



Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας
Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών
ΜΠΣ Βιοϊατρικές μέθοδοι και τεχνολογία στη διάγνωση

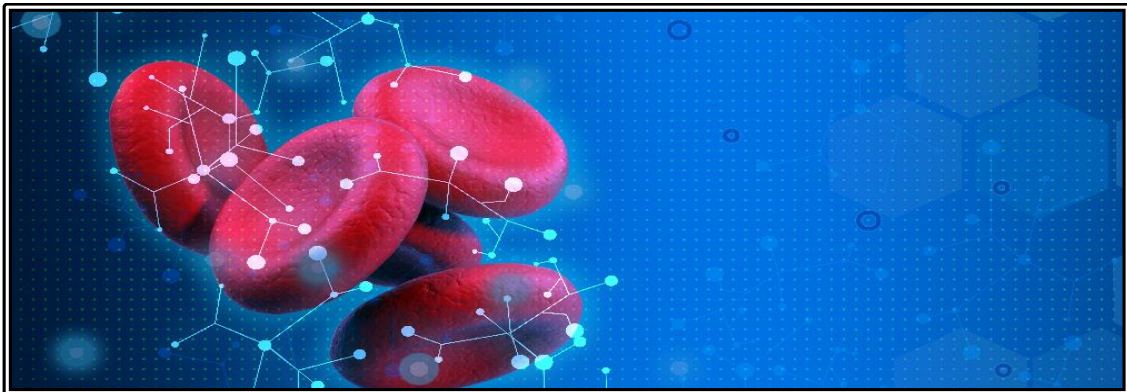


ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα και μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων

POST GRADUATE THESIS

Myelodysplastic syndromes and stem cell transplantation



ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΗ/NAME OF STUDENT

Ευαγγελία Μώραλη

Evaggelia Morali

ΟΝΟΜΑ ΕΙΣΗΓΗΤΗ/NAME OF THE SUPERVISOR

Αναστάσιος Κριεμπάρδης

Anastasios Kriempardis

ΑΙΓΑΛΕΩ/ΑΙΓΑΛΕΟ 2023



Faculty of Health and Caring Professions
Department of Biomedical Sciences
Postgraduate program:
Biomedical methods and technology in diagnosis



POST GRADUATE THESIS

Myelodysplastic syndromes and stem cell transplantation

Evaggelia Morali

A/M: 21020

evangeliamorali@gmail.com

FIRST SUPERVISOR

ANASTASIOS KRIEMPARDIS

SECOND SUPERVISOR

SOTIRIOS FORTIS

AIGALEO 2023

Επιτροπή εξέτασης

Ημερομηνία εξέτασης: 02/10/2023

Ονόματα εξεταστών

Υπογραφή

1^{ος} Εξεταστής Αναστάσιος Κριεμπάρδης

2^{ος} Εξεταστής Σωτήριος Φόρτης

Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Μώραλη Ευαγγελία του Ηλία, με αριθμό μητρώου 21020 φοιτήτρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών Βοϊατρικές μέθοδοι και Τεχνολογία στη Διάγνωση του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Η Δηλούσα

Ευαγγελία Μώραλη

Ευχαριστίες

Με την ολοκλήρωση της διπλωματικής μου εργασίας στο πλαίσιο του μεταπτυχιακού προγράμματος “Βιοϊατρικές μέθοδοι και Τεχνολογία στην Διάγνωση”, του τμήματος βιοϊατρικών επιστημών του πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, θα ήθελα να εκφράσω τις βαθιές μου ευχαριστίες σε όλους αυτούς που συνέβαλαν στην περάτωση της. Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον καθηγητή μου και διευθυντή του προγράμματος, κ.Αναστάσιο Κριεμπάρδη για την εμπιστοσύνη του στο πρόσωπό μου, για την κατατόπιση και διευκρίνιση της επιλογής του θέματος μου και για τις πολύτιμες συμβουλές και παρατηρήσεις του. Στη συνέχεια, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον δεύτερο επιβλέποντα της εργασίας μου, τον καθηγητή μου κ. Σωτήρη Φόρτη για τις πολύτιμες πληροφορίες που μας μετέδωσε στην αρχική φάση της συγγραφής της εργασίας και τις οδηγίες ώστε να μας κατευθύνει στον σωστό τρόπο συγγραφής. Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την οικογένειά μου, τους φίλους μου και τους συναδέλφους μου για την ψυχολογική και ηθική τους υποστήριξη στην καθημερινή υλοποίηση της εργασίας αυτής.

Αφιερώσεις

Την εργασία μου θα ήθελα να την αφιερώσω στους γονείς μου την μητέρα μου Χρυσούλα για την όλη υποστήριξη της και την πίστη της σε ό,τι αποφασίσω να κάνω και στον πατέρα μου Ηλία, ο οποίος έχει φύγει από την ζωή για όλα τα εφόδια που μου έχει προσφέρει και ελπίζω να τον κάνω περήφανο ακόμη και μ αυτόν τον τρόπο.

Περίληψη

Τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (ΜΔΣ) χαρακτηρίζονται από μη αποδοτική παραγωγή αιμοσφαιρίων καθώς επίσης και αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης σε οξεία μυελογενή λευχαιμία (AML). Παρά την ραγδαία ανάπτυξη στην υποστηρικτική φροντίδα όπως επίσης και στις θεραπείες τροποποίησης της συγκεκριμένης πάθησης, η αλλογενής μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων (SCT), που αποτελεί πεδίο έρευνας αυτής της εργασίας, παραμένει η μοναδική θεραπευτική επιλογή θεραπείας για επιλέξιμους ασθενείς με αυτά τα σύνδρομα.

Η SCT παρέχει την ευχέρεια για πλήρη αιματολογική και μοριακή ύφεση με την αντικατάσταση του νοσούντος μυελού των οστών του πάσχοντα με υγιή αιμοποιητικά βλαστοκύτταρα (HSCs). Η απόφαση για SCT τις περισσότερες φορές βασίζεται σε διαφορετικές παραμέτρους, όπως είναι για παράδειγμα η διαστρωμάτωση κινδύνου νόσου, η ηλικία του ασθενούς, οι συννοσηρότητες και η διαθεσιμότητα του δότη. Τα θεραπευτικά σχήματα προετοιμασίας πριν από τη μεταμόσχευση, που περιλαμβάνουν τη χρήση χημειοθεραπείας ή ολικής ακτινοβολίας του σώματος, έχουν σαν κυριότερο σκοπό την εξάλειψη των υπολειμματικών κακοήθων κυττάρων και στην ανάπτυξη ευνοϊκού περιβάλλοντος με βασικότερο σκοπό τη μεταμόσχευση κυττάρων δότη.

Παρά τα πιθανά οφέλη, όμως, η μεταμόσχευση αυτής της μορφής έχει άρρηκτη σχέση με καθοριστικούς κινδύνους και επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένων της νόσου του μοσχεύματος έναντι του ξενιστή (GVHD), των λοιμώξεων, των τοξικοτήτων στα όργανα και της υποτροπής της υποκείμενης νόσου. Τα θεραπευτικά σχήματα και οι στρατηγικές υποστηρικτικής φροντίδας έχουν συμβάλει στην αισθητή βελτίωση των αποτελεσμάτων της μεταμόσχευσης, στην ελάττωση της σχετιζόμενης με τη θεραπεία θνησιμότητας και στη βελτίωση των ποσοστών μακροπρόθεσμης επιβίωσης. Η παρακολούθηση μετά τη μεταμόσχευση διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στον εντοπισμό και τη διαχείριση των επιπλοκών, συμπεριλαμβανομένων των GVHD και των μολυσματικών επιπλοκών.

Λέξεις κλειδιά: μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, βλαστοκύτταρα, μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων, βλαστικά κύτταρα

Abstract

The Myelodysplastic syndromes (MDS) are characterized by inefficient production of blood cells as well as an increased risk of progression to acute myeloid leukemia (AML). Despite rapid development in supportive care as well as disease-modifying therapies, allogeneic stem cell transplantation (SCT), which is the focus of this paper, remains the only therapeutic treatment option for eligible patients with these syndromes.

SCT provides the opportunity for complete hematologic and molecular remission by replacing the patient's diseased bone marrow with healthy hematopoietic stem cells (HSCs). The decision for SCT is most often based on different parameters, such as disease risk stratification, patient age, comorbidities and donor availability. Pre-transplant preparation regimens, which include the use of chemotherapy or total body radiation, have as their main purpose the elimination of residual malignant cells and the development of a favorable environment with the primary purpose of transplanting donor cells.

Despite the potential benefits, however, transplantation of this form is inextricably linked with significant risks and complications, including graft-versus-host disease (GVHD), infections, organ toxicities, and relapse of the underlying disease. Therapeutic regimens and supportive care strategies have contributed to markedly improved transplant outcomes, reduced treatment-related mortality, and improved long-term survival rates. Post-transplant follow-up plays a critical role in identifying and managing complications, including GVHD and infectious complications.

Key words: myelodysplastic syndromes, stem cells, stem cell transplantation, stem cells

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες	v
Αφιερώσεις	vi
Περίληψη	vii
Abstract	viii
Συνομογραφίες.....	x
Πρόλογος	1
Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή.....	3
Κεφάλαιο 2. Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα.....	5
2.1 Βασικές έννοιες.....	5
2.2 Επιδημιολογία και ταξινόμηση	7
2.3 Αίτια και συμπτώματα	12
2.4 Διάγνωση	15
2.5 Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα σε παιδιά	18
2.6 Παράγοντες	20
2.7 Πρόγνωση και θεραπεία	22
Κεφάλαιο 3. Μεταμόσχευση Βλαστικών Κυττάρων	26
3.1 Βασικές έννοιες.....	26
3.2 Είδη	29
3.3 Χρήση για θεραπεία ασθενών	31
3.4 Χρήση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων	34
Κεφάλαιο 4. Μεταμόσχευση Βλαστοκυττάρων και Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα.....	39
Συμπεράσματα.....	54
Μελλοντικές προσεγγίσεις.....	55
Βιβλιογραφία.....	57

Συντομογραφίες

	Αγγλική ορολογία	Ελληνική ορολογία
AML	Acute Myeloid Leukemia	Οξεία Μυελογενή Λευχαιμία
GVHD	Graft-Versus-Host Disease	Νόσος του μοσχεύματος έναντι του ξενιστή
HSC	Hematopoietic Stem Cells	Υγιή Αιμοποιητικά Βλαστοκύτταρα
MDS/ΜΔΣ	Myelodysplastic Syndromes	Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα
SCT	Stem Cell Transplantation	Αλλογενής Μεταμόσχευση Βλαστοκυττάρων
HSCT	Hematopoietic Stem Cell Transplantation	Μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων

Πρόλογος

Τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (MDS) είναι ένα πολύπλοκο σύμπλεγμα ετερογενής ομάδας κλωνικών διαταραχών αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων για τις οποίες η μόνη γνωστή θεραπεία είναι η αλλογενής μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων(HSCT). Παρά το θεραπευτικό δυναμικό της (HSCT) πολλά είναι τα αναπάντητα ερωτήματα σχετικά με την HSCT και τα MDS. Μερικά από αυτά είναι ο χρόνος της μεταμόσχευσης, η κατάσταση της νόσου κατά την μεταμόσχευση, η θεραπεία πριν από την μεταμόσχευση, η παρούσα κατάσταση της νόσου πριν από την μεταμόσχευση και η πηγή προέλευσης των βλαστικών κυττάρων που μεταβάλλουν τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα των ασθενών που έχουν υποβληθεί σε αλλογενή HSCT (Warlick, Cioç, Defor, Dolan, & Weisdorf, 2009).

Τα χαρακτηριστικά που μας παραπέμπουν σε MDS είναι η μικροκυτταρική αναιμία που παρουσιάζουν οι ασθενείς σε ποσοστό 85%, οι ανωμαλίες των ερυθρών αιμοσφαιρίων, ο αριθμός των δικτυοερυθροκυττάρων είναι πιο χαμηλός σε σχέση με τον κανονικό, η διάγνωση ουδετεροπενίας σε ποσοστό 50% (Noël & Solberg, 1992). Επίσης, ένα ακόμα βασικό χαρακτηριστικό της διάγνωσης των MDS είναι η εμφάνιση ήπιας θρομβοκυττάρωσης και η μη φυσιολογική λειτουργία των αιμοπεταλίων (Adès, Itzykson, & Fenaux, 2014). Η ανάλυση του μυελού των οστών έχει κεντρικό ρόλο στη διάγνωση (Gidaro, et al., 2016).

Το είδος της θεραπείας που θα προκύψει κάθε φορά βασίζεται στην διαστρωμάτωση του κινδύνου και σε παράγοντες που αφορούν τον ασθενή όπως είναι η ηλικία, η ύπαρξη άλλης νόσου με τα MDS και στην κατάσταση στην οποία βρίσκεται ο ασθενής ώστε να αποδώσει η θεραπεία. Οι θεραπείες των MDS κυμαίνονται από στρατηγική επαγρύπνηση, υποστηρικτική φροντίδα, χημειοθεραπεία και την αλλογενή μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων η οποία αποτελεί την μόνη θεραπευτική επιλογή (Fenaux, Platzbecker, & Ades, 2020).

Η αλλογενής μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων αποτελεί την μόνη εφικτή επιλογή που δυστυχώς μόνο το 10% των ασθενών με MDS μπορεί να είναι υποψήφιο για την μέθοδο αυτή λόγω ότι σημαντικό ρόλο παίζει η ηλικία, η συννοσηρότητα των ασθενών και το υψηλό ποσοστό θνησιμότητας που σχετίζεται με την διαδικασία της μεταμόσχευσης. Η μεταμόσχευση παρατείνει την επιβίωση χωρίς νόσο στο 30-50% των ασθενών (Platzbecker, et al., 2012). Οι ασθενείς με MDS εμφανίζουν υψηλό ποσοστό θνησιμότητας

30-35% λόγω λοιμώξεων, νόσου μοσχεύματος έναντι ξενιστή και ανεπάρκειας πολλαπλών οργάνων (O'Donnell, et al., 1995).

Το Διεθνές Προγνωστικό Σύστημα Βαθμονόμησης (IPSS) είναι το πιο επικυρωμένο σύστημα προγνωστικής βαθμολόγησης για MDS παρέχοντας πληροφορίες που βοηθούν τους κλινικούς ιατρούς στη λήψη να λαμβάνουν αποφάσεις για την θεραπεία και το χρονοδιάγραμμα της μεταμόσχευσης (Warlick, Cioo, Defor, Dolan, & Weisdorf, 2009). Το σύστημα αυτό προσδιορίζει τέσσερις ομάδες ασθενών με διαφορετική πρόγνωση χαμηλό, ενδιάμεσο-1, ενδιάμεσο-2 και υψηλού κινδύνου (Greenberg, et al., 1997).

Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή

Τα σύνδρομα τα οποία περιγράφονται στη συγκεκριμένη εργασία αφορούν μια ομάδα ετερογενών διαταραχών που έχουν άρρηκτη σχέση με τη δυσλειτουργία του μυελού των οστών και είναι πιθανόν να εξελιχθούν σε καρκίνο. Επί της ουσίας περιέχει διαταραχές στις οποίες τα αιμοσφαίρια στον μυελό των οστών δεν ωριμάζουν. Επομένως, δεν υφίστανται υγιή κύτταρα. Αυτό έχει σαν βασικότερη συνέπεια να μην εντοπίζονται πολλά φυσιολογικά κύτταρα του αίματος (Greenberg, 2006).

Τα Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα διακρίνονται σε κατηγορίες ενώ κάποια έχουν κακή έκβαση. Ο μυελός των οστών είναι στις εσωτερικές κοιλότητες των οστών και ο κυριότερος στόχος του είναι να αναπτύξει ώριμα κύτταρα αίματος από βλαστοκύτταρα. Επί της ουσίας θα μπορούσε να ειπωθεί πως πρόκειται για ένα εργοστάσιο παραγωγής ερυθρών και των πιο πολλών λευκών αιμοσφαιρίων (Streensma, 2020).

Στην περίπτωση στην οποία κάτι δεν πάει καλά με το μυελό των οστών, οι επιπτώσεις πολλές φορές είναι αρκετά σημαντικές. Με όλα τα είδη του συνδρόμου, και όσο εξελίσσεται η κατάσταση, ο μυελός των οστών αναπτύσσει κακής ποιότητας αιμοσφαίρια του αίματος. Τα συγκεκριμένα αιμοσφαίρια δεν απελευθερώνονται στο αίμα και συμπιέζουν στο χώρο του μυελού των οστών τα υγιή αιμοσφαίρια, που έτσι δεν κατορθώνουν να εισχωρήσουν στην κυκλοφορία του αίματος. Αυτό έχει σαν συνέπεια οι εξετάσεις του αίματος να εμφανίζουν χαμηλότερα επίπεδα αιμοσφαιρίων (Platzbecker & Fenaux, 2018).

Το βασικότερο χαρακτηριστικό αυτών των συνδρόμων είναι ο συνδυασμός ενός εξαιρετικά δραστήριου μυελού των οστών με ένα χαμηλότερο σύνολο αιμοκυττάρων. Τα παραπάνω σύνδρομα είναι εφικτό να είναι ήπια και να εμφανίζουν σταδιακή εξέλιξη. Ορισμένα είδη είναι πιο επιθετικά ενώ θα πρέπει να σημειωθεί πως είναι εφικτό να εξελιχθούν σε οξεία μυελογενή λευχαιμία. Αυτό είναι κάτι το οποίο είναι δυνατόν να γίνει μέσα σε μερικούς μήνες είτε ακόμα και μερικά έτη (Streensma, 2008).

Σχεδόν το 1/4 των πασχόντων δεν εμφανίζουν ενδείξεις την ώρα της διάγνωσης που τις περισσότερες φορές υλοποιείται τυχαία σαν συνέπεια μιας συνήθους εξέτασης αίματος. Σε επόμενα επίπεδα, οι ενδείξεις είναι πιθανόν να διαφοροποιούνται από τον έναν άνθρωπο στον άλλον, σύμφωνα με τη σοβαρότητα της πάθησης. Τις περισσότερες φορές εντοπίζονται ενδείξεις αναιμίας, ουδετεροπενία, θρομβοπενία είτε ακόμα και

απώλεια όρεξης, βάρους κλπ. Κάποια είδη αυτών των συνδρόμων αναπτύσσονται από την έκθεση σε θεραπείας για καρκίνο, όπως είναι για παράδειγμα η χημειοθεραπεία κλπ. (Bhushan, 2021).

Η θεραπεία των μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων έχει άμεση σχέση με την ηλικιακή ομάδα στην οποία ανήκει ο ασθενής, την ύπαρξη άλλων παθήσεων καθώς επίσης και το πόσο έχει εξελιχτεί η πάθηση. Τις περισσότερες φορές περιέχει την ανακούφιση των συμπτωμάτων. Οι επιλογές θεραπείες έχουν να κάνουν με μετάγγιση αίματος, αντιβιοτικά, χημειοθεραπεία κλπ (Steffensen, 2020).

Όπως θα δούμε στη συγκεκριμένη εργασία, όμως, η μοναδική τακτική η οποία προσφέρει τη δυνατότητα θεραπείας αυτών των συνδρόμων είναι η μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων. Η δράση αυτή αρχίζει με τη λήψη υψηλών δόσεων χημειοθεραπευτικών φαρμακευτικών αγωγών με απώτερο στόχο να κατορθώσει να σκοτώσει το μυελό των οστών και στη συνέχεια να εγχύσει υγιή βλαστικά κύτταρα. Τα συγκεκριμένα κύτταρα χρησιμεύουν για μεταμόσχευση και είναι δυνατόν να επιλεγούν από το αίμα του δότη είτε το μυελό των οστών (Platzbecker & Fenaux, 2018).

Κεφάλαιο 2. Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα

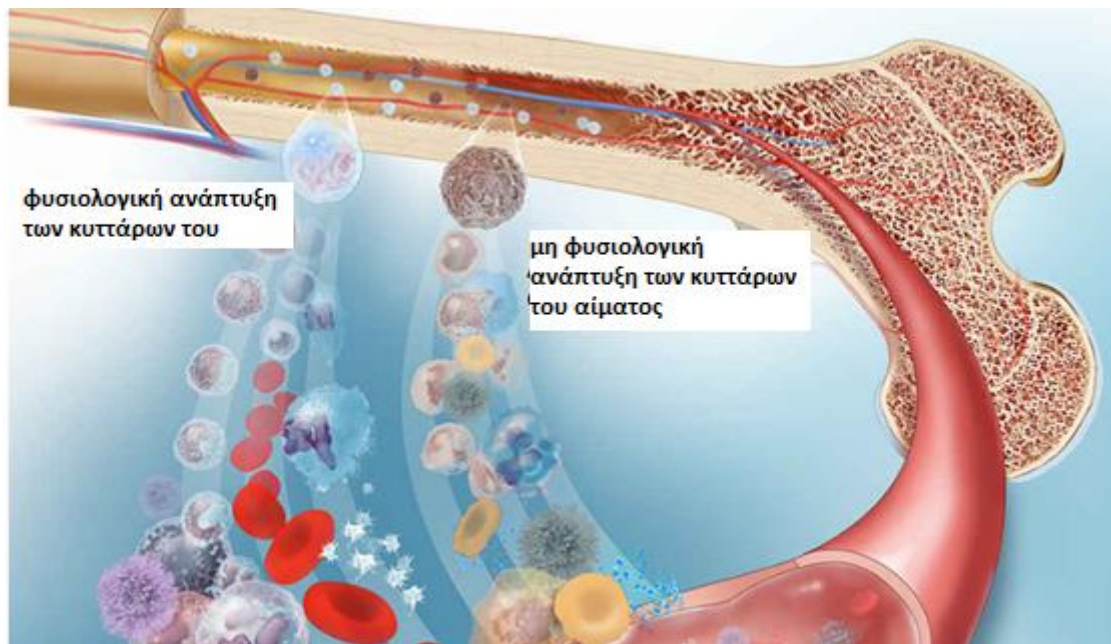
2.1 Βασικές έννοιες

Βάσει μελετών των τελευταίων ετών, στον μυελό των οστών αναπτύσσονται και διαφοροποιούνται τα κύτταρα των 3 αιμοποιητικών σειρών (ερυθροκυτταρική, κοκκιώδης καθώς επίσης και μεγακαρυοκυτταρική). Τα σύνδρομα που αναλύονται στη συγκεκριμένη εργασία περιέχουν ένα σύνολο κλωνικών μυελικών παθήσεων με κυτταρογενετικές βλάβες, μη αποτελεσματικά ερυθροποίηση, μορφολογικές είτε ακόμα και ποσοτικές διαταραχές των 3 παραπάνω σειρών και μελλοντική εξέλιξη σε AML με το επίπεδο της πάθησης (Greenberg, 2006).

Βάσει με σύγχρονες ταξινομήσεις, καθοριστικοί παράγοντες λογίζονται πως είναι η παρατήρηση δυσπλαστικών αλλοιώσεων στα κύτταρα του περιφερικού αίματος καθώς επίσης και του μυελού, η ύπαρξη καρυοτυπικών ευρημάτων, σημειακών μεταλλάξεων που εντοπίζονται με αλληλούχιση καινούριας γενιάς αλλά και διάφορων παθολογικών ανοσοφαινοτυπικών ευρημάτων με την κυτταρομετρία ροής (Streensma, 2008).

Στη σύγχρονη εποχή, στην κατηγορία αυτών των συνδρόμων περιέχονται διάφορα σύνδρομα που εμφανίζουν παρόμοια γνωρίσματα με τα μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα, νεοπλάσματα με ανωμαλίες του PCM1-JAK2 είτε των υποδοχέων PDGFRA, PDGFRB κλπ. Η ένταξη κυτταρογενετικών ευρημάτων σε κλινικές οντότητες, όπως είναι για παράδειγμα τα σύνδρομα που περιγράφονται σε αυτήν την εργασία θεωρείται ζωτικής σημασίας, αφού η κατηγοριοποίηση σύμφωνα με τη μορφολογία δεν λογίζεται ως επαρκής με στόχο τη διαγνωστική, προγνωστική είτε ακόμα και θεραπευτική προσέγγιση των παθήσεων (Bhushan, 2021).

Στο συγκεκριμένο πλαίσιο η εισαγωγή δεικτών, όπως είναι για παράδειγμα η μετάλλαξη JAK2 είτε το έλλειμα 5q έχει επιφέρει καθοριστική εξέλιξη στην πιο ακριβή ταξινόμηση και αντιμετώπιση παθήσεων, όπως είναι για παράδειγμα τα σύνδρομα MDS/MPN τα οποία διαμοιράζονται τα γνωρίσματα τόσο των συνδρόμων που παρουσιάζονται σε αυτό το κεφάλαιο όσο και των μυελοϋπερπλαστικών παθήσεων (Streensma, 2020).



Εικόνα 1. MDS: Το μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο περιγράφει μια ομάδα διαταραχών που επηρεάζουν τα αιμοποιητικά βλαστοκύτταρα - ανώριμα κύτταρα που μπορούν να σχηματίσουν όλους τους τύπους αιμοσφαιρίων. Αυτές οι διαταραχές ξεκινούν στο μυελό των οστών, όπου παράγονται τα κύτταρα του αίματος (Miami Cancer Institute, 2021)

Τα τελευταία χρόνια ζωτικής σημασίας λογίζεται πως είναι και η προσθήκη μεταλλάξεων στα RUNX1, GATA1,2, PTPN11, SRP72 κλπ σε επίπεδο αρχέγονων βλαστοκυττάρων. Η ύπαρξη όλων αυτών είναι δυνατόν να παρουσιάζεται σε καθορισμένες ηλικίες είτε με καθορισμένες κλινικές εκδηλώσεις, παρά το γεγονός πως το πιο ξεκάθαρο πρότυπο σύνδεσης μοριακής βλάβης είναι το σύνδρομο 5q, όπου η απλοανεπάρκεια του RPS14 παίζει καθοριστικό ρόλο στην αναιμία του συνδρόμου ενώ η ταυτόχρονη ύπαρξη μεταλλάξεων του p53 επιβαρύνει σε σημαντικό επίπεδο την πρόγνωση. Επίσης, πολλές φορές κάνει ζωτικής σημασίας τη χορήγηση λεναλιδομίδης με ικανοποιητικά αποτελέσματα (Πέτρου, 2018).

Τα σύνδρομα που αναλύονται στη συγκεκριμένη εργασία χωρίζονται σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή. Τα πρώτα εξ αυτών εμφανίζουν συσσώρευση σωματικών μεταλλάξεων στο αρχέγονο αιμοποιητικό κύτταρο ως επί το πλείστον δίχως παλαιότερη αιτία. Από την άλλη μεριά, τα δεύτερα εξ αυτών είναι αποτέλεσμα χημειοθεραπειών με αλκυλιωτικές παραμέτρους και αναστολείς τοποισομεράσης είτε ακόμα και έκθεσης σε ιονίζουσα ακτινοβολία. Η παρουσία τους υλοποιείται ανάμεσα σε 2 και 10 έτη από το ξεκίνημα της έκθεσης στους αιτιολογικούς παράγοντες. Έρευνες κάνουν λόγο πως το βενζόλιο καθώς επίσης και τα παράγωγά του αποτελούν εξίσου καθοριστική αιτία

δευτεροπαθούς MDS, ενώ το κάπνισμα αλλά και το αλκοόλ μαζί με άλλες επαγγελματικές είτε περιβαλλοντικές παραμέτρους κρύβουν σοβαρούς κινδύνους (Cazzola, 2020).

Μελέτες, παράλληλα, επισημαίνουν πως η υπερέκφραση των υποδοχέων Toll όπως επίσης και του σηματοδοτικού μονοπατιού IL1RAP, του μεταγραφικού ενεργοποιητή 3 κ.λ.π έχουν εντοπιστεί στα πρόδρομα αιμοποιητικά κύτταρα των συγκεκριμένων πασχόντων και αποτελούν θεραπευτικό σκοπό με κυριότερο στόχο την βέλτιστη εφικτή εφαρμογή πιο σύγχρονων φαρμακευτικών επιλογών (Dyer & Arellano, 2021).

Η ανίχνευση κυτταρογενετικών ελλειμμάτων, όπως για παράδειγμα του χρωμοσώματος 7 συνδυαστικά με την ενεργοποίηση IL1RAP είτε την υπερέκφραση του CD99, κάνουν κάποιους από τους παραπάνω δείκτες αρνητικές προγνωστικές παραμέτρους. Σύμφωνα με την παράλληλη ύπαρξη μεταλλάξεων του CEBPA και της παραμέτρου TIM3 της ανοσοσφαιρίνης του T-λεμφοκυττάρου σε επίπεδο πολυδύναμου αρχέγονου αιμοποιητικού κυττάρου αποτελεί ένα σημαντικό πλαίσιο μελέτης καινούριων προγνωστικών δεικτών τόσο για τα σύνδρομα που περιγράφονται σε αυτό το κεφάλαιο όσο και για AML (Streensma, 2008).

2.2 Επιδημιολογία και ταξινόμηση

Τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (MDS) είναι μια ομάδα διαταραχών που χαρακτηρίζονται από μη φυσιολογική παραγωγή αιμοσφαιρίων στο μυελό των οστών. Τα επιδημιολογικά δεδομένα παρέχουν πληροφορίες για τη συχνότητα εμφάνισης, τον επιπολασμό, τους παράγοντες κινδύνου και τα αποτελέσματα που σχετίζονται με το MDS. Βάσει μελετών των τελευταίων ετών, τα συγκεκριμένα σύνδρομα παρουσιάζονται κατά κύριο λόγο σε ανθρώπους μεγαλύτερης ηλικίας (με μέσο όρο ηλικίας τα 70 χρόνια ζωής) (Tamari & Castro-Malaspina, 2015).

Παράλληλα, εντοπίζονται περισσότερο στους άντρες σε σχέση με τις γυναίκες και η ετήσια επίπτωση κυμαίνεται από 3 έως και 5 καινούρια περιστατικά για κάθε 100 χιλιάδες ανθρώπους στο γενικό πληθυσμό (δίχως να υφίσταται όρια ηλικίας) και 20 περιστατικά για κάθε 100 χιλιάδες ανθρώπους ηλικίας μεγαλύτερης των 70 χρόνων ζωής. Σε περίπτωση που υπολογιστεί ταυτόχρονα η μη επαρκής καταγραφή αυτών των συνδρόμων στις βάσεις καταγραφής κακοηθειών, αιματολογικών παθήσεων είτε ακόμα και χρόνιων παθήσεων, η πραγματική επίπτωση ανά έτος σε πάσχοντες μεγαλύτερους από

65 χρόνια ζωής είναι εφικτό να αγγίξει τα 75 περιστατικά για κάθε 100 χιλιάδες ανθρώπους (Pellagatti & Boulwood, 2015).

Έρευνες, επίσης, κάνουν λόγο πως στις ΗΠΑ τα τελευταία χρόνια εντοπίζονται σχεδόν 10 χιλιάδες καινούρια περιστατικά τα οποία διαγιγνώσκονται ανά έτος με ένα τέτοιο σύνδρομο. Οι ίδιες έρευνες επισημαίνουν πως η επίπτωση είναι δυνατόν αγγίξει τις 45 χιλιάδες περιπτώσεις MDS σε ανθρώπους που είναι μεγαλύτεροι από 65 ετών. Καθοριστικό κριτήριο για τη διάγνωση αυτών των συνδρόμων είναι η κλινική εργαστηριακή συνεκτίμηση ολόκληρου του ιστορικού του ασθενούς και των φαρμάκων που λαμβάνει (Platzbecker & Fenaux, 2018).

Αυτό σημαίνει πως σε όλους τους πάσχοντες είναι σημαντικό, όταν διαγνωσθούν με ένα τέτοιο σύνδρομο, να διερευνηθεί το κλινικό όπως επίσης και το φαρμακευτικό ιστορικό τους και να έχουν αποκλειστεί άλλες αιτίες δυσαιμοποίησης. Μελέτες, επίσης, τονίζουν πως κάποιες φαρμακευτικές αγωγές, λοιμώξεις, μεταβολικές ανεπάρκειες είτε ακόμα και διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος είναι δυνατόν να επιφέρουν τόσο κυτταροπενίες όσο και μορφολογική δυσπλασία (Nazha, 2020).

Παράλληλα, είναι καθοριστικό τα περιστατικά με αυτά τα σύνδρομα να μην ταξινομούνται από την αρχή, από τη στιγμή που ο πάσχων λάβει μια μορφή θεραπείας με αυξητικούς παράγοντες, όπου περιέχεται και η ερυθροποιητίνη. Σε περίπτωση που εντοπιστεί έλλειψη δυσπλασίας, η οποία δεν είναι εύκολο να εξηγηθεί, είναι σημαντικό να μην αποδίδεται πάντα σε αυτά τα σύνδρομα, εκτός από τις περιπτώσεις όπου υφίσταται καθορισμένη κυτταρογενετική ανωλεία (Loiseau, Ali, & Itzykson, 2015).

Η κυτταροπενία η οποία επιμένει δίχως δυσπλασία και δίχως εξειδικευμένη κυτταρογενετική ανωμαλία θα πρέπει να διαγνωστεί ως ιδιοπαθής κυτταροπενία απροσδιόριστης σημασίας, ενώ από την άλλη μεριά ο στενός έλεγχος του πάσχοντα λογίζεται ως ζωτικής σημασίας. Πάσχοντες με κλωνικές μεταλλάξεις γονιδίων που έχουν άμεση σχέση με αυτά τα σύνδρομα, δίχως όμως δυσπλασία κατά την εξέταση είναι καθοριστικό να μην αναφέρονται εσφαλμένα ως ασθενείς από MDS αλλά θα πρέπει να περιέχονται στην καλούμενη κλωνική αιμοποίηση απροσδιόριστου δυναμικού (Steffensen, 2020).

Από την άλλη μεριά, για την ταξινόμηση των ΜΔΣ, είναι καθοριστικό να σημειωθεί πως εξαιτίας του τεράστιου επιπέδου ετερογένειας που αποτελεί βασικό γνώρισμα των συγκεκριμένων συνδρόμων, δημιουργήθηκαν διάφορα συστήματα

ταξινόμησης των πασχόντων σύμφωνα με καθορισμένα κλινικά γνωρίσματα που εμφανίζουν. Τα παραπάνω συστήματα αποτελούν ένα εξαιρετικά χρήσιμο εργαλείο με απώτερο σκοπό την εκτίμηση της πρόγνωσης της πάθησης (Cazzola, 2020).

Τα 3 κυριότερα και πιο διαδεδομένα συστήματα ταξινόμησης αυτών των συνδρόμων είναι εκείνο του κατά FAB (French-American-British), εκείνο του ΠΟΥ (Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας) καθώς επίσης και το IPSS τα οποία αναπτύχθηκαν τις περιόδους του '82, του 2001 αλλά του '97 αντίστοιχα. Η πρώτη από αυτές τις ταξινομήσεις υλοποιείται σε 5 μικρότερες κατηγορίες σύμφωνα με τις δυσπλασίες σε τουλάχιστον 2 από τις 3 αιμοποιητικές κυτταρικές σειρές (Dyer & Arellano, 2021).

Η πρώτη εξ αυτών των μικρότερων κατηγοριών περιέχει πάσχοντες με ανθεκτική αναιμία. Στις επόμενες δυο κατηγορίες αυτής της μορφής, που είναι οι RARS και RAEB, ταξινομούνται πάσχοντες με MDS RA και παράλληλη ύπαρξη δακτυλιοειδών σιδεροβλαστών είτε ακόμα και περίσσεια βλαστών αντίστοιχα. Η επόμενη κατηγορία αυτού του είδους περιλαμβάνει ανθρώπους οι οποίοι εμφανίζουν ανθεκτική αναιμία συνδυαστικά με περίσσεια βλαστών σε μετατροπή, ενώ η επόμενη κατηγορία αφορά πάσχοντες με χρόνια μυελομονοκυτταρική αναιμία (Thompson, 2020).

Από την άλλη μεριά, για την ταξινόμηση του ΠΟΥ, είναι χρήσιμο να σημειωθεί πως είναι ένα τροποποιημένο είδος της προηγούμενης ταξινόμησης όπου περιλαμβάνονται πιο πολλές κατηγορίες. Ειδικότερα, πάσχοντες με ανθεκτική κυτταροπενία και δυσπλασία σε μια μονάχα αιμοποιητική κυτταρική σειρά κατηγοριοποιούνται ως MDS RCUD, ενώ σε περίπτωση που ανιχνευτεί δυσπλασία σε διαφορετικές κυτταρικές σειρές ανήκουν στην κατηγορία RCMD (Dyer & Arellano, 2021).

Όπως γίνεται και στην πρώτη ταξινόμηση, που αναφέρθηκε παραπάνω, η ύπαρξη ανθεκτικής αναιμίας με δακτυλιοειδείς σιδεροβλάστες ανήκει στην κατηγορία RARS. Αντίθετα, η RAEB, της πρώτης ταξινόμησης, διακρίνεται σε πιο μικρές κατηγορίες σύμφωνα με το ποσοστό των βλαστών στο περιφερικό αίμα. Με αυτόν τον τρόπο στην περίπτωση στην οποία ανιχνευτούν βλαστές 2 έως και 4% υφίσταται η κατηγορία RAEB-1 ενώ σε ποσοστό που κυμαίνεται από 5 μέχρι 19 υφίσταται η κατηγορία RAEB-2 (Πέτρου, 2018).

Πίνακας 1. Ταξινόμηση κατά ΠΟΥ

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΜΔΣ	Περιφερικό αίμα	Μυελός των οστών
Ανθεκτική κυτταροπενία με μονογραμμική δυσπλασία	Αναιμία <1%	Μονογραμμική ερυθροειδής δυσπλασία (σε $\geq 10\%$ των κυττάρων) <5%
	Ουδετεροπενία < 1%	Μονογραμμική κοκκιοκυτταρική δυσπλασία <5%
	Θρομβοπενία < 1%	Μεγακαρουκυτταρική δυσπλασία < 5%
Πυρίμαχη αναιμία με δακτυλοειδείς σιδεροβλάστες	Αναιμία < 1%	Ερυθροειδής δυσπλασία (ερυθροκυττάρων) < 5%
Ανθεκτική κυτταροπενία με πολυγραμμική δυσπλασία	Κυτταροπενία < 1%	Σιδεροβλάστες δακτυλίου πολλαπλών γραμμών δυσπλασίας < 5%
Ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών τύπου 1	Κυτταροπενία < 5%	Μονογενής ή πολυγενής δυσπλασία 5-9% βλάστες
Ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών τύπου 2	Κυτταροπενία < 5-19%	Μονογενής ή πολυγραμμική δυσπλασία 10-19%
ΜΔΣ που σχετίζεται με μεμονωμένη διαγραφή 5q Del	Αναιμία < 1% βλάστες - Φυσιολογικά ή αυξημένα αιμοπετάλια	Μεμονωμένη διαγραφή 5q, Αναιμία, υπολοβωμένα μεγακαρουκύτταρα, <5%
Μη ταξινομημένο ΜΔΣ	Κυτταροπενία $\leq 1\%$	Δεν ταιριάζει σε άλλες κατηγορίες δυσπλασίας <5%, Εάν δεν υπάρχει δυσπλασία ή καρυότυπος που σχετίζεται με ΜΔΣ

Πηγή: (Torres & Huerta, 2018)

Πάσχοντες με αυτές τις δυο κατηγορίες έχουν ποσοστό εξέλιξης σε AML 22% και 35% αντίστοιχα. Εάν υπάρξει πάσχωμα με MDS το οποίο να έχει άρρηκτη σχέση με μεμονωμένη έλλειψη τμήματος στο q βραχίονα του χρωμοσώματος 5 τότε εκείνος ανήκει στην κατηγορία 5q. Ταυτόχρονα, όμως, υφίστανται και άλλες κατηγορίες αυτών των συνδρόμων που δεν είναι δυνατόν να κατηγοριοποιηθούν σε μια από τις παραπάνω κατηγορίες, σύμφωνα με τα σύγχρονα στοιχεία και για αυτόν τον λόγο χαρακτηρίζονται ως MDS-U (Streensma, Myelodysplastic Syndromes An Issue of Hematology/Oncology Clinics of North America, 2020).

Πίνακας 2. Ταξινόμηση κατά FAB

Ταξινόμηση	Περιφερικό αίμα		Μυελός των οστών		
	Βλαστικά κύτταρα (%)	Μονοκύτταρα >1000/cumm	Βλαστικά κύτταρα (%)	Δακτυλιοειδείς σιδεροβλάστες (%)	Δυσπλασία
Ανθεκτική αναιμία	< 1	Όχι	< 5	<15	Ναι
Ανθεκτική αναιμία με δακτυλιωτούς σιδεροβλάστες	< 1	Όχι	< 5	>15	Ναι
Πυρίμαχη αναιμία με περίσσεια βλαστών	< 5	Όχι	5-19	Μεταβλητό	Ναι
Ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών σε μεταμόρφωση	< 5	+/-	20-29	Μεταβλητό	Ναι
Χρόνια μυελομονοκυτταρική λευχαιμία	< 5	Ναι	< 20	Μεταβλητό	Ναι

Πηγή: (Gosh, 2020)

Η τελευταία ταξινόμηση εστιάζει κατά κύριο λόγο σε 3 καθοριστικούς παράγοντες, που είναι το σύνολο των κυτταροπενιών, το ποσοστό των βλαστών στο μυελό των οστών καθώς επίσης και το είδος της κυτταρογενετικής αλλοίωσης. Σύμφωνα με αυτήν την τακτική, οι πάσχοντες με αυτά τα σύνδρομα, διακρίνονται σε 4 κατηγορίες, που είναι του χαμηλού κινδύνου, τους intermediate-1, τους intermediate-2 καθώς επίσης και του υψηλότερου κινδύνου.

Στην πρώτη από αυτές τις κατηγορίες περιέχονται οι πάσχοντες των οποίων το συνολικό IPSS σκορ τους είναι μηδέν. Αντίστοιχα, στην δεύτερη από αυτές τις κατηγορίες έχουμε τους πάσχοντες με σκορ 0,5-1, στην επόμενη κατηγορία περιέχονται οι πάσχοντες με σκορ 1,5-2 ενώ στην τελευταία κατηγορία που αφορά τους πάσχοντες υψηλότερου κινδύνου έχουμε εκείνους οι οποίοι έχουν σκορ που ξεπερνά το 2,5 (Nazha, 2020).

Πίνακας 3. Ταξινόμηση κατά IPSS

Προγνωστική κατηγορία	Προγνωστική αξία βαθμολογίας						
	0	0.5	1	1.5	2	3	4
Κυτταρογενετική	Πολύ καλή		καλή		Ενδιάμεση	Φτωχή	Πολύ φτωχή

Βλάστες BM %	<=2		>2 έως <5		5-10	>10	
Hgb, g/dL	>=10		8 έως <10	<8			
Αιμοπετάλια x10 ⁹ /L	>=100	50 έως <100	<50				

Πηγή: (Tinsley-Vance & Kurtin, 2017)

2.3 Αίτια και συμπτώματα

Έρευνες όλα αυτά τα χρόνια αναφέρουν πως η έκθεση στο βενζόλιο, σε χημιοθεραπευτικές παραμέτρους (ως επί το πλείστον αλκυλιωτικές παραμέτρους είτε ακόμα και αναστολείς των τοποϊσομερασών) όπως επίσης και η ακτινοβολία συμβάλλουν αισθητά στην ανοδική τάση του κινδύνου ανάπτυξης ενός τέτοιου συνδρόμου. Οι συγκεκριμένοι παράμετροι είναι δυνατόν να επιφέρουν σοβαρές ζημιές στο γενετικό υλικό, καταστροφή είτε ακόμα και αλλοίωση των ενζύμων που έχουν την ευχέρεια να επιδιορθώσουν το γενετικό υλικό αλλά και απώλεια της ακεραιότητας των χρωμοσωμάτων (Loiseau, Ali, & Itzykson, 2015).

Υφίστανται αρκετές και διαφορετικές έρευνες οι οποίες έχουν εστιάσει περισσότερο στην πιθανότητα ανάπτυξης ενός τέτοιου συνδρόμου από περιβαλλοντικές παραμέτρους είτε ακόμα και χημικές ουσίες οι οποίες τις περισσότερες φορές εντοπίζονται στους χώρους εργασίας. Η συγκεκριμένη σχέση είναι δυνατόν να υποστηριχθεί σε σημαντικό επίπεδο με επιστημονική εγκυρότητα μονάχα για το βενζόλιο (Tamari & Castro-Malaspina, 2015).

Επίσης, κληρονομικές παθήσεις, όπως είναι για παράδειγμα η αναιμία Fanconi κ.λ.π εμφανίζουν μια σημαντική προδιάθεση σε αυτά τα σύνδρομα όπως και στην AML. Κλωνικές κυτταρογενετικές διαταραχές υφίστανται σχεδόν στο 75% των πασχόντων με MDS. Βάσει μελετών, χρωμοσωμικές βλάβες οι οποίες εντοπίζονται πιο συχνά είναι κυρίως στα χρωμοσώματα 5, 7 και 8 και σε λιγότερες περιπτώσεις στα 20, 17, X και Y (Cazzola, 2020).

Τα σύνδρομα που αναφέρονται σε αυτήν την εργασία είναι παθήσεις που τις περισσότερες φορές εντοπίζονται σε ανθρώπους μεγαλύτερης ηλικίας και έχουν σαν βασικό τους γνώρισμα τη συχνή μετάπτωση σε AML, καθοριστική ετερογένεια καθώς

επίσης και ιδιαίτερα δύσκολη θεραπεία. Είναι παθήσεις των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων με ύπαρξη παθολογικών κλώνων, έχουν άρρηκτη σχέση με παλαιότερες τοξικές επιρροές στο μυελό και πολλές φορές παρουσιάζουν πανκυτταροπενία στο περιφερικό αίμα με υπερκυτταρικό μυελό. Οι διαταραχές αυτής της μορφής διαφέρουν από τις καλοήθεις κλωνικές αναιμίες με χαμηλότερη συχνότητα μετάπτωσης σε οξεία λευχαιμία, έως τις κλωνικές κυτταροπενίες αρκετών σειρών είτε ακόμα και τις ολιγοβλαστικές μυελογενείς λευχαιμίες (RAEB), οι οποίες τις περισσότερες φορές μεταπίπτουν σε οξείες λευχαιμίες (Pellagatti & Boulwood, 2015).

Επί της ουσίας, είναι χρήσιμο να σημειωθεί πως τα ακριβή αίτια του MDS δεν είναι πάντοτε γνωστά, αλλά αρκετοί παράγοντες έχουν συσχετιστεί με την ανάπτυξη της πάθησης. Σε αυτούς τους παράγοντες περιέχονται τα παρακάτω:

- Ηλικία: Τα συγκεκριμένα σύνδρομα επηρεάζουν κυρίως άτομα μεγαλύτερης ηλικίας και ο κίνδυνος εμφάνισης της πάθησης αυξάνεται με την ηλικία.
- Περιβαλλοντικοί παράγοντες: Η έκθεση σε ορισμένους περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως η ιονίζουσα ακτινοβολία, το βενζόλιο, ο καπνός του τσιγάρου, ορισμένες χημικές ουσίες (π.χ. φυτοφάρμακα) και τα βαρέα μέταλλα, έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης MDS.
- Προηγούμενη θεραπεία καρκίνου: Άτομα που έχουν λάβει χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία για άλλους καρκίνους μπορεί να αναπτύξουν MDS (t-MDS) που σχετίζεται με τη θεραπεία ως καθυστερημένη επίδραση της θεραπείας τους.
- Γενετικές μεταλλάξεις: Ορισμένες γενετικές μεταλλάξεις, όπως μεταλλάξεις σε γονίδια όπως τα TP53, SF3B1 και DNMT3A, έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης MDS (Platzbecker & Fenaux, 2018).

Από την άλλη μεριά, για τα βασικότερα συμπτώματα των ΜΔΣ, θα πρέπει να σημειωθεί πως αυτά τα συμπτώματα διαφέρουν από τον έναν ασθενή στον άλλο και έχουν άμεση σχέση με το ποια κύτταρα του αίματος είναι σε χαμηλότερα επίπεδα. Έρευνες αναφέρουν πως το 80% των πασχόντων έχουν αναιμία ενώ το 20% εμφανίζει λοιμώξεις είτε αιμορραγίες (Greenberg, 2006).

Η αναιμία κατά κύριο λόγο προέρχεται από τον χαμηλό αριθμό ερυθρών αιμοσφαιρίων και είναι δυνατόν να έχει σαν συνέπεια κόπωση, δύσπνοια κλπ. Στην περίπτωση στην οποία το σύνολο των αιμοπεταλίων είναι χαμηλότερο, είναι εφικτό να

εμφανίζονται ευκολότερα μελανιές στο δέρμα είτε αιμορραγίες. Αυτό είναι πιθανό κάποιες φορές να μοιάζει σαν εξάνθημα στο δέρμα και έχει να κάνει με μικρότερες αιμορραγίες κάτω από το δέρμα που καλούνται πετέχειες και τις περισσότερες φορές παρουσιάζονται σε σημεία στα οποία υφίσταται πίεση από τα ρούχα (για παράδειγμα εντοπίζεται στη μέση είτε στους αστραγάλους) (Streensma, 2008).

Στην περίπτωση στην οποία οι τιμές των αιμοπεταλίων είναι χαμηλότερες είναι δυνατόν να εντοπιστούν αιμορραγίες από τα ούλα είτε τη μύτη του πάσχοντα. Συχνές και επίμονες λοιμώξεις αποτελούν μια εξίσου διαδεδομένη ένδειξη αυτών των συνδρόμων και τις περισσότερες φορές προέρχονται από χαμηλότερες τιμές των λευκών αιμοσφαιρίων. Κάποιοι πάσχοντες με MDS δεν έχουν ενδείξεις και διαγιγνώσκονται εξαιτίας εντοπισμού σε τυχαίο εργαστηριακό έλεγχο παθολογικών τιμών στις παραμέτρους του αίματος (Nazha, 2020).

Συνοψίζοντας είναι εφικτό να ειπωθεί πως σύμφωνα με έρευνες των τελευταίων ετών τα κυριότερα συμπτώματα σε αυτά τα σύνδρομα είναι τα εξής:

- **Αναιμία:** Ένα από τα πιο κοινά συμπτώματα του MDS είναι η αναιμία, η οποία προκύπτει από τον μειωμένο αριθμό υγιών ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η αναιμία μπορεί να προκαλέσει κόπωση, αδυναμία, δύσπνοια και χλωμό δέρμα.
- **Εύκολη δημιουργία μώλωπα και συχνή αιμορραγία:** Το MDS μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένο αριθμό αιμοπεταλίων, τα οποία είναι υπεύθυνα για την πήξη του αίματος. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε εύκολους μώλωπες, αιμορραγία των ούλων, συχνές ρινορραγίες και παρατεταμένη αιμορραγία από κοψίματα (Dyer & Arellano, 2021)
- **Λοιμώξεις:** Το MDS μπορεί να αποδυναμώσει το ανοσοποιητικό σύστημα, καθιστώντας τα άτομα πιο ευαίσθητα σε λοιμώξεις. Μπορεί να εμφανιστούν επαναλαμβανόμενες ή σοβαρές λοιμώξεις.
- **Διευρυμένος σπλήνας:** Σε ορισμένες περιπτώσεις, το MDS μπορεί να προκαλέσει μεγέθυνση της σπλήνας, οδηγώντας σε κοιλιακή δυσφορία ή αίσθημα πληρότητας.
- **Άλλα συμπτώματα:** Πρόσθετα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν πυρετό, απώλεια βάρους, πόνο στα οστά, δύσπνοια και περιστασιακά δερματικά εξανθήματα (Streensma, 2020).

2.4 Διάγνωση

Τα σύνδρομα τα οποία περιγράφονται στη συγκεκριμένη εργασία, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, τις περισσότερες φορές δεν παρουσιάζουν πρώιμα σημάδια και δεν εντοπίζονται πρώιμα συμπτώματα. Ενδείξεις οι οποίες είναι δυνατόν να συσχετιστούν με την ύπαρξη ενός τέτοιου συνδρόμου τις περισσότερες φορές γίνονται αντιληπτές μέσα από την εξέταση αίματος. Σε αρκετές περιπτώσεις, όμως, ίδια σημάδια είναι δυνατόν να προέρχονται όχι μονάχα από MDS αλλά και από διάφορες άλλες παθολογικές καταστάσεις (Steffensen, 2020).

Μια από τις κυριότερες τακτικές διάγνωσης είναι η φυσική εξέταση και το ατομικό ιατρικό ιστορικό. Γενικότερα, είναι χρήσιμο να τονιστεί πως η εξέταση του σώματος με στόχο την παρακολούθηση γενικών σημείων για το επίπεδο υγείας του πάσχοντα είναι ζωτικής σημασίας. Στη συγκεκριμένη εξέταση περιέχεται και ο έλεγχος πιθανών σημείων τα οποία υποδηλώνουν μια πάθηση, όπως για παράδειγμα ογκίδια είτε κάτι μη συνηθισμένο. Είναι, παράλληλα, χρήσιμο να λαμβάνεται όλο το ιστορικό για τις συνήθειες οι οποίες σχετίζονται με τις συνθήκες υγείας του πάσχοντα και πιθανές παλαιότερες παθήσεις και θεραπείες (Nazha, 2020).

Βάσει μελετών οι βασικότερες ενδείξεις, κατά το ξεκίνημα, είναι ίδιες των καταστάσεων που επιφέρουν ανεπάρκεια των αιμοποιητικών σειρών του μυελού των οστών (εντοπίζεται αναιμία, λοιμώξεις, αιμορραγίες κλπ). Ως επί το πλείστον οι λοιμώξεις προέρχονται από βακτηρίδια και τις περισσότερες φορές αποδίδονται στην ουδετεροπενία είτε ακόμα και στην ποιοτική ανεπάρκεια των ουδετεροφίλων. Ακόμα, οι αιμορραγίες, εκτός της θρομβοπενίας, αναπτύσσονται και από τις διαταραχές της λειτουργίας των αιμοπεταλίων (Steffensen, 2020).

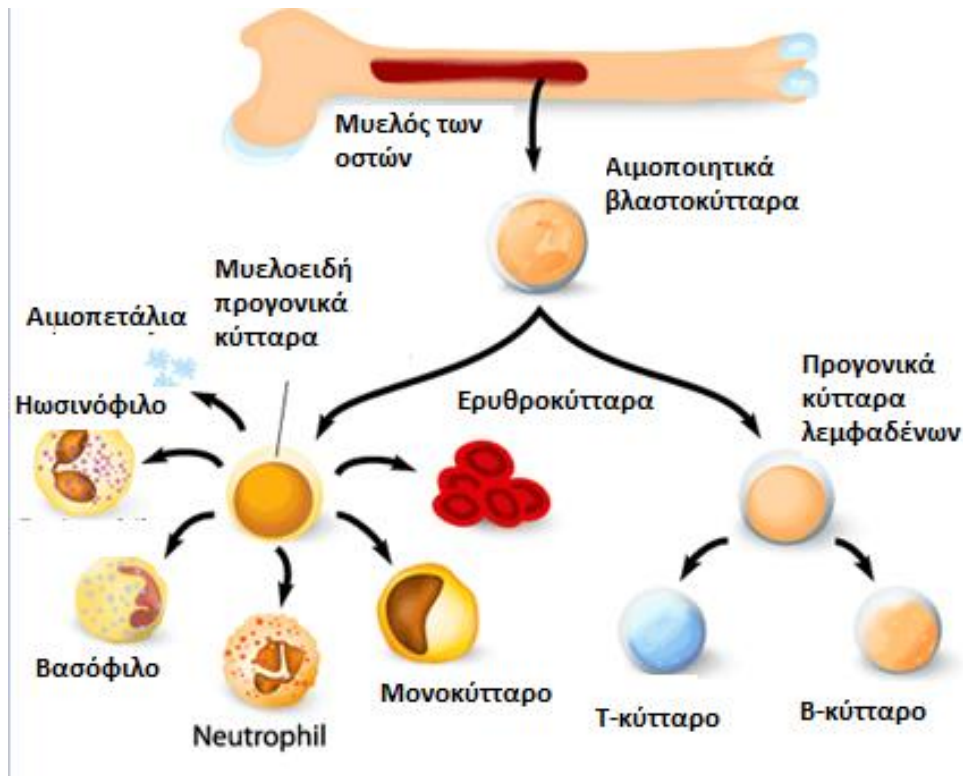
Κατά την αντικειμενική εξέταση οι πιο πολλοί πάσχοντες είναι ωχροί. Ένα διαδεδομένο εύρημα είναι η σπληνομεγαλία, η οποία εντοπίζεται στην AML αλλά όχι τόσο συχνά στην ηπατομεγαλία. Εξίσου σημαντικά αλλά όχι τόσο συχνά ευρήματα είναι η διήθηση του δέρματος του πάσχοντα, η λεμφαδενοπάθεια καθώς επίσης και η πολυορογονίτιδα. Σε ορισμένες περιπτώσεις συνδυαστικά με MDS εντοπίζεται και σύνδρομο SWEET, σύνδρομο που έχει άμεση σχέση με το AIDS κλπ (Thompson, 2020).

Εξίσου σημαντική τακτική διάγνωσης σε αυτές τις περιπτώσεις είναι και η γενική εξέταση αίματος. Επί της ουσίας πρόκειται για μια εργαστηριακή εξέταση όπου

λαμβάνεται δείγμα περιφερικού αίματος και παρακολουθείται για μορφολογικά δεδομένα, όπως είναι για παράδειγμα το σύνολο των ερυθρών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων, το σύνολο είτε ακόμα και το είδος των λευκών αιμοσφαιρίων, την ποσότητα της αιμοσφαιρίνης στα ερυθρά αιμοσφαίρια καθώς επίσης και τον αιματοκρίτη (Bhushan, 2021).

Μια εξίσου χρήσιμη εξέταση είναι το περιφερικό επίχρισμα αίματος. Αφορά μια εργαστηριακή εξέταση όπου το δείγμα αίματος παρακολουθείται για παθολογικές αλλοιώσεις για το σύνολο, το είδος, τον σχηματισμό είτε ακόμα και το μέγεθος των αιμοκυττάρων και για την ύπαρξη τεράστιας ποσότητας σιδήρου στα ερυθρά αιμοσφαίρια (Streensma, Myelodysplastic Syndromes An Issue of Hematology/Oncology Clinics of North America, 2020).

Σε αρκετές περιπτώσεις υλοποιείται κυτταρογενετική ανάλυση. Αφορά μια εργαστηριακή εξέταση όπου τα χρωμοσώματα των κυττάρων τα οποία είναι στο δείγμα του μυελού των οστών είτε του αίματος που έχει ληφθεί, καταμετρούνται και παρακολουθούνται για πιθανές παθολογικές αλλοιώσεις, όπως είναι για παράδειγμα ελλείψεις, μεταθέσεις, διπλασιασμοί κλπ. Οι αλλοιώσεις σε κάποια χρωμοσώματα είναι δυνατόν να αποτελούν ένα σημάδι καρκίνου. Η συγκεκριμένη ανάλυση χρησιμεύει με κυριότερο στόχο να βοηθήσει τη διάγνωση καρκίνου, για θεραπευτικούς σκοπούς είτε ακόμα και με στόχο να προσφέρει περισσότερα στοιχεία για την ανταπόκριση της θεραπείας (Πέτρου, 2018).



Εικόνα 2. Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (MedExpert, 2020).

Επίσης, συχνά χρησιμοποιείται και η βιοχημική ανάλυση αίματος. Επί της ουσίας αφορά μια δράση όπου το δείγμα αίματος το οποίο λαμβάνεται παρακολουθείται ως προς τον υπολογισμό των ποσοτήτων κάποιων ουσιών, όπως είναι για παράδειγμα η βιταμίνη B12 είτε το φυλλικό οξύ. Μια άλλη τακτική είναι εκείνη της βιοψίας μυελού των οστών. Αφορά τη λήψη τμήματος του μυελού, του αίματος καθώς επίσης και ενός μικρού τμήματος οστού εισάγοντας μια κοίλη βελόνα στη λεκάνη είτε στο στέρνο. Το δείγμα διερευνάται από αιματολόγο με εξειδικευμένο μικροσκόπιο, ψάχνοντας πιθανά παθολογικά κύτταρα (Dyer & Arellano, 2021).

Για την ανοσοκυτταροχημεία, θα πρέπει να σημειωθεί πως πρόκειται για μια εργαστηριακή εξέταση η οποία κάνει χρήση μονοκλωνικών είτε πολυκλωνικών αντισωμάτων με κυριότερο στόχο τον εντοπισμό σε κυτταρικό επίπεδο κάποιων δεικτών στο δείγμα του μυελού των οστών, από τον πάσχοντα. Τα αντισώματα τις περισσότερες φορές συνδυάζονται με ένα ένζυμο είτε μια φθορίζουσα χρώση. Όταν τα αντισώματα συνδεθούν με το αντιγόνο στο δείγμα των κυττάρων του πάσχοντα, το ένζυμο είτε η βαφή ενεργοποιείται και το αντίγονο είναι εφικτό μετέπειτα να φανεί κάτω από ένα

μικροσκόπιο (Streensma, Myelodysplastic Syndromes An Issue of Hematology/Oncology Clinics of North America, 2020).

Μια άλλη τακτική είναι ο ανοσοφαινότυπος. Αφορά μια εργαστηριακή εξέταση η οποία κάνει χρήση αντισωμάτων με απώτερο σκοπό την ανίχνευση καρκινικών κυττάρων σύμφωνα με το είδος των αντιγόνων είτε των δεικτών στην επιφάνεια των κυττάρων. Η συγκεκριμένη εξέταση χρησιμεύει με βασικότερο σκοπό τη διάγνωση καθορισμένων ειδών λευχαιμίας είτε ακόμα και άλλων διαταραχών του αίματος (Bhushan, 2021).

Παράλληλα, υφίσταται η κυτταρομετρία ροής. Επί της ουσίας πρόκειται για μια εργαστηριακή εξέταση η οποία υπολογίζει το δείγμα των κυττάρων που έχει ληφθεί, το ποσοστό των ζωντανών κυττάρων και κάποιων γνωρισμάτων τους, όπως για παράδειγμα το μέγεθος, το σχήμα κλπ. Τα κύτταρα του δείγματος από το αίμα είτε από τον μυελό των οστών χρωματίζονται με μια φθορίζουσα χρωστική, τοποθετούνται σε ένα υγρό και μετέπειτα περνούν σταδιακά μέσα από μια ακτίνα φωτός (Thompson, 2020).

Τέλος, θα πρέπει να σημειωθεί πως η διάγνωση MDS απαιτεί εξειδίκευση στην αιματοπαθολογία και η αξιολόγηση πρέπει να πραγματοποιείται από έμπειρους επαγγελματίες υγείας, όπως για παράδειγμα αιματολόγους ή ογκολόγους. Μια ολοκληρωμένη διάγνωση βοηθά στον προσδιορισμό του υποτύπου του MDS, στην αξιολόγηση της πρόγνωσης καθώς επίσης και στην καθοδήγηση των θεραπευτικών αποφάσεων (Streensma, 2008).

2.5 Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα σε παιδιά

Τα MDS μπορεί να παρουσιαστούν σε παιδιά, αν και είναι σχετικά σπάνια σε σύγκριση με τους ενήλικες. Τα συγκεκριμένα σύνδρομα στα παιδιά αναφέρεται συχνά ως παιδιατρικό MDS ή MDS παιδικής ηλικίας. Για την επίπτωση και τους παράγοντες κινδύνου σε αυτές τις ηλικίες, θα πρέπει να σημειωθεί πως το παιδιατρικό MDS είναι σπάνιο και αποτελεί ένα μικρό ποσοστό των παιδικών αιματολογικών κακοηθειών και πως η συχνότητα εμφάνισης παιδιατρικού MDS εκτιμάται ότι είναι περίπου 0,8 έως 4 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο παιδιά ετησίως (Μάκης, Αυγερινού, & Πολυχρονοπούλου, 2012).

Ορισμένα γενετικά σύνδρομα, όπως το σύνδρομο Down (Τρισωμία 21), η αναιμία Fanconi, το σύνδρομο Shwachman-Diamond και η αναιμία Diamond-Blackfan, αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης αυτής της πάθησης στα παιδιά. Παράλληλα, η έκθεση σε

ορισμένους περιβαλλοντικούς παράγοντες ή προηγούμενες θεραπείες για τον καρκίνο μπορεί επίσης να συμβάλει στην ανάπτυξη παιδιατρικού MDS (Greenberg, 2006).

Από την άλλη μεριά, για τους υποτύπους αυτής της πάθησης είναι σημαντικό να αναφερθεί πως το παιδιατρικό MDS είναι εφικτό να ταξινομηθεί σε διαφορετικούς υποτύπους, παρόμοιους με το MDS των ενηλίκων, με βάση τα ειδικά χαρακτηριστικά του μυελού των οστών και των κυττάρων του αίματος. Ταυτόχρονα, η ανθεκτική κυτταροπενία της παιδικής ηλικίας είναι ο πιο κοινός υποτύπος παιδιατρικού MDS (Streensma, 2008).

Παράλληλα, είναι χρήσιμο να σημειωθεί πως προσβάλλει κατά κύριο λόγο μικρά παιδιά και χαρακτηρίζεται από μία ή περισσότερες κυτταροπενίες (χαμηλός αριθμός αιμοσφαιρίων). Άλλοι υποτύποι περιέχουν την ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών (RAEB), την ανθεκτική αναιμία με σιδεροβλάστες δακτυλίου (RARS) και τα μυελοδυσπλαστικά/μυελοπολλαπλασιαστικά νεοπλάσματα (MDS/MPN) (Steffensen, 2020).

Η διάγνωση του παιδιατρικού MDS περιλαμβάνει παρόμοια προσέγγιση με αυτή των ενηλίκων, συμπεριλαμβανομένου ενός λεπτομερούς ιατρικού ιστορικού, φυσικής εξέτασης, εξετάσεων αίματος, εξέτασης μυελού των οστών, κυτταρογενετικής ανάλυσης καθώς επίσης και γενετικού ελέγχου. Οι θεραπευτικές επιλογές για αυτό το ζήτημα υγείας είναι εφικτό να περιέχουν μεταγγίσεις αίματος, αυξητικούς παράγοντες και μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων (HSCT) (Platzbecker & Fenaux, 2018).

Η επιλογή της θεραπείας εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου του υποτύπου του MDS, της παρουσίας γενετικών ανωμαλιών και της συνολικής υγείας του παιδιού. Η HSCT πολλές φορές θεωρείται η μοναδική θεραπευτική επιλογή για το παιδιατρικό MDS, ειδικά για περιπτώσεις υψηλού κινδύνου ή προχωρημένου επιπέδου. Περιλαμβάνει την αντικατάσταση του νοσούντος μυελού των οστών με υγιή βλαστοκύτταρα από δότη (Nazha, 2020).

Πίνακας 4. Κατηγοριοποίηση MDS στα παιδιά

Υπομάδα	Περιφερικό αίμα	Μυελός οστών
Ανθεκτική κυτταροπενία με δυσαιμοποιία μιας σειράς(RC): ανθεκτική αναιμία ανθεκτική ουδετεροπενία ανθεκτική θρομβοπενία	Κυτταροπενία μίας ή δύο σειρών <2% βλάστες	Δυσαιμοποιία μιας σειράς: ≥10% των κυττάρων μίας μυελικής σειράς <5% βλάστες
Ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών (RAEB)	Κυτταροπενία (-ες) 2-19% βλάστες	Δυσπλασία μίας ή πολλών σειρών 5-19% βλάστες
Ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών σε μετατροπή (RAEBT)	Κυτταροπενία (-ες) 20-29 % βλάστες ή ραβδία Auer	Δυσπλασία μίας ή πολλών σειρών 20-29% βλάστες ή ραβδία Auer
*Σε περιπτώσεις με κυτταρογενετικές ανωμαλίες: t(8;21)(q22;q22), inv(16)(p13.1;q22) , t(16;16)(p13.1;q22) , t(15;17)(q22;q12), θεωρείται ως OML ανεξάρτητα ποσοστού βλαστών		

Πηγή: (Μάκης, Αυγερινού, & Πολυχρονοπούλου, 2012)

Ακόμα, σε αυτό το σημείο χρειάζεται να τονιστεί πως η πρόγνωση του παιδιατρικού MDS διαφέρει σύμφωνα με διάφορους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου του υποτύπου του MDS, ειδικών γενετικών ανωμαλιών και ανταπόκρισης στη θεραπεία. Τα παιδιά με ορισμένα γενετικά σύνδρομα που σχετίζονται με αυτά τα σύνδρομα, όπως το σύνδρομο Down, τείνουν να έχουν καλύτερα αποτελέσματα σε σύγκριση με εκείνα χωρίς αυτά τα σύνδρομα (Πέτρου, 2018).

Ο κίνδυνος εξέλιξης σε AML είναι υψηλότερος στο παιδιατρικό MDS σε σύγκριση με το MDS των ενηλίκων. Τέλος, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι το παιδιατρικό MDS είναι μια περίπλοκη κατάσταση και η διάγνωση και η θεραπεία απαιτούν εξειδικευμένη εμπειρία στην παιδιατρική αιματολογία/ογκολογία. Μια διεπιστημονική ομάδα επαγγελματιών υγείας εμπλέκεται στη διαχείριση του παιδιατρικού MDS για την παροχή ολοκληρωμένης φροντίδας στο παιδί και την οικογένειά του (Streensma, 2020).

2.6 Παράγοντες

Βάσει μελετών η πρόγνωση όπως επίσης και η επιλογή της εκάστοτε θεραπείας έχει άμεση σχέση με αρκετές και καθοριστικές παραμέτρους όπως είναι για παράδειγμα το σύνολο των βλαστοκυττάρων στο μυελό των οστών, η περίπτωση όπου έχουν δεχτεί σημαντικές επιρροές και επιδράσεις ένα είτε πιο πολλά είδη κυττάρων του αίματος καθώς επίσης και

η περίπτωση όπου ο πάσχων εμφανίζει ενδείξεις αναιμίας, αιμορραγίας είτε ακόμα και κάποιας λοίμωξης (Garelius, 2018).

Εξίσου σημαντικοί παράγοντες λογίζονται πως είναι καθορισμένες αλλοιώσεις που έχουν άμεση σχέση με τα χρωμοσώματα. Πρόκειται για την περίπτωση όπου ο πάσχων έχει χαμηλότερο είτε ακόμα και υψηλότερο κίνδυνο ύπαρξης λευχαιμίας, η περίπτωση όπου το συγκεκριμένο σύνδρομο παρουσιάστηκε ύστερα από χημειοθεραπεία είτε ακτινοθεραπεία για νεοπλασματική πάθηση όπως επίσης και η ηλικιακή ομάδα στην οποία ανήκει ο ασθενής και η γενικότερη κατάσταση της υγείας του (Patnaik & Tefferi, 2021).

Η εκτροπή ενός συνδρόμου αυτής της μορφής σε λευχαιμία έχει άμεση σχέση με ένα ποσοστό της τάξης του 30% των πασχόντων οι οποίοι νοσούν από ένα τέτοιο σύνδρομο, που διακρίνεται πως αποτελεί νοσολογική ένδειξη μιας πολυσταδιακής παθογενετικής επεξεργασίας. Έρευνες αναφέρουν πως η κλινική εξέλιξη των πασχόντων οι οποίοι νοσούν από ένα τέτοιο σύνδρομο παρουσιάζει καθοριστική ετερογένεια, με κάποιους πάσχοντες να ζουν πολλά χρόνια μετά τη διάγνωσή τους, ενώ άλλοι να ζουν μονάχα λίγους μήνες παρά τη θεραπεία τους (Gomez, 2019).

Γενικότερα, είναι χρήσιμο να γνωρίζουμε πως η ακριβής πρόβλεψη αυτής της πορείας ενός τέτοιου πάσχοντα είναι ζωτικής σημασίας, αφού παίζει σημαντικό ρόλο στην επιλογή της θεραπείας και τις περισσότερες φορές κατορθώνεται διαμέσου της βοήθειας με προγνωστικά μοντέλα. Σε αυτό το σημείο είναι καθοριστικό να τονιστεί πως τα συστήματα βαθμονόμησης του κινδύνου είναι από τα πιο χρήσιμα μέσα στη θεραπεία των συγκεκριμένων πασχόντων (Dinmohamed, 2016).

Τα προγνωστικά συστήματα τα οποία χρησιμεύουν σε αυτές τις περιπτώσεις κατά κύριο λόγο εστιάζουν σε παραμέτρους οι οποίες έχουν άρρηκτη σχέση με τον πάσχοντα είτε με την πάθηση. Οι παράμετροι οι οποίοι έχουν σχέση με τον πάσχοντα περιέχουν κατά βάση την ηλικιακή του ομάδα, την κατάσταση ικανότητας όπως επίσης και το εάν υφίστανται άλλες παθήσεις (Fontenay, Farhat, & Boussaid, 2021).

Από την άλλη μεριά, οι παράμετροι οι οποίοι έχουν άμεση σχέση με την πάθηση περιέχουν παθολογοανατομικά στοιχεία της πάθησης (όπως είναι για παράδειγμα η ταξινόμηση κατά WHO, το ποσοστό βλαστών στον μυελό, τα κυτταρογενετικά στοιχεία καθώς επίσης και ανοσοφαινοτυπικά δεδομένα) αλλά και εργαστηριακά στοιχεία, όπως είναι για παράδειγμα η αιμοσφαιρίνη, το σύνολο των αιμοπεταλίων, η φερριτίνη, το

ποσοστό βλαστών στο περιφερικό αίμα κλπ. Τα παραπάνω μοντέλα ως επί το πλείστον περιέχουν το Διεθνές Προγνωστικό Σύστημα Βαθμολόγησης, το Προγνωστικό Σύστημα Βαθμολόγησης που εστιάζει στην ταξινόμηση κατά WHO, το συνολικό Προγνωστικό Σύστημα Βαθμολόγησης του Anderson καθώς επίσης και το Αναθεωρημένο Διεθνές Προγνωστικό Σύστημα Βαθμολόγησης (Huang, 2019).

2.7 Πρόγνωση και Θεραπεία

Τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, τα οποία περιγράφονται στη συγκεκριμένη εργασία, είναι μια ομάδα διαταραχών του μυελού των οστών που έχουν σαν βασικό τους γνώρισμα τη μη φυσιολογική παραγωγή αιμοσφαιρίων. Η πρόγνωση για τα άτομα με MDS είναι εφικτό να διαφέρει ευρέως σύμφωνα με αρκετές και διαφορετικές παραμέτρους, συμπεριλαμβανομένου του ειδικού υποτύπου της πάθησης, της σοβαρότητας της νόσου, της παρουσίας ορισμένων γενετικών μεταλλάξεων καθώς επίσης και της συνολικής υγείας του κάθε ασθενή (Garelius, 2018).

