



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**  
**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ**  
**ΣΠΟΥΔΩΝ**  
**ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΥΓΕΙΑΣ**



**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**Διερεύνηση της Ποιότητας Ζωής των ασθενών μετά από  
μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων: μετα-ανάλυση**

**Αποστολίδου Ζωή**

**Νοσηλεύτρια Τ.Ε.**

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

Μαίρη Γκούβα, Αν. Καθ. Ψυχολογίας -ΤΕΙ Ηπείρου  
Ευαγγελία Κοτρώτσιου, Καθηγήτρια Νοσηλευτικής –ΤΕΙ Λάρισας  
Έλενα Δραγκιώτη, Ψυχολόγος MSc, Νοσοκομείο «Σωτηρία»

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια  
Μέλος τριμελούς Επιτροπής  
Μέλος τριμελούς Επιτροπής

**Λάρισα, 2014**



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**  
**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ**  
**ΣΠΟΥΔΩΝ**  
**ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΥΓΕΙΑΣ**



**Investigation of the Quality of Life of Patients After  
Hematopoietic Cell Transplantation: Meta-analysis.**

## **Περιεχόμενα**

Ευχαριστίες	3
Κατάλογος Συντομογραφιών	4
Ευρετήριο Πινάκων	5
Περίληψη	6
Abstract	7
Εισαγωγή	8

## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

1. Μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων	10
1.1 Ιστορική αναδρομή μεταμοσχεύσεων αιμοποιητικών κυττάρων	10
1.2 Ορισμοί- Έννοιες	12
1.3 Τύποι μεταμόσχευσης αιμοποιητικών κυττάρων	13
1.4 Προέλευση αιμοποιητικών κυττάρων	16
1.5 Ενδείξεις μεταμοσχεύσεων αιμοποιητικών κυττάρων	19
1.6 Επιπλοκές μεταμοσχεύσεων αιμοποιητικών κυττάρων	21
2. Ποιότητα Ζωής	25
2.1 Ορισμός της ποιότητας ζωής	25
2.2 Σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής	26
2.3 Μέτρηση της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητα ζωής	27
2.4 Εργαλεία μέτρησης της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητα ζωής	28

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

3. Σκοπός	31
4. Υλικό- Μέθοδοι	31
4.1 Στρατηγική αναζήτησης	31
4.2 Κριτήρια εισόδου- Κριτήρια αποκλεισμού	32
4.3 Αποτελέσματα βιβλιογραφικής αναζήτησης	33
4.4 Συλλογή δεδομένων	37
5. Αποτελέσματα	37
5.1 Συστηματική ανασκόπηση	37
5.2 Μετα-ανάλυση	47
6. Συζήτηση	62
7. Βιβλιογραφία	64

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Με την ευκαιρία ολοκλήρωσης αυτής της διπλωματικής εργασίας, θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου σε όλους εκείνους οι οποίοι με βοήθησαν σε αυτήν την προσπάθεια.

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα της εργασίας κα. Μαίρη Γκούβα για τη βοήθεια της κατά τη συγγραφή της διπλωματικής εργασίας.

Ιδιαίτερα, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κο. Κωνσταντίνο Σταματόπουλο, Αιματολόγο, Διευθυντή του Ινστιτούτου Εφαρμοσμένων Βιοτεχνολογιών (IN.E.B.), τμήμα του Ε.Κ.Ε.Τ.Α. για τις πολύτιμες συμβουλές και την καθοδήγησή του σε όλες τις φάσεις της παρούσας μελέτης, καθώς επίσης και την κα. Αποστολία Παπαλεξανδρή, Αιματολόγο.

## Κατάλογος συντομογραφιών

### Ελληνικοί όροι

ΠΖ	Ποιότητα Ζωής
ΣΥΠΖ	Σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής
ΜΟ	Μυελός των οστών
ΜΜΟ	Μεταμόσχευση μυελού των οστών
ΑΑΚ	Αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα
ΔΔΔΜΟ	Δεξαμενές Δυνητικών Δωρητών Μυελού των Οστών
ΕΟΜ	Εθνικός Οργανισμός Μεταμοσχεύσεων
ΠΟΥ	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
ΟΟΣΑ	Οργανισμός Οικονομικής Συνεργασίας Ανάπτυξης
ΧΜΘ	Χημειοθεραπεία
μτ	Μέση τιμή

### Ξενόγλωσσοι όροι

HCT	Hematopoietic Cell Transplantation- μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων
QOL	Quality of Life- Ποιότητα ζωής
GVHD	Graft Versus Host Disease- Νόσος του μοσχεύματος κατά του ξενιστή
HLA	Human Leukocyte antigens- Ανθρώπινα λευκοκυτταρικά αντιγόνα
BMT	Bone Marrow Transplantation- Μεταμόσχευση μυελού των οστών
HRQOL	Health Related Quality of Life- Σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής
CML	Chronic myeloid leukemia- Χρόνια μυελογενής λευχαιμία
AML	Acute myeloid leukemia- Οξεία μυελογενής λευχαιμία
ALL	Acute lymphoblastic leukemia- Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία
MDS	Myelodysplastic syndrome- Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα
NHL	Non Hodgkin's Lymphoma- Non Hodgkin's Λέμφωμα

MM	Multiple myeloma- Πολλαπλούν Μυέλωμα
AA	Aplastic anemia- Απλαστική αναιμία
TBI	Total Body Irradiation- Ολοσωμική ακτινοβολήση
CY	Cyclophosphamide- Κυκλοφωσφαμίδη
BU	Busulfan
RIC	Reduced Intensity Conditioning- Σχήμα μειωμένης έντασης
FUCT-BMT	Functional Assessment Cancer Therapy- BMT- Λειτουργική προσέγγιση της αντινεοπλασματικής θεραπείας μετά από μεταμόσχευση μυελού των οστών
POMS	Profile of Mood States Scale
TOI	Trial outcome index
ERTC-QLQ-C30	European organization for research and treatment of cancer- Quality of Life Questionnaire- Ευρωπαϊκός Οργανισμός για την έρευνα και την αντιμετώπιση του καρκίνου
ST	Standard Deviation- Τυπική Απόκλιση

## Ευρετήριο Πινάκων

<b>Πίνακας 1.</b>	Είδη μεταμοσχεύσεων αιμοποιητικών κυττάρων.
<b>Πίνακας 2.</b>	Ενδείξεις μεταμόσχευσης αιμοποιητικών κυττάρων.
<b>Πίνακας 3.</b>	Μελέτες που αποκλείστηκαν από τη συστηματική ανασκόπηση στη βάση του πλήρους κειμένου και ο λόγος αποκλεισμού.
<b>Πίνακας 4.</b>	Μεθοδολογία μελετών της συστηματικής ανασκόπησης/ μετα-ανάλυσης.
<b>Πίνακας 5.</b>	Χαρακτηριστικά μελετών στη συστηματική ανασκόπηση/ μετα-ανάλυση.
<b>Πίνακας 6.</b>	Αποτελέσματα- εκτιμήσεις των μελετών της συστηματικής ανασκόπησης/ μετα-ανάλυσης.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Σκοπός:** Η μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων είναι μια καθιερωμένη και δυνητικά θεραπευτική αγωγή για διάφορες αιματολογικές ασθένειες, η οποία έχει μεγάλο αντίκτυπο στις ζωές των δεκτών της μεταμόσχευσης και των οικογενειών τους. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση και εκτίμηση της Ποιότητας Ζωής των ασθενών μετά από μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων ως προς τους εξής τέσσερις τομείς: α) σωματική λειτουργία, β) συναισθηματική λειτουργία, γ) κοινωνική λειτουργία, δ) λειτουργικός ρόλος και τέλος ως προς τη συνολική ποιότητα ζωής.

**Υλικό- Μέθοδος:** Πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική αναζήτηση στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων MEDLINE, SCOPUS και Google scholar, δημοσιευμένων μελετών κατά το χρονικό διάστημα 01/01/2000 έως 15/9/2013. Η αναζήτηση συμπληρώθηκε με σχετική έρευνα των πρακτικών Ελληνικών συνεδρίων, χωρίς όμως να έχει αποτελέσματα. Κατάλληλη θεωρήθηκε κάθε μελέτη που απαντούσε στο συγκεκριμένο ερευνητικό ερώτημα και πληρούσε τα κριτήρια εισόδου για τη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση. Η κύρια βιβλιογραφική αναζήτηση απέδωσε εξήντα πέντε δημοσιεύσεις. Συστηματικά ανασκοπήθηκαν και μετα-αναλύθηκαν πέντε μελέτες και αφορούσαν συνολικά 455 ασθενείς.

**Αποτελέσματα:** Και οι τέσσερις τομείς της ποιότητας ζωής επηρεάζονται μετά τη μεταμόσχευση. Η σωματική λειτουργία βελτιώνεται με την πάροδο του χρόνου. Η συναισθηματική λειτουργία επηρεάζεται πολύ κατά την οξεία φάση και βελτιώνεται μετά τον πρώτο χρόνο. Οι επιδράσεις στην κοινωνική λειτουργία είναι μικρές έως μέτριες και παρατηρούνται σε όλες τις χρονικές περιόδους μεταπαρακολούθησης, ενώ ο λειτουργικός ρόλος βελτιώνεται καθώς αυξάνονται τα έτη επιβίωσης. Παρά τα μειωμένα λειτουργικά επίπεδα, οι ασθενείς βιώνουν καλή συνολική ποιότητα ζωής. Σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου και το γενικό πληθυσμό παρατηρούνται σημαντικές αποκλίσεις.

**Συμπέρασμα:** Οι μακροχρόνιοι επιζώντες αναφέρουν ότι έχουν καλή ποιότητα ζωής και εκφράζουν ικανοποίηση από την ποιότητα ζωής τους. Οι πρώιμες βλάβες στα λειτουργικά επίπεδα σταδιακά βελτιώνονται και οι ασθενείς προσαρμόζονται στα νέα δεδομένα. Μια καλή συνολική ποιότητα ζωής ακολουθείται μετά τη μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων, χαμηλότερη όμως του γενικού πληθυσμού.

**Λέξεις κλειδιά:** ποιότητα ζωής, μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων, μεταμόσχευση μυελού των οστών.

## ABSTRACT

**Objectives:** Hematopoietic cell transplantation (HCT) is an established and potential treatment for various hematologic diseases, which has a significant impact on the lives of transplant recipients and of their families. The objectives of this study are to investigate and evaluate the Quality of Life (QoL) of patients after hematopoietic cell transplantation in the following four domains: a) physical functioning, b) emotional functioning, c) social functioning, d) functional role, and, finally, in terms of the overall quality of life.

**Material- Method:** Bibliographic search in the electronic databases MEDLINE, SCOPUS and Google scholar, of published papers during the period from 01/01/2000 to 15/9/2013, was done. This search was completed with a related search of the proceedings of various Greek conferences; however, it yielded no results. Every study giving an answer to this particular research question and meeting the entry criteria for a systematic review and meta-analysis was considered eligible. The main bibliographic search yielded sixty-five publications. Five studies referring to 455 patients overall, were reviewed and meta-analyzed on a systematic basis.

**Results:** All four quality domains are affected by transplantation. Physical functioning improves in the course of time. Emotional functioning is considerably affected in the acute phase and improves after the first year. The effects on social functioning are small to moderate and are seen in all follow-up periods, while the functional role improves as the years of survival increase. Despite the reduced functional levels, the patients experience a good overall quality of life. Considerable variations are seen compared with the control groups and the general population

**Conclusion:** Long-term survivors report that they enjoy a good quality of life and express their satisfaction with their quality of life. Early impairments in the functional levels gradually improve and the patients adapt themselves to the new facts of their lives. Hematopoietic cell transplantation is followed by a good overall quality of life, which is lower, however, than that of the general population.

**Key words:** Hematopoietic cell transplantation, Bone Marrow Transplantation, Quality of life.



## **ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Η μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (Hematopoietic Cell Transplantation - HCT) είναι μια επιτυχημένη μορφή θεραπείας για ένα μεγάλο φάσμα κακοηθών ή απειλητικών για τη ζωή καλοηθών αιματολογικών νοσημάτων. Ασθενείς οι οποίοι δεν είχαν τα αναμενόμενα αποτελέσματα με τις συμβατικές αντικαρκινικές θεραπείες ή σε περιπτώσεις που το ποσοστό αντιμετώπισης της νόσου είναι χαμηλό, είναι υποψήφιοι για HCT <sup>(1)</sup>. Ο πληθυσμός των επιζώντων από HCT συνεχώς αυξάνεται καθώς περισσότεροι από 45.000 άνθρωποι ετησίως υποβάλλονται σε HCT σε ολόκληρο τον κόσμο<sup>(2)</sup>.

Με τη βελτίωση των προοπτικών για τους αποδέκτες της μεταμόσχευσης, η απόκτηση γνώσεων για την ποιότητα ζωής (ΠΖ) μετά από HCT γίνεται όλο και περισσότερο σημαντική <sup>(1)</sup>. Η σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής (ΣΥΠΖ) είναι μία έννοια υποκειμενική, η οποία αντανακλά τις προσωπικές πεποιθήσεις του ασθενούς για τις επιπτώσεις της ασθένειας ή της θεραπείας στη ζωή του και περιλαμβάνει τέσσερις ευρείες διαστάσεις: α) τη σωματική λειτουργία, β) το λειτουργικό ρόλο, γ) τη συναισθηματική λειτουργία και δ) την κοινωνική λειτουργία <sup>(1,3)</sup>.

Διεθνώς έχουν διεξαχθεί αρκετές έρευνες οι οποίες διερευνούν τη ΠΖ μετά από HCT. Δυστυχώς μερικές συνδυάζουν αναλύσεις της ΠΖ ασθενών που έχουν υποβληθεί σε αυτόλογη και αλλογενή HCT, παρά το γεγονός ότι οι διαδικασίες στις οποίες υποβάλλονται οι ασθενείς δεν είναι συγκρίσιμες. Οι μελέτες που επικεντρώνονται στην αλλογενή HCT είναι λίγες σε αριθμό.

Στη μελέτη τους οι Schmidt et al, ανέφεραν ότι το 78% από τους ενήλικους αποδέκτες της αλλογενούς HCT (χρονικά ένα έτος μετά τη HCT) βαθμολόγησαν την ΠΖ τους με 8 ή υψηλότερη βαθμολογία, σε κλίμακα μεγέθους από το 1 έως το 10. Σε μια άλλη μελέτη από τους Sutherland et al, οι αποδέκτες της αλλογενούς HCT (χρονικά τρία έτη μετά τη HCT) σε σχέση με το μέσο όρο του πληθυσμού είχαν παρόμοια ΠΖ όσο αφορά τη σωματική λειτουργία, τη συναισθηματική λειτουργία το λειτουργικό ρόλο, το σωματικό πόνο και τη γενική κατάσταση υγείας.

Πρόσφατα οι Pidala et al <sup>(5)</sup>, δημοσίευσαν μια συνολική αναθεώρηση της ΣΥΠΖ μετά από αλλογενή HCT. Στην αναθεώρηση αυτή διακρίνονται τέσσερις χρονικές φάσεις πριν και μετά από αλλογενή HCT και κατά συνέπεια τα ευρήματα αφορούν σε αυτές τις τέσσερις φάσεις: 1) πριν τη HCT, 2) κατά τη διάρκεια από τη

διενέργεια της HCT και ως την ημέρα 100, 3) την άμεση ανάκαμψη (3 μήνες – 1 έτος) και 4) τη μακροπρόθεσμη ανάκαμψη (μετά το 1 έτος). Συνολικά τα στοιχεία δείχνουν ότι η αλλογενής HCT έχει σημαντικό αντίκτυπο στη συνολική ΠΖ των αποδεκτών. Ο βαθμός επίπτωσης στη συνολική ΠΖ και στις πολλαπλές διαστάσεις της ποικίλει στα διάφορα χρονικά σημεία της HCT <sup>(4,5)</sup>.

Παρά τη συνολικά θετική εικόνα, η κόπωση, η έλλειψη ενέργειας, τα προβλήματα ύπνου και τη σεξουαλική δυσλειτουργία έχουν βρεθεί ότι επηρεάζουν την ΠΖ αρκετών από τους μεταμοσχευμένους. Πολυπαραγοντικές αναλύσεις έχουν εντοπίσει παράγοντες που επηρεάζουν την ΠΖ μετά τη HCT, ειδικά η μεγάλη ηλικία κατά τη διενέργεια της HCT και η παρουσία επιπλοκών με κύρια εξ αυτών τη νόσο του μοσχεύματος κατά του ξενιστή (Graft Versus Host Disease- GVHD). Το χαμηλότερο επίπεδο εκπαίδευσης και ενεργή νόσος κατά το στάδιο της μεταμόσχευσης, έχει αποδειχθεί ότι αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την ΠΖ των ασθενών <sup>(1)</sup>.

Η εργασία αυτή αποτελεί μια μετα-ανάλυση που στηρίχτηκε σε πέντε πρωτογενείς έρευνες από το διεθνή χώρο. Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η διερεύνηση και εκτίμηση της ΠΖ των ασθενών μετά από αλλογενή HCT ως προς τους εξής τομείς της ΠΖ: α) σωματική λειτουργία, β) συναισθηματική λειτουργία, γ) κοινωνική λειτουργία, δ) λειτουργικός ρόλος και τέλος ως προς τη συνολική ποιότητα ζωής.

# ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

## 1. ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

### 1.1 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΕΩΝ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ.

Η ιδέα της χρησιμοποίησης του μυελού των οστών (ΜΟ) εμφανίστηκε το 1891 από τους Brown- Sequard και D. Arseneval με τη χορήγηση ΜΟ από το στόμα. Καθώς όμως οι θεραπευτικές προσπάθειες που ακολούθησαν δεν ήταν αποτελεσματικές, σχεδόν όλες οι προσπάθειες εγκαταλείφθηκαν. Το 1944 η μεταμόσχευση μυελού των οστών (ΜΜΟ) επανήλθε με τη χορήγηση του ΜΟ ενδομυελικά. Ο Bernard χορήγησε ΜΟ υγιών ανθρώπων ενδομυελικά χωρίς όμως να έχει ιδιαίτερα αποτελέσματα.

Η ιστορική περίοδος των μεταμοσχεύσεων ξεκίνησε το 1949, μετά από τις πρώτες πυρηνικές δοκιμές στην έρημο του νέου Μεξικού στις Η.Π.Α. και αμέσως μετά το τέλος του Β' παγκοσμίου πολέμου. Ο Jacobson, το 1949, ανακάλυψε πως τα ποντίκια που υποβάλλονται σε ακτινοβολία μπορούσαν να ανακάμψουν αιματολογικά αν ο σπλήνας ή το μηριαίο οστόν που εμπεριέχουν αιμοποιητικό ιστό προφυλασσόταν με φύλλα μολύβδου. Η ιδέα αυτή βρήκε πειραματική εφαρμογή μετά τη ρίψη της ατομικής βόμβας στη Χιροσίμα και το Ναγκασάκι, όταν οι άνθρωποι πέθαιναν από απλασία του ΜΟ και στο πειραματικό στάδιο της απλασίας φάνηκε ότι η αιμοποίηση μπορούσε να αποκατασταθεί, εφόσον είχε προστατευθεί από την ακτινοβολία το μηριαίο οστόν και ο σπλήνας.<sup>(6-8)</sup>

Στα τέλη του 1950, ο Thomas ανέφερε μια επιτυχή ΜΜΟ όπου το μόσχευμα προερχόταν από συγγενή του ασθενούς. Μέσα από συνεχείς μελέτες και πειράματα, συμπέρανε ότι μεγάλες ποσότητες ΜΟ μπορούσαν να χορηγηθούν ενδοφλέβια στον ασθενή, χωρίς να προκαλέσουν βλάβη, όταν είναι κατάλληλα προετοιμασμένος. Επίσης εισήγαγε τη μεθοτρεξάτη ως μέσο πρόληψης της νόσου του μοσχεύματος κατά του ξενιστή. Για την εργασία του αυτή ο Thomas τιμήθηκε το 1990 με το βραβείο Nobel ιατρικής και η πρωτοποριακή αυτή εργασία μαζί με τις μελέτες των Dausset (1965) και Terasaki (1964) στο σύστημα των ανθρώπινων λευκοκυτταρικών αντιγόνων [(Human Leukocyte Antigens) – HLA], οδήγησαν σε μια νέα αρχή για τις μεταμοσχεύσεις<sup>(8)</sup>. Η ανακάλυψη και μελέτη του συστήματος HLA και η ανάπτυξη

μεθόδων τυποποίησης της ιστοσυμβατότητας τη δεκαετία του 1960 έδωσε μεγάλη ώθηση στις ΜΜΟ.

Με την ανακάλυψη του συστήματος HLA, το 1968 ο Good πραγματοποίησε την πρώτη μεταμόσχευση με τη χρήση αυτού του συστήματος, σε ένα παιδί με ανοσοανεπάρκεια. Παράλληλα με όλη αυτήν την πρόοδο που σημειώθηκε, άρχισαν να μελετώνται και προβλήματα που προκύπτουν όπως η απόρριψη του μοσχεύματος λόγω της αύξησης των λεμφοκυττάρων που οδηγούσε στο θάνατο. Το 1966, ο Billingham διατύπωσε τα κριτήρια καθορισμού της νόσου του μοσχεύματος κατά του ξενιστή<sup>(8)</sup>.

Από τα τέλη της δεκαετίας του 1970 και μετά, σημειώθηκαν σημαντική πρόοδος και επιτυχίες στον κλινικό χώρο των μεταμοσχεύσεων σε περιπτώσεις λευχαιμιών, ανοσοανεπάρκειας και απλαστικής αναιμίας<sup>(8)</sup>. Επίσης, βελτιώθηκαν, οι συνθήκες νοσηλείας και φροντίδας των ασθενών, οι οποίοι λόγω της επιθετικής χημειοθεραπείας και ακτινοβολίας που λαμβάνουν παρουσιάζουν εξαιρετικά αυξημένες ανάγκες για υποστηρικτική αγωγή. Γενικότερα, υπάρχουν εξελίξεις στην επιστημονική έρευνα για θέματα που αφορούν τη βιολογία, τις μεταγίσεις, την αντιμετώπιση των λοιμώξεων και την ανοσολογική αποκατάσταση. Πραγματοποιήθηκαν οι πρώτες μεταμοσχεύσεις από HLA συμβατούς μη συγγενείς δότες καθώς είχε αποκτηθεί αρκετή εμπειρία με τις ΜΜΟ από συγγενείς δότες και είχε καθοριστεί σε ποιά HLA αντιγόνα απαιτείτο ιστοσυμβατότητα<sup>(6-9)</sup>.

Το 1973, στο Memorial Sloan- Kettering Cancer Center της Νέας Υόρκης, πραγματοποιήθηκε η πρώτη μη συγγενική μεταμόσχευση σε ένα πεντάχρονο αγόρι με ανοσοανεπάρκεια και το 1978 ανακοινώθηκαν οι πρώτοι ασθενείς με λέμφωμα που υποβλήθηκαν σε αυτόλογη μεταμόσχευση με επιτυχία. Στη συνέχεια, το 1987, πραγματοποιήθηκε η πρώτη αυτόλογη συλλογή αιμοποιητικών κυττάρων από το περιφερικό αίμα, το 1989 μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων σε αναιμία Fanconi με μόσχευμα ομφαλικού αίματος, ενώ το 1994 χρησιμοποιήθηκε αλλογενές μόσχευμα από αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα περιφερικού αίματος<sup>(10)</sup>.

Από το δεύτερο μισό του 20<sup>ου</sup> αιώνα μέχρι σήμερα, το ενδιαφέρον για τη HCT εξαπλώθηκε σε ολόκληρο τον κόσμο και η μεταμόσχευση βρίσκει πλέον εφαρμογή σε μια σειρά από νοσήματα αιματολογικά και μη<sup>(6)</sup>.

Στην Ελλάδα υπάρχουν δεκαέξι μεταμοσχευτικά κέντρα. Σε έξι από αυτά πραγματοποιούνται αλλογενείς και αυτόλογες μεταμοσχεύσεις, ενώ στα άλλα δέκα πραγματοποιούνται μόνο αυτόλογες μεταμοσχεύσεις. Το 2012, στη χώρα μας

πραγματοποιήθηκαν συνολικά 427 μεταμοσχεύσεις, από τις οποίες οι 153 ήταν αλλογενείς και οι 274 αυτόλογες<sup>(8-11)</sup>.

## 1.2 ΟΡΙΣΜΟΙ- ΕΝΝΟΙΕΣ

Μεταμόσχευση Αιμοποιητικών Κυττάρων ( Hematopoietic Cell Transplantation-HCT) ορίζεται η διαδικασία για την αντικατάσταση του πάσχοντος μυελού των οστών με συλλογή μοσχεύματος αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (ΑΑΚ) από δότη και χορήγησή τους ενδοφλέβια σε λήπτη ασθενή.

Η HCT είναι περισσότερο γνωστή ως ΜΜΟ, καθώς ο μυελός των οστών, αποτέλεσε την πρώτη πηγή λήψης των κυττάρων αυτών. Το μόσχευμα περιέχει αρχέγονα πολυδύναμα, προγονικά δεσμευμένα και ωριμότερα κύτταρα, καθώς και ώριμα έμμορφα στοιχεία του αίματος. Τα αρχέγονα πολυδύναμα αιμοποιητικά κύτταρα αποτελούν το απαραίτητο συστατικό του μοσχεύματος προκειμένου να εξασφαλιστεί μακροχρόνια αιμοποιία στο λήπτη ασθενή<sup>(12-15)</sup>.

Τα ΑΑΚ είναι τα μητρικά κύτταρα του αίματος. Έχουν την ιδιότητα να γεννούν όμοιους απογόνους, αλλά και να διαφοροποιούνται σε ωριμότερες μορφές, από τις οποίες προέρχονται όλα τα έμμορφα στοιχεία του αίματος: ερυθρά αιμοσφαίρια, ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρηνα, ηωσινόφιλα, βασεόφιλα, μονοκύτταρα, λεμφοκύτταρα και αιμοπετάλια.

Βρίσκονται, πολλαπλασιάζονται και διαφοροποιούνται στο περιφερικό αίμα, όπου υπό συγκεκριμένες συνθήκες ο αριθμός τους αυξάνει. Το αίμα του ομφάλιου λώρου και του πλακούντα περιέχει σημαντικό αριθμό τέτοιων κυττάρων. Η παρουσία και ο αριθμός τους μετριέται με ειδικές κυτταροκαλλιέργειες και με την ανίχνευση του αντιγόνου επιφάνειας CD34 που φέρουν (CD34 + κύτταρα)<sup>(13)</sup>.

Η HCT παρουσιάζει ορισμένες ιδιομορφίες που την καθιστούν διαφορετική από τη μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων. Το μόσχευμα αποτελείται από πολυδύναμα ΑΑΚ. Πιο συγκεκριμένα: α) το μόσχευμα δεν τοποθετείται από κάποιο χειρουργό αλλά καταλαμβάνει μόνο του τη θέση του στο μυελό των οστών, β) τα αλλομοσχεύματα μυελού των οστών αποβάλλονται πολύ πιο εύκολα από τα μοσχεύματα συμπαγών οργάνων και γ) η HCT μπορεί να δημιουργήσει ανοσολογική

απόκριση των λεμφοκυττάρων του μοσχεύματος κατά αντιγόνων του λήπτη που ονομάζεται αντίδραση μοσχεύματος κατά του ξενιστή (GVHD) <sup>(8)</sup>.

Για να είναι επιτυχής η έκβαση της μεταμόσχευσης και να ελαχιστοποιηθούν οι επιπλοκές, τα αιμοποιητικά κύτταρα του δότη πρέπει να ταιριάζουν όσο γίνεται περισσότερο με τα αντίστοιχα του λήπτη. Για να καθοριστεί ο βαθμός ιστοσυμβατότητας εξετάζονται τα αντιγόνα επιφάνειας των λευκοκυττάρων. Τα αντιγόνα αυτά συγκροτούν το σύστημα HLA που έχει ρόλο στην άνοση επιτήρηση του οργανισμού με το να διακρίνει συνεχώς τα ίδια (self) κύτταρα του ατόμου από τα ξένα <sup>(8)</sup>.

### **1.3 ΤΥΠΟΙ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗΣ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ**

Υπάρχουν δύο βασικές κατηγορίες μεταμόσχευσης ΑΑΚ: αλλογενής μεταμόσχευση, όπου τα ΑΑΚ προέρχονται από υγιή ξένο δότη, συγγενή ή μη, και αυτόλογη μεταμόσχευση, όπου τα ΑΑΚ προέρχονται από τον ίδιο τον ασθενή. Το είδος της μεταμόσχευσης που επιλέγεται και χρησιμοποιείται για κάθε ασθενή εξαρτάται από τη διαθεσιμότητα του μοσχεύματος και τη νόσο από την οποία πάσχει ο ασθενής. Πέρα από τις δύο αυτές βασικές κατηγορίες, ο διαχωρισμός των διαφόρων τύπων μεταμοσχεύσεων γίνεται με βάση το δότη, την ένταση του σχήματος προετοιμασίας και την πηγή των ΑΑΚ. Οι τύποι μεταμοσχεύσεων παρουσιάζονται αναλυτικά στον παρακάτω πίνακα.

**Πίνακας 1.** Είδη μεταμοσχεύσεων αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (ΑΑΚ). (Ανατύπωση από: Παγκάλης Α.Γ. Αιματολογία στην κλινική πράξη, γ' ανατύπωση, Αθήνα, Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, 2008: 220-228.)

Είδη μεταμοσχεύσεων αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (ΑΑΚ)		
	Αλλογενής	Αυτόλογη
Ανάλογα με τον δότη	Από μονοζυγωτικό δίδυμο αδερφό	
	Από ιστοσυμβατό συγγενή (συνήθως αδελφό)	
	Από μη συγγενή εθελοντή HLA- ιστοσυμβατό δότη	
	Από HLA απλό-ιστοσυμβατό συγγενή δότη (γονέα, αδελφό)	
Ανάλογα με την πηγή των κυττάρων	Μυελός των οστών	Μυελός των οστών
	ΑΑΚ αίματος	ΑΑΚ αίματος
	Ομφαλοπλακουντιακό αίμα	Ομφαλοπλακουντιακό αίμα
Ανάλογα με το σχήμα προετοιμασίας	Πλήρους έντασης (Μυελοαφανιστική)	Πλήρους Έντασης
	Μειωμένης έντασης	
	Μη μυελοκατασταλτική	

## ΑΥΤΟΛΟΓΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Στην αυτόλογη μεταμόσχευση συλλέγονται ΑΑΚ από τον ίδιο τον ασθενή και επαναχορηγούνται μετά από υψηλή δόση χημειοθεραπείας ή ακτινοβολίας. Ο δότης και ο λήπτης είναι το ίδιο άτομο και το μόσχευμα καλείται αυτόλογο. Εφαρμόζεται σε περιπτώσεις όπου είτε ο μυελός δεν πάσχει είτε η νόσος βρίσκεται σε πλήρη ύφεση καθώς επίσης και σε μερικές περιπτώσεις με μικρό φορτίο νόσου. Τα ΑΑΚ δεν έχουν ειδική θεραπευτική δράση κατά του νοσήματος. Η χρησιμότητά τους έγκειται στην ικανότητα αναγέννησης του μυελού των οστών. Αυτό επιτρέπει τη χορήγηση πολύ ισχυρής (μυελοαφανιστικής) χημειοθεραπείας ή ακτινοθεραπείας με στόχο την εκρίζωση του νοσήματος. Στη συνέχεια, με την έγχυση των αυτόλογων κυττάρων, επιτυγχάνεται η δυνατότητα ανάληψης της αιμοποίησης. Ο επιθυμητός αριθμητικός

στόχος είναι να εμπεριέχεται στο αυτόλογο μόσχευμα συγκεκριμένος αριθμός ΑΑΚ προκειμένου να εξασφαλιστεί σίγουρη και ταχεία αιμοποίηση <sup>(13-15)</sup>.

## **ΑΛΛΟΓΕΝΗΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ**

Στην αλλογενή HCT χορηγούνται στον ασθενή ΑΑΚ που συλλέγονται από έναν άλλο δότη. Εκτός από τη δυνατότητα αποκατάστασης της αιμοποίησης, το αλλογενές μόσχευμα παρουσιάζει επιπρόσθετα ισχυρή άνοση δράση έναντι των νεοπλασματικών κυττάρων που συμβάλλει σημαντικά στην ίαση του νοσήματος. Τα αλλογενή μοσχεύματα πρέπει να περιέχουν επαρκή αριθμό μητρικών αιμοποιητικών κυττάρων για να ξεπεραστεί ο κίνδυνος απόρριψης, ιδίως όταν προέρχονται από μη συγγενείς δότες, και για να εξασφαλιστεί ταχύτερη αποκατάσταση της αιμοποίησης <sup>(12-14,18)</sup>.

Στην αλλογενή HCT, απαραίτητη προϋπόθεση είναι να ταιριάζουν γενετικά τα αντιγόνα του HLA συστήματος ιστοσυμβατότητας μεταξύ δότη και λήπτη. Το αλλογενές μόσχευμα προέρχεται συνήθως από ταυτόσημα αδέρφια που καλύπτουν το 25-30% των αναγκών των αλλογενών μοσχευμάτων, από τα υπόλοιπα μέλη της οικογένειας, τα οποία καλύπτουν λιγότερο από το 5% και από τους εθελοντές δότες οι οποίοι καλύπτουν το 20-30% των αναγκών. Τα τελευταία χρόνια, τα μεταμοσχευτικά κέντρα έχουν στρέψει την προσοχή τους στην αλλογενή HCT από δότες μη συγγενείς με τους λήπτες, οι οποίοι όμως είναι συμβατοί ως προς το σύστημα HLA. Για την ανεύρεση μη συγγενών δοτών δημιουργήθηκαν παγκοσμίως οι Δεξαμενές Δυνητικών Δωρητών Μυελού των Οστών (Δ.Δ.Δ.Μ.Ο.) <sup>(10,12)</sup>.

Οι δεξαμενές αυτές έχουν ως σκοπό να αυξήσουν όσο γίνεται περισσότερο τον αριθμό των δυνητικών δωρητών ΜΟ καθώς, όσο περισσότερο αυξάνει ο αριθμός των δυνητικών δωρητών τόσο μεγαλύτερη είναι η πιθανότητα ένας ασθενής να βρει ένα μη συγγενικό άτομο που να είναι συμβατό ως προς το σύστημα HLA. Η Ελληνική Δ.Δ.Δ.Μ.Ο. αποτελεί μία από τις 51 Δεξαμενές που υπάρχουν παγκοσμίως και συνεργάζεται με την παγκόσμια Δ.Δ.Δ.Μ.Ο. Καθεμία από αυτές διαθέτει ένα αρχείο με τα στοιχεία των ατόμων τα οποία έχουν καταρχήν δηλώσει πως επιθυμούν να δωρίσουν ΑΑΚ. Ο Εθνικός Οργανισμός Μεταμοσχεύσεων (Ε.Ο.Μ.) που είναι το αρμόδιο όργανο για τις μεταμοσχεύσεις, καταρτίζει Εθνικό Μητρώο Εθελοντών Δοτών Μ.Ο. στο οποίο υπάρχουν τα στοιχεία των εθελοντών δοτών ΑΑΚ <sup>(10,12)</sup>.



## ΣΥΓΓΕΝΙΚΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Η συγγενική μεταμόσχευση κατέχει ένα πολύ μικρό ποσοστό επί του συνόλου των μεταμοσχεύσεων. Στην περίπτωση αυτή το μόσχευμα προέρχεται από δότη που είναι γενετικά ταυτόσημος με τον λήπτη, προέρχεται δηλαδή από μονοωγενή δίδυμο αδερφό του λήπτη <sup>(7,12,16)</sup>. Συμπεριφέρεται σαν αυτόλογο και επομένως δεν απαιτείται ανοσοκαταστολή για την πρόληψη απόρριψης του μοσχεύματος. Η συγγενική μεταμόσχευση περιορίζει μερικές από τις δυνητικές επιπλοκές της μεταμόσχευσης, όπως είναι η απόρριψη του μοσχεύματος και η νόσος του GVHD, δε διαθέτει όμως αντινεοπλασματική δράση και κατά συνέπεια συνδέεται με μεγαλύτερη πιθανότητα υποτροπής της κακοήθειας <sup>(7,12)</sup>.

### 1.4 ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΩΝ

Για τη συλλογή αιμοποιητικών κυττάρων για μεταμόσχευση, σήμερα υπάρχουν διάφορες επιλογές ανάλογα με τον ασθενή, το δότη, τη νόσο και διάφορους άλλους παράγοντες. Μέχρι το 1995, η κυριότερη πηγή προέλευσης των αλλογενών μοσχευμάτων ήταν ο μυελός των οστών. Έκτοτε παρατηρήθηκε αύξηση της χρήσης μοσχευμάτων από κύτταρα που συλλέγονται από το περιφερικό αίμα.

Τα τελευταία χρόνια μέχρι και σήμερα, ιδιαίτερη αύξηση παρατηρείται και στη χρήση μοσχευμάτων που προέρχονται από ομφαλιοπλακουντικό αίμα. Τέλος, η πιο νέα πηγή μοσχεύματος, που βρίσκεται σε πειραματικό στάδιο, είναι η χρήση αιμοποιητικών κυττάρων που προέρχονται από εμβρυικό ήπαρ <sup>(7)</sup>.

### ΜΥΕΛΟΣ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ (ΜΟ)

Όταν το μόσχευμα λαμβάνεται από το ΜΟ, η μεταμόσχευση καλείται μυελική ή μυελού των οστών. Για πολλές δεκαετίες υπήρξε η παραδοσιακή πηγή ΑΑΚ, αλλά σήμερα έχει αντικατασταθεί σε μεγάλο βαθμό από το περιφερικό αίμα. Παθήσεις στις οποίες προτιμάται η χρήση ΜΟ είναι η απλαστική αναιμία και η χρόνια μυελογενής λευχαιμία. Η συλλογή του διενεργείται στο χειρουργείο υπό γενική αναισθησία.

Η αναρρόφηση του μυελού γίνεται από τις οπίσθιες λαγόνιες άκανθες και μόνο σε σπάνιες περιπτώσεις γίνεται αναρρόφηση και από τις πρόσθιες άνω λαγόνιες

άκανθες ή το στέρνο. Οι παρακεντήσεις συνεχίζονται μέχρι να συλλεγεί η απαιτούμενη ποσότητα, ενώ η βελόνα που χρησιμοποιείται, επανατοποθετείται σε άλλη θέση στο μυελό των οστών χωρίς να αποσυρθεί τελείως από το οστόν. Συνήθως συλλέγονται 10-15 ml/kg σωματικού βάρους δηλαδή 400-800ml. Ο μυελός πριν μεταγγιστεί πρέπει να φιλτραριστεί για να απομακρυνθούν τυχόν υπολείμματα ή πήγματα. Μπορεί να χορηγηθεί αμέσως μετά τη συλλογή ή και μέσα στις επόμενες 12 ώρες από τη λήψη, αρκεί να διατηρηθεί στους 4°C. Στις αυτόλογες κυρίως μεταμοσχεύσεις, πριν τη χορήγηση απαιτείται η κάθαρση του μυελού από λανθάνοντα καρκινικά κύτταρα.

Για το δότη, οι πιθανές παρενέργειες είναι ελάχιστες και αφορούν την αναισθησία και τον πόνο ή την αιμορραγία από τα σημεία των παρακεντήσεων (7,12,16).

## ΑΙΜΑΤΙΚΗ

Όταν τα AAK συλλέγονται από το περιφερικό αίμα, τότε η μεταμόσχευση καλείται αιματική ή περιφερικού αίματος. Η συλλογή των AAK γίνεται με μηχανήματα κυτταραφαίρεσης για να χρησιμοποιηθούν σαν υλικό μεταμόσχευσης. Υπό σταθερές συνθήκες, ο αριθμός των κυκλοφορούντων AAK είναι πολύ μικρός και κανένα μόσχευμα δε μπορεί να δώσει ικανοποιητική αιμοποίηση. Γι' αυτό το λόγο χορηγούνται αυξητικοί παράγοντες των κοκκιοκυττάρων ή άλλων αυξητικών παραγόντων συνήθως μετά από χημειοθεραπεία, οπότε διαπιστώνεται κινητοποίηση των AAK και μαζική έξοδός τους από το μυελό στο αίμα. Ο συνδυασμός χημειοθεραπείας και αυξητικών παραγόντων προκαλεί μεγαλύτερη κινητοποίηση και έξοδο. Υπό αυτές τις συνθήκες τα μοσχεύματα που συλλέγονται περιέχουν περισσότερα AAK απ' ότι τα μυελικά <sup>(12)</sup>.

Σήμερα, η χρήση των AAK από το αίμα έχει αντικαταστήσει σχεδόν πλήρως το ΜΟ στα πλαίσια της αυτόλογης μεταμόσχευσης και σε μεγάλο μέρος της αλλογενούς. Ο πιο σημαντικός λόγος είναι η ταχύτερη αποκατάσταση της αιμοποίησης μετά τη μεγαθεραπεία λόγω του μεγαλύτερου αριθμού AAK και κατά συνέπεια η ελαχιστοποίηση των ανεπιθύμητων συμβαμάτων κατά τη φάση της πανκυτταροπενίας. Επιπλέον πλεονεκτήματα της μεθόδου αυτής είναι η αποφυγή της νοσηρότητας που συνοδεύει τη συλλογή του μυελού των οστών, η δυνατότητα συλλογής μεγάλου αριθμού AAK ώστε να μπορεί να γίνει επεξεργασία του

μοσχεύματος καθώς και η αποφυγή γενικής αναισθησίας του δότη. Μειονεκτήματα της χρήσης των ΑΑΚ από το αίμα είναι η αυξημένη επίπτωση χρόνιου GVHD, λόγω αυξημένης περιεκτικότητας του μοσχεύματος σε T λεμφοκύτταρα <sup>(7,16)</sup>.

## **ΟΜΦΑΛΟΠΛΑΚΟΥΝΤΙΑΚΟ ΑΙΜΑ**

Τα τελευταία χρόνια οι μεταμοσχεύσεις από κύτταρα ομφάλιου λώρου έχουν αυξηθεί πολύ. Το μόσχευμα προέρχεται από το αίμα του ομφάλιου λώρου και του πλακούντα και λαμβάνεται αμέσως μετά τον τοκετό. Τα μοσχεύματα αυτά συντηρούνται στις ειδικές τράπεζες αποθήκευσης ομφαλιοπλακουντικών κυττάρων.

Τα ΑΑΚ που προέρχονται από τον ομφάλιο λώρο έχουν ποιοτικές και ποσοτικές διαφορές σε σύγκριση με τα ΑΑΚ από το κινητοποιημένο αίμα και το μυελό των οστών των ενηλίκων. Τα ΑΑΚ του ομφάλιου λώρου μπορούν να δώσουν γένεση σε ώριμα αιμοποιητικά κύτταρα χωρίς τη χρήση αυξητικών παραγόντων *in vitro*, σε αντίθεση με τα ΑΑΚ του αίματος ή του ΜΟ των ενηλίκων. Επίσης, δεν περιέχουν κυτταρομεγαλοϊό (CMV) και προκαλούν λιγότερο συχνά την GVHD καθώς τα κύτταρα αυτά είναι πιο ανώριμα από ανοσολογική άποψη. Έτσι δίνεται η δυνατότητα μεταμόσχευσης πέρα από τα όρια των HLA αντιγόνων και της απόλυτης ιστοσυμβατότητας, κάτι ιδιαίτερα σημαντικό για τις περιπτώσεις των ασθενών που χρειάζονται μεταμόσχευση και δεν υπάρχει ιστοσυμβατός δότης.

Τέλος, οι περισσότερες μεταμοσχεύσεις με ΑΑΚ ομφάλιου λώρου γίνονται σε παιδιά ενώ ο αριθμός των μεταμοσχεύσεων στους ενήλικες τα τελευταία χρόνια συνεχώς αυξάνει. Το κυριότερο πρόβλημα που υπάρχει κατά τη χρήση των μοσχευμάτων ομφάλιου λώρου είναι ο περιορισμένος αριθμός κυττάρων που περιέχει το μόσχευμα, ο οποίος δεν είναι επαρκής για το σωματικό βάρος. Για το λόγο αυτό, χορηγείται ως μόσχευμα συνδυασμός δύο ή και τριών μονάδων από κύτταρα ομφάλιου λώρου διαφορετικών ατόμων <sup>(7,12,16)</sup>.

## **1.5 ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΕΩΝ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ**

Η HCT είναι αποτελεσματική θεραπεία για ένα μεγάλο φάσμα αιματολογικών νοσημάτων, συγγενών ή επίκτητων, καλοήθων ή κακοήθων. Οι ