στην διερεύνηση των εκβάσεων της μεταμόσχευσης βλαστοκυττάρων σε παιδιά κάτω των 18 ετών με λευχαιμία.

ΣΚΟΠΟΣ: Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση αξιολόγησε μελέτες που εξέτασαν το είδος του μοσχεύματος των βλαστοκυττάρων στην έκβαση της μεταμόσχευσης, όσον αφορά τους παράγοντες θνησιμότητα, επιβίωση, υποτροπή και επίπτωση σε GVHD.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ: Πραγματοποιήθηκε σύνθετη αναζήτηση στη βάση δεδομένων PUBMED χρησιμοποιώντας λέξεις-κλειδιά «allogeneic» και «autologous» «transplantation» ή «autografts» και «allografts», «related» και «unrelated» «donor» και «children» ή «pediatric» «leukemia».

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Στις μελέτες σύγκρισης αλλογενών-αυτόλογων μεταμοσχεύσεων, οι δύο μελέτες συμφωνούν όσον αφορά την αυξημένη θνησιμότητα στα παιδιά με αυτόλογα μοσχεύματα έναντι αυτών με αλλογενή, ενώ στην τρίτη μελέτη, μόνο τα παιδιά που έλαβαν αλλογενή μοσχεύματα απεβίωσαν. Συμφωνία υπάρχει στο γεγονός ότι η υποτροπή ήταν αυξημένη στα παιδιά που έλαβαν αυτόλογα μοσχεύματα. Όλες οι μελέτες υποστήριξαν ότι οξεία ή χρόνια GVHD παρατηρήθηκε μόνο στην αλλογενή ομάδα. Πλήρης διαφωνία υπήρξε όσον αφορά στην επιβίωση από την νόσο, όπου η μελέτη κατέγραψε μεγαλύτερα ποσοστά στην αλλογενή ομάδα, η άλλη μεγαλύτερα ποσοστά στην αυτόλογη ομάδα και η τρίτη μελέτη κατέγραψε ισότιμα αποτελέσματα για τις δύο ομάδες. Στις μελέτες σύγκρισης συγγενών-μη συγγενών δοτών, οι περισσότερες μελέτες έδειξαν αυξημένη υποτροπή και μεγαλύτερη επιβίωση σε ασθενείς με συγγενή δότη. Για την θνησιμότητα, υπήρξε πλήρης ομοφωνία, με τα παιδιά χωρίς συγγενικό δότη, να έχουν τα υψηλότερα ποσοστά, ενώ όσον αφορά στην επίπτωση της ασθένειας GVHD, 2/3 μελέτες κατέδειξαν ότι οι ασθενείς με μη συγγενικό δότη έχουν υψηλότερα ποσοστά.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Στα παιδιά που έλαβαν αυτόλογα μοσχεύματα, η υποτροπή ήταν αυξημένη, ενώ οξεία ή χρόνια GVHD παρατηρήθηκε μόνο στην αλλογενή ομάδα. Στα παιδιά που έλαβαν μόσχευμα από μη συγγενικό δότη, η θνησιμότητα ήταν μεγαλύτερη.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Previous studies have reached contradictory results regarding the outcomes of stem cells transplantation in children under 18 years of age suffering from leukemia.

PURPOSE: The present literature review has evaluated studies that examined the type of the stem cells graft on the outcome of transplantation, regarding mortality, survival, relapse and incidence of GVHD.

MATERIAL-METHOD: A composite search was performed in the PubMed, using keywords: «allogeneic» vs «autologous transplantation» OR «autografts» vs «allografts» OR «related» vs «unrelated donor» AND «leukemia» AND «children» OR «pediatric».

RESULTS: In studies comparing allogeneic-autologous transplantation, two of them agree on higher rates of mortality in children with autologous grafts by comparison to those with allogeneic grafts, while in the third one, only children who received allogeneic grafts died. There is agreement on the fact that relapse was higher in auto-transplanted children. All studies reported incidence of acute or chronic GVHD only in allogeneic group. There was disagreement regarding survival, where one of the studies, reported higher rates in allogeneic group, the other, higher rates in autologous group and the third equal results in both groups. Most of the studies comparing relative and non-relative donor, a higher relapse and longer survival in patients with relative donor were observed. Regarding mortality, patients without a relative donor had higher rates, but with regards to GVHD 2 to 3 studies showed higher rates among patients with non-relative donor.

CONCLUSION: The rates of relapse were higher in children that received autologous grafts in comparison with those receiving allogeneic. Acute or chronic GVHD reported only in allogeneic group. Regarding children with non-relative donor, the mortality was higher.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	vi
ABSTRACT.....	vii
ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ.....	viii
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	ix
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	1
ΣΚΟΠΟΣ.....	3
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ.....	3
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	5
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	21
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ/ΕΙΣΗΓΗΣΕΙΣ.....	25
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	26
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ.....	28

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

Πιο κάτω παρουσιάζονται συνοπτικά όλες οι σημαντικές συντομογραφίες που έχουν χρησιμοποιηθεί στο κείμενο και τα διαγράμματα της παρούσας πτυχιακής διατριβής

GVHD:	Graft Versus Host Disease Ασθένεια ξενιστή έναντι μοσχεύματος
HLA:	Human leukocyte antigen Ανθρώπινα αντιγόνα λευκοκυττάρων
HbF:	Fetal hemoglobin Εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη
VUD:	Volunteer Unrelated Donor Εθελοντής μη συγγενής δότης
MRD:	Matched Related Donor Συμβατός συγγενής δότης
MUD:	Matched Unrelated Donor Συμβατός μη συγγενής δότης
HLA-ID sibling:	HLA-identical sibling HLA-συμβατός αδελφός

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τον τελευταίο καιρό παρατηρήθηκε συχνή δημοσίευση άρθρων και άλλων δημοσιευμάτων σχετικά με τα βλαστικά κύτταρα και το πως αυτά μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την θεραπεία πολλών αιματολογικών και άλλων ασθενειών. Δημοσιότητα έχουν επίσης πάρει οι Τράπεζες κρυοσυντήρησης, που λειτουργούν σε πολλές χώρες, συμπεριλαμβανομένου και της Κύπρου, στις οποίες φυλάγονται βλαστοκύτταρα, που έχουν συλλεγεί από τον ομφάλιο λώρο κατά τον τοκετό για πιθανή χρησιμοποίησή τους στο μέλλον. Η φύλαξή τους, παρόλα αυτά, απαιτεί την δαπάνη ενός ποσού, όχι και τόσο ασήμαντου. Είναι λοιπόν τα βλαστοκύτταρα η λύση στην θεραπεία νεοπλασιών; Ή έχει καταντήσει μια ακόμη αισχροκέρδεια των επιχειρήσεων σε βάρος ανυποψίαστων πολιτών;

Στην ανασκόπηση των διαφόρων άρθρων, έχει διαπιστωθεί ότι υπάρχουν αρκετές αντιφάσεις στην βιβλιογραφία και κυρίτερα όσον αφορά στην επιβίωση των ασθενών που υποβλήθηκαν σε αλλογενή ή αυτόλογη μεταμόσχευση, με την κάθε μία μελέτη να καταλήγει σε διαφορετικά αποτελέσματα από τις υπόλοιπες. Αντιφάσεις υπήρξαν επίσης στα άρθρα που σύγκριναν μεταμοσχεύσεις με συγγενή ή μη συγγενή δότη, όσον αφορά στην υποτροπή και επιβίωση, με τις περισσότερες όμως να υποστηρίζουν αυξημένα ποσοστά στους πρώτους.

Αρχικά κρίνεται απαραίτητο να εξηγηθούν οι διάφορες έννοιες γύρω από το συγκεκριμένο θέμα. Κατά την διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης η δημιουργία των ιστών ενός πολυκύτταρου οργανισμού, ξεκινάει από τα εμβρυϊκά στελεχιαία κύτταρα ή βλαστοκύτταρα, τα οποία είναι ολοδύναμα, δηλαδή μπορούν να διαφοροποιηθούν και να δώσουν όλους τους κυτταρικούς τύπους του ενήλικου οργανισμού. Με την εμφάνιση των ιστών και την διαφοροποίηση των κυττάρων, η ολοδυναμία χάνεται στους απόγονους των εμβρυϊκών αρχέγονων κυττάρων. Ωστόσο, ένας μικρός αριθμός κυττάρων σε κάθε ιστό διατηρεί ένα δυναμικό διαίρεσης και διαφοροποίησης, σε αρκετές, αλλά όχι σε όλες τις κυτταρικές κατευθύνσεις. Τα κύτταρα αυτά, που προέρχονται από τα εμβρυϊκά βλαστοκύτταρα, ονομάζονται βλαστοκύτταρα ή στελεχοκύτταρα των ιστών και είναι πολυδύναμα (Κιτρική Ε. & Τρούγκος Κ., 2006).

Η μεταμόσχευση με αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα έχει χρησιμοποιηθεί εδώ και αρκετά χρόνια για να θεραπεύσει σημαντικές αιματολογικές και μη καταστάσεις. Μπορεί να επιτευχθεί με κύτταρα από ένα μέλος της οικογένειας ή ένα εθελοντή μη συγγενή δότη, οπότε καλείται αλλογενής μεταμόσχευση ή από βλαστοκύτταρα τα οποία είχαν προηγουμένως συλλεχθεί από τον ίδιο τον ασθενή, οπότε καλείται αυτόλογη μεταμόσχευση. Η επιλογή της αλλογενούς μεταμόσχευσης, έναντι της αυτόλογης, εξαρτάται από την ηλικία του ασθενή, την υποκείμενη νόσο, την διαθεσιμότητα του δότη και την προτίμηση του ινστιτούτου στο οποίο επιτελείται (Léger C. & Nevill T.J., 2004).

Με την ολοκλήρωση της μεταμόσχευσης, υπάρχει μεγάλος κίνδυνος για εμφάνιση GVHD ή αλλιώς «ασθένεια μοσχεύματος έναντι ξενιστή». Διακρίνεται σε οξεία, που εκδηλώνεται έως 100 μέρες από την μεταμόσχευση και σε χρόνια αν εμφανιστεί αργότερα. Η χρόνια GVHD μπορεί να είναι περιορισμένη ή εκτεταμένη, ενώ η οξεία διακρίνεται στα στάδια 0-IV (Johnson M.L. & Farmer E.R., 1998). Η χρόνια GVHD είναι ένα σύνδρομο που εμφανίζεται μόνο σε αλλογενείς μεταμοσχεύσεις βλαστοκυττάρων και εμφανίζει εκδηλώσεις παρόμοιες με αυτές των αυτοάνοσων ασθενειών, με σημεία και συμπτώματα όπως η χολοστατική ηπατική δυσλειτουργία και η δερματική σκληροπάθεια. Εμφανίζεται στο τουλάχιστον 50% των μεταμοσχευμένων με HLA-ιστοσυμβατό αδελφό δότη (Léger C. & Nevill T.J., 2004).

Στην συγκεκριμένη μελέτη, έχει γίνει ανασκόπηση άρθρων με μελέτες σε παιδιά που έπασχαν από λευχαιμία. Στα άρθρα περιλαμβάνονται 4 είδη μοσχεύματος βλαστοκυττάρων και περιγράφεται αναλυτικά ο τρόπος με τον οποίο το κάθε είδος επηρεάζει την έκβαση των ασθενών, όσον αφορά παράγοντες όπως θνησιμότητα, επίπτωση σε GVHD, υποτροπή και επιβίωση κάποια χρόνια με το πέρας της διαδικασίας. Ακόμη, γίνεται σύγκριση των ειδών του μοσχεύματος, σε μια προσπάθεια να απαντηθούν ερωτήματα όπως για παράδειγμα εάν το μόσχευμα του ιδίου του ασθενή έχει καλύτερα αποτελέσματα από ένα μόσχευμα δότη, ή αν παίζει ρόλο εάν ο δότης προέρχεται από συγγενικό ή μη συγγενικό πρόσωπο.

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης, είναι η διερεύνηση της συσχέτισης του είδους του μοσχεύματος βλαστοκυττάρων, με την έκβαση της μεταμόσχευσης που υποβάλλεται σε παιδιά κάτω των 18 ετών που πάσχουν με λευχαιμία. Η έκβαση αξιολογήθηκε όσον αφορά παράγοντες, όπως επιβίωση, θνησιμότητα, υποτροπή και επίπτωση της ασθένειας GVHD. Στόχοι της ανασκόπησης είναι: 1. η σύγκριση των αλλογενών και αυτόλογων μεταμοσχεύσεων ως προς την έκβαση της μεταμόσχευσης και 2. η σύγκριση μεταμοσχεύσεων από HLA-ιστοσυμβατό συγγενή ή HLA-ιστοσυμβατό μη συγγενή δότη ως προς την έκβαση της μεταμόσχευσης.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε ήταν η σύνθετη αναζήτηση της σχετικής ελληνικής και αγγλικής βιβλιογραφίας σε βάσεις δεδομένων PUBMED, για την περίοδο Νοέμβριος 1999- Απρίλιος 2010, χρησιμοποιώντας λέξεις-κλειδιά: «allogeneic» και «autologous» «transplantation» ή «autografts» και «allografts», «related» και «unrelated» «donor» και «children» ή «pediatric» «leukemia». Η αναζήτηση έγινε στο χρονικό διάστημα Οκτώβριος 2010- Φεβράρης 2011. Η αναζήτηση βασίστηκε στα παρακάτω κριτήρια συμπερίληψης μιας μελέτης:

1. Γλώσσα: Άρθρα μόνο στην ελληνική και αγγλική γλώσσα.
2. Περιεχόμενο μελέτης: επιδημιολογικές έρευνες που αφορούσαν μόνο σε ανθρώπινους πληθυσμούς και όχι σε πειραματόζωα.
3. Δείγμα μελέτης: το δείγμα αφορούσε μόνο σε παιδιά ηλικίας μέχρι και 18 ετών, τα οποία έπασχαν από κάθε είδους λευχαιμία.
4. Ομάδα ελέγχου: Μελέτες που να συγκρίνουν αλλογενείς-αυτόλογες μεταμοσχεύσεις ή μεταμοσχεύσεις με συγγενή-μη συγγενή δότη.
5. Στις αλλογενείς μεταμοσχεύσεις, οι δότες (συγγενείς ή μη συγγενείς) να είναι πλήρως HLA-ιστοσυμβατοί με τους δέκτες.

Σε περιπτώσεις όπου δεν ήταν δυνατή η πρόσβαση στο πλήρες κείμενο κάποιου άρθρου, ζητήθηκε βοήθεια από το προσωπικό της βιβλιοθήκης του Πανεπιστημίου. Επιπλέον, οι βιβλιογραφικές παραπομπές των άρθρων που προέκυψαν από την αναζήτηση, μελετήθηκαν μία προς μία για τον εντοπισμό περαιτέρω άρθρων.

Αντίστοιχα, κριτήρια αποκλεισμού αποτέλεσαν:

1. Η αναφορά σε πειραματόζωα.
2. Το δείγμα ήταν άνω των 18 και έπασχε από άλλη ασθένεια εκτός της λευχαιμίας.
3. Το άρθρο ήταν γραμμένο σε άλλη γλώσσα, εκτός της ελληνικής και της αγγλικής.
4. Υπήρχε οποιαδήποτε άλλη σύγκριση, εκτός από την επιθυμητή.
5. Οι δότες ήταν μερικώς ή καθόλου συμβατοί με τους δέκτες.

Δεν υπήρξε γεωγραφικός ή χρονολογικός περιορισμός.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από την αναζήτηση προέκυψαν 25 άρθρα, εκ των οποίων επελέγησαν τα 6 με βάση τα κριτήρια εισόδου και αποκλεισμού.

Παρακάτω παρουσιάζονται συνοπτικά σε μορφή πίνακα όλες οι μελέτες που διερευνήθηκαν για την διενέργεια της παρούσας εργασίας. Οι πίνακες περιλαμβάνουν τα εξής σημαντικά χαρακτηριστικά: το όνομα του πρώτου συγγραφέα, ο σκοπός της μελέτης, το δείγμα του πληθυσμού που χρησιμοποιήθηκε, οι ηλικίες του δείγματος, οι ομάδες σύγκρισης, ο χρόνος παρακολούθησης ως προς τις υπό μελέτη εκβάσεις, τα κύρια ευρήματα των ερευνών και άλλα σημαντικά χαρακτηριστικά των συγκρινόμενων ομάδων. Ο πίνακας 1, συγκρίνει αποτελέσματα μεταξύ αλλογενών και αυτόλογων μεταμοσχεύσεων, ενώ ο πίνακας 2, παρουσιάζει επίσης συγκριτικά, τα αποτελέσματα μεταξύ μεταμοσχεύσεων με συγγενείς και μη συγγενείς δότες.

Πίνακας 1. Μελέτες σύγκρισης αλλογενών-αυτόλογων μεταμοσχεύσεων

Συγγραφείς-Έτος	Σκοπός	Δείγμα πληθυσμού	Ηλικίες	Ομάδες σύγκρισης	Χρόνος παρακολούθησης	Κύρια ευρήματα	Γενικές παρατηρήσεις
Badell I., et al. (2005)	Αναδρομική μελέτη των μακροπρόθεσμων εκβάσεων και προγνωστικών δεικτών της επιβίωσης και υποτροπής στις 2 ομάδες σύγκρισης.	219 ασθενείς με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία σε 2 ^η περίοδο ύφεσης.	Μέσος όρος ηλικίας 8.7 έτη (1-16 ετών).	90 ασθενείς υποβλήθηκαν σε αλλογενή μεταμόσχευση και 129 σε αυτόλογη.	Η πιθανότητα της επιβίωσης από την νόσο μελετήθηκε στα 14 χρόνια από την μεταμόσχευση.	Καμία διαφορά όσον αφορά στην επιβίωση. Η πιθανότητα υποτροπής ήταν μεγαλύτερη σε αυτομοσχευμένους ασθενείς. Η θνησιμότητα ήταν αυξημένη στην αυτόλογη ομάδα , ενώ η επίπτωση της GVHD ήταν μικρότερη σε αυτή την ομάδα.	Υπήρχε ανομοιογένεια δείγματος όσον αφορά στο στάδιο της νόσου, παράγοντες κινδύνου, προηγούμενες θεραπείες και σχήματα προετοιμασίας.

Matsuyama T., et al. (2000)	Σύγκριση ομάδων για διαφορές σε επιβίωση, θνησιμότητα, υποτροπή μετά την μεταμόσχευση και ανάπτυξη GVHD.	52 ασθενείς με οξεία μυελογενή λευχαιμία σε 1 ^η περίοδο ύφεσης.	Μέσος όρος ηλικίας 7 έτη (9 μηνών – 16 ετών).	31 ασθενείς έλαβαν αλλογενή μοσχεύματα και 21 αυτόλογα.	Η επιβίωση μελετήθηκε στα 5 χρόνια από την μεταμόσχευση.	Τα ποσοστά επιβίωσης ήταν μεγαλύτερα στην αλλογενή ομάδα. Η πιθανότητα υποτροπής ήταν μεγαλύτερη σε αυτομοσχευμένους ασθενείς. Η θνησιμότητα και η επίπτωση σε GVHD ήταν μεγαλύτερες στα αλλογενή μοσχεύματα.	Στην συγκεκριμένη έρευνα, μακροπρόθεσμες επιπλοκές (θυρεοειδικές και ενδοκρινικές λειτουργίες, εφηβική ανάπτυξη) δεν διερευνήθηκαν).
-----------------------------	--	--	---	---	--	---	--

Dvorak C.C., et al. (2008)	Αναδρομική ανάλυση των αποτελεσμάτων των μεταμοσχεύσεων για σύγκριση των δύο ομάδων της επίπτωσης της θνησιμότητας σχετιζόμενης με τη θεραπεία και της υποτροπής.	32 παιδιά με υποτροπιάζουσα ή μη, οξεία μυελογενή λευχαιμία.	Μέσος όρος ηλικίας ήταν τα 11 χρόνια (1-16 ετών).	11 παιδιά μεταμοσχεύθηκαν με αυτόλογη διαδικασία και 21 με αλλογενή.	Η επιβίωση μελετήθηκε στα 5 χρόνια από την μεταμόσχευση.	Σημειώθηκε μεγαλύτερη υποτροπή και 5 ^{ετής} επιβίωση σε ασθενείς που έλαβαν αυτόλογο μόσχευμα. Μόνο οι ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε αλλογενή μεταμόσχευση απεβίωσαν και ανέπτυξαν οξεία ή εκτεταμένη GVHD.	Δεν υπάρχει αξιοσημείωτη διαφορά στα αποτελέσματα των 2 ομάδων.
-------------------------------	---	--	--	--	--	--	---

Πίνακας 2. Μελέτες σύγκρισης μεταμοσχεύσεων με συγγενή- μη συγγενή δότη

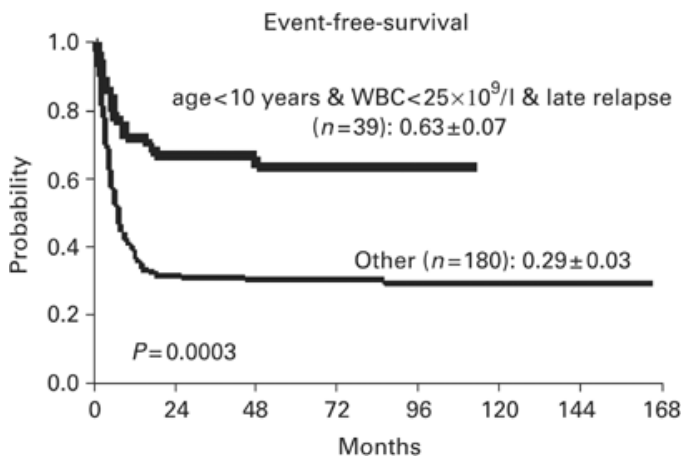
Συγγραφείς- Έτος	Σκοπός	Δείγμα πληθυσμού	Ηλικίες	Ομάδες σύγκρισης	Χρόνος παρακολούθησης	Κύρια ευρήματα	Γενικές παρατηρήσεις
Locatelli F., et al. (2005)	Συγκριτική μελέτη παιδιών που υποβλήθηκαν σε αλλογενή μεταμόσχευση, με συγγενή ή μη συγγενή δότη βλαστοκυττάρων.	100 παιδιά τα οποία πάσχουν από νεανική μυελομονοκυτταρική λευχαιμία.	Μέσος όρος ηλικίας 1.4 έτη (0.1-14 ετών).	48 παιδιά έλαβαν μόσχευμα από HLA-ιστοσυμβατό συγγενή δότη, ενώ 52 από HLA-ιστοσυμβατό μη συγγενή δότη.	Όλοι οι παράγοντες μελετήθηκαν στα 5 χρόνια από την μεταμόσχευση.	Η 5ετής επιβίωση και η χρόνια GVHD ήταν μεγαλύτερη στα άτομα με συγγενή δότη. Η 5 ^{ετής} θνησιμότητα ήταν μεγαλύτερη στην άλλη ομάδα, ενώ στην 5 ^{ετούς} υποτροπή δεν υπήρξε αξιοσημείωτη διαφορά ανάμεσα στις 2 ομάδες.	Τα ακόλουθα χαρ/κά συσχετίστηκαν με την αυξημένη υποτροπή: θηλυκό φύλο, ηλικία διάγνωσης < 4 έτη, ψηλό ποσοστό εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης και ποσοστό βλαστοκυττάρων στο μυελό των οστών κατά την μεταμόσχευση κάτω από 20%.

Al-Kasim F.A., et al. (2002)	Μελέτη σύγκρισης των 2 ομάδων σχετικά με την θνησιμότητα, την 3 ^{ετή} επιβίωση, την πιθανότητα υποτροπής και την επίπτωση της GVHD.	62 παιδιά με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία.	Μέσος όρος ηλικίας 9.4 έτη (εύρος δεν αναφέρεται).	36 παιδιά έλαβαν μόσχευμα από HLA-ιστοσυμβατό συγγενή δότη και 26 από HLA-ιστοσυμβατό μη συγγενή δότη.	Η πιθανότητα υποτροπής και η επιβίωση μελετήθηκαν 3 χρόνια μετά την μεταμόσχευση.	Οι ασθενείς με μη συγγενή δότη είχαν ψηλότερη επίπτωση οξείας και χρόνιας GVHD. Η 3 ^{ετής} θνησιμότητα και επιβίωση ήταν ψηλότερες για την ομάδα με μη συγγενή δότη, ενώ η πιθανότητα υποτροπής ήταν χαμηλότερη.	Τα κλινικά χαρ/κά ήταν παρόμοια για τις ομάδες σύγκρισης. Δεν υπήρξε αξιοσημείωτη διαφορά στο χρόνο μεταμόσχευσης. Δεν υπήρξε στατιστική σημαντικότητα στα ποσοστά που ήταν αυξημένα για την ομάδα με τον μη συγγενή δότη.
------------------------------------	--	---	--	--	---	---	--

Cwynarski K., et al. (2003)	Αναδρομική ανάλυση στις 2 ομάδες παιδιών, όπου συγκρίνονται τα αποτελέσματα για την επιβίωση, την θνησιμότητα και την υποτροπή μετά την μεταμόσχευση.	314 παιδιά με Rh+ χρόνια μυελογενή λευχαιμία. 253 από αυτά βρίσκονταν σε πρώτη χρόνια φάση και 61 σε προχωρημένη φάση.	Μέσος όρος ηλικίας 14 έτη (12 μηνών- 17 χρονών).	182 παιδιά έλαβαν μόσχευμα από HLA- ιστοσυμβατό αδελφό δότη και 132 από εθελοντή μη συγγενικό δότη.	Η θνησιμότητα, η υποτροπή και η επιβίωση από την νόσο εκτιμήθηκαν στα 3 χρόνια από την μεταμόσχευση.	Τα αποτελέσματα έδειξαν αυξημένη 3 ^{ετή} υποτροπή και 3 ^{ετή} επιβίωση στα παιδιά με συγγενή δότη και αυξημένη θνησιμότητα και GVHD στα παιδιά με μη συγγενή δότη.	Τα αποτελέσματα των παιδιών που βρίσκονταν σε 1 ^η χρόνια φάση και αυτών σε προχωρημένη φάση, αναλύθηκαν μαζί. Το διάστημα μεταξύ της διάγνωσης και της μεταμόσχευσης δεν ήταν το ίδιο σε όλα τα παιδιά. Δεν υποβλήθηκαν όλοι οι ασθενείς σε ραδιοθεραπεία.
--------------------------------	--	---	---	--	--	--	---

Οι Badell et al.(2005), παρουσίασαν μια αναδρομική μελέτη παραγόντων που επηρεάζουν την έκβαση της μεταμόσχευσης με αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα, χρησιμοποιώντας δείγμα 219 παιδιών με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία που βρίσκονταν σε δεύτερη πλήρη ύφεση και κατέγραψαν τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματά τους. Ανάλογα με τη διαθεσιμότητα ή μη ενός ιστοσυμβατού αδελφού δότη, 90 ασθενείς υποβλήθηκαν σε αλλογενή και 129 σε αυτόλογη μεταμόσχευση. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε χημειοθεραπεία σαν θεραπεία πρώτης γραμμής, ενώ όλοι έλαβαν την ίδια θεραπεία μετά την υποτροπή. Ασθενείς οι οποίοι παρουσίασαν εξωμυελική υποτροπή, έλαβαν ραδιοθεραπεία στις επηρεαζόμενες περιοχές, σαν επιπλέον θεραπεία. Η υποτροπή θεωρήθηκε πρόιμη, όταν παρουσιάστηκε 30 μήνες από την διάγνωση, ενώ όψιμη όταν παρουσιάστηκε αργότερα. Στις αλλογενείς μεταμοσχεύσεις χρησιμοποιήθηκε μόσχευμα από πλήρως ιστοσυμβατό αδελφό δότη. Η πηγή των βλαστοκυττάρων ήταν ο μυελός των οστών σε ποσοστό 85% και το περιφερικό αίμα σε ποσοστό 15%. Ο μέσος όρος ηλικίας κατά την μεταμόσχευση ήταν 8.7 έτη (1-16 χρόνια).

Η επιβίωση για όλους τους ασθενείς ήταν 0.35 ± 0.03 στα 14 χρόνια. Δεν υπήρξε αξιοσημείωτη διαφορά στην επιβίωση ανάμεσα στα παιδιά που υποβλήθηκαν σε αλλογενή και αυτόλογη μεταμόσχευση με ποσοστά 39% και 32% αντίστοιχα. Ο μέσος όρος παρακολούθησης ήταν 75 μήνες. Και για τις δύο ομάδες, οι ασθενείς που υπέφεραν από όψιμη υποτροπή είχαν μεγαλύτερη επιβίωση, συγκριτικά με αυτούς με πρόιμη υποτροπή, ενώ την καλύτερη επιβίωση είχαν τα παιδιά κάτω των 10 ετών από την αλλογενή ομάδα και οι ασθενείς με λευκά αιμοσφαίρια $< 25 \times 10^9 / l$ κατά τη διάγνωση από την αυτόλογη ομάδα. Γενικότερα, καλύτερη επιβίωση και για τις δύο ομάδες είχε το υποσύνολο των ασθενών με τα εξής χαρακτηριστικά: ηλικία κάτω από 10 έτη, λευκά αιμοσφαίρια $< 25 \times 10^9 / l$ και όψιμη υποτροπή (βλ. Εικ. 1)



Εικ. 1: Σημαντικά μεγαλύτερη επιβίωση σημειώθηκε σε 39 ασθενείς με παιδική οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία με τα χαρακτηριστικά που φαίνονται στο διάγραμμα.

Συνολικά, 107 ασθενείς (48.8%) υποτροπίασαν. Η πιθανότητα υποτροπής για όλους τους ασθενείς ήταν 0.57. Αρκετά ψηλότερη παρουσίασαν τα παιδιά που υποβλήθηκαν σε αυτόλογη μεταμόσχευση με ποσοστά 0.65 έναντι 0.42 για την αλλογενή. Καμία διαφορά δεν παρατηρήθηκε στην επιβίωση από την νόσο ή την πιθανότητα υποτροπής ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών που έλαβαν ή δεν έλαβαν ραδιοθεραπεία. Η πιθανότητα υποτροπής ήταν αυξημένη για τους ασθενείς με πρόιμη υποτροπή και λευκά αιμοσφαίρια > 25 X 10⁹/l και για τις δύο ομάδες

Στην αλλογενή ομάδα, 46 στους 90 ασθενείς απεβίωσαν (51.1%), οι μισοί λόγω της εξέλιξης της ασθένειας και οι 22 λόγω αιτιών που σχετίζονταν με την μεταμόσχευση: οξεία GVHD στους 9, λοιμώξεις στους 3 και διάμεση πνευμονία στους 2, ενώ ένας από αυτούς πέθανε από δευτερογενή όγκο. Στην αυτόλογη ομάδα, 80 στους 129 ασθενείς απεβίωσαν (62%), οι 71 λόγω της εξέλιξης της νόσου, οι 9 λόγω αιτιών σχετιζόμενων με την μεταμόσχευση και οι 2 λόγω λοιμώξεων. Μια στατιστικά σημαντική διαφορά παρουσιάστηκε μεταξύ των ομάδων σχετικά με τις αιτίες θανάτου, ενώ στην αυτόλογη ομάδα, τα ποσοστά θνησιμότητας ήταν μεγαλύτερα (62%) συγκριτικά με την άλλη ομάδα (51.1%).

Οι Matsuyama T. et al. (2000), παρουσίασαν λεπτομερώς τις μεταμοσχεύσεις μυελού των οστών 52 παιδιών στο ινστιτούτο τους, που έπασχαν από οξεία μυελογενή λευχαιμία σε πρώτη ολοκληρωμένη ύφεση. 31 από αυτά έλαβαν αλλογενή μόσχευμα και 21 αυτόλογο. Τα παιδιά ήταν ηλικίας 9 μηνών έως 16 ετών (μέσος όρος 7 χρόνια). Η μεταμόσχευση έγινε κατά μέσο όρο 7 μήνες από την διάγνωση. Η αγωγή πριν από την

μεταμόσχευση περιελάμβανε χημειοθεραπεία ή ολική ραδιοθεραπεία και χημειοθεραπεία. Η επιβίωση από την νόσο, ορίστηκε το χρονικό διάστημα από την μεταμόσχευση μέχρι την υποτροπή ή τον θάνατο. Η εμφύτευση χαρακτηρίστηκε ως επιτυχής για όλους τους ασθενείς. Ο μέσος χρόνος εμφύτευσης ήταν σημαντικά ψηλότερος για την αυτόλογη ομάδα.

43 ασθενείς επιβίωσαν και απαλλάχθηκαν από την νόσο με μέσο χρόνο 70 μήνες από την μεταμόσχευση. Καμία υποτροπή δεν παρουσιάστηκε πέραν των 2 χρόνων από την θεραπεία. Η συνολική επιβίωση και η επιβίωση χωρίς την νόσο στα 5 χρόνια, για όλους τους ασθενείς, ήταν 84% και 83% αντίστοιχα.

Τα ποσοστά της επιβίωσης στα 5 χρόνια για την αλλογενή και αυτόλογη ομάδα μεταμόσχευσης, ήταν 84% και 81% αντίστοιχα. 7 ασθενείς παρουσίασαν υποτροπή, εντός 2 μέχρι 15 μηνών από την μεταμόσχευση (3 από την αλλογενή ομάδα και 4 από την αυτόλογη).

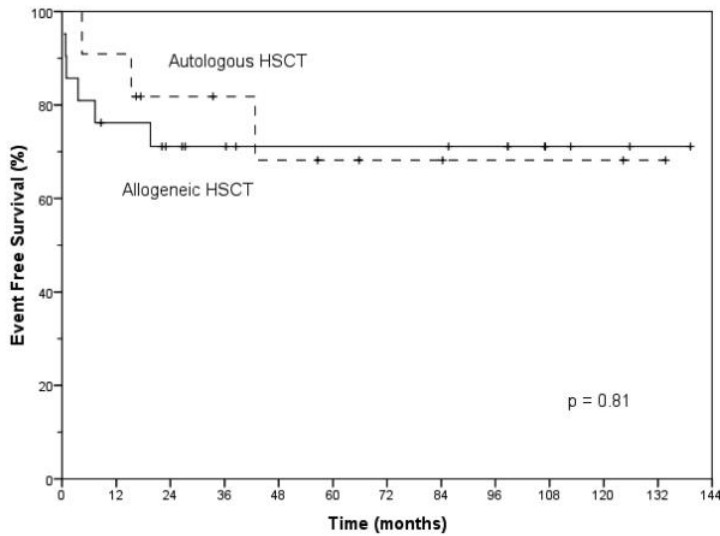
Οξεία GVHD παρατηρήθηκε σε 7 από τα 31 παιδιά-αλλογενείς δέκτες (23%). Χρόνια GVHD ανέπτυξαν 7 παιδιά από την ίδια ομάδα (23%). 8 ασθενείς απεβίωσαν (5 από την αλλογενή ομάδα, 3 από την αυτόλογη), συμπεριλαμβανομένου της θνησιμότητας σχετιζόμενη με την μεταμόσχευση σε 3 από την αλλογενή ομάδα.

Οι Dvorak C.C. et al. (2008), ανέλυσαν τα αποτελέσματα 32 μεταμοσχεύσεων αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων, σε παιδιά που διαγνώστηκαν με υποτροπιάζουσα ή μη, οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία. 11 από αυτά έλαβαν αυτόλογο μόσχευμα και 21 αλλογενή. Τα παιδιά είχαν ηλικίες από 1 μέχρι 18 ετών κατά την διάγνωση.

Οι πληροφορίες για την μεταμόσχευση ήταν διαθέσιμες για όλους τους ασθενείς. Όλοι οι ασθενείς που απεβίωσαν λόγω της διαδικασίας της θεραπείας, είχαν λάβει αλλογενή μόσχευμα. Αναλυτικότερα, η 3^{ετής} επίπτωση της θνησιμότητας για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αυτόλογη μεταμόσχευση ήταν 0%, ενώ για αυτούς που υποβλήθηκαν σε αλλογενή, 19%.

Συνολικά, 5 ασθενείς υποτροπίασαν μετά την μεταμόσχευση, συμπεριλαμβανομένου 3 ασθενείς μετά από αυτόλογη μεταμόσχευση και 2 ασθενείς μετά από αλλογενή μεταμόσχευση. Ο μέσος χρόνος υποτροπής ήταν 15.3 μήνες (4.4-42.7 μήνες) και 13.5 μήνες (7.3-19.6 μήνες) μετά από την αλλογενή ή αυτόλογη μεταμόσχευση, αντίστοιχα.

Η 5^{ετής} επιβίωση για την αυτόλογη και αλλογενή ομάδα ήταν 73% και 71% αντίστοιχα. Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων (βλ.Εικ. 2).



Εικ. 2: Η 5^{ετής} επιβίωση για τα παιδιά με οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων.

Οι πληροφορίες για την επίπτωση σε GVHD ήταν διαθέσιμες για μόνο 16 από τους 21 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αλλογενή μοσχεύματα, 8 από τους οποίους έλαβαν μόσχευμα από συγγενή δότη και οι άλλοι μισοί από μη συγγενή. 5 στους 16 ασθενείς ανέπτυξαν οξεία GVHD 2^{ου}-4^{ου} βαθμού, 2 ανέπτυξαν εκτεταμένη χρόνια GVHD.

Οι Locatelli et al. (2005), μια ομάδα επιστημόνων από διάφορα παιδιατρικά τμήματα, επέλεξαν 100 παιδιά με νεανική μυελομονοκυτταρική λευχαιμία, ώστε να μελετήσουν τα αποτελέσματα από την μεταμόσχευσή τους με βλαστοκύτταρα. Τα βλαστοκύτταρα προέρχονταν από τον μυελό των οστών, το περιφερικό αίμα και τον ομφάλιο λώρο σε 79, 14 και 7 παιδιά αντίστοιχα. 48 από αυτά έλαβαν το μόσχευμα από HLA-ιστοσυμβατό συγγενή δότη, ενώ τα υπόλοιπα 52 από HLA-ιστοσυμβατό μη συγγενή δότη. Οι πληροφορίες που αφορούσαν τους ασθενείς και τα χαρακτηριστικά της νόσου και των αποτελεσμάτων της μεταμόσχευσης, συλλέχθηκαν με τυποποιημένα ερωτηματολόγια για το κάθε παιδί και συμπεριλήφθησαν στην έρευνα. Ο μέσος όρος ηλικίας των παιδιών ήταν 1.4 έτη (0.1-14 χρόνια). Τα παιδιά χωρίστηκαν σε 2 υποομάδες. Τη πρώτη αποτέλεσαν 84 παιδιά στα οποία δόθηκε είτε καθόλου θεραπεία, είτε διαφοροποιημένη θεραπεία, είτε χαμηλής έντασης χημειοθεραπεία. Την δεύτερη αποτέλεσαν 16 παιδιά στα οποία δόθηκαν σχήματα χημειοθεραπείας, παρόμοια με αυτά που δίνονται στα παιδιά με οξεία μυελογενή λευχαιμία.

Οξεία GVHD 2^{ου}-4^{ου} βαθμού αναπτύχθηκε σε 40 ασθενείς. Η συνολική επίπτωση της οξείας GVHD 2^{ου}-4^{ου} βαθμού κατά την 100^η μέρα, ήταν 0%, ενώ η οξεία GVHD 3^{ου}-4^{ου} βαθμού ήταν 17%. Τα παιδιά που πήραν μόσχευμα από HLA-συμβατό συγγενή δότη είχαν συνολική επίπτωση οξείας GVHD 2^{ου}-4^{ου} βαθμού, αισθητά ψηλότερη συγκριτικά με τα παιδιά της άλλης ομάδας, με ποσοστά 46% και 35% αντίστοιχα. Καμία μεταβλητή σχετικά με τον ασθενή ή την μεταμόσχευση δεν συσχετίστηκε με την ανάπτυξη οξείας GVHD.

13 στους 86 ασθενείς ψηλού κινδύνου, ανέπτυξαν χρόνια GVHD, η οποία ήταν περιορισμένη σε 6 περιπτώσεις και εκτεταμένη στους υπόλοιπους 7. Η συνολική επίπτωση της χρόνια GVHD σε παιδιά που πήραν μόσχευμα από HLA-συμβατό συγγενή δότη, με ποσοστά 17% και 16% αντίστοιχα.

13 ασθενείς απεβίωσαν λόγω των αιτιών που σχετίζονταν με την μεταμόσχευση. Η 5^{ετής} επίπτωση της θνησιμότητας των ασθενών που έλαβαν μόσχευμα, είτε από HLA-ιστοσυμβατό αδελφό δότη ή από ένα εθελοντή μη συγγενή δότη ήταν 10% και 16% αντίστοιχα. Ο μέσος χρόνος του θανάτου λόγω της θεραπείας ήταν 2.7 μήνες. Σε ανάλυση που έγινε αργότερα, βρέθηκε ότι οι ασθενείς που έλαβαν μόσχευμα από γυναίκα δότη, είχαν στατιστικά ψηλότερη πιθανότητα για να πεθάνουν λόγω της μεταμόσχευσης. Όλες οι άλλες μεταβλητές δεν είχαν καμία επίπτωση στην πιθανότητα θανάτου λόγω επιπλοκών της μεταμόσχευσης, πιθανότατα λόγω των περιορισμένων συμβάτων.

34 ασθενείς υπέστησαν αιματολογική υποτροπή με το πέρας της μεταμόσχευσης, σε μέσο χρόνο 6 μήνες. 21 ασθενείς πέθαναν λόγω της ασθένειας σε μέσο διάστημα 11 μήνες μετά την μεταμόσχευση. Η 5^{ετής} επίπτωση της υποτροπής ήταν 35%, με καμία σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 2 ομάδες. Σε επιπρόσθετη ανάλυση, οι ακόλουθοι παράγοντες σχετίστηκαν με την αυξημένη υποτροπή: θηλυκό φύλο, ηλικία κατά την διάγνωση μεγαλύτερη από 4 έτη, ψηλό ποσοστό HbF και βλαστοκύτταρα στο μυελό των οστών κατά την μεταμόσχευση κάτω από 20%.

Συνολικά, 66 ασθενείς παρέμειναν ζωντανοί μετά την μεταμόσχευση, ενώ η 5^{ετής} επιβίωση εκτιμήθηκε με 64%. 53 ασθενείς, ήταν ζωντανοί κατά την πρώτη ολοκληρωμένη ύφεση μετά την μεταμόσχευση, με μέση παρακολούθηση 40 μηνών. Η 5^{ετής} πιθανότητα της επιβίωσης χρόνων που ήταν ελεύθερα από την νόσο, μετά την

πρώτη μεταμόσχευση ήταν 52% για όλη την ομάδα ασθενών που μελετήθηκαν, ενώ 55% και 49% ήταν τα ποσοστά για τους ασθενείς με συγγενή δότη και μη συγγενή δότη αντίστοιχα. 6 ασθενείς παρέμειναν ζωντανοί αλλά συνέχισαν να πάσχουν από την νόσο και 7 ασθενείς παρέμειναν ζωντανοί σε αιματολογική ύφεση μετά την δεύτερη μεταμόσχευση, η οποία διενεργήθηκε σε συνολικά 15 περιπτώσεις. 5 στους 15 ασθενείς στους οποίους δόθηκε δεύτερο μόσχευμα, πέθαναν λόγω της εκτεταμένης επανεμφάνισης της νόσου και 3 λόγω επιπλοκών που σχετίζονταν με την μεταμόσχευση.

Οι Al-Kasim F.A. et al. (2002), σε έρευνά τους, χρησιμοποίησαν δείγμα 62 παιδιών με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία, που πήραν αλλογενή μόσχευμα μυελού από συγγενή ή μη συγγενή δότη. 36 παιδιά είχαν συγγενή δότη, ενώ 26 μη συγγενή. Τα κλινικά χαρακτηριστικά και ο χρόνος μεταμόσχευσης των δύο ομάδων ήταν παρόμοια. Πριν από την μεταμόσχευση δόθηκε η ίδια προληπτική θεραπεία και προφύλαξη για GVHD σε όλους τους ασθενείς. Ο μέσος όρος ηλικίας όλων των παιδιών ήταν 9.4 χρόνια (0.8-19.4 χρόνια για τους συγγενή-δέκτες και 2.8-16.7 για τους μη συγγενή-δέκτες).

Η επίπτωση σε οξεία GVHD ήταν ψηλότερη σε ασθενείς με μη συγγενή δότη, ενώ στην ίδια ομάδα υπήρξε τάση για αυξημένα ποσοστά χρόνια GVHD, θνησιμότητας σχετιζόμενης με την μεταμόσχευση και λιγότερες υποτροπές, χωρίς να υπάρχει στατιστική σημαντικότητα σε κάποιο από αυτά. Η επίπτωση σε οξεία GVHD 2^{ου}-4^{ου} βαθμού και 3^{ου}-4^{ου} βαθμού ήταν ψηλότερη σε παιδιά με μη συγγενείς δότες με ποσοστά 58% και 27% αντίστοιχα, έναντι 24% και 6% αντίστοιχα στην ομάδα με συγγενή δότη.

Η χρόνια GVHD ήταν συχνότερη στα παιδιά με μη συγγενή δότη με ποσοστό 39% σε αντιδιαστολή με το 15% της άλλης ομάδας. Η χρόνια GVHD ήταν εκτεταμένη σε 3 ασθενείς από την ομάδα των δεκτών μη συγγενικού μοσχεύματος και 2 από τους δέκτες συγγενικού μοσχεύματος.

Η πιθανότητα υποτροπής 3 χρόνια μετά την μεταμόσχευση ήταν 41±9% για τους ασθενείς με συγγενή δότη και 28±12% για τους ασθενείς με μη συγγενή δότη. Το μέσο διάστημα υποτροπής ήταν 7.1 μήνες (0.2-34.2 μήνες) και 20.2 μήνες (10.4-31.8 μήνες) αντίστοιχα.

Η πιθανότητα για την θνησιμότητα 3 χρόνια μετά την μεταμόσχευση ήταν 20±8% για την ομάδα με συγγενή δότη και 33±11% για την ομάδα με μη συγγενή δότη. Η συνολική επιβίωση ήταν 55±9% και 49±11% για τα παιδιά με συγγενή και μη συγγενή

δότη αντίστοιχα. Οι πιθανότητες της επιβίωσης στα 3 χρόνια χωρίς την νόσο, ήταν παρόμοιες: $47\pm 9\%$ για τους συγγενή-δέκτες και $49\pm 11\%$ για τους μη συγγενή-δέκτες.

Τα μειωμένα ποσοστά θνησιμότητας για την ομάδα των παιδιών με συγγενή δότη, συγκριτικά με την άλλη ομάδα, ίσως να εξηγείται από το γεγονός ότι σε αυτά τα παιδιά δόθηκε στα αρχικά στάδια της νόσου, θεραπεία υψηλού κινδύνου, σε ποσοστά μεγαλύτερα απ'ότι στην άλλη ομάδα. Αναπάντητο δε, μένει το ερώτημα γιατί στην ίδια ομάδα παρατηρούνται αυξημένα ποσοστά υποτροπής. Ακόμη ένα ανεξήγητο φαινόμενο παραμένουν τα αυξημένα ποσοστά ασθενών σε δεύτερη ολοκληρωμένη ύφεση στα παιδιά με συγγενή δότη (56% έναντι 46% της άλλης ομάδας), σε συνδυασμό με τα μειωμένα ποσοστά επιβίωσης της πρώτης ομάδας (60% έναντι 63%). Ο λόγος του παράδοξου είναι ότι οι συγγραφείς αναφέρουν ότι οι ασθενείς που βρίσκονταν σε δεύτερη ολοκληρωμένη ύφεση κατά την μεταμόσχευση, είχαν καλύτερη πρόγνωση με μεγαλύτερη επιβίωση.

Από τους 10 ασθενείς που υποτροπίασαν 3 χρόνια μετά την μεταμόσχευση, οι 10 απεβίωσαν σαν αποτέλεσμα της ασθένειας και οι 2 παρέμειναν ζωντανοί. 4 από την ομάδα των μη συγγενών-δεκτών που υποτροπίασαν, πέθαναν σαν αποτέλεσμα της ασθένειας. Η πλειοψηφία των θανάτων στους μη συγγενείς-δέκτες (67%) ήταν λόγω της υποτροπής, σε αντίθεση με την άλλη ομάδα που το 60% των θανάτων προέρχονταν από συνέπειες της μεταμόσχευσης.

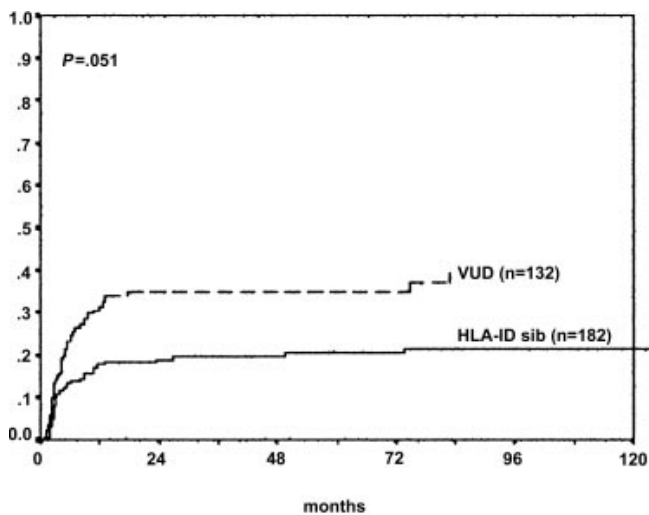
Οι Cwynarski K. et al. (2003) μελέτησαν τις εκβάσεις των μεταμοσχεύσεων σε 314 παιδιά με χρόνια μυελογενή λευχαιμία που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων με συγγενή ή μη συγγενή δότη. Η πηγή των βλαστοκυττάρων ήταν από τον μυελό των οστών σε όλα τα παιδιά και οι δότες ήταν HLA-ιστοσυμβατά αδέρφια σε 182 και ιστοσυμβατοί μη συγγενείς εθελοντές δότες σε 132 από αυτά.

Πριν από την μεταμόσχευση, η πλειοψηφία των ασθενών βρίσκονταν σε πρώτη χρόνια φάση. Αυτό αντιπροσέπει το 86% των ασθενών με αδελφό δότη και το 37% αυτών με μη συγγενή δότη. Ο μέσος όρος ηλικίας των δεκτών ήταν 14 χρόνια και δεν υπήρχε σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες. Το 87% των ασθενών με εθελοντή μη συγγενή δότη, υποβλήθηκαν σε προληπτική ραδιοθεραπεία πριν από την μεταμόσχευση, ενώ μόνο το 54% των παιδιών με αδελφό δότη έλαβαν την ίδια θεραπεία. Το χρονικό διάστημα από την διάγνωση μέχρι την θεραπεία ήταν 0-6 μήνες στο 32% των

παιδιών, 6-12 μήνες στο 82% και περισσότερο από 12 μήνες στο 40%. Η μεταμόσχευση πραγματοποιήθηκε νωρίτερα σε σημαντικά αυξημένο ποσοστό στα παιδιά με αδελφό δότη συγκριτικά με την άλλη ομάδα.

Τα αποτελέσματα έδειξαν μέτρια έως σοβαρή οξεία GVHD 2^{ου}-4^{ου} βαθμού στο 37% των παιδιών που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων HLA-αδελφού δότη, ποσοστά σημαντικά μικρότερα από τα παιδιά με μη συγγενή δότη (52%). Οι πληροφορίες σχετικά με την σοβαρότητα και την επίπτωση σε χρόνια GVHD έδειξαν ότι από τα 247 παιδιά που αξιολογήθηκαν, το 20% είχαν εκτεταμένη ασθένεια, το 24% περιορισμένη, ενώ το 56% δεν παρουσίασε καθόλου. Δεν σημειώθηκε καμία διαφορά στην επίπτωση ή την σοβαρότητα της χρόνιας GVHD ανάμεσα στις δύο ομάδες.

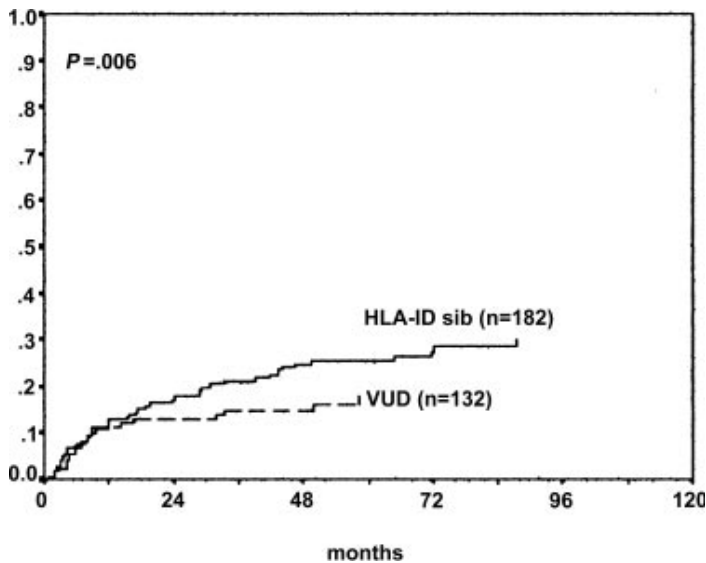
Η εκτίμηση της θνησιμότητας σχετιζόμενης με την θεραπεία, έγινε 3 χρόνια μετά την μεταμόσχευση στα παιδιά στην πρώτη χρόνια φάση με συγγενή ή μη συγγενή δότη και έδειξε ποσοστά 20% και 31% αντίστοιχα. Στα παιδιά που βρίσκονταν σε προχωρημένο στάδιο, τα αποτελέσματα ήταν 16% και 46% αντίστοιχα. Οι δέκτες μη συγγενικού μοσχεύματος είχαν σημαντικά ψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας συγκριτικά με τους δέκτες συγγενικού μοσχεύματος (βλ. Εικ.3). Τα ποσοστά θνησιμότητας για όλο το δείγμα ήταν 26%. Η προληπτική χορήγηση μεθοτρεξάτης σχετίστηκε με τα μειωμένα ποσοστά θνησιμότητας στα παιδιά με αδελφό ή μη συγγενή δότη.



Εικ.3: Η θνησιμότητα λόγω της μεταμόσχευσης, ήταν σημαντικά ψηλότερη για τα παιδιά με μη συγγενή δότη (n=132) σε σύγκριση με τα παιδιά που είχαν αδελφό δότη (n=182).

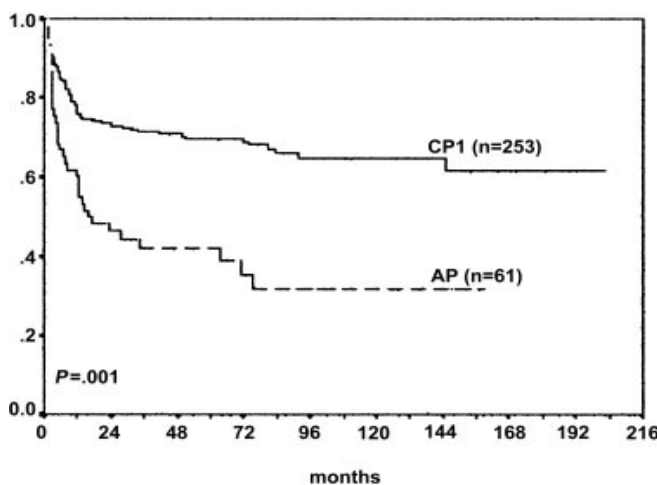
Η υποτροπή εκτιμήθηκε 3 χρόνια μετά την μεταμόσχευση για τις δύο ομάδες παιδιών. Τα ποσοστά για τα παιδιά σε πρώτη χρόνια φάση με συγγενή και μη συγγενή δότη που υποβλήθηκαν στην επέμβαση, ήταν 17% και 13% αντίστοιχα, ενώ για αυτούς

που βρίσκονταν σε προχωρημένο στάδιο ήταν 49% και 20% αντίστοιχα (βλ.Εικ.4). Η επίπτωση υποτροπής στα 3 χρόνια για όλο το δείγμα ήταν 19%.



Εικ.4: Τα παιδιά με μη συγγενή δότη είχαν μικρότερα ποσοστά υποτροπής από τα παιδιά που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση με συγγενή δότη.

Η 3^{ετής} επιβίωση για όλη την ομάδα ήταν 66%. Η επιβίωση ήταν αξιοσημείωτα υψηλότερη στα παιδιά σε πρώτη χρόνια φάση, που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση με αδελφό δότη, με ποσοστά 75% έναντι 65% αυτών με μη συγγενή δότη. Διαφορά υπήρξε επίσης στα παιδιά σε προχωρημένο στάδιο της νόσου, με ποσοστά 46% και 39% αντίστοιχα. Τα ποσοστά της επιβίωσης, όπως παρουσιάζονται στο διάγραμμα, ήταν μικρότερα για τα παιδιά που βρίσκονταν σε προχωρημένο στάδιο συγκριτικά με τα παιδιά που βρίσκονταν σε πρώτη χρόνια φάση. (βλ.Εικ.5).



Εικ.5: Η συνολική επιβίωση ήταν αξιοσημείωτα υψηλότερη για τα παιδιά που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση ενώ βρίσκονταν σε πρώτη χρόνια φάση (n=235), συγκριτικά με αυτούς που βρίσκονταν σε προχωρημένο στάδιο (n=61)

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Παρόλο ότι η μεταμόσχευση με αιμοποιητικά αρχέγονα κύτταρα έχει αναγνωριστεί σαν μια δυνητική θεραπευτική προσέγγιση, λιγότερο από το ένα τρίτο των παιδιών που πάσχουν από λευχαιμίες, έχουν συγγενή ιστοσυμβατό δότη. Η μεταμόσχευση με μη συγγενή δότη μπορεί να αποτελέσει μια εναλλακτική επιλογή για τη θεραπεία των παιδιών αυτών. Σε γενικές γραμμές, η χρησιμοποίηση μοσχεύματος από μη συγγενή δότη έχει συσχετιστεί με υψηλότερα ποσοστά GVHD και θνησιμότητας σχετιζόμενης με τη θεραπεία (Lee J.H., 2009).

Επιπλέον, οι Léger C.S. et al., αναφέρουν ότι η θνησιμότητα στους 12 πρώτους μήνες μεταμόσχευσης με συγγενή δότη, είναι περίπου 20-30%, ενώ για δέκτη μοσχεύματος από μη συγγενή δότη, αυξάνεται στο 50%. Οι κυριότερες επιπλοκές που μπορούν να συμβούν είναι κοινές και αποτελούν τον πυρετό και την ηπατική δυσλειτουργία (Matsuyama T. et al., 1999).

Ένα από τα σημαντικότερα εμπόδια στην σύγκριση αποτελεσμάτων της παρούσας μελέτης, υπήρξε ο χρόνος παρακολούθησης. Παρατηρήθηκε ότι στις μελέτες με αυξημένο χρόνο παρακολούθησης, τα ποσοστά είχαν αρκετή διαφορά σε σχέση με τις μελέτες με μικρότερο χρόνο παρακολούθησης. Για παράδειγμα, στην μελέτη των Badell I. et al., όπου ο χρόνος παρακολούθησης ήταν 14 χρόνια, τα ποσοστά θνησιμότητας ήταν 62% και 51.1% για την αυτόλογη και αλλογενή ομάδα αντίστοιχα. Από την άλλη, η μελέτη των Dvorak C.C. et al., μελέτησε την θνησιμότητα σε 3 χρόνια από την μεταμόσχευση και κατέληξε σε ποσοστά εμφανή χαμηλότερα, όπως αυτά των 0% και 19% για την αυτόλογη και αλλογενή ομάδα αντίστοιχα. Όπως ήταν αναμενόμενο, στις μελέτες με μικρότερο χρόνο παρακολούθησης, η επιβίωση σε όλες τις ομάδες ήταν αυξημένη. Αυτό που είναι ίσως σημαντικότερο να μελετηθεί είναι το γεγονός ότι στην πρώτη μελέτη, οι διαφορές στα ποσοστά θνησιμότητας ανάμεσα στις 2 ομάδες παιδιών είναι μικρότερη, ενώ στην δεύτερη μελέτη οι διαφορές είναι μεγαλύτερες. Η παρατήρηση αυτή θα μπορούσε να αποτελέσει το έναυσμα για περαιτέρω μελλοντικές έρευνες που να διερευνούν κατά πόσο οι διαφορές στα ποσοστά θνησιμότητας μεταξύ αλλογενούς και αυτόλογης ομάδας συγκλίνουν σε βάθος χρόνου. Στην μελέτη με 14 χρόνια

παρακολούθησης, τα ποσοστά GVHD ήταν μειωμένα σε σχέση με τις άλλες μελέτες με μικρότερο χρόνο παρακολούθησης.

Στις μελέτες σύγκρισης της μεταμόσχευσης με συγγενή και μη συγγενή δότη, παρατηρήθηκε το αντίθετο φαινόμενο, όπου η μελέτη με μέσο χρόνο παρακολούθησης 5 χρόνια είχε χαμηλότερα ποσοστά θνησιμότητας από αυτές με 3 χρόνια παρακολούθησης. Στον υπολογισμό της επιβίωσης από την νόσο, οι Cwynarski K. et al., ανέλυσαν τα αποτελέσματα 3 χρόνια μετά την μεταμόσχευση. Στην έρευνα υπήρχαν παιδιά που βρίσκονταν σε πρώτη ολοκληρωμένη ύφεση, ενώ άλλα βρίσκονταν σε προχωρημένο στάδιο, αλλά τα συνολικά αποτελέσματα έδειξαν ποσοστά 98% για τα παιδιά με συγγενείς δότες και 91% για τα παιδιά με μη συγγενείς δότες. Τα ποσοστά αυτά ήταν εμφανέστατα αυξημένα συγκριτικά με την ομάδα των Locatelli F. et al., όπου η ανάλυση έγινε στα 5 χρόνια και τα αποτελέσματα ήταν 55% και 49% αντίστοιχα. Πιθανόν η διαφοροποίηση αυτή, να παρουσιάστηκε λόγω του ότι ένα μεγάλο ποσοστό του 84% των παιδιών στην μελέτη των Locatelli F. et al., δεν έλαβαν καμίας μορφής θεραπεία πριν από την μεταμόσχευση και αυτό να επηρέασε την μακροχρόνια επιβίωσή τους. Ακόμη αναφέρεται ότι στην ίδια μελέτη, τα παιδιά έλαβαν τα βλαστοκύτταρα από διαφορετικές πηγές, ενώ στην έρευνα των Cwynarski K. et al., η πηγή ήταν αποκλειστικά ο μυελός των οστών. Μελλοντικά, θα μπορούσαν να γίνουν περαιτέρω μελέτες που να διερευνούν τη σημασία της πηγής των βλαστοκυττάρων στην μακροχρόνια επιβίωση των ασθενών αυτών.

Ένας άλλος παράγοντας που αξίζει να συζητηθεί, είναι το γεγονός ότι ένα ποσοστό παιδιών σε ορισμένες μελέτες, έλαβαν ολική ραδιοθεραπεία πριν από την μεταμόσχευση, ενώ το υπόλοιπο δεν έλαβε. Το ερώτημα που προέκυψε από την πληροφορία αυτή, είναι το κατά πόσο η ραδιοθεραπεία πριν από την μεταμόσχευση μπορεί να επηρεάσει την έκβασή της. Οι Badell I. et al., αναφέρουν ότι η θνησιμότητα στις 2 ομάδες που έλαβαν ή όχι ραδιοθεραπεία, ήταν σχεδόν ίδια με ποσοστά 22% και 23% αντίστοιχα, ενώ καμία διαφορά δεν σημειώθηκε στην επιβίωση από την νόσο ή την πιθανότητα για υποτροπή. Αντίθετα, η μελέτη των Matsuyama T. et al., στα αποτελέσματα της επιβίωσης από την νόσο για τα παιδιά που έλαβαν ή όχι ραδιοθεραπεία από την αλλογενή ομάδα, βρήκε τους πρώτους να έχουν μικρότερα ποσοστά έναντι των δεύτερων (78% vs. 86%). Επομένως, υπάρχουν αντιφάσεις στην

βιβλιογραφία, όσον αφορά την επίδραση της ραδιοθεραπείας στην έκβαση της μεταμόσχευσης.

Ένας άλλος περιορισμός στην διεξαγωγή ενός έγκυρου συμπεράσματος από την μελέτη των άρθρων, υπήρξε και το γεγονός ότι κατά την μεταμόσχευση ορισμένα από τα παιδιά βρίσκονταν σε στάδιο ύφεσης, ενώ τα υπόλοιπα σε προχωρημένο στάδιο της νόσου. Οι Cwynarski K. et al., συμπεριέλαβαν στην μελέτη τους παιδιά με χρόνια μυελογενή λευχαιμία που βρίσκονταν είτε σε πρώτη χρόνια φάση, είτε σε προχωρημένο στάδιο και ανέλυσαν τα αποτελέσματα της μεταμόσχευσής τους ξεχωριστά. Τα παιδιά με συγγενή ή μη συγγενή δότη, που βρίσκονταν σε προχωρημένο στάδιο της νόσου, είχαν μικρότερη 3^{ετή} επιβίωση και συνολική επιβίωση, ενώ η υποτροπή σε αυτούς τους ασθενείς ήταν ψηλότερη. Το παράδοξο σημειώθηκε όσον αφορά στην 3^{ετή} θνησιμότητα, όπου ήταν αυξημένη στα παιδιά με συγγενή δότη που βρίσκονταν σε πρώτη χρόνια φάση και στα παιδιά με μη συγγενή δότη που βρίσκονταν σε προχωρημένο στάδιο. Στην εργασία των Badell I. et al., αναφέρεται ότι τα παιδιά που υποβλήθηκαν είτε σε αυτόλογη, είτε σε αλλογενή μεταμόσχευση και τα οποία παρουσίασαν όψιμη υποτροπή, είχαν καλύτερη επιβίωση από την νόσο, συγκριτικά με τα παιδιά που είχαν πρώιμη υποτροπή, ενώ αναφορικά με την επιβίωση στους ασθενείς με πρώιμη υποτροπή, δεν υπήρξε σημαντική διαφορά μεταξύ της αλλογενούς και αυτόλογης ομάδας. Όσον αφορά την πιθανότητα για υποτροπή, ήταν αυξημένη στα παιδιά με πρώιμη υποτροπή και από τις 2 ομάδες.

Ακόμη παρατηρήθηκε ότι το χρονικό διάστημα από την διάγνωση μέχρι την μεταμόσχευση ήταν διαφορετικό από μελέτη σε μελέτη, αλλά και ανάμεσα σε παιδιά της ίδιας μελέτης, που ανήκαν όμως σε διαφορετική ομάδα σύγκρισης. Στην μελέτη των Cwynarski K. et al., το μέσο χρονικό διάστημα από την διάγνωση μέχρι την μεταμόσχευση για τα παιδιά με συγγενή δότη ήταν μικρότερο σε σημαντικό βαθμό σε σχέση με τα παιδιά με μη συγγενή δότη. Με άλλα λόγια, η μεταμόσχευση έγινε πιο γρήγορα στους πρώτους. Τα αποτελέσματα ήταν ευνοϊκότερα για αυτή την ομάδα, αφού παρουσίασαν μικρότερη επίπτωση στην GVHD με ποσοστά 37% vs. 52% και μικρότερη θνησιμότητα με ποσοστά 36% vs. 77%. Παρόλα αυτά, η υποτροπή ήταν αυξημένη, ενώ η επιβίωση ήταν παρόμοια στις 2 ομάδες σύγκρισης.

Συμπληρωματικά, πρέπει να αναφερθεί ότι ο αριθμός του δείγματος στην κάθε μελέτη διέφερε σημαντικά, γεγονός που οδήγησε σε μη έγκυρη διεξαγωγή συμπερασμάτων της παρούσας εργασίας. Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελούν οι μελέτες των Al-Kasim F.A. et al. και των Cwynarski K. et al. με δείγμα πληθυσμού 62 παιδιά και 314 παιδιά αντίστοιχα. Η πρώτη μελέτη με το μικρότερο δείγμα, αναφέρει ποσοστά επιβίωσης από την νόσο πολύ χαμηλότερα από ότι τα ποσοστά στην δεύτερη μελέτη ($49\pm 11\%$ και 90% αντίστοιχα για την ομάδα με τους μη συγγενείς δότες και $47\pm 9\%$ και 98% αντίστοιχα, για την ομάδα με τους συγγενείς δότες). Αυτό που έχει σημασία να μελετηθεί στη συγκεκριμένη παρατήρηση, δεν είναι τόσο η διαφορά στα ποσοστά επιβίωσης στις 2 μελέτες, όσο η διαφορά στις τυπικές αποκλίσεις. Στη μελέτη των Cwynarski K. et al., η τυπική απόκλιση ήταν 0.03, αρκετά μικρότερη από την πρώτη μελέτη, όπου υπάρχει μεγαλύτερη ανακρίβεια των εκτιμήσεων. Ανεξαρτήτως όμως, οι διαφορές που παρατηρήθηκαν είναι εμφανώς πολύ έντονες.

Κατά την ανασκόπηση των άρθρων, έχουν εντοπιστεί παράγοντες που επιδρούν στην έκβαση της μεταμόσχευσης, οι οποίοι όμως απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση με την διενέργεια σχετικών μελλοντικών ερευνών. Η μελέτη των Locatelli F. et al., αναφέρει ότι η έκβαση της μεταμόσχευσης για τα παιδιά που ήταν άνω των 4 ετών ήταν χειρότερη, ενώ η μελέτη των Badell I. et al., αναφέρει καλύτερη επιβίωση και στις 2 ομάδες, όταν τα παιδιά είχαν ηλικία κάτω των 10 ετών. Ο πρώτος αναφέρει ακόμη, ότι στις μεταμοσχεύσεις όπου ο δότης ήταν γυναίκα, οι ασθενείς είχαν στατιστικά ψηλότερη θνησιμότητα από αιτίες που σχετίζονταν με την μεταμόσχευση, ενώ καμία άλλη μεταβλητή δεν είχε επίδραση στην πιθανότητα θανάτου λόγω των επιπλοκών της μεταμόσχευσης. Άλλοι παράγοντες που αναφέρθηκαν και που πιθανόν να επηρέασαν τα αποτελέσματα, ήταν η ηλικία κατά την μεταμόσχευση, το ποσοστό εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης και το ποσοστό των βλαστοκυττάρων στον μυελό των οστών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΕΙΣΗΓΗΣΕΙΣ

Όλες οι έρευνες που μελετήθηκαν συμφώνησαν στο γεγονός ότι τα παιδιά που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση με αυτόλογο μόσχευμα είχαν αυξημένη υποτροπή έναντι αυτών με αλλογενή μόσχευμα ενώ οι περισσότερες συμφωνούν επίσης σε αυξημένη θνησιμότητα για την ίδια ομάδα. Η επίπτωση στην ασθένεια GVHD παρατηρήθηκε μόνο στην αλλογενή ομάδα, ενώ η επιβίωση για αυτές τις ομάδες ήταν αμφιλεγόμενη. Αυξημένη επιβίωση αλλά και υποτροπή παρουσιάστηκε στην ομάδα των παιδιών με συγγενή δότη, ενώ αυξημένη θνησιμότητα είχαν τα παιδιά με μη συγγενή δότη. Όσον αφορά στην επίπτωση της ασθένειας GVHD προέκυψαν αντιφατικά αποτελέσματα με τις περισσότερες όμως μελέτες να συμφωνούν σε ψηλότερα ποσοστά για τους ασθενείς με μη συγγενικό δότη.

Μελλοντικές έρευνες μπορούν να γίνουν στο συγκεκριμένο πεδίο, βασιζόμενες σε προβληματισμούς και ερωτηματικά που προέκυψαν από την παρούσα ανασκόπηση, ώστε να σχηματιστεί μια εκτενέστερη και πιο ολοκληρωμένη εικόνα γύρω από το θέμα. Για παράδειγμα, μελέτες που να συγκρίνουν την έκβαση των μεταμοσχεύσεων ανάμεσα σε παιδιά που έλαβαν ή όχι ραδιοθεραπεία ή μεθοτρεξάτη (γενικότερα, προηγούμενες θεραπείες και σχήματα προετοιμασίας). Ακόμη μπορεί να διερευνηθεί η σχέση που έχει η έκβαση της μεταμόσχευσης με παράγοντες όπως το μέσο διάστημα που μεσολαβεί από την διάγνωση μέχρι τη θεραπεία, το στάδιο της νόσου κατά την μεταμόσχευση ή πως μπορεί ο χρόνος παρακολούθησης να επηρεάσει τα αποτελέσματα. Επιπρόσθετα, μπορεί να διερευνηθεί η επίδραση των χαρακτηριστικών του δείγματος, όπως η ηλικία κατά την μεταμόσχευση, το ποσοστό της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης και ο αριθμός των βλαστοκυττάρων στον μυελό των οστών. Τέλος, θα μπορούσε να μελετηθεί αν η πηγή των βλαστοκυττάρων επηρεάζει, αρνητικά ή θετικά, τα αποτελέσματα της μεταμόσχευσης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΑΓΓΛΙΚΗ

Al-Kasim F.A., Thornley I., Rolland M., Lau W., Tsang R., Freedman M.H., Saunders E.F., Calderwood S. & Doyle J.J. (2002) Single-centre experience with allogeneic bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukaemia in childhood: similar survival after matched-related and matched-unrelated donor transplants. *British Journal of Haematology*. Aug 28: 483-490.

Badell I., Muñoz A., Ortega A.A., Martinez A., Madero L., Bureo E., Verdeguer A., Fernandez-Delgado R., Cubells J., Soledad-Maldonado M., Olive T., Sastre A., Baro J. & Di 'az M.A. (2005) Long-term outcome of allogeneic or autologous haemopoietic cell transplantation for acute lymphoblastic leukaemia in second remission in children: GETMON experience 1983-1998. *Nature Publishing Group*. Dec 20: 895-901.

Cwynarski K., Roberts I.A.G., Iacobelli S., Van Biezen A., Brand R., Devergie A., Vossen J.M., Aljurf M., Arcese W., Locatelli F., Dini G., Niethammer D., Niederwieser D., & Jane F. Apperley (2003) Stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in children. *Journal of the American Society of Hematology*. Aug 15: 1224-1231.

Dvorak C.C., Agarwal R., Dahl G.V., Gregory J.J. & Feusner J.H. (2008) Hematopoietic Stem Cell Transplant for Pediatric Acute Promyelocytic Leukemia. *American Society for Blood and Marrow Transplantation*. Apr 25: 824-830

Lackie J.M. & Dow J.A.T. (2002) *Αγγλοελληνικό ερμηνευτικό λεξικό κυτταρικής & μοριακής βιολογίας*. Αθήνα: Π.Χ. Πασχαλίδης

Lee J.H., Yoon H.S., Song J.S., Choi E.S., Nam Moon H., Seo J.J. & Im J.H. (2009) Unrelated Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Children with Acute Leukemia: Experience at a Single Institution. *Journal of Korean Medicine Science*. Oct 24: 904-909

Léger C.S. & Nevill T.J. (2004) Hematopoietic stem cell transplantation: a primer for the primary care physician. *Canadian Medical Association Journal*. May 11: 1-10

Locatelli F., Nöllke P., Zecca M., Korthof E., Lanino E., Peters C., Pession A., Kabisch H., Uderzo C., Bonfim C.S., Bader P., Dilloo D., Stary J., Fischer A., Révész T., Führer M., Hasle H., Trebo M., Van den Heuvel-Eibrink M.M., Fenu S., Strahm B., Giorgiani G., Regazzi Bonora M., Duffner U. & Niemeyer C.M. (2005) Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children with juvenile myelomonocytic leukemia (JMML): results of the EWOG-MDS/EBMT trial. *Journal of the American Society of Hematology*. Jan 1: 410-419

Matsuyama T., Horibe K., Kato K., Kojima S. (2000) Bone marrow transplantation for children with acute myelogenous leukaemia in the first complete remission. *European journal of cancer*. Nov 30: 368-375

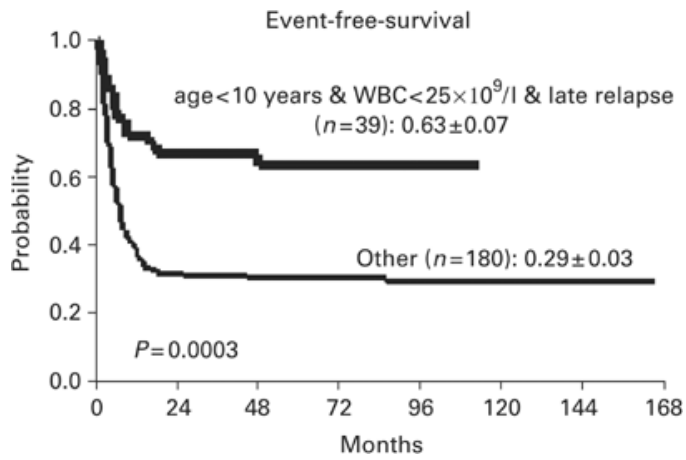
ΕΛΛΗΝΙΚΗ

Κιτρική Ε. & Τρούγκος Κ. (2006) *Βιολογία του καρκίνου*. Αθήνα: Π.Χ. Πασχαλίδης.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

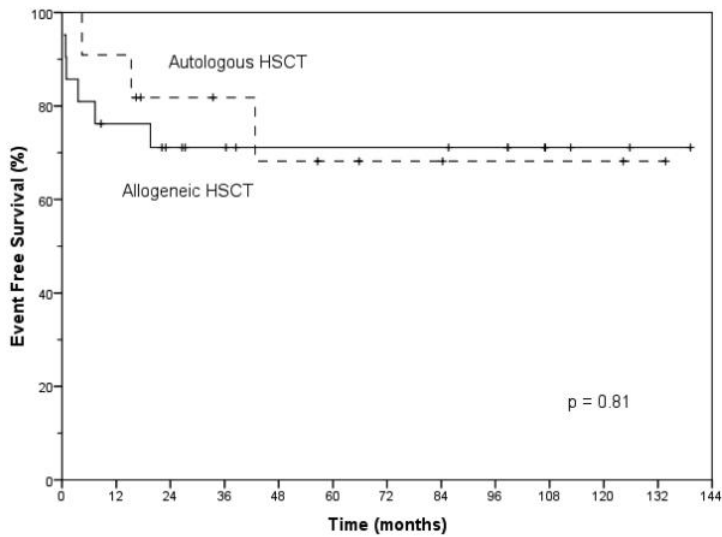
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΑ

Εικ.1



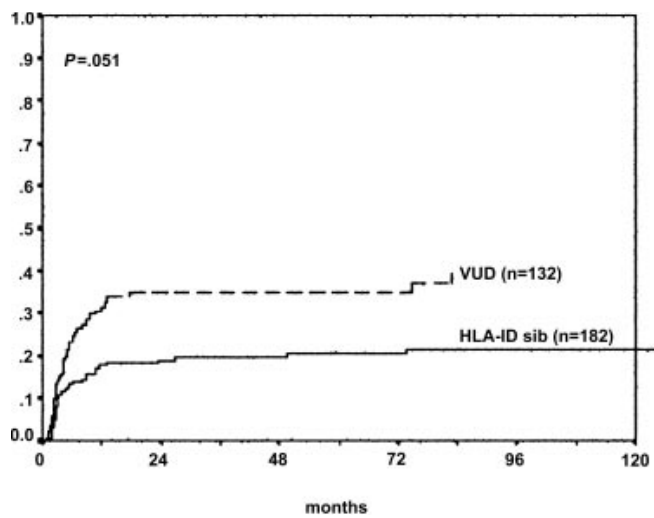
(Badell I. et al.,2005)

Εικ.2

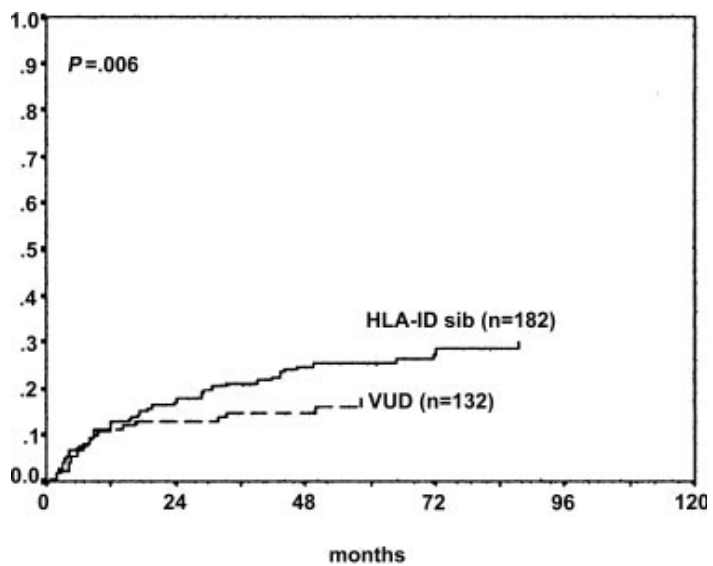


(Dvorak C.C. et al., 2008)

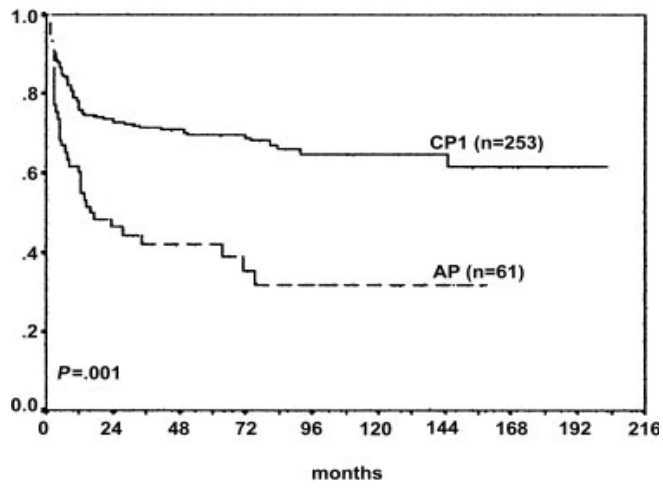
Ек.3



Ек.4



Εικ.5



(Cwynarski K. et al., 2003)