Το MDS λογίζεται ως μια ετερογενής διαταραχή. Αυτό επί της ουσίας σημαίνει ότι περιέχει μια σειρά υποτύπων παθήσεων με διαφορετικούς βαθμούς σοβαρότητας. Ορισμένοι άνθρωποι με τέτοια σύνδρομα είναι αρκετά πιθανόν να έχουν μια σχετικά σταθερή πορεία της νόσου και να παρουσιάσουν εν τέλει ελάχιστα συμπτώματα, ενώ άλλοι άνθρωποι είναι εφικτό να προχωρήσουν σε πιο προχωρημένα στάδια είτε ακόμα και να αναπτύξουν επιπλοκές όπως είναι για παράδειγμα η οξεία μυελογενής λευχαιμία (AML) (Dinmohamed, 2016).

Το International Prognostic Scoring System (IPSS) και το Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) τις περισσότερες φορές χρησιμεύουν με απώτερο στόχο την βέλτιστη εφικτή αξιολόγηση της πρόγνωσης των συγκεκριμένων πασχόντων. Αυτά τα συστήματα βαθμολόγησης εστιάζουν περισσότερο σε παράγοντες όπως είναι για παράδειγμα το ποσοστό των βλαστών στον μυελό των οστών, τον αριθμό των κυτταροπενιών (χαμηλό αριθμό αιμοσφαιρίων) και την παρουσία ορισμένων κυτταρογενετικών ανωμαλιών (Huang, 2019).

Γενικότερα είναι χρήσιμο να σημειωθεί πως οι πάσχοντες με σύνδρομο χαμηλότερου κινδύνου (με βάση την ταξινόμηση IPSS ή IPSS-R) κατά βάση τείνουν να έχουν καλύτερη πρόγνωση και πιο μεγάλη συνολική επιβίωση. Είναι δυνατόν να

χρειάζονται υποστηρικτική φροντίδα, όπως είναι για παράδειγμα μεταγγίσεις αίματος είτε ακόμα και αυξητικούς παράγοντες με απώτερο σκοπό τη διαχείριση των συμπτωμάτων τους, αλλά η εξέλιξη της νόσου τις περισσότερες φορές είναι πιο αργή. Από την άλλη μεριά, οι άνθρωποι με σύνδρομα αυτής της μορφής υψηλότερου κινδύνου φαίνεται να έχουν χειρότερη πρόγνωση και πιο μεγάλη πιθανότητα εξέλιξης σε AML. Είναι δυνατόν, επίσης, να απαιτούν πιο επιθετικές θεραπείες, όπως είναι για παράδειγμα χημειοθεραπεία είτε ακόμα και μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων (Gomez, 2019).

Παράλληλα, είναι σημαντικό να επισημανθεί ότι οι μεμονωμένες περιπτώσεις μπορεί να ποικίλλουν και οι προγνωστικοί παράγοντες θα πρέπει να αξιολογούνται από έναν επαγγελματία υγείας με εξειδίκευση στα συγκεκριμένα σύνδρομα. Επί της ουσίας αυτό το οποίο θα κάνουν είναι να εξετάσουν συγκεκριμένα χαρακτηριστικά, συμπεριλαμβανομένης της ηλικίας, της συνολικής υγείας και του γενετικού προφίλ του ασθενούς, για να παράσχουν ακριβέστερη πρόγνωση και να προτείνουν τις κατάλληλες θεραπευτικές επιλογές (Patnaik & Tefferi, 2021).

Από την άλλη μεριά, για τη θεραπεία των συγκεκριμένων συνδρόμων, θα πρέπει να τονιστεί πως ως επί το πλείστον εξαρτάται από διαφορετικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου του υποτύπου του εκάστοτε συνδρόμου, της κατηγορίας κινδύνου, της ύπαρξης ορισμένων γενετικών μεταλλάξεων, της συνολικής υγείας του πάσχοντα καθώς επίσης και των προσωπικών του προτιμήσεων (Platzbecker & Fenaux, 2018).

Η προσέγγιση ενός πάσχοντα με MDS είναι σημαντικό να ξεκινάει με μια περίοδο ελέγχου, με περιοδικές εξετάσεις περιφερικού αίματος και σε ορισμένες περιπτώσεις μυελού των οστών, έτσι ώστε να εκτιμηθεί πλήρως η πορεία της πάθησης. Πάσχοντες χαμηλού κινδύνου που εμφανίζουν σταθερότητα, δίχως να έχουν ανάγκη από μεταγγίσεις, δεν χρειάζονται κάποια θεραπεία έως το ξεκίνημα χορήγησης μεταγγίσεων (Γαλανόπουλος, 2012).

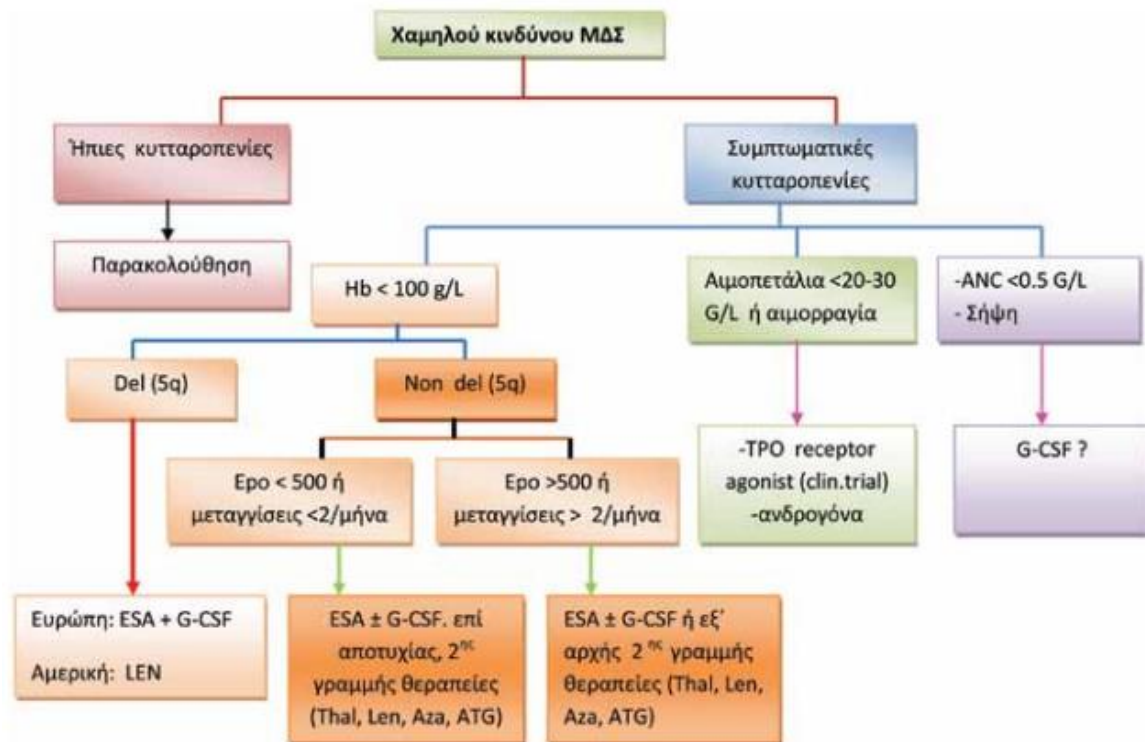
Οι κυριότεροι στόχοι της θεραπείας για τα συγκεκριμένα σύνδρομα είναι εφικτό να περιέχουν την ανακούφιση των συμπτωμάτων, τη διαχείριση των επιπλοκών, την αισθητή βελτίωση των μετρήσεων αίματος, την πρόληψη της εξέλιξης σε οξεία μυελογενή λευχαιμία (AML) όπως επίσης και την παράταση της επιβίωσης. Παρακάτω παρουσιάζονται ορισμένες από τις πιο διαδεδομένες επιλογές θεραπείας για τα σύνδρομα αυτής της μορφής (Fontenay, Farhat, & Boussaid, 2021).

Μια από τις κυριότερες επιλογές αυτού του είδους είναι η υποστηρικτική φροντίδα. Η συγκεκριμένη μορφή φροντίδας τις περισσότερες φορές αποτελεί την πρώτη γραμμή θεραπείας για σύνδρομα χαμηλότερου κινδύνου. Ως επί το πλείστον εστιάζει στη διαχείριση των συμπτωμάτων όπως επίσης και στην αισθητή βελτίωση της ποιότητας ζωής. Αυτό είναι δυνατόν να περιέχει τακτικές μεταγγίσεις αίματος με απώτερο σκοπό την βέλτιστη εφικτή αντιμετώπιση της αναιμίας, χορήγηση αυξητικών παραγόντων όπως είναι για παράδειγμα η ερυθροποιητίνη και ο παράγοντας διέγερσης της αποικίας κοκκιοκυττάρων και η θεραπεία λοιμώξεων με αντιβιοτικά (Nazha, 2020).

Εξίσου σημαντικό ρόλο σε αυτή τη θεραπεία διαδραματίζουν και τα φάρμακα. Βάσει μελετών πολλά φάρμακα μπορούν να χρησιμοποιηθούν με στόχο να βοηθήσουν στη διαχείριση αυτών των συνδρομών. Αυτά περιλαμβάνουν:

- ✚ **Υπομεθυλιωτικοί παράγοντες:** Η αζακιτιδίνη και η δεσιταβίνη είναι φάρμακα τα οποία είναι δυνατόν να χρησιμεύσουν με βασικότερο στόχο τη θεραπεία MDS υψηλότερου κινδύνου ή MDS χαμηλότερου κινδύνου με καθορισμένες γενετικές μεταλλάξεις. Επί της ουσίας δρουν βοηθώντας στην αποκατάσταση της φυσιολογικής παραγωγής αιμοσφαιρίων.
- ✚ **Λεναλιδομίδη:** Αυτή η φαρμακευτική αγωγή είναι ένα ανοσοτροποποιητικό φάρμακο το οποίο είναι εφικτό να χρησιμεύσει με απώτερο στόχο τη θεραπεία MDS χαμηλότερου κινδύνου με μια καθορισμένη γενετική ανωμαλία η οποία καλείται διαγραφή 5q (Dinmohamed, 2016).

Μια εξίσου διαδεδομένη θεραπευτική επιλογή αυτού του είδους είναι και η χημειοθεραπεία. Έρευνες όλα αυτά τα χρόνια κάνουν λόγο πως σε κάποια περιστατικά, η θεραπεία αυτής της μορφής είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία MDS υψηλότερου κινδύνου ή MDS που έχει εξελιχθεί σε AML. Τα φάρμακα αυτής της θεραπείας έχουν σαν κυριότερο σκοπό να καταφέρουν να σκοτώσουν τα ανώμαλα κύτταρα στο μυελό των οστών ενώ παράλληλα επιτρέπουν την παραγωγή υγιέστερων κυττάρων. Αυτή η θεραπευτική επιλογή μπορεί να ακολουθηθεί από μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων. (Garelius, 2018)



Εικόνα 3. Θεραπευτικός αλγόριθμος για MDS χαμηλού κινδύνου (Γαλανόπουλος, 2012)

Η συγκεκριμένη μεταμόσχευση, που θα διερευνηθεί εκτενέστερα σε επόμενο κεφάλαιο αυτής της εργασίας, είναι γνωστή και ως μεταμόσχευση μυελού των οστών και είναι μια δυνητικά θεραπευτική θεραπεία για τα παραπάνω σύνδρομα. Επί της ουσίας περιέχει την αντικατάσταση του νοσούντος μυελού των οστών του ασθενούς με υγιή βλαστοκύτταρα από αντίστοιχο δότη. Αυτή η διαδικασία τις περισσότερες φορές προορίζεται για πιο νέους ασθενείς με MDS υψηλότερου κινδύνου ή για αυτούς οι οποίοι έχουν προχωρήσει σε AML (Steffensen, 2020).

Σε αυτό το σημείο, όμως, είναι χρήσιμο να αναφερθούμε και στις κλινικές δοκιμές. Οι συγκεκριμένες δοκιμές έχουν την ευχέρεια να παρέχουν την απαιτούμενη πρόσβαση σε πειραματικές θεραπείες και καινούριες επιλογές θεραπείας για το MDS. Η συμμετοχή σε κλινικές δοκιμές είναι δυνατόν να παρέχει αρκετά και καθοριστικά οφέλη, αλλά είναι σημαντικό ο ασθενής να συζητά τους κινδύνους και τα οφέλη με την ομάδα υγείας που τον έχει αναλάβει (Thompson, 2020).

Τέλος, είναι σημαντικό να επισημανθεί πως σε αυτές τις περιπτώσεις η επιλογή της θεραπείας εξαρτάται από τα μεμονωμένα χαρακτηριστικά του πάσχοντα και θα πρέπει να γίνεται σε συνεννόηση με αιματολόγο ή ογκολόγο που ειδικεύεται σε αυτά τα σύνδρομα. Οι συγκεκριμένοι επαγγελματίες υγείας θα διερευνήσουν διεξοδικά

διάφορους παράγοντες με απώτερο σκοπό να καταφέρουν να προσαρμόσουν το σχέδιο θεραπείας στις συγκεκριμένες ανάγκες και προτιμήσεις του πάσχοντα. Η τακτική παρακολούθηση και η παρακολούθηση είναι ζωτικής σημασίας για την αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία και για τις απαραίτητες προσαρμογές (Dinmohamed, 2016).

Κεφάλαιο 3. Μεταμόσχευση Βλαστικών Κυττάρων

3.1 Βασικές έννοιες

Βάσει μελετών με την έννοια βλαστικά κύτταρα καλούμε τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα από όπου έχουν προέλευση όλες οι σειρές των κυττάρων του αίματος, όπως είναι δηλαδή τα ερυθρά και λευκά αιμοσφαίρια (που παίζουν καθοριστικό ρόλο στην

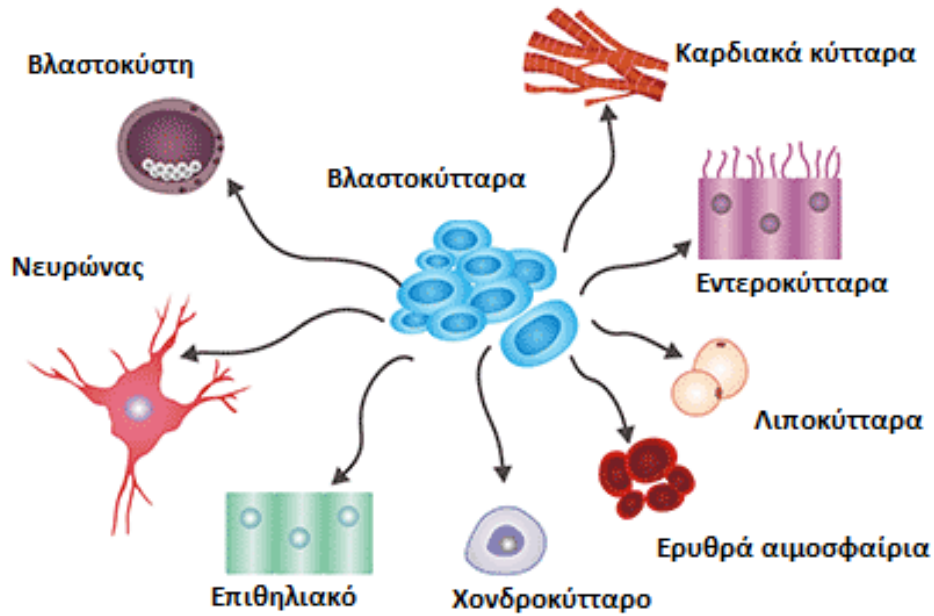
αντιμετώπιση των λοιμώξεων) καθώς επίσης και τα αιμοπετάλια τα οποία συνεισφέρουν στην πήξη του αίματος (Hatzimichael & Tuthill, 2010).

Επί της ουσίας πρόκειται για μητρικά κύτταρα του αίματος και υφίστανται στο ανθρώπινο σώμα, από τα αρχικά στάδια της ανάπτυξης (εμβρυϊκά κύτταρα αυτής της μορφής) μέχρι και το τέλος της ζωής των ανθρώπων. Έχουν την ικανότητα να αναπτύσσουν παρόμοιους απογόνους, αλλά και να διαφέρουν σε πιο ώριμα είδη, από όπου έχουν προέλευση όλα τα έμμορφα στοιχεία του αίματος, όπως είναι για παράδειγμα τα ερυθρά αιμοσφαίρια, τα ηωσινόφιλα, τα βασεόφιλα, τα μονοκύτταρα, τα λεμφοκύτταρα κλπ.

Όπως αναφέρουν αρκετές έρευνες όλα αυτά τα χρόνια το μεγαλύτερο ποσοστό από τις κακοήθεις παθήσεις του αίματος αντιμετωπίζονται με μεταμόσχευση αυτών των κυττάρων, πηγές των οποίων αποτελούν ο μυελός των οστών, το ομφαλοπλακουντιακό αίμα καθώς επίσης και το περιφερικό αίμα. Τα συγκεκριμένα κύτταρα εμφανίζουν καθορισμένα γνωρίσματα όπως είναι για παράδειγμα τα εξής:

- ✚ Δεν έχουν μια εξειδικευμένη ιστολογική δομή που να τους παρέχει την ευχέρεια για υλοποίηση ειδικών δράσεων
- ✚ Έχουν την ευχέρεια της διαίρεσης, της αναπαραγωγής όπως επίσης και της αυτό-ανανέωσης για τεράστιες χρονικές περιόδους
- ✚ Έχουν την ευχέρεια διαφοροποίησης προς πιο ώριμα είδη κυττάρων (Stewart, 2012)

Λόγω των γνωρισμάτων που προαναφέρθηκαν, εάν υπάρξει επιτυχής μεταμόσχευσή τους διασφαλίζουν μακροχρόνια αιμοποιία από τη μεριά του λήπτη του μοσχεύματος. Ακόμα, για τις εφαρμογές αυτών των κυττάρων, είναι σημαντικό να σημειωθεί πως στη σημερινή εποχή υφίσταται ένας μεγάλος αριθμός ιατρικών εφαρμογών όπου η χρήση αυτών των κυττάρων επιφέρει τα βέλτιστα αποτελέσματα. Μερικές από τις πιο διαδεδομένες χρήσεις τους είναι με στόχο την παραγωγή διαφοροποιημένων κυττάρων αλλά και ιστών, στην φαρμακολογία, στην ιατρική έρευνα κλπ. (Hatzimichael & Tuthill, 2010)



Εικόνα 4. Βλαστικά κύτταρα (Cusabio, 2020)

Γενικότερα, είναι χρήσιμο να γνωρίζουμε πως τα βλαστοκύτταρα είναι δυνατόν να κατηγοριοποιηθούν σε δύο καθοριστικούς τύπους σύμφωνα με την προέλευσή την οποία έχουν. Οι συγκεκριμένοι τύποι είναι οι εξής:

- ✚ **Εμβρυικά βλαστοκύτταρα:** Αυτά τα βλαστοκύτταρα έχουν προέλευση από έμβρυα τα οποία τις περισσότερες φορές αναπτύσσονται κατά τη διαδικασία της εξωσωματικής γονιμοποίησης για αναπαραγωγικούς σκοπούς. Τα βλαστοκύτταρα αυτής της μορφής είναι πολυδύναμα, κάτι το οποίο σημαίνει ότι έχουν τη ευχέρεια να εξελιχθούν σε οποιονδήποτε τύπο κυττάρου στο σώμα.
- ✚ **Ενήλικα (σωματικά) βλαστοκύτταρα:** Αυτά τα βλαστοκύτταρα υφίστανται σε διάφορους ενήλικους ιστούς, όπως είναι για παράδειγμα ο μυελός των οστών, το αίμα, το δέρμα, ο εγκέφαλος και οι μύες. Τα συγκεκριμένα βλαστοκύτταρα είναι πιο εξειδικευμένα σε σχέση τα βλαστοκύτταρα που αναφέρθηκαν παραπάνω και έχουν την ευχέρεια να αναπτύξουν ένα περιορισμένο φάσμα τύπων κυττάρων που έχουν άμεση σχέση με τον ιστό ή το όργανο από το οποίο προέρχονται. Αναφέρονται επίσης ως ιστοειδικά είτε ακόμα και ως σωματικά βλαστοκύτταρα (Antin & Raley, 2013).

Επί της ουσίας τα βλαστοκύτταρα διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στη φυσική ανάπτυξη, επισκευή καθώς επίσης και αναγέννηση του σώματος. Μπορούν να αναπληρώσουν τα κατεστραμμένα όπως επίσης και τα γηρασμένα κύτταρα, να παίξουν σημαντικό ρόλο στην επισκευή των ιστών και να βοηθήσουν στη διατήρηση της φυσιολογικής λειτουργίας των οργάνων. Οι ερευνητές όλα αυτά τα χρόνια μελετούν ενεργά τα παραπάνω κύτταρα όπως επίσης και τις πιθανές εφαρμογές που έχουν στην αναγεννητική ιατρική, τη μοντελοποίηση ασθενειών, την ανάπτυξη φαρμάκων είτε ακόμα και τη μηχανική ιστών (Stewart, 2012).

Τέλος, είναι σημαντικό να τονιστεί ότι η χρήση αυτών των κυττάρων σε ιατρικές θεραπείες και έρευνα είναι ένα ταχέως εξελισσόμενο πεδίο και αρκετές εφαρμογές βρίσκονται ακόμη σε πειραματικά ή ερευνητικά στάδια. Οι ηθικοί προβληματισμοί τριγύρω από τη χρήση εμβρυϊκών βλαστοκυττάρων έχουν επίσης πυροδοτήσει συζητήσεις, οδηγώντας στην ανάπτυξη εναλλακτικών πηγών όπως είναι για παράδειγμα τα επαγόμενα πολυδύναμα βλαστοκύτταρα, τα οποία παράγονται με τον επαναπρογραμματισμό των ενηλίκων κυττάρων σε πολυδύναμη κατάσταση. Στη σημερινή εποχή, η έρευνα και οι θεραπείες με τέτοια κύτταρα υπόκεινται σε αυστηρές ρυθμίσεις και οποιεσδήποτε πιθανές θεραπείες ή παρεμβάσεις είναι ζωτικής σημασίας να υποβάλλονται σε αυστηρή επιστημονική αξιολόγηση και να τηρούν τις καθιερωμένες δεοντολογικές οδηγίες πριν εφαρμοστούν σε κλινικά περιβάλλοντα (Wingard, Castineau, & Leather, 2015).

3.2 Είδη

Τα στελεχειαία κύτταρα είτε όπως καλούνται διαφορετικά βλαστοκύτταρα είναι αρχέγονα μη διαφοροποιημένα κύτταρα τα οποία έχουν την ευχέρεια διαφοροποίησης σε οποιονδήποτε άλλο τύπο κυττάρου. Έρευνες αναφέρουν πως υφίστανται 3 διαφορετικά είδη παρόμοιων κυττάρων που είναι τα παντοδύναμα, τα ολοδύναμα καθώς επίσης και τα πολυδύναμα (Powar, Tiwari, & Sharma, 2015).

Σε ό,τι έχει να κάνει με τα πρώτα εξ αυτών θα πρέπει να σημειωθεί πως έχουν προέλευση από κύτταρα εμβρύων πριν την εμφύτευση και έχουν την ευχέρεια να αναπτύξουν όλους τους ιστούς όπως επίσης και τα όργανα του ανθρώπινου σώματος καθώς και τον πλακούντα. Από την άλλη μεριά, τα δεύτερη εξ αυτών τα οποία είναι ήδη

διαφοροποιημένα έχουν την ευχέρεια να δώσουν ιστούς και όργανα εκτός του πλακούντα (Alyea, Ho, Glotzbecker, & Nageshwar, 2020).

Με κυριότερο στόχο την εξαγωγή αυτών των κυττάρων χρειάζεται η απομόνωση της εσωτερικής μάζας τους, η καλλιέργειά τους σε κυτταρικά υποστρώματα και στη συνέχεια η διαφοροποίησή τους σε ιστούς. Κύτταρα αυτής της μορφής είναι δυνατόν να υπάρχουν σε καθορισμένα περιστατικά, όπως είναι για παράδειγμα από τα περίσσεια φυσιολογικά έμβρυα εξωσωματικής γονιμοποίησης, από τα ανώμαλα έμβρυα των εξωσωματικών καθώς επίσης και από τα έμβρυα εξωσωματικών τα οποία εμφανίζουν χρωμοσωμικές ανωμαλίες είτε διάφορες μεταλλάξεις (Brown, 2018).

Αρκετές μελέτες όλα αυτά τα χρόνια έχουν εστιάσει σε διάφορα ηθικά διλήμματα τα οποία είναι τεράστια κυρίως όταν πρόκειται για την εξαγωγή αυτών των κυττάρων από την εσωτερική μάζα της βλαστοκύστης εμβρύων από ανθρώπους. Για αυτόν τον λόγο για αρκετά χρόνια καταβάλλονταν προσπάθειες με στόχο να εξαχθούν αυτά τα κύτταρα 3 μέρες μετά τη γονιμοποίηση στη φάση της διαίρεσης 6-8 κυττάρων μετά από βιοψία, δίχως να δεχτεί σημαντικές επιρροές και επιδράσεις η πορεία του εμβρύου που μετέπειτα μεταφέρεται στη μήτρα (Antin & Raley, 2013).

Αντίθετα, για το 3^ο από τα είδη που αναφέρθηκαν παραπάνω, θα πρέπει να σημειωθεί πως τα συγκεκριμένα κύτταρα τα οποία είναι ήδη διαφοροποιημένα έχουν προέλευση από ιστούς ενηλίκων, όπως είναι για παράδειγμα ο μυελός των οστών, το αίμα, το εγκέφαλος είτε ακόμα και το ήπαρ. Επί της ουσίας τα συγκεκριμένα κύτταρα είναι γηραιότερα και έχουν πιο ασθενές δυναμικό, που μετέπειτα έχουν ανάγκη από επεξεργασία ιστοσυμβατότητας με κυριότερο στόχο να αποφευχθεί πιθανή περίπτωση απόρριψης (Burt, Farge, Ruiz, & Saccardi, 2021).

Τα τελευταία έτη υλοποιήθηκε εξαγωγή αυτών των κυττάρων διαμέσου της δράσης αναπρογραμματισμού σωματικών κυττάρων ενηλίκων. Σε περίπτωση πως υφίσταται παρόμοια ολοδυναμία είτε παντοδυναμία με τα εμβρυϊκής προέλευσης τότε αυτό θα αποτελέσει ένα εξαιρετικά σημαντικό αποτέλεσμα το οποίο θα επιφέρει επανάσταση στον παραπάνω τομέα, κάτι που θα επιφέρει εν τέλει ακόμα μεγαλύτερους προβληματισμούς (Carreras, Dufour, Mohty, & Kroger, 2019).

Από τα πιο ενδιαφέροντα και αρκετά υποσχόμενα κύτταρα αυτής της μορφής είναι εκείνα του ομφαλοπλακουντιακού αίματος, που λαμβάνονται από τον ομφάλιο λώρο ύστερα από τον τοκετό και μετέπειτα παρέχονται προς φύλαξη σε εξειδικευμένες

δημόσιες είτε ακόμα και ιδιωτικές τράπεζες. Σαν κυριότερες πηγές μοσχευμάτων είναι δυνατόν να χρησιμεύσουν εκτός από το ομφαλοπλακουντιακό αίμα, που αναφέρθηκε παραπάνω, ο μυελός των οστών όπως επίσης και το περιφερικό αίμα εθελοντών δοτών (Powar, Tiwari, & Sharma, 2015).

Επίσης, σε αυτό το σημείο χρειάζεται να επισημανθεί πως το τελευταίο είδος, από τα τρία που αναφέρθηκαν παραπάνω, που αφορά αιμοποιητικά κύτταρα του ομφαλοπλακουντιακού αίματος φαίνεται πως έχουν ελαττωμένη ανοσογονικότητα και υπερτερούν σε σχέση με μοσχεύματα του μυελού των οστών αφού είναι εφικτή η χρήση τους σε ετερόλογη μεταμόσχευση με εξαιρετική προοπτική ως επί το πλείστον εξαιτίας της αντίδρασης του μοσχεύματος προς την πάθηση (Wingard, Castineau, & Leather, 2015).

3.3 Χρήση για θεραπεία ασθενών

Όλα αυτά τα χρόνια τα βλαστοκύτταρα έχουν δείξει τεράστιες δυνατότητες αλλά και προοπτικές στον τομέα της ιατρικής. Χαρακτηριστικό είναι, άλλωστε, το γεγονός πως έχουν χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία διαφόρων παθήσεων. Η χρήση βλαστοκυττάρων σε ιατρικές θεραπείες εμπίπτει κυρίως σε δύο κατηγορίες. Η πρώτη εξ αυτών έχει να κάνει με τη Μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων (HSCT) (Carreras, Dufour, Mohty, & Kroger, 2019).

Επί της ουσίας η HSCT, επίσης γνωστή ως μεταμόσχευση μυελού των οστών, είναι μια διαδικασία η οποία περιέχει τη μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων, τα οποία είναι υπεύθυνα για ό,τι έχει να κάνει με την παραγωγή κυττάρων αίματος. Η HSCT τις περισσότερες φορές χρησιμεύει με απώτερο στόχο τη θεραπεία ορισμένων ειδών καρκίνου, όπως είναι για παράδειγμα η λευχαιμία, το λέμφωμα όπως επίσης και το πολλαπλό μύελωμα, καθώς και για μη κακοήθεις καταστάσεις όπως είναι για παράδειγμα η σοβαρή απλαστική αναιμία και ορισμένες κληρονομικές διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος (Stewart, 2012).

Στην παραπάνω θεραπεία, οι πάσχοντες ή ο κατεστραμμένος μυελός των οστών του ίδιου του πάσχοντα καταστρέφεται χρησιμοποιώντας χημειοθεραπεία ή ακτινοβολία και μετέπειτα εγχέονται υγιή βλαστοκύτταρα στην κυκλοφορία του αίματος του. Τα συγκεκριμένα βλαστοκύτταρα μεταναστεύουν στον μυελό των οστών και ξεκινούν να αναπτύσσουν καινούρια, υγιή κύτταρα αίματος (Antin & Raley, 2013).

Από την άλλη πλευρά, η δεύτερη χρήση αυτών των κυττάρων έχει να κάνει με την Αναγεννητική Ιατρική. Όπως έχει ήδη αναφερθεί και παραπάνω, τα συγκεκριμένα κύτταρα έχουν τη μοναδική δυνατότητα να διαφοροποιούνται σε διαφορετικά είδη κυττάρων και έχουν την ευχέρεια να χρησιμοποιηθούν στην αναγεννητική ιατρική με κυριότερο σκοπό την επιδιόρθωση είτε ακόμα την αντικατάσταση κατεστραμμένων ιστών και οργάνων. Ο παραπάνω κλάδος βρίσκεται ακόμη σε πρώιμη φάση και η έρευνα βρίσκεται σε εξέλιξη. Στη συνέχεια παρουσιάζονται μερικά από τα πιο χαρακτηριστικά παραδείγματα χρήσης σε αυτόν τον τομέα (Alyea, Ho, Glotzbecker, & Nageshwar, 2020).

Ένα από τα πιο χαρακτηριστικά παραδείγματα είναι τα μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα. Τα συγκεκριμένα κύτταρα είναι δυνατόν να ληφθούν από διαφορετικές πηγές, όπως είναι για παράδειγμα ο μυελός των οστών, ο λιπώδης ιστός καθώς επίσης και το αίμα του ομφάλιου λώρου. Έχουν τη δυνατότητα να διαφοροποιηθούν σε διαφορετικά είδη κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των οστών, των χόνδρων είτε ακόμα και των λιποκυττάρων. Τα κύτταρα αυτής της κατηγορίας διερευνώνται για τις δυνατότητές που έχουν στην επισκευή ιστών και τη θεραπεία καταστάσεων όπως είναι για παράδειγμα η οστεοαρθρίτιδα, τα καρδιακά νοσήματα αλλά και οι αυτοάνοσες διαταραχές (Powar, Tiwari, & Sharma, 2015).

Εξίσου σημαντικό παράδειγμα αποτελούν τα επαγόμενα πολυδύναμα βλαστοκύτταρα. Τα συγκεκριμένα κύτταρα ως επί το πλείστον αναπτύσσονται με επαναπρογραμματισμό ενθελικών κυττάρων, τις περισσότερες φορές κυττάρων δέρματος είτε ακόμα και αίματος, με βασικότερο στόχο να καταφέρουν να επανέλθουν σε πολυδύναμη κατάσταση, παρόμοια με τα εμβρυϊκά βλαστοκύτταρα. Τα κύτταρα αυτά μπορούν μετέπειτα να διαφοροποιηθούν σε διαφορετικά είδη κυττάρων, παρέχοντας δυνατότητες εξατομικευμένων αναγεννητικών θεραπειών και μοντελοποίησης παθήσεων κυρίως για ερευνητικούς σκοπούς (Carreras, Dufour, Mohty, & Kroger, 2019).

Καθοριστικό ρόλο, όμως, διαδραματίζουν και τα νευρικά βλαστοκύτταρα. Επί της ουσίας έχουν την ευχέρεια να διαφοροποιούνται σε διαφορετικά είδη νευρικών κυττάρων. Παράλληλα, όμως, υπόσχονται για τη θεραπεία νευροεκφυλιστικών διαταραχών, τραυματισμών του νωτιαίου μυελού και άλλων νευρολογικών καταστάσεων. Σε αυτό το σημείο είναι καθοριστικό να επισημανθεί ότι ενώ οι θεραπείες με βλαστοκύτταρα έχουν καθοριστικές δυνατότητες και προοπτικές, δεν έχουν δοκιμαστεί και εγκριθεί όλες οι θεραπείες διεξοδικά για ευρεία χρήση. Απαιτούνται, συνεπώς,

αυστηρές έρευνες, κλινικές δοκιμές και ρυθμιστικές εγκρίσεις με απώτερο σκοπό να εξασφαλιστεί η ασφάλεια και η αποδοτικότητα των θεραπειών οι οποίες εστιάζουν σε βλαστοκύτταρα (Wingard, Castineau, & Leather, 2015).

Γενικότερα, θα πρέπει να γνωρίζουμε πως τα συγκεκριμένα κύτταρα παίζουν καθοριστικό ρόλο σε αρκετές και διαφορετικές παθήσεις. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η περίπτωση της καρδιακής επιδιόρθωσης. Τα κύτταρα αυτής της μορφής, κατά κύριο λόγο τα μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα και τα καρδιακά προγονικά κύτταρα, διερευνώνται με απώτερο σκοπό την ικανότητα την οποία έχουν προκειμένου να αναγεννήσουν τον κατεστραμμένο καρδιακό ιστό και να βελτιώσουν σε σημαντικό επίπεδο την καρδιακή λειτουργία σε καταστάσεις όπως είναι για παράδειγμα καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα του μυοκαρδίου (καρδιακή προσβολή) και μυοκαρδιοπάθεια (Brown, 2018).

Εξίσου σημαντική είναι η χρήση τους που σχετίζεται με τη θεραπεία του διαβήτη. Αρκετές σύγχρονες έρευνες έχουν ασχοληθεί και έχουν εστιάσει στη χρήση κυττάρων παγκρεατικών νησίδων που έχουν προέλευση από βλαστοκύτταρα ως πιθανή θεραπεία για τον διαβήτη τύπου 1. Ο βασικότερος σκοπός είναι να καταφέρουν να αναπτύξουν βήτα κύτταρα τα οποία παράγουν ινσουλίνη, τα οποία είναι δυνατόν να μεταμοσχευθούν σε διαβητικά άτομα με στόχο να αποκαταστήσουν τη φυσιολογική ρύθμιση της γλυκόζης (Antin & Raley, 2013).

Καθοριστική είναι η συμβολή την οποία έχουν και στους τραυματισμούς νωτιαίου μυελού. Τα κύτταρα τα οποία περιγράφονται, συμπεριλαμβανομένων των νευρικών βλαστοκυττάρων και των μεσεγχυματικών βλαστοκυττάρων, διερευνώνται και σε ό,τι αφορά την ικανότητά τους να προάγουν την αναγέννηση των ιστών όπως επίσης και τη λειτουργική αποκατάσταση σε τραυματισμούς αυτού του είδους. Αυτά τα κύτταρα έχουν την ευχέρεια να διαφοροποιούνται σε νευρικά κύτταρα και να προσφέρουν την απαιτούμενη υποστήριξη στον κατεστραμμένο ιστό του νωτιαίου μυελού (Burt, Farge, Ruiz, & Saccardi, 2021).

Μια άλλη χρήση τους αφορά την ηπατική νόσο. Τα βλαστοκύτταρα, όπως τα ηπατικά προγονικά κύτταρα και τα επαγόμενα πολυδύναμα βλαστοκύτταρα, μελετώνται συχνά και για την ικανότητα την οποία έχουν να αναγεννούν τον ηπατικό ιστό και ταυτόχρονα να θεραπεύουν ηπατικές ασθένειες όπως είναι για παράδειγμα η κίρρωση και η οξεία ηπατική ανεπάρκεια (Carreras, Dufour, Mohty, & Kroger, 2019).

Ένα άλλο παράδειγμα χρήσης αυτών των κυττάρων είναι τα αυτοάνοσα νοσήματα. Τα συγκεκριμένα κύτταρα έχει αποδειχτεί πως εμφανίζουν ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες και την ικανότητα να καταστέλλουν υπερβολικές ανοσολογικές αποκρίσεις. Διερευνώνται με απώτερο σκοπό τη θεραπεία αυτών των παθήσεων κυρίως όπως για παράδειγμα η σκλήρυνση κατά πλάκας, ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος και η ρευματοειδής αρθρίτιδα (Burt, Farge, Ruiz, & Saccardi, 2021).

Τέλος, διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο και σε διάφορες οφθαλμικές διαταραχές. Βλαστοκύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των προγονικών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς και των επαγόμενων πολυδύναμων βλαστοκυττάρων, διερευνώνται συχνά για τη ικανότητα την οποία έχουν για τη θεραπεία εκφυλιστικών οφθαλμικών παθήσεων, όπως είναι για παράδειγμα η σχετιζόμενη με την ηλικία εκφύλιση της ωχράς κηλίδας καθώς επίσης και η μελαγχρωστική αμφιβληστροειδίτιδα, αντικαθιστώντας τα κατεστραμμένα κύτταρα του αμφιβληστροειδούς (Brown, 2018).

3.4 Χρήση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων

Σε ετήσια βάση υφίστανται χιλιάδες πάσχοντες οι οποίοι εμφανίζουν παθήσεις που αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων. Με την έννοια μεταμόσχευση αναφερόμαστε στη συλλογή μοσχεύματος αυτών των κυττάρων από δότη και η χορήγησή τους σε λήπτη πάσχοντα. Ένα ποσοστό της τάξης του 70% σχεδόν των πασχόντων με παθήσεις του αίματος, που έχουν ένδειξη μεταμόσχευσης αυτού του είδους δεν διαθέτουν δότη στο οικογενειακό τους περιβάλλον (Carreras, Dufour, Mohty, & Kroger, 2019).

Οι συγκεκριμένοι πάσχοντες εστιάζουν με στόχο τον εντοπισμό μη συγγενούς δότη στις δεξαμενές δοτών, όπου σαν κυριότερη πηγή χρησιμεύει μυελός των οστών είτε ακόμα το περιφερικό αίμα από εθελοντές δότες είτε ακόμα και ομφαλοπλακουντιακό αίμα το οποίο λαμβάνεται από τον ομφάλιο λώρο νεογέννητων και όπως αναφέρθηκε παραπάνω φυλάσσεται σε τράπεζες (Burt, Farge, Ruiz, & Saccardi, 2021).

Οι μεταμοσχεύσεις αυτού του είδους διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην εφαρμογή της γονιδιακής θεραπείας σε διαφορετικά νοσήματα, όπως είναι για παράδειγμα οι αιμοσφαιρινοπάθειες, τα αυτοάνοσα καθώς επίσης και κάποιοι συμπαγείς όγκοι. Παράλληλα, λόγω του ότι τα συγκεκριμένα κύτταρα έχουν την ευχέρεια της

διαίρεσης, αναπαραγωγής αλλά και αυτό-ανανέωσης για τεράστια χρονική διάρκεια, αποτελούν τον κατάλληλο στόχο εισαγωγής καινούριων γονιδίων (Brown, 2018).

Η έως σήμερα μελέτη της ικανότητας αυτών των κυττάρων να μετατρέπονται, υπό κατάλληλες συνθήκες, σε κύτταρα διαφορετικών ιστών, πιθανόν συμβάλλει στην αντιμετώπιση αρκετών παθήσεων, όπως είναι για παράδειγμα η κίρρωση του ήπατος, το έμφραγμα του μυοκαρδίου κλπ. Βάσει μελετών οι βασικότερες πηγές αυτών των κυττάρων για μεταμοσχεύσεις είναι οι παρακάτω:

- ✚ Ο μυελός των οστών: Στις αρχικές φάσεις των μελετών τα συγκεκριμένα κύτταρα αποτελούσαν την βασικότερη πηγή λήψης. Εντός του μυελού των οστών τα αιμοποιητικά κύτταρα έχουν την ευχέρεια να πολλαπλασιαστούν αλλά και να διαφοροποιηθούν
- ✚ Το περιφερικό αίμα: Με τις σύγχρονες μελέτες το συγκεκριμένο αίμα δεν αποτελεί την πιο διαδεδομένη πηγή αυτών των κυττάρων. Εκεί τα κύτταρα εντοπίζονται σε πιο μικρές συγκεντρώσεις και μονάχα κάτω υπό καθορισμένες συνθήκες διέγερσης η ποσότητά τους είναι εφικτό να παρουσιάσει ανοδική τάση
- ✚ Το ομφαλοπλακουντιακό αίμα: Το συγκεκριμένο αίμα είναι εκείνο το οποίο παραμένει στον ομφάλιο λώρο αλλά και στον πλακούντα, μετά τη γέννηση ενός μωρού. Το αίμα αυτό διαρκώς κερδίζει περισσότερο έδαφος σε σχέση με άλλες πηγές. Αυτό κατά κύριο λόγο οφείλεται στο γεγονός πως περιλαμβάνει καθοριστικό αριθμό αυτών των κυττάρων και εμφανίζει καθοριστικά οφέλη στα περιστατικά μεταμοσχεύσεων (Alvea, Ho, Glotzbecker, & Nageshwar, 2020).

Γενικότερα, είναι σημαντικό να γνωρίζουμε πως η μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων (HSCs), επίσης γνωστή ως μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων (HSCT) είτε όπως καλείται διαφορετικά μεταμόσχευση μυελού των οστών, είναι μια διαδικασία η οποία κατά κύριο λόγο χρησιμοποιείται με βασικότερο σκοπό τη θεραπεία διαφόρων καταστάσεων οι οποίες επιφέρουν καθοριστικές επιρροές και επιδράσεις στην παραγωγή αιμοσφαιρίων (Wingard, Castineau, & Leather, 2015).

Το πρώτο στάδιο της συγκεκριμένης διαδικασίας αφορά την επιλογή κατάλληλου δότη. Ο δότης είναι πιθανόν να είναι ο ίδιος ο ασθενής (καλείται αυτόλογη μεταμόσχευση) ή άλλος άνθρωπος, όπως είναι για παράδειγμα αδερφός, άσχετος δότης είτε ακόμα και

μονάδα αίματος ομφάλιου λώρου (καλείται αλλογενής μεταμόσχευση). Ο δότης τυπικά ταιριάζει με τον τύπο ιστού ανθρώπινου αντιγόνου λευκοκυττάρου του δέκτη με απώτερο στόχο να ελαχιστοποιηθεί όσο περισσότερο γίνεται ο κίνδυνος απόρριψης μοσχεύματος ή νόσος μοσχεύματος έναντι ξενιστή (Antin & Raley, 2013).

Πριν από τη μεταμόσχευση, ο λήπτης υποβάλλεται σε θεραπευτικό σχήμα, το οποίο τις περισσότερες φορές περιέχει χημειοθεραπεία υψηλής δόσης είτε ακόμα και ακτινοθεραπεία. Ο κυριότερος σκοπός της προετοιμασίας είναι να διασφαλισθούν όσο περισσότερο γίνεται τα νοσούντα είτε τα δυσλειτουργικά κύτταρα στον μυελό των οστών του λήπτη και να αναπτυχθεί περισσότερος χώρος για τα μεταμοσχευμένα βλαστοκύτταρα (Garelius, 2018).

Στη συνέχεια υφίσταται η συγκομιδή των βλαστοκυττάρων. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω τα συγκεκριμένα κύτταρα είναι δυνατόν να ληφθούν από διαφορετικές πηγές, συμπεριλαμβανομένου του μυελού των οστών, του περιφερικού αίματος και του αίματος του ομφάλιου λώρου. Η επιλεγμένη πηγή εξαρτάται από διάφορους παράγοντες όπως είναι για παράδειγμα η διαθεσιμότητα του δότη, η κατάσταση του ασθενούς και τα πρωτόκολλα του μεταμοσχευτικού κέντρου (Gomez, 2019).

Για τη συγκομιδή μυελού των οστών, θα πρέπει να τονιστεί πως ο μυελός αυτός συλλέγεται από τα οστά της πυέλου του δότη υπό γενική ή περιφερειακή αναισθησία κάνοντας χρήση μιας βελόνας. Η διαδικασία υλοποιείται σε χειρουργείο ή σε εξειδικευμένη κλινική. Από την άλλη μεριά, για τη συλλογή βλαστοκυττάρων περιφερικού αίματος, θα πρέπει να επισημανθεί πως ο δότης λαμβάνει ένα φάρμακο το οποίο καλείται αυξητικός παράγοντας, ο οποίος έχει την ευχέρεια να διεγείρει την απελευθέρωση βλαστοκυττάρων από το μυελό των οστών στην κυκλοφορία του αίματος. Στη συνέχεια, τα παραπάνω κύτταρα συλλέγονται διαμέσου αφαίρεσης. Πρόκειται, συνεπώς, για μια διαδικασία όπου το αίμα λαμβάνεται από τον δότη, περνά μέσα από μια μηχανή για να διαχωριστούν τα βλαστοκύτταρα και τα υπόλοιπα συστατικά του αίματος επιστρέφονται στον δότη (Alyea, Ho, Glotzbecker, & Nageshwar, 2020).

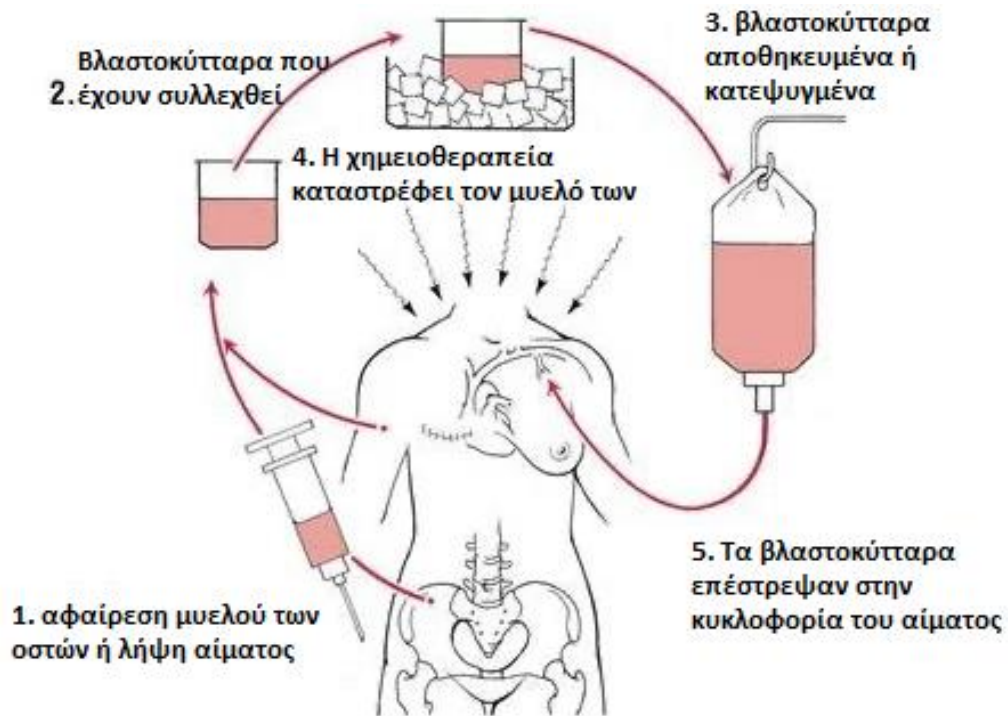
Από την άλλη πλευρά, για το αίμα από τον ομφάλιο λώρο, είναι χρήσιμο να τονιστεί πως το συγκεκριμένο αίμα είναι πλούσιο σε αιμοποιητικά βλαστοκύτταρα και μπορεί να ληφθεί από τον ομφάλιο λώρο και τον πλακούντα μετά τη γέννηση ενός μωρού. Οι μονάδες αίματος ομφάλιου λώρου αποθηκεύονται σε τράπεζες αίματος ομφάλιου

λώρου και μπορούν να χρησιμοποιηθούν για μεταμόσχευση (Wingard, Castineau, & Leather, 2015).

Τα παραπάνω κύτταρα τα οποία έχουν συλλεχθεί εγχέονται στην κυκλοφορία του αίματος του λήπτη διαμέσου ενός κεντρικού φλεβικού καθετήρα, παρόμοιο με μια μετάγγιση αίματος. Τα συγκεκριμένα κύτταρα μεταναστεύουν στον μυελό των οστών, όπου εγκαθίστανται και ξεκινούν να παράγουν καινούρια κύτταρα αίματος. Η έγχυση τις περισσότερες φορές υλοποιείται σε μια εξειδικευμένη μονάδα μεταμόσχευσης υπό στενή ιατρική παρακολούθηση (Carreras, Dufour, Mohty, & Kroger, 2019).

Μετά τη μεταμόσχευση, τα μεταμοσχευμένα βλαστοκύτταρα εμβολιάζονται σιγά-σιγά στον μυελό των οστών του λήπτη και αρχίζουν να αναπτύσσουν καινούρια, υγιή κύτταρα αίματος. Ο χρόνος ο οποίος απαιτείται με στόχο τη μεταμόσχευση διαφέρει σύμφωνα με παραμέτρους όπως είναι για παράδειγμα το είδος της μεταμόσχευσης, το θεραπευτικό σχήμα που θα ακολουθηθεί καθώς επίσης και η ανταπόκριση του εκάστοτε πάσχοντα. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, ο λήπτης είναι πιθανόν να έχει ανάγκη από υποστηρικτική φροντίδα, όπως για παράδειγμα μεταγγίσεις αίματος, αντιβιοτικά και άλλα φάρμακα για τη διαχείριση πιθανών επιπλοκών (Burt, Farge, Ruiz, & Saccardi, 2021).

Μετά την παραπάνω διαδικασία, ο λήπτης εισέρχεται σε μια φάση παρακολούθησης και φροντίδας μετά τη μεταμόσχευση. Αυτό τις περισσότερες φορές περιέχει συχνές επισκέψεις παρακολούθησης, εξετάσεις αίματος και απεικονιστικές μελέτες με απώτερο στόχο την βέλτιστη εφικτή αξιολόγηση της εμφύτευσης, την παρακολούθηση για επιπλοκές (π.χ. λοιμώξεις κλπ) και την προσαρμογή των φαρμακευτικών αγωγών σύμφωνα με τις ανάγκες. Η διάρκεια της παρακολούθησης και της φροντίδας μετά τη μεταμόσχευση έχει άμεση σχέση με την πρόοδο του εκάστοτε ασθενή όπως επίσης και τα πρωτόκολλα του μεταμοσχευτικού κέντρου (Wingard, Castineau, & Leather, 2015).



Εικόνα 5. Αυτόλογη μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων (Stewart, 2012)

Συμπερασματικά θα μπορούσε να σημειωθεί πως η μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων είναι δυνατόν να αποτελεί μια εξαιρετικά σύνθετη διαδικασία και οι συγκεκριμένες λεπτομέρειες και τα πρωτόκολλα είναι εφικτό να διαφέρουν σύμφωνα με την κατάσταση του εκάστοτε πάσχοντα, το είδος της μεταμόσχευσης (αυτόλογη ή αλλογενής) καθώς επίσης και την εμπειρία του μεταμοσχευτικού κέντρου. Η συγκεκριμένη διαδικασία απαιτεί μια διεπιστημονική ομάδα επαγγελματιών υγείας, συμπεριλαμβανομένων αιματολόγων, ιατρών μεταμοσχεύσεων, νοσηλευτών και ανθρώπινου δυναμικού υποστήριξης, με στόχο να καταφέρουν να διασφαλίσουν τα βέλτιστα εφικτά αποτελέσματα για τον λήπτη (Brown, 2018).

Κεφάλαιο 4. Μεταμόσχευση Βλαστοκυττάρων και Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα

Βάσει μελετών η μεταμόσχευση κυττάρων αίματος είτε μυελού, η οποία καλούνταν πιο παλιά μεταμόσχευση μυελού των οστών, έχει άμεση σχέση με τη μετάγγιση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (βλαστοκυττάρων) τα οποία λαμβάνονται με εξειδικευμένες τακτικές από το μυελό των οστών είτε το περιφερικό αίμα είτε τον ομφάλιο λώρο ενός δότη. Η συγκεκριμένη δράση σχετίζεται άμεσα με τη μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων και τη μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων περιφερικού αίματος. Με την έννοια περιφερικά βλαστικά κύτταρα καλούμε τα κύτταρα εκείνα τα οποία υφίστανται στο περιφερικό αίμα (στο αίμα το οποίο κυκλοφορεί στο ανθρώπινο σώμα) (Berger, 2019). Της παραπάνω μεταμόσχευσης προηγείται μια ιδιαίτερα βραχυπρόθεσμα αγωγή με αντινεοπλασματική χημειοθεραπεία είτε και ολοσωματική ακτινοβολία (τυπικής υψηλής δοσολογίας εντατικής χημειοθεραπείας ή χημειοθεραπείας ελαττωμένης εντάσεως). Η εντατική χημειοθεραπεία καλείται μυολοαφανιστική. Η έννοια αυτή σημαίνει πως έχει την ευχέρεια να καταστρέψει όλα τα κύτταρα του μυελού των οστών του πάσχοντα (Porta, Jackson, Alessandrino, Rossi, & Bernardi, 2018).

Η καταστροφή των συγκεκριμένων κυττάρων είναι χρήσιμη πριν την μεταμόσχευση των καινούριων, υγιών κυττάρων από τον δότη στον πάσχοντα. Τις περισσότερες φορές πριν και, σε κάποιες περιπτώσεις, μετά τη μεταμόσχευση παρέχεται μια σύντομη ανοσοκατασταλτική θεραπεία στον δέκτη πάσχοντα με απώτερο σκοπό την αποτροπή της απόρριψης από το ανοσοποιητικό του σύστημα των κυττάρων του δότη (Bartenstein & Deeg, 2010).

Παρά το γεγονός πως η μεταμόσχευση αυτού του είδους παρέχει μια πιθανή θεραπεία ίασης για τα συγκεκριμένα σύνδρομα, η παραπάνω δράση είναι εφικτή μονάχα σε ένα μικρό ποσοστό πασχόντων με ΜΔΣ εξαιτίας της προχωρημένης ηλικιακής ομάδας τους καθώς επίσης και της απουσίας κατάλληλου δότη. Υφίστανται, ακόμα, και καθοριστικοί κίνδυνοι για την παραπάνω δράση (Streensma, 2020).

Στη σημερινή εποχή, η μεταμόσχευση αυτού του είδους περιορίζεται κατά κύριο λόγο σε αλλογενή μεταμόσχευση, όπου αιμοποιητικά κύτταρα του δότη από το είμαι είτε τον μυελό του μεταμοσχεύονται στον δέκτη πάσχοντα. Σε ιδανικές συνθήκες ως μόσχευμα χρησιμεύουν αιμοποιητικά κύτταρα από έναν απόλυτα συμβατό συγγενή δότη (για

παράδειγμα ένα μέλος της οικογενείας με παρόμοιο τύπο αίματος και ταυτόσημα αντιγόνα αίματος) (Πέτρου, 2018).

Παρά το γεγονός αυτό, όμως, είναι πιθανόν να γίνει και χρήση και μυελού από έναν μη συγγενή δότη με τα ίδια αντιγόνα αίματος, αλλά έρευνες κάνουν λόγο πως τα αποτελέσματα από τέτοιες μεταμοσχεύσεις δεν θεωρούνται επιτυχημένα. Οι εξετάσεις συμβατότητας από τον πιθανό δότη και τον δέκτη παρακολουθούν το προφίλ των αντισωμάτων του ανθρώπινου μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας (HLA) (Bhushan, 2021).

Στα πλαίσια κλινικών δοκιμών είναι εφικτό να διερευνηθεί και η αποδοτικότητα της μεταμόσχευσης αυτόλογων αιμοποιητικών κυττάρων για τα συγκεκριμένα σύνδρομα, όπου ως μόσχευμα χρησιμεύουν αιμοποιητικά κύτταρα του ίδιου του πάσχοντα. Γενικότερα, θα πρέπει να σημειωθεί πως η αλλογενής μεταμόσχευση αυτού του είδους επιλέγεται για πάσχοντες που κατηγοριοποιούνται ως χαμηλού είτε μετρίου κινδύνου κατά IPSS που έρχονται αντιμέτωποι με καθοριστικές κυτταροπενίες και διάφορα άλλα ζητήματα.

Βάσει μελετών οι δόσεις ελαττωμένης έντασης χημειοθεραπείας που χρησιμεύουν πριν από τη δράση κάποιων ειδών αλλογενούς μεταμόσχευσης είναι δυνατόν να παρέχουν τη δυνατότητα θεραπείας για ένα πιο μεγάλο σύνολο πασχόντων με ΜΔΣ (Dyer & Arellano, 2021).

Επίσης, είναι σημαντικό να τονιστεί πως η αποδοτικότητα των μεταμοσχεύσεων αιμοποιητικών κυττάρων με χαμηλότερη ένταση χημειοακτινοθεραπείας (καλούνταν παλαιότερα μίνι μεταμοσχεύσεις) εξετάζονται σε κέντρο για κλινικές μελέτες. Αυτές οι μεταμοσχεύσεις τις περισσότερες φορές εμφανίζουν πιο λίγες παρενέργειες και είναι δυνατόν να παρέχουν μια διαφορετική επιλογή για πάσχοντες που ανήκουν σε μεγαλύτερες ηλικιακές ομάδες (Thompson, 2020).

Παρά το γεγονός αυτό, όμως, εξαιτίας της χαμηλότερης έντασης χημειοθεραπείας είναι εφικτό να μην καταστραφούν όλα τα παθολογικά μυελοδυσπλαστικά κύτταρα. Συνεπώς υφίσταται πιο υψηλός κίνδυνος περιπτώσεων υποτροπής. Σε πολλά, όμως, περιστατικά, τα υπολειμματικά παθολογικά κύτταρα τα οποία επέζησαν της χημειοθεραπείας είναι εφικτό να εξαλειφθούν με τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος του δότη (φαινόμενο αντίδρασης του μοσχεύματος σε σχέση με τη δυσπλασία) (Berger, 2019).

Όπως αναφέρουν αρκετές μελέτες όλα αυτά τα χρόνια, αυτό το οποίο κάνει τη συγκεκριμένη τακτική ελκυστικότερη είναι η πιο μικρή συχνότητα παρενεργειών κάτι το οποίο σημαίνει πως η θεραπεία αυτής της μορφής θα είναι πιο εύκολα ανεκτή από ανθρώπους μεγαλύτερης ηλικίας και οι πάσχοντες θα έχουν πιο μεγάλη πιθανότητα επιτυχούς μεταμόσχευσης.

Έρευνες, επίσης, επισημαίνουν πως οι πιο νέοι ασθενείς τις περισσότερες φορές είναι ισχυρότεροι και έχουν την ευχέρεια να υποστούν τη φυσιολογική δοσολογία της χημειοθεραπείας, που σκοτώνει όλα τα μυελοδυσπλαστικά κύτταρα. Στη σημερινή εποχή, η αλλογενής μεταμόσχευση χαμηλότερης εντάσεως αξιολογείται σε κλινικές δοκιμές τεράστιου αριθμού πασχόντων με απώτερο σκοπό να αποδειχθεί η αποδοτικότητα την οποία έχει στους συγκεκριμένους πάσχοντες (Steffensen, 2020).

Παράλληλα, διερευνάται ένα μεγάλο ποσοστό ανοσοκατασταλτικών παραμέτρων σε διαφορετικούς συνδυασμούς και δοσολογίες, με κυριότερο σκοπό την αξιολόγηση της ικανότητάς τους να αποτρέπουν αποδοτικά την απόρριψη του μοσχεύματος, δίχως να αφήνουν τους πάσχοντες ευάλωτους σε διάφορες λοιμώξεις. Έως τη σημερινή εποχή, αρκετές εκατοντάδες πάσχοντες με ΜΔΣ έχουν υλοποιήσει παρόμοιες μεταμοσχεύσεις, με το μεγαλύτερο ποσοστό να είναι κάτω των 40 ετών. Μελέτες όλα αυτά τα χρόνια τονίζουν πως οι πάσχοντες οι οποίοι επιβιώνουν των επιπλοκών έχουν τεράστια πιθανότητα να θεραπευτούν οριστικά (Nazha, 2020).

Γενικότερα, είναι σημαντικό να γίνει κατανοητό πως μια μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων παρέχει επί του παρόντος τη μόνη ρεαλιστική ευκαιρία για τη θεραπεία του ΜΔΣ αν και πολλοί ασθενείς με αυτά τα σύνδρομα μπορεί να μην είναι κατάλληλοι να κάνουν κάτι τέτοιο. Σε αυτή τη θεραπεία, ο ασθενής λαμβάνει χημειοθεραπεία υψηλής δόσης και/ή ολική ακτινοβολία σώματος για να σκοτώσει τα κύτταρα του μυελού των οστών (συμπεριλαμβανομένων των μη φυσιολογικών κυττάρων του μυελού των οστών). Στη συνέχεια, ο ασθενής λαμβάνει νέα βλαστοκύτταρα που σχηματίζουν αίμα (Platzbecker & Fenaux, 2018).

Βάσει μελετών υπάρχουν 2 κύριοι τύποι SCT. Για μια αλλογενή μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων, μετά την καταστροφή του μυελού των οστών, ο ασθενής λαμβάνει βλαστοκύτταρα που σχηματίζουν αίμα από άλλο άτομο, τον δότη. Αυτός είναι ο τύπος μεταμόσχευσης που χρησιμοποιείται συνήθως για MDS. Τα αποτελέσματα αυτής της θεραπείας τείνουν να είναι καλύτερα στην περίπτωση στην οποία ο κυτταρικός τύπος του

δότη (επίσης γνωστός ως τύπος HLA) ταιριάζει στενά με τον κυτταρικό τύπο του ασθενούς και ο δότης σχετίζεται στενά με τον ασθενή, όπως έναν αδελφό ή μια αδελφή. Λιγότερο συχνά, ο δότης ταιριάζει με τον ασθενή, αλλά δεν σχετίζεται (Villar & Robin, 2021).

Με λίγα λόγια θα μπορούσε να ειπωθεί πως η μεταμόσχευση αλλογενών βλαστοκυττάρων είναι μια διαδικασία κατά την οποία υγιή βλαστοκύτταρα από δότη μεταμοσχεύονται σε ασθενή με ιατρική πάθηση, στην προκειμένη περίπτωση, ΜΔΣ. Βασικότερος στόχος είναι η αντικατάσταση των δυσλειτουργικών ή κακοήθων βλαστοκυττάρων του ασθενούς με υγιή βλαστοκύτταρα δότη, τα οποία μπορούν να αναγεννήσουν έναν υγιή μυελό των οστών και το ανοσοποιητικό σύστημα (Bartenstein & Deeg, 2010).

Η μεταμόσχευση αλλογενών βλαστοκυττάρων θεωρείται για ασθενείς με ΜΔΣ υψηλότερου κινδύνου που δεν ανταποκρίνονται καλά σε άλλες θεραπείες ή διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εξέλιξης της νόσου. Το ΜΔΣ υψηλού κινδύνου αναφέρεται σε περιπτώσεις με πιο σοβαρά χαρακτηριστικά νόσου, όπως υψηλότερο αριθμό βλαστικών κυττάρων, συγκεκριμένες γενετικές ανωμαλίες και κακούς προγνωστικούς παράγοντες (Garelius, 2018).

Για τη συγκεκριμένη διαδικασία, θα πρέπει να σημειωθεί πως ένα από τα πρώτα στάδια είναι η επιλογή του κατάλληλου δότη. Ο δότης είναι συνήθως ένα στενό μέλος της οικογένειας (συνήθως αδερφός) που είναι κατάλληλος για HLA (ανθρώπινο αντιγόνο λευκοκυττάρων). Εάν δεν υπάρχει διαθέσιμος δότης αντιστοιχισμένου αδελφού, ενδέχεται να ληφθούν υπόψη μη συγγενείς δότες ή μερικώς ταιριασμένα μέλη της οικογένειας (Berger, 2019).

Στη συνέχεια καθοριστικό ρόλο παίζει το σχήμα προετοιμασίας. Ο ασθενής υποβάλλεται σε θεραπευτικό σχήμα, το οποίο περιλαμβάνει χημειοθεραπεία υψηλής δόσης και μερικές φορές ολική ακτινοβολία σώματος. Αυτό στοχεύει να καταστρέψει τα υπάρχοντα κύτταρα του μυελού των οστών του ασθενούς και να καταστείλει το ανοσοποιητικό του σύστημα για να αποτρέψει την απόρριψη των κυττάρων του δότη (Gomez, 2019).

Στη συνέχεια, τα βλαστοκύτταρα του δότη εγχέονται στην κυκλοφορία του αίματος του ασθενούς μέσω μιας φλέβας. Παράλληλα, τα βλαστοκύτταρα μεταναστεύουν στον μυελό των οστών, όπου αρχίζουν να παράγουν υγιή κύτταρα αίματος. Η επιτυχής μεταμόσχευση συμβαίνει όταν τα μεταμοσχευμένα βλαστοκύτταρα αρχίζουν να

παράγουν υγιή αιμοσφαίρια, συμπεριλαμβανομένων των ερυθρών αιμοσφαιρίων, των λευκών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων (Dinmohamed, 2016).

Για τη συγκεκριμένη θεραπεία, όμως, είναι σημαντικό να αναφερθούν και διάφορες προκλήσεις που υπάρχουν. Μια εξ αυτών αφορά τη νόσο μοσχεύματος έναντι ξενιστή (GVHD). Πρόκειται για μια συχνή επιπλοκή όπου τα μεταμοσχευμένα ανοσοκύτταρα αναγνωρίζουν το σώμα του λήπτη ως ξένο και επιτίθενται στους ιστούς του λήπτη. Η GVHD μπορεί να κυμαίνεται από ήπια έως σοβαρή και μπορεί να επηρεάσει το δέρμα, το συκώτι και τη γαστρεντερική οδό (Porta, Jackson, Alessandrino, Rossi, & Bernardi, 2018).

Μια εξίσου σημαντική πρόκληση αφορά τις διάφορες λοιμώξεις. Το ανοσοποιητικό σύστημα του ασθενούς καταστέλλεται μετά τη μεταμόσχευση, καθιστώντας τον ευαίσθητο σε λοιμώξεις. Οι λοιμώξεις μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή και απαιτούν προσεκτική παρακολούθηση και θεραπεία. Μια άλλη πρόκληση αυτού του είδους μπορεί να είναι μια σοβαρή υποτροπή. Ενώ η μεταμόσχευση αλλογενών βλαστοκυττάρων μπορεί να προσφέρει μια πιθανή θεραπεία για το MDS, εξακολουθεί να υπάρχει κίνδυνος υποτροπής ή ανάπτυξης άλλων επιπλοκών (Huang, 2019).

Σε αυτό το σημείο είναι καθοριστικό να επισημανθεί πως η επιτυχία της αλλογενούς μεταμόσχευσης βλαστοκυττάρων έχει άμεση σχέση με αρκετές και διαφορετικές παραμέτρους, όπως είναι για παράδειγμα η ηλικία του ασθενούς, το στάδιο της νόσου, ο τύπος του δότη καθώς επίσης και η συνολική υγεία. Η επιτυχής μεταμόσχευση μπορεί να οδηγήσει σε μακροχρόνια ύφεση ή ίαση, ιδιαίτερα σε ασθενείς με MDS υψηλότερου κινδύνου (Alyea, Ho, Glotzbecker, & Nageshwar, 2020).

Από την άλλη πλευρά, σε μια αυτόλογη μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων, ο ασθενής παίρνει πίσω τα δικά του βλαστοκύτταρα (τα οποία αφαιρέθηκαν πριν από τη θεραπεία). Αυτός ο τύπος μεταμόσχευσης δεν χρησιμοποιείται συνήθως για ασθενείς με MDS κυρίως λόγω του ότι ο μυελός των οστών του ασθενούς περιέχει μη φυσιολογικά βλαστοκύτταρα.

Οι αλλογενείς SCTs είναι εφικτό να έχουν σοβαρές, ακόμη και απειλητικές για τη ζωή, παρενέργειες, επομένως γίνονται συνήθως σε νεότερους ασθενείς που έχουν σχετικά καλή υγεία (Berger, 2019).

Με λίγα λόγια, η αυτόλογη μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων είναι μια διαδικασία κατά την οποία τα βλαστοκύτταρα του ίδιου του ασθενούς συλλέγονται και

αποθηκεύονται πριν υποβληθεί σε χημειοθεραπεία ή θεραπεία με ακτινοβολία υψηλής δόσης. Μετά την επιθετική θεραπεία, τα αποθηκευμένα βλαστοκύτταρα εγχέονται πίσω στο σώμα του ασθενούς με απώτερο σκοπό να βοηθήσουν στην αναγέννηση του μυελού των οστών και όπως επίσης και στην αποκατάσταση του αριθμού των κυττάρων του αίματος (Streensma, Myelodysplastic Syndromes An Issue of Hematology/Oncology Clinics of North America, 2020).

Η αυτόλογη μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων χρησιμοποιείται λιγότερο συχνά στη θεραπεία του MDS σε σύγκριση με την αλλογενή μεταμόσχευση. Γενικά θεωρείται κατάλληλη για ασθενείς με συγκεκριμένους υποτύπους MDS ή MDS χαμηλού κινδύνου, όπου το βασικότερο ζήτημα είναι η μη αποδοτική παραγωγή αιμοσφαιρίων και όχι ο επιθετικός πολλαπλασιασμός μη φυσιολογικών κυττάρων (Nazha, 2020).

Το πρώτο στάδιο αυτής της διαδικασίας περιέχει τη συλλογή βλαστοκυττάρων. Τα βλαστοκύτταρα του ίδιου του ασθενούς συλλέγονται πριν από τη διαδικασία μεταμόσχευσης. Αυτό γίνεται συνήθως μέσω μιας διαδικασίας που ονομάζεται αφαίρεση, όπου το αίμα λαμβάνεται από τον ασθενή, τα βλαστοκύτταρα διαχωρίζονται και τα υπόλοιπα συστατικά του αίματος επιστρέφονται στον ασθενή (Dinmohamed, 2016).

Στη συνέχεια υφίσταται το σχήμα προετοιμασίας. Σε αυτήν την περίπτωση ο ασθενής υποβάλλεται σε σχήμα χημειοθεραπείας ή ακτινοθεραπείας υψηλής δόσης. Σε αντίθεση με την αλλογενή μεταμόσχευση, η οποία αναλύθηκε παραπάνω, ο βασικότερος στόχος του θεραπευτικού σχήματος στην αυτόλογη μεταμόσχευση είναι η εξάλειψη των μη φυσιολογικών κυττάρων του μυελού των οστών χωρίς να καταστρέφεται πλήρως το ανοσοποιητικό σύστημα του ασθενούς (Berger, 2019).

Μετά την ολοκλήρωση του θεραπευτικού σχήματος, τα βλαστοκύτταρα που έχουν συλλεχθεί προηγουμένως εγχέονται πίσω στην κυκλοφορία του αίματος του ασθενούς. Τα βλαστοκύτταρα ταξιδεύουν στον μυελό των οστών και αρχίζουν να αναγεννούν τα κύτταρα του αίματος. Τα μεταμοσχευμένα βλαστοκύτταρα μεταμοσχεύονται στον μυελό των οστών και αρχίζουν να παράγουν υγιή αιμοσφαίρια, αντικαθιστώντας τα κατεστραμμένα ή μη φυσιολογικά κύτταρα. (Dyer & Arellano, 2021)

Θα πρέπει να αναλυθούν, όμως, και οι προκλήσεις και οι προβληματισμοί που υπάρχουν και αφορούν την παραπάνω διαδικασία. Μια από αυτές τις προκλήσεις αφορά τις περιπτώσεις υποτροπών. Η αυτόλογη μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων δεν παρέχει το όφελος των ανοσοκυττάρων από έναν δότη για τη στόχευση των εναπομεινάντων

ανώμαλων κυττάρων. Επομένως, υπάρχει κίνδυνος υποτροπής εάν δεν εκριζωθούν όλα τα ανώμαλα κύτταρα με το θεραπευτικό σχήμα (Garelius, 2018).

Μια εξίσου σημαντική πρόκληση έχει να κάνει με την περιορισμένη επίδραση μοσχεύματος έναντι λευχαιμίας. Σε αντίθεση με την αλλογενή μεταμόσχευση, όπου τα ανοσοκύτταρα του δότη μπορούν να βοηθήσουν στη στόχευση των καρκινικών κυττάρων (φαινόμενο μοσχεύματος έναντι λευχαιμίας), η αυτόλογη μεταμόσχευση δεν έχει αυτό το αποτέλεσμα Ταυτόχρονα σε αρκετές περιπτώσεις υπάρχει και η πιθανότητα κινδύνου μόλυνσης και παρενεργειών. Το θεραπευτικό σχήμα υψηλής δόσης μπορεί να καταστείλει το ανοσοποιητικό σύστημα και να οδηγήσει σε παρενέργειες όπως μόλυνση, αιμορραγία και άλλες επιπλοκές (Thompson, 2020).

Η επιτυχία της μεταμόσχευσης αυτόλογων βλαστοκυττάρων σε MDS διαφέρει ανάλογα με παράγοντες όπως είναι για παράδειγμα ο συγκεκριμένος υποτύπος του MDS, η συνολική υγεία του ασθενούς καθώς επίσης και η αποτελεσματικότητα του θεραπευτικού σχήματος. Μπορεί να οδηγήσει σε διαρκή ύφεση σε ορισμένες περιπτώσεις, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ΜΔΣ χαμηλού κινδύνου ή συγκεκριμένους υποτύπους (Steffensen, 2020).

Έρευνες αναφέρουν πως οι ασθενείς στα 60 ή και στα 70 τους έχουν μεταμοσχευθεί επιτυχώς, αλλά σε μεγαλύτερους ασθενείς η SCT γίνεται γενικά με λιγότερο εντατική (μειωμένη ένταση) χημειοθεραπεία ή/και ακτινοβολία. Οι χαμηλότερες δόσεις μπορεί να μην σκοτώνουν όλα τα κύτταρα του μυελού των οστών, αλλά είναι αρκετή για να επιτρέψουν στα κύτταρα δότες να κρατηθούν και να αναπτυχθούν στον μυελό των οστών. Οι χαμηλότερες δόσεις προκαλούν επίσης λιγότερες παρενέργειες, γεγονός που καθιστά ευκολότερη την ανοχή αυτού του τύπου μεταμόσχευσης για τους ηλικιωμένους ασθενείς. Ωστόσο, ορισμένες σοβαρές παρενέργειες είναι ακόμα πιθανές (Bhushan, 2021).

Σύμφωνα με αρκετές έρευνες, οι πρώιμες παρενέργειες από μια SCT είναι παρόμοιες με τις παρενέργειες οι οποίες αναμένονται από τη χημειοθεραπεία και την ακτινοβολία, μόνο που τις περισσότερες φορές είναι πιο σοβαρές. Μία από τις πιο σημαντικές και σοβαρές παρενέργειες είναι οι χαμηλές μετρήσεις αίματος, οι οποίες είναι δυνατόν να οδηγήσουν σε κινδύνους σοβαρών λοιμώξεων και αιμορραγίας (Berger, 2019).

Μια άλλη πιθανή σοβαρή παρενέργεια από αλλογενείς μεταμοσχεύσεις είναι η νόσος μοσχεύματος έναντι ξενιστή (GVHD). Αυτό συμβαίνει όταν τα νέα κύτταρα του

ανοσοποιητικού (από τον δότη) βλέπουν τους ιστούς του ασθενούς ως ξένους και τους επιτίθενται. Η GVHD μπορεί να επηρεάσει οποιοδήποτε μέρος του σώματος και μπορεί να είναι απειλητική ακόμα και για την ανθρώπινη ζωή (Streensma, 2020).

Αν και η αλλογενής SCT είναι επί του παρόντος η μόνη θεραπεία που μπορεί να θεραπεύσει ορισμένους ανθρώπους με MDS, δεν θεραπεύονται όλοι όσοι υποβάλλονται σε μεταμόσχευση. Επιπλέον, μερικοί άνθρωποι μπορεί να πεθάνουν από επιπλοκές αυτής της θεραπείας. Η πιθανότητα ίασης φαίνεται πως είναι μεγαλύτερη εάν ο ασθενής είναι νέος και το MDS του δεν έχει αρχίσει να μετατρέπεται σε λευχαιμία. Ωστόσο, οι γιατροί συχνά συνιστούν αναμονή έως ότου το MDS εξελιχθεί σε πιο προχωρημένο στάδιο πριν εξετάσουν το ενδεχόμενο μεταμόσχευσης βλαστοκυττάρων (Villar & Robin, 2021).

Επίσης, μελέτες επισημαίνουν πως η αλλογενής μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων προσφέρει τη δυνατότητα θεραπείας στο MDS σε μεγάλο βαθμό από ισχυρά ανοσο-μεσολαβούμενα μόσχευμα έναντι καρκινικών επιδράσεων με κάποια συμβολή της κυτταροτοξικής θεραπείας υψηλής δόσης η οποία τις περισσότερες φορές χορηγείται με βασικότερο σκοπό την προετοιμασία πριν από τη μεταμόσχευση (Gurman, Ataca, Aydin, & Atilla, 2015).

Αυτό σε αρκετές περιπτώσεις έρχεται σε αντίθεση με άλλες θεραπείες MDS που είναι δυνατόν να παρατείνουν την επιβίωση αλλά δεν εξαλείφουν τη νόσο. Ωστόσο, ένας σημαντικός κίνδυνος θνησιμότητας λόγω μεταμόσχευσης (TRM) αντισταθμίζει το θεραπευτικό πλεονέκτημα της HCT. Επιπλέον, δεν θεραπεύονται όλοι οι ασθενείς. Δεδομένα από το Κέντρο Διεθνούς Έρευνας Μεταμοσχεύσεων Αίματος και Μυελού (CIBMTR) υποδεικνύουν ποσοστά TRM και υποτροπής 30% και 30%, αντίστοιχα, μετά από αλλογενή HCT από συγγενείς δότες που ταιριάζουν με ανθρώπινο αντιγόνο λευκοκυττάρων (HLA) (Gurman, Ataca, Aydin, & Atilla, 2015).

Βάσει μελετών, η 3ετής πιθανότητα επιβίωσης είναι 40%. Τα ποσοστά επιβίωσης βελτιώθηκαν την τελευταία δεκαετία και πρόσφατες μελέτες δείχνουν ισοδύναμη επιβίωση με συγγενείς και μη συγγενείς δότες που ταιριάζουν με HLA. Δεδομένα από το CIBMTR όπως επίσης και πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι τα ποσοστά επιβίωσης είναι πιο χαμηλά με άλλους τύπους δοτών. Τα αποτελέσματα είναι εφικτό να βελτιστοποιηθούν με προσεκτική επιλογή ασθενών, δοτών είτε ακόμα και προσεγγίσεις μεταμόσχευσης (Platzbecker & Fenaux, Myelodysplastic Syndromes: Diagnosis-Prognosis-Therapy, 2018).

Έρευνες, επίσης, κάνουν λόγο πως ο ετήσιος αριθμός μεταμοσχεύσεων για MDS εμφανίζει σημαντική ανοδική τάση παγκοσμίως τα τελευταία 20 έτη. Αυτό είναι συνέπεια της επέκτασης των πηγών δότη, της ευρύτερης δυνατότητας εφαρμογής σε ανθρώπους μεγαλύτερης ηλικίας, λιγότερο κατάλληλους ασθενείς με ελαττωμένη ένταση προμεταμοσχευτικά θεραπευτικά σχήματα και, το πιο σημαντικό, στις Ηνωμένες Πολιτείες, της απόφασης των Cents for Medicare και Medicaid Services να αποζημιώσουν τα κέντρα για μεταμόσχευση MDS σε πάσχοντες 65 ετών και άνω (Berger, 2019).

Επίσης, είναι χρήσιμο να σημειωθεί πως το CIBMTR ξεκίνησε μια τέτοια μελέτη τον Δεκέμβριο του 2010. Σχεδόν όλα τα HCT για αυτά τα σύνδρομα στους δικαιούχους του Medicare των ΗΠΑ αποτελούν μέρος αυτής της μελέτης, η οποία συγκρίνει προοπτικά τα αποτελέσματα της HCT σε πάσχοντες ηλικίας 50-64 ετών με εκείνα σε ασθενείς 65 ετών και άνω. Τα προκαταρκτικά δεδομένα από αυτή τη μελέτη παρουσιάστηκαν στις συναντήσεις της Αμερικανικής Εταιρείας Αιματολογίας του 2015 και υποδηλώνουν ότι τα αποτελέσματα είναι παρόμοια σε ηλικιωμένους και νεότερους ασθενείς (Tamari & Castro-Malaspina, 2015).

Λείπουν προοπτικές, ελεγχόμενες συγκρίσεις HCT και μη HCT, αν και μια μελέτη φάσης 3 στη Βόρεια Αμερική που συνέκρινε την 3ετή επιβίωση μετά από HCT με μειωμένη ένταση θεραπείας προετοιμασίας έναντι μη μεταμοσχεύσεων (με χρήση βιολογικής ανάθεσης, σχεδιασμός δότη έναντι μη δότη) μεταξύ ασθενών ηλικίας 50-75 ετών με de novo MDS υψηλού κινδύνου (όπως ορίζεται από το ενδιάμεσο 2 ή τη βαθμολογία υψηλού κινδύνου στο Διεθνές Σύστημα Προγνωστικής Βαθμολογίας) εγγράφονται επί του παρόντος ασθενείς από την 1η Μαΐου 2016, έχουν εγγραφεί 175 ασθενείς (Bhushan, 2021).

Ομοίως, μια ευρωπαϊκή τυχαίοποιημένη δοκιμή βιολογικής ανάθεσης φάσης 2 συγκρίνει την HCT με μειωμένη ένταση προετοιμασίας αφού βρίσκεται σε εξέλιξη 5-αζακιτιδίνη έναντι 5-αζακιτιδίνης μόνο με βάση τη διαθεσιμότητα του δότη. Τα δεδομένα από αυτές τις δοκιμές ενημερώνουν καλύτερα τη λήψη αποφάσεων, αν και κανένας από τους δύο δεν διαθέτει επαρκή ισχύ για να συγκρίνει HCT και μη HCT σε όλες τις σχετικές υποομάδες. Γενικά, η διαδικασία λήψης αποφάσεων απαιτεί εξισορρόπηση του κινδύνου TRM, λαμβάνοντας υπόψη τα κυριότερα γνωρίσματα του ασθενούς και του δότη, και την πιθανότητα ελέγχου της νόσου, που απαιτεί την εξέταση χαρακτηριστικών κινδύνου νόσου με HCT έναντι μη HCT θεραπείας (Dyer & Arellano, 2021).

Για την ηλικία, είναι σημαντικό να τονιστεί πως η μεγαλύτερη ηλικιακή κατανομή των ασθενών με MDS αναφέρεται συχνά ως εμπόδιο στην HCT. Πράγματι, σε μια μελέτη με δείγμα 701 πασχόντων με διάμεση ηλικία 53 ετών (εύρος, 22-78 έτη), που υποβλήθηκαν σε HCT είτε με μειωμένη ένταση είτε με υψηλής δόσης μυελοεκαθαρυστικά θεραπευτικά σχήματα, από το 2002 έως το 2006, η μεγαλύτερη ηλικία συσχετίστηκε με σημαντικά χαμηλότερη επιβίωση. Ωστόσο, το τελευταίο εύρημα της παραπάνω έρευνας αποδόθηκε σε μεγάλο βαθμό στα πολύ ευνοϊκά αποτελέσματα σε ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 40 ετών (Streensma, 2008).

Μια άλλη μελέτη, που περιοριζόταν σε ασθενείς άνω των 40 ετών οι οποίοι υποβλήθηκαν σε HCT με μειωμένη ένταση προετοιμασίας (n = 535), έδειξε ότι η ηλικία έως 70 δεν ήταν προγνωστικός παράγοντας. Ομοίως, προκαταρκτικά δεδομένα από τη μελέτη που έγινε με κυριότερο σκοπό την ανάπτυξη στοιχείων για τα Κέντρα για Υπηρεσίες Medicare και Medicaid έδειξε παρόμοια επιβίωση σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών έναντι αυτών ηλικίας 55-64 (Steffensen, 2020).

Επίσης, σε άλλες έρευνες με αποτελέσματα 1333 ασθενών άνω των 50 ετών που υποβλήθηκαν σε HCT είτε με μειωμένη είτε υψηλής έντασης προετοιμασία δεν βρέθηκε συσχέτιση της ηλικίας με τα αποτελέσματα μετά την HCT. Σε μια άλλη μελέτη 105 ασθενών άνω των 50 ετών, όλοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία υψηλής δόσης και T-HCT με εξάντληση κυττάρων, η πιο μεγάλη ηλικία δεν ήταν προγνωστικός παράγοντας. Παρά το γεγονός αυτό, όμως, πρέπει να αναγνωριστεί ότι αυτές οι μελέτες περιελάμβαναν μόνο ασθενείς που κρίθηκαν αρκετά ικανοί να υποβληθούν σε μεταμόσχευση. Καθώς η διάμεση ηλικία διάγνωσης είναι στην 7η δεκαετία, και δεδομένου του υψηλού επιπολασμού των συννοσηροτήτων στους ηλικιωμένους, πολλοί ασθενείς με MDS τη στιγμή της διάγνωσής τους δεν θα θεωρούνται επαρκώς κατάλληλοι για τη διαδικασία (Thompson, 2020).

Παράλληλα είναι σημαντικό να επισημανθεί πως η μέθοδος αξιολόγησης της καταλληλότητας για HCT είναι αβέβαιη. Η γήρανση αποτελεί μια ετερογενή δράση με καθοριστικές μεταβολές σε αρκετούς και διαφορετικούς τομείς—φυσιολογικούς, σωματικούς, λειτουργικούς, κοινωνικούς, ψυχιατρικούς και γνωστικούς. Η Ολοκληρωμένη Γηριατρική Αξιολόγηση (CGA) αναπτύχθηκε με απώτερο σκοπό να καταφέρει να αποκαλύψει τις ευπάθειες σε αυτούς τους τομείς (Huang, 2019).

Σε μια πιλοτική μελέτη 166 υποψηφίων μεταμόσχευσης ηλικίας 50 ετών και άνω, η CGA αποκάλυψε υψηλό επιπολασμό διαταραχών στη λειτουργική κατάσταση, την

αδυναμία, την αναπηρία και την ψυχική υγεία. Σε μια μεταγενέστερη μελέτη που έλαβε χώρα σε 203 πάσχοντες με διάμεση ηλικία 58 ετών (εύρος 50-73) που υποβλήθηκαν σε αλλογενή HCT για μυελοειδή (n = 128 [30 είχαν MDS]) και λεμφοειδείς κακοήθειες, οι περιοχές CGA ήταν ανεξάρτητα προγνωστικές για τη συνολική επιβίωση (Nazha, 2020).

Σε μια άλλη μελέτη, μεταξύ ασθενών ηλικίας 60 ετών και άνω, η βαθμολογία κινδύνου εντόπισε μια ομάδα ηλικιωμένων ληπτών HCT με 2ετή επιβίωση 0%, υποδηλώνοντας πλήρη έλλειψη οφέλους από την HCT. Απαιτούνται μελλοντικές μελέτες για την περαιτέρω βελτίωση των οργάνων όπως η CGA, προκειμένου να καταφέρουν να οδηγήσουν στη σωστή λήψη κλινικών αποφάσεων στον πληθυσμό μεγαλύτερης ηλικίας (Gomez, 2019).

Το IPSS, το Αναθεωρημένο IPSS (IPSS-R) όπως επίσης και το Σύστημα Προγνωστικής Βαθμολογίας βάσει ταξινόμησης του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας αναπτύχθηκαν και επικυρώθηκαν σε κόρτες πασχόντων που ως επί το πλείστον δεν υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση. Οι συγκεκριμένες βαθμολογίες προσφέρουν αξιόπιστους προγνωστικούς παράγοντες του προσδόκιμου ζωής μετά τη διάγνωση χρησιμοποιώντας διάφορα αιματολογικά όπως επίσης και κυτταρογενετικά γνωρίσματα της πάθησης (Garelius, 2018).

Για το IPSS-R, το μέσο προσδόκιμο ζωής κυμαίνεται από >8 έτη για ασθενείς με νόσο πολύ χαμηλού κινδύνου έως <1 έτος για ασθενείς με νόσο πολύ υψηλού κινδύνου. Η ικανότητα αυτών των βαθμολογιών να προβλέψουν τα αποτελέσματα HCT είναι λιγότερο καλά μελετημένη. Έρευνες στο παρελθόν ανέλυσαν τα αποτελέσματα 519 ασθενών με ΜΔΣ που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση από την περίοδο του 2000 έως και εκείνη του 2011. Στην ανάλυσή αυτή, το IPSS-R απέδωσε καλύτερα ως προγνωστικός παράγοντας σε σχέση με το IPSS. Στο μοντέλο αυτό, το IPSS-R ήταν προγνωστικό για τα αποτελέσματα των πασχόντων στις ομάδες υψηλού και πολύ υψηλού κινδύνου, αλλά όχι στις ομάδες χαμηλού και ενδιάμεσου κινδύνου (Berger, 2019).

Έρευνες, επίσης, αναφέρουν πως συνδυάζοντας το IPSS-R με άλλες παραμέτρους που συσχετίστηκαν με την επιβίωση μετά την HCT σε πολυπαραγοντική ανάλυση, όπως είναι για παράδειγμα η ηλικιακή ομάδα του εκάστοτε ασθενούς και οι συννοσηρότητες, η παρουσία του μονοσωμικού καρυότυπου είτε ακόμα και της απόκρισης πριν από την HCT στην επαγωγική χημειοθεραπεία, οι συγγραφείς ανέπτυξαν με επιτυχία έναν δείκτη κινδύνου μεταμόσχευσης MDS. Ο δείκτης κινδύνου μεταμόσχευσης στρωματοποίησε την

κοόρτη σε 4 ομάδες με σημαντικά διαφορετικές πιθανότητες 5ετούς επιβίωσης (χαμηλός κίνδυνος: 76%, ενδιάμεσος: 48%, υψηλός: 18%, πολύ υψηλός: 5%). Παρά το γεγονός αυτό, όμως, ο δείκτης κινδύνου μεταμόσχευσης MDS δεν έχει ακόμη επικυρωθεί σε ανεξάρτητο σύνολο δεδομένων (Streensma, 2020).

Σε αυτό το σημείο είναι χρήσιμο να σημειωθεί πως σε μια μεγάλη μελέτη διερευνήθηκαν τα αποτελέσματα 2133 πασχόντων με ΜΔΣ που είχαν μεταμοσχευθεί από την περίοδο του 2000 έως και εκείνη του 2012. Η συγκεκριμένη μελέτη χρησιμοποίησε στοιχεία τα οποία συλλέχθηκαν τη στιγμή της ΗCT με κυριότερο σκοπό να καταφέρει να αναπτύξει ένα νέο σύστημα βαθμολόγησης κινδύνου για τη μεταμόσχευση σε ένα εκπαιδευτικό σετ 1151 ασθενών οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ΗCT από σχετιζόμενους με HLA δότες ή καλά αντιστοιχισμένους άσχετους δότες.

Οροθετήθηκαν πέντε προγνωστικοί παράγοντες (ηλικιακή ομάδα, ποσοστό βλαστών περιφερικού αίματος, κυτταρογενετικά ευρήματα, κατάσταση απόδοσης καθώς επίσης και αριθμός αιμοπεταλίων). Σύμφωνα με το μέγεθος του κινδύνου, οι παραπάνω παράγοντες συνδυάστηκαν σε μια βαθμολογία κινδύνου που χώριζε τους ασθενείς σε 4 ομάδες κινδύνου (χαμηλού, ενδιάμεσου, υψηλού και πολύ υψηλού κινδύνου). Η νέα βαθμολογία ήταν εξαιρετικά προγνωστική για την επιβίωση, την επιβίωση χωρίς νόσο, το TRM και την υποτροπή (Πέτρου, 2018).

Η βαθμολογία επικυρώθηκε επιτυχώς σε μια ανεξάρτητη κοόρτη 577 ασθενών με MDS που έλαβαν ΗCT από HLA-ταιριασμένους δότες και αξιολογήθηκε περαιτέρω σε μια ανεξάρτητη κοόρτη 405 πασχόντων με MDS που έλαβαν ΗCT από άσχετους δότες HLA. Στην τελευταία ομάδα, η βαθμολογία ήταν μόνο προγνωστική για υποτροπή. Σε αντίθεση με το IPSS-R στο ΗCT, το οποίο δεν ήταν εφικτό να διακρίνει επαρκώς την επιβίωση μετά τη μεταμόσχευση στις ομάδες χαμηλού και ενδιάμεσου κινδύνου IPSS-R, και οι 4 ομάδες κινδύνου στη βαθμολογία κινδύνου αυτής της μορφής είχαν καθοριστικά διαφορετική επιβίωση η μία από την άλλη μετά τη μεταμόσχευση, συμπεριλαμβανομένης της της ομάδας κινδύνου (Bhushan, 2021).

Αυτό φάνηκε περαιτέρω σε άλλες έρευνες συγκρίνοντας την απόδοση της νέας βαθμολογίας με την απόδοση του IPSS-R σε ένα υποσύνολο σχεδόν 700 πασχόντων οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ΗCT από δότες ταιριασμένους με HLA. Οι παραπάνω έρευνες έδειξαν πως οι 2 βαθμολογίες γενικά συμφωνούσαν για τον εντοπισμό ασθενών με πολύ

υψηλό κίνδυνο, αλλά η νέα βαθμολογία ανακατέταξε σε μεγάλο βαθμό τους ασθενείς στις ομάδες χαμηλού, ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου IPSS-R (Gomez, 2019).

Βάσει μελετών των τελευταίων ετών η χρήση της παραπάνω βαθμολογίας με απώτερο σκοπό την αξιολόγηση του προσδόκιμου ζωής μετά από HCT και το IPSS-R για την αξιολόγηση του προσδόκιμου ζωής χωρίς HCT είναι εφικτό να επιτρέψει μια καλύτερη εκτίμηση των σχετικών οφελών των 2 προσεγγίσεων σε μεμονωμένους πάσχοντες. Μια προειδοποίηση σε αυτό είναι ότι η προγνωστική αξία του IPSS-R στη ρύθμιση μη HCT επικυρώνεται κατά κύριο λόγο στην περίπτωση στην οποία χρησιμοποιείται κατά τη στιγμή της διάγνωσης. Η αξία του αργότερα στην πορεία της νόσου, μετά από ενδιάμεση θεραπεία και στην περίπτωση στην οποία εξετάζεται συχνά η HCT, είναι λιγότερο κατανοητή (Loiseau, Ali, & Itzykson, 2015).

Επίσης, θα πρέπει να σημειωθεί πως υφίστανται ελάχιστα στοιχεία που να σχετίζονται με την προγνωστική αξία της ελάχιστης υπολειπόμενης νόσου πριν από τη μεταμόσχευση ή ως μεταβλητή που πρέπει να ληφθεί υπόψη όταν αποφασίζεται η ένταση του θεραπευτικού σχήματος. Στην πραγματικότητα, μόνο μια μειοψηφία ασθενών με MDS βρίσκεται σε αιματολογική ύφεση πριν από την HCT (Πέτρου, 2018).

Στην περίπτωση στην οποία κάποιος χρησιμοποιεί ευαίσθητες τεχνικές όπως είναι για παράδειγμα ο προσδιορισμός αλληλουχίας επόμενης γενιάς, οι πιο πολλοί από αυτούς τους ασθενείς θα έχουν ενδείξεις κλωνικής αιμοποίησης. Μια σύγχρονη μελέτη αξιολόγησε την προγνωστική αξία της ελάχιστα αναγνωρίσιμης νόσου (MID) μεταξύ 287 ασθενών που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση από την περίοδο του 2004 έως και την περίοδο του 2013 (Berger, 2019).

Έρευνες κάνουν λόγο πως η συσχέτιση μεταξύ MID και επιβίωσης έχουν άμεση σχέση με την ένταση του σχήματος θεραπείας. Μεταξύ των πασχόντων που έλαβαν υψηλές δόσεις, μυελοεκαθαριστικά θεραπευτικά σχήματα (n = 138), οι πάσχοντες με MID-αρνητικό και MID-θετικός είχαν παρόμοιους κινδύνους θνησιμότητας μετά την HCT. Παρά το γεγονός αυτό, όμως, μεταξύ εκείνων που έλαβαν θεραπευτικά σχήματα μειωμένης έντασης (n = 80), η θνησιμότητα ήταν υψηλότερη στους MID-θετικούς ασθενείς, ως επί το πλείστον εξαιτίας του πιο υψηλού κινδύνου υποτροπής MDS (Platzbecker & Fenaux, 2018).

Ταυτόχρονα, τα προηγούμενα χρόνια έρευνες ασχολήθηκαν με το ζήτημα των μοριακών δεικτών σε σχεδόν 90 ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε HCT από την περίοδο

του 2004 έως και εκείνη του 2009. Ένα ποσοστό της τάξης του 66% υποβλήθηκαν σε HCT με μειωμένη ένταση προετοιμασίας. Οι ερευνητές ανέλυσαν την αλληλουχία 40 επαναλαμβανόμενα μεταλλαγμένων γονιδίων. Κατάφεραν να εντοπίσουν σωματικές μεταλλάξεις στο 92% των πασχόντων (Thompson, 2020).

Στην πολυπαραγοντική ανάλυση προσαρμογής για κλινικές μεταβλητές, οι μεταλλάξεις στο TP53, TET2 ή DNMT3A ήταν ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες για κατώτερη επιβίωση. Στις περισσότερες μελέτες επισημαίνεται πως η βασικότερη αιτία θανάτου μεταξύ των πασχόντων που έφεραν αυτές τις μεταλλάξεις ήταν η υποτροπή της νόσου. Η μισή κοόρτη είχε σωματική μετάλλαξη σε 1 από αυτά τα 3 γονίδια. Η συσχέτιση αυτών των μεταλλάξεων με τη θνησιμότητα δεν διέφερε ανάλογα με την ένταση του θεραπευτικού σχήματος, αλλά το μέγεθος του δείγματος ήταν σχετικά μικρό (Nazha, 2020).

Λόγω του ότι οι τρέχουσες θεραπείες οι οποίες δεν είναι HCT δεν θεραπεύουν το MDS, θα μπορούσε κανείς να σκεφτεί ότι όλοι οι ασθενείς με MDS, εάν είναι κατάλληλοι, θα πρέπει να υποβληθούν σε μεταμόσχευση. Παρά το γεγονός αυτό, όμως, αρκετοί ασθενείς μπορούν να ζήσουν για χρόνια με την ασθένειά τους και υπάρχει αναπόφευκτος κίνδυνος πρώιμου TRM μετά από HCT, ακόμη και σε ασθενείς με φυσική κατάσταση χαμηλού κινδύνου (Berger, 2019).

Κατ' επέκταση, η απόφαση για το πότε θα γίνει η μεταμόσχευση περιέχει την εκτίμηση της μεθόδου μεγιστοποίησης της προ-μεταμοσχευτικής επιβίωσης πριν από την έκθεση των πασχόντων στον υψηλό κίνδυνο πρώιμης θνησιμότητας της HCT, δίχως να καθυστερήσει τόσο πολύ ώστε τα αποτελέσματα της HCT να δεχτούν αρνητικές επιρροές και επιδράσεις. Αποδεικτικά στοιχεία για την ενημέρωση αυτής της απόφασης είναι διαθέσιμα από αναδρομικές μελέτες που χρησιμοποιούν αναλύσεις απόφασης με βάση το μοντέλο Markov με απώτερο σκοπό τον προσδιορισμό του βέλτιστου χρόνου της μεταμόσχευσης κατά τη στρωματοποίηση των ασθενών με βάση τις βαθμολογίες IPSS ή τις βαθμολογίες του προγνωστικού συστήματος βαθμολογίας βάσει ταξινόμησης IPSS και του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (Steffensen, 2020).

Αυτές οι μελέτες είναι συνεπείς ως προς την ένδειξη ότι το προσδόκιμο ζωής μεγιστοποιείται στην περίπτωση στην οποία καθυστερεί η μεταμόσχευση για ασθενείς με νόσο χαμηλού κινδύνου. Αντίθετα, το προσδόκιμο ζωής μεγιστοποιείται στην περίπτωση στην οποία η μεταμόσχευση γίνεται δίχως καμία καθυστέρηση για ασθενείς με νόσο

υψηλού κινδύνου. Ορισμένες έρευνες διαφωνούν σχετικά με τη βέλτιστη στρατηγική για ασθενείς με ενδιάμεσο 1 IPSS. Σε 2 μελέτες, η καθυστέρηση της μεταμόσχευσης για αυτούς τους ασθενείς προσέφερε το μέγιστο προσδόκιμο ζωής, ενώ σε μια άλλη μελέτη, η άμεση μεταμόσχευση προσέφερε το μέγιστο προσδόκιμο ζωής. Αυτές οι εκτιμήσεις ήταν παρόμοιες όταν ελήφθη υπόψη το προσδόκιμο ζωής προσαρμοσμένο στην ποιότητα ζωής (Brown, 2018).

Υπάρχουν υποσύνολα ασθενών με MDS χαμηλού κινδύνου (από IPSS) στους οποίους η πρώιμη μεταμόσχευση είναι πιθανόν να εξακολουθεί να είναι δικαιολογημένη. Ασθενείς με υπερβολικές απαιτήσεις για μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων διατρέχουν κίνδυνο για κατώτερα αποτελέσματα μετά τη μεταμόσχευση εάν η μεταμόσχευση καθυστερήσει πέρα από το σημείο υπερφόρτωσης σιδήρου (Burt, Farge, Ruiz, & Saccardi, 2021).

Πάσχοντες με ενδιάμεση 1 νόσο που αποτυγχάνουν στους υπομεθυλιωτικούς παράγοντες φαίνεται πως έχουν κακή πρόγνωση και σε αρκετές περιπτώσεις δικαιολογούν την εξέταση της μεταμόσχευσης. Πάσχοντες με οστά Η ίνωση του μυελού είναι εφικτό επίσης να αντιπροσωπεύουν μια μοναδική ομάδα με κατώτερα αποτελέσματα παρά τη νόσο χαμηλού κινδύνου. Πράγματι, σε μια μελέτη, η παρουσία ίνωσης αντιπροσώπευε μια «μετατόπιση» στον κίνδυνο νόσου (Bartenstein & Deeg, 2010).

Έρευνες, επίσης, τονίζουν πως οι ασθενείς με ΜΔΣ που σχετίζεται με τη θεραπεία έχουν κακή πρόγνωση με μη μεταμοσχευτικές θεραπείες. Οι ίδιες έρευνες ανέλυσαν 54 ασθενείς με MDS που σχετίζεται με τη θεραπεία (n = 42) ή οξεία μυελογενή λευχαιμία (AML, n = 12). Η διετής επιβίωση άγγιζε το 14%. Δεδομένης της ζοφερής πρόγνωσης με μη μεταμοσχευτικές προσεγγίσεις, αυτοί οι ασθενείς είναι δυνατόν να ωφεληθούν από την πρώιμη παραπομπή για εξέταση αλλογενούς ΗCT. (Carreras, Dufour, Mohty, & Kroger, 2019)

Ταυτόχρονα, οι μοριακές ανωμαλίες οι οποίες υφίστανται τη στιγμή της διάγνωσης σε αρκετές περιπτώσεις έχουν την ευχέρεια να προβλέψουν την επιβίωση με θεραπεία χωρίς ΗCT. Σε μια άλλη μελέτη όπου διερευνήθηκαν σχεδόν 440 ασθενείς, η πολυπαραγοντική ανάλυση επιβεβαίωσε την μη εξαρτώμενη προγνωστική αξία 5 γονιδίων: TP53, EZH2, ETV6, RUNX1 και ASXL1. Η ενσωμάτωση μοριακών δεδομένων φαίνεται πως επέφερε μια καθοριστική αλλαγή σταδίου στη βαθμολογία κινδύνου IPSS, η

οποία θα επιφέρει σημαντικές επιρροές και επιδράσεις στην απόφαση για το πότε θα παραπεμφθεί ένας ασθενής για άλλη HCT (Berger, 2019).

Συμπεράσματα

Όπως φάνηκε στη συγκεκριμένη εργασία η μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων (SCT), επίσης γνωστή ως μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων (HSCT), είναι μια ιατρική διαδικασία η οποία κατά κύριο λόγο χρησιμοποιείται για τη θεραπεία διαφόρων καταστάσεων, συμπεριλαμβανομένων των Μυελοδυσπλαστικών Συνδρόμων (MDS). Τα συγκεκριμένα σύνδρομα είναι μια ομάδα διαταραχών που χαρακτηρίζονται από δυσλειτουργική ή μη φυσιολογική παραγωγή αιμοσφαιρίων στο μυελό των οστών, που οδηγεί σε χαμηλό αριθμό αιμοσφαιρίων και αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (AML).

Η συγκεκριμένη εργασία εστίασε στη μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων, η οποία περιέχει την αντικατάσταση κατεστραμμένων είτε ακόμα και μη φυσιολογικών αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων στο μυελό των οστών με υγιή βλαστοκύτταρα από δότη. Η διαδικασία έχει σαν κυριότερο στόχο την βέλτιστη εφικτή αποκατάσταση της φυσιολογικής παραγωγής και λειτουργίας των αιμοσφαιρίων.

Στη σημερινή εποχή, υπάρχουν δύο κύριοι τύποι μεταμόσχευσης βλαστοκυττάρων. Αρχικά υφίσταται η Αυτόλογη Μεταμόσχευση Βλαστοκυττάρων. Σε αυτή την προσέγγιση, τα βλαστοκύτταρα του ίδιου του ασθενούς συλλέγονται πριν υποβληθεί σε χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία σε υψηλή δόση. Αυτά τα συλλεγμένα βλαστοκύτταρα στη συνέχεια εγχέονται ξανά στο σώμα του ασθενούς προκειμένου να βοηθήσουν στην αποκατάσταση του μυελού των οστών μετά την επιθετική θεραπεία. Το αυτόλογο SCT τις περισσότερες φορές χρησιμεύει σε καταστάσεις όπου ο ίδιος ο μυελός των οστών δεν είναι το πρωταρχικό πρόβλημα, όπως ορισμένα λεμφώματα, πολλαπλό μύελωμα και ορισμένοι συμπαγείς όγκοι. Χρησιμοποιείται λιγότερο συχνά για MDS.

Από την άλλη πλευρά, υπάρχει και η μεταμόσχευση αλλογενών βλαστοκυττάρων. Αυτός είναι ο πιο κοινός τύπος SCT για MDS. Περιλαμβάνει τη χρήση βλαστοκυττάρων από αντίστοιχο δότη, τις περισσότερες φορές αδελφό ή άσχετο δότη. Κυριότερος σκοπός είναι η αντικατάσταση των μη φυσιολογικών βλαστοκυττάρων του πάσχοντα με υγιή βλαστοκύτταρα δότη. Το αλλογενές SCT προσφέρει το πλεονέκτημα της παροχής νέων,

υγιών βλαστοκυττάρων και ανοσοκυττάρων που μπορούν δυνητικά να αναγνωρίσουν και να εξαλείψουν τα εναπομείναντα μη φυσιολογικά κύτταρα στο σώμα του ασθενούς.

Η μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων για MDS λαμβάνεται υπόψη στην περίπτωση στην οποία άλλες θεραπείες, όπως είναι πχ η υποστηρικτική φροντίδα, οι μεταγγίσεις αίματος είτε ακόμα και η φαρμακευτική αγωγή, δεν ήταν αποδοτικές στη διαχείριση της νόσου. Η αλλογενής SCT προτιμάται σε περιπτώσεις MDS υψηλότερου κινδύνου, επειδή προσφέρει τη δυνατότητα ίασης αντικαθιστώντας τον νοσούντα μυελό των οστών του ασθενούς με υγιή κύτταρα δότη.

Παρά το γεγονός αυτό, όμως, η μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων είναι μια πολύπλοκη και δυνητικά επικίνδυνη διαδικασία. Το ανοσοποιητικό σύστημα του ασθενούς πρέπει να κατασταλεί προκειμένου να αποτραπεί η απόρριψη των κυττάρων του δότη. Αυτό είναι κάτι το οποίο πολλές φορές θέτει τον ασθενή σε κίνδυνο λοιμώξεων και άλλων επιπλοκών. Επιπλέον, η εύρεση του κατάλληλου δότη είναι δυνατόν να είναι δύσκολη και υπάρχει κίνδυνος ασθένειας μοσχεύματος έναντι ξενιστή (GVHD), όπου τα ανοσοκύτταρα του δότη επιτίθενται στους ιστούς του ασθενούς.

Η απόφαση ένας άνθρωπος να υποβληθεί σε μια τέτοια μεταμόσχευση έχει άρρηκτη σχέση με αρκετές και διαφορετικές παραμέτρους, όπως είναι για παράδειγμα η ηλικία του ασθενούς, η συνολική υγεία, η σοβαρότητα της νόσου και η διαθεσιμότητα κατάλληλου δότη. Μια ενδελεχής αξιολόγηση από ιατρική ομάδα με εμπειρία στη θεραπεία MDS είναι απαραίτητη για τον προσδιορισμό της καταλληλότερης θεραπευτικής προσέγγισης για κάθε μεμονωμένη περίπτωση.

Μελλοντικές προσεγγίσεις

Το μέλλον της θεραπείας MDS είναι εφικτό να περιέχει πιο στοχευμένες θεραπείες που αντιμετωπίζουν ειδικά τις γενετικές όπως επίσης και τις μοριακές ανωμαλίες οι οποίες προκαλούν τη συγκεκριμένη ασθένεια. Αυτές οι θεραπείες θα μπορούσαν να λειτουργήσουν για να διορθώσουν τις υποκείμενες γενετικές μεταλλάξεις, να προωθήσουν την παραγωγή υγιών αιμοσφαιρίων είτε ακόμα και να αναστείλουν την ανάπτυξη μη φυσιολογικών κυττάρων.

Καθοριστικό ρόλο, όμως, θα παίξουν μελλοντικά και τα σχήματα προετοιμασίας μειωμένης έντασης (RIC). Οι ερευνητές όλα αυτά τα χρόνια διερευνούν τρόπους για να κάνουν τη μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων πιο προσιτή σε ηλικιωμένους ασθενείς ή σε εκείνους με σημαντικές συννοσηρότητες, χρησιμοποιώντας θεραπευτικά σχήματα μειωμένης έντασης. Αυτά τα σχήματα χρησιμοποιούν ηπιότερες δόσεις χημειοθεραπείας ή ακτινοβολίας με κυριότερο στόχο να προετοιμάσουν το σώμα του ασθενούς για μεταμόσχευση, γεγονός που μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο επιπλοκών ενώ εξακολουθεί να επιτυγχάνεται η εμφύτευση.

Εξίσου σημαντικό ρόλο, όμως, μπορεί να έχουν διάφορες ανοσοθεραπείες, όπως είναι για παράδειγμα αναστολείς σημείων ελέγχου και θεραπείες CAR-T κυττάρων, που διερευνήθηκαν στο πλαίσιο του MDS και της μεταμόσχευσης βλαστοκυττάρων τα προηγούμενα χρόνια. Αυτές οι θεραπείες στοχεύουν στην ενίσχυση της ικανότητας του ανοσοποιητικού συστήματος να αναγνωρίζει και να στοχεύει μη φυσιολογικά κύτταρα, βελτιώνοντας πιθανώς το αποτέλεσμα μοσχεύματος έναντι λευχαιμίας χωρίς να προκαλείται νόσος μοσχεύματος έναντι ξενιστή.

Επίσης, είναι χρήσιμο να σημειωθεί πως η απλοϊότυπη μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων περιλαμβάνει τη χρήση βλαστοκυττάρων από ένα μερικώς αντίστοιχο μέλος της οικογένειας, όπως ένας γονέας ή ένα παιδί. Αυτή η προσέγγιση διερευνούνταν ως πιθανή εναλλακτική όταν δεν υπάρχουν διαθέσιμοι αντίστοιχοι δότες. Εξίσου σημαντικό ρόλο μπορεί να έχει και η γονιδιακή επεξεργασία και η γονιδιακή θεραπεία. Η ανάπτυξη τεχνολογιών επεξεργασίας γονιδίων, όπως το CRISPR-Cas9, προσφέρει τη δυνατότητα άμεσης τροποποίησης ή διόρθωσης των γενετικών μεταλλάξεων που ευθύνονται για το MDS. Οι προσεγγίσεις γονιδιακής θεραπείας θα μπορούσαν να περιλαμβάνουν την εισαγωγή υγιών γονιδίων στα βλαστοκύτταρα του ασθενούς για την πρόωθηση της σωστής παραγωγής αιμοσφαιρίων.

Ακόμα, οι ερευνητές όλα αυτά τα χρόνια εξέταζαν το ενδεχόμενο να συνδυάσουν τη μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων με νέες στοχευμένες θεραπείες, ανοσοθεραπείες ή άλλες μεθόδους θεραπείας για τη βελτίωση των αποτελεσμάτων και τη μείωση του κινδύνου υποτροπής. Γενικότερα, οι μελλοντικές προσεγγίσεις θα μπορούσαν να περιλαμβάνουν τον εντοπισμό βιοδεικτών που προβλέπουν την ανταπόκριση στη θεραπεία και την εξέλιξη της νόσου. Αυτό θα επέτρεπε πιο εξατομικευμένες αποφάσεις θεραπείας για ασθενείς με MDS, συμπεριλαμβανομένης της επιλογής μεταξύ

διαφορετικών στρατηγικών μεταμόσχευσης. Εκτός από τις θεραπευτικές προσεγγίσεις, όμως, γίνονται προσπάθειες για τη βελτίωση των μέτρων υποστηρικτικής φροντίδας, όπως η πρόληψη και η διαχείριση λοιμώξεων, για τη μείωση των επιπλοκών που σχετίζονται με τη μεταμόσχευση.

Βιβλιογραφία

- Adès, L., Itzykson, R., & Fenaux, P. (2014). Myelodysplastic syndromes. *Lancet*, 383(9936), σσ. 2239-2252.
- Alyea, E., Ho, V., Glotzbecker, B., & Nageshwar, P. (2020). *Handbook of Stem Cell Transplantation and Cellular Therapy Management*. Demos Medical.
- Antin, J., & Raley, Y. (2013). *Manual of Stem Cell and Bone Marrow Transplantation* (2 ed.). Cambridge University Press.
- Bartenstein, M., & Deeg, H. (2010). Hematopoietic Stem Cell Transplantation for MDS. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 24(2), pp. 407-422.
- Berger, G. (2019). *Genetic defects in myeloid malignancies and preleukemic conditions*. Thesis. University of Groningen.
- Bhushan, B. (2021). *Myelodysplastic syndromes (MDS): A survival guide for patients*. Independently published.
- Brown, V. (2018). *Hematopoietic Stem Cell Transplantation for the Pediatric Hematologist/Oncologist*. Springer.
- Burt, R., Farge, D., Ruiz, M., & Saccardi, R. (2021). *Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies for Autoimmune Diseases*. CRC Press.
- Carreras, E., Dufour, C., Mohty, M., & Kroger, N. (2019). *The EBMT Handbook Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. Springer.
- Cazzola, M. (2020). Myelodysplastic Syndromes. *New England Journal of Medicine*, 383(14), pp. 1358-1374.
- Cusabio. (2020). *Cusabio*. Retrieved from <https://www.cusabio.com/receptor/Stem-Cell-Receptor.html>
- Dinmohamed, A. (2016). *The True Face of Myelodysplastic Syndromes and Related Neoplasms in the Netherlands: Studies based on population-based registrie*. University Rotterdam.
- Dyer, P., & Arellano, M. (2021). *Fast Facts: Myelodysplastic Syndromes: Determining risk, tailoring therapy, supporting patients*. Karger.

- Fenaux, P., Platzbecker, U., & Ades, L. (2020). How we manage adults with myelodysplastic syndrome. *British journal of haematology*, 189(6), pp. 1016-1027.
- Fontenay, M., Farhat, B., & Boussaid, I. (2021). Pathophysiology of Myelodysplastic Syndromes. *Hemato*, 2(4), pp. 477–495.
- Garelius, H. (2018). *Registry studies on Myelodysplastic Syndrome and secondary acute my-eloid leykemia*. Thesis. University of Gothenburg.
- Gidaro, A., Deliliers, G., Gallipoli, P., Arquati, M., Wu, M., & Castelli, R. (2016). Laboratory and clinical risk assessment to treat myelodysplastic syndromes. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 54(9), pp. 1411-1426.
- Gomez, J. (2019). *Improvement strategies for the prognostic evaluation of Myelodysplastic Syndromes patients*. Thesis. Universitat Aytonoma de Barcelona.
- Gosh, A. (2020). *Myelodysplastic syndrome*. Retrieved from https://www.researchgate.net/figure/The-FAB-classification-of-MDS-1982-6-9-14_tbl1_279644152
- Greenberg, P. (2006). *Myelodysplastic Syndromes: Clinical and Biological Advances*. Cambridge University Press.
- Greenberg, P., Cox, C., LeBeau, M., Fenaux, P., Morel, P., Sanz, G., . . . Bennett, J. (1997). International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*, 89(6), pp. 2079-2088.
- Gurman, G., Ataca, P., Aydin, T., & Atilla, E. (2015). Allogeneic stem cell transplantation results in our myelodysplastic syndrome (MDS) patients. *Journal of Clinical Oncology*, 33(15), pp. 13-35.
- Hatzimichael, E., & Tuthill, M. (2010). Hematopoietic stem cell transplantation. *Stem Cells and Cloning: Advances and Applications*, 3(1), pp. 105-117.
- Huang, Y. (2019). *Molecular pathology of splicing and transcription factor mutations in myelo-dysplastic syndromes*. Thesis. University of California.
- Loiseau, C., Ali, A., & Itzykson, R. (2015). New therapeutic approaches in myelodysplastic syn-dromes: hypomethylating agents and lenalidomide. *Exp Hematol*, 43(3), pp. 661–672.
- MedExpert. (2020). *Mad Expert*. Retrieved from <http://www.medexpert.sg/en/medical-specialities/haematology/myelodysplastic-syndrome/>
- Miami Cancer Institute. (2021). *Miami Cancer Institute*. Retrieved from <https://cancer.baptisthealth.net/miami-cancer-institute/cancer-care/adult-cancers/hematologic-oncology/myelodysplastic-syndrome>
- Nazha, A. (2020). *Diagnosis and Management of Myelodysplastic Syndromes: A Clinical Guide*. Springer.

- Noël, P., & Solberg, L. (1992). Myelodysplastic syndromes. Pathogenesis, diagnosis and treatment. *Critical reviews in oncology/hematology*, 12(3), σσ. 193-215.
- O'Donnell, M., Long, G., Parker, P., Niland, J., Nademanee, A., Amylon, M., . . . Slovak, M. (1995). Busulfan/cyclophosphamide as conditioning regimen for allogeneic bone marrow transplantation for myelodysplasia. *J Clin Oncol*, 13(2), pp. 2973-2979.
- Patnaik, M., & Tefferi, A. (2021). Myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts (MDS-RS) and MDS/myeloproliferative neoplasm with RS and thrombocytosis (MDS/MPN-RS-T). *Am J Hematol*, 96(3), pp. 379–394.
- Pellagatti, A., & Boultonwood, J. (2015). The molecular pathogenesis of the myelodysplastic syndromes. *Eur J Haematol*, 95(5), pp. 3-16.
- Platzbecker, U., & Fenaux, P. (2018). *Myelodysplastic Syndromes: Diagnosis-Prognosis-Therapy*. Springer.
- Platzbecker, U., Wermke, M., Radke, J., Oelschlaegel, U., Seltmann, F., Kiani, A., . . . Thiede, C. (2012). Azacitidine for treatment of imminent relapse in MDS or AML patients after allogeneic HSCT: results of the RELAZA trial. *Leukemia*, 26(3), pp. 381-389.
- Porta, G., Jackson, C., Alessandrino, E., Rossi, M., & Bernardi, M. (2018). Decision analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with myelodysplastic syndrome stratified according to the revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R). *Leukemia*, 31(11), pp. 2449–2457.
- Powar, P., Tiwari, D., & Sharma, P. (2015). Bone marrow transplantation. *International Journal of Pharmacy and Technology*, 6(4), pp. 7827-7839.
- Steffensen, E. (2020). *Myelodysplastic Syndrome: From Diagnosis to Treatment*. Nova Science Pub Inc.
- Stewart, S. (2012). *Autologous Stem Cell Transplants: A Handbook for Patients*. BMT Infonet.
- Streensma, D. (2008). *Myelodysplastic Syndromes: Pathobiology and Clinical Management* (2 ed.). CRC Press.
- Streensma, D. (2020). *Myelodysplastic Syndromes An Issue of Hematology/Oncology Clinics of North America*. Elsevier.
- Tamari, R., & Castro-Malaspina, H. (2015). Transplant for MDS: challenges and emerging strategies. *Best Pract Res Clin Haematol*, 28(4), pp. 43–54.
- Thompson, E. (2020). *Myelodysplastic Syndromes: A Comprehensive Overview*. Hayle Medical.
- Tinsley-Vance, S., & Kurtin, S. (2017). *Practical Guide to Bone Marrow*. Retrieved from https://www.researchgate.net/figure/IPSS-R-Classification-of-MDS_tbl2_313146665

- Torres, M., & Huerta, K. (2018). Myelodysplastic Syndrome Type Refractory Anemia with Ringed Sideroblasts According to the WHO Classification: A Case Report and Literature Review. *Asp Biomed Clin Case Rep*, 1(1), pp. 28-32.
- Villar, S., & Robin, M. (2021). Allogeneic Stem Cell Transplantation for MDS. *Hemato*, 2(2), pp. 545–555.
- Warlick, E., Cioc, A., Defor, T., Dolan, M., & Weisdorf, D. (2009). Allogeneic stem cell transplantation for adults with myelodysplastic syndromes: importance of pretransplant disease burden. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 15(1), pp. 30-38.
- Wingard, J., Castineau, D., & Leather, H. (2015). *Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Handbook for Clinicians* (2 ed.). American Association of Blood Banks (AABB).
- Γαλανόπουλος, Α. (2012). Θεραπευτικές επιλογές για χαμηλού κινδύνου ΜΔΣ πέραν της υπο-στηρικτικής αγωγής και των αυξητικών παραγόντων. *Haema*, 3(2), σσ. 151-157.
- Μάκης, Α., Αυγερινού, Γ., & Πολυχρονοπούλου, Σ. (2012). Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα στα παιδιά. *Haema*, 3(2), σσ. 125-133.
- Πέτρου, Σ. (2018). *Σακχαρώδης διαβήτης και μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο*. Διπλωματική εργασία. Αθήνα: Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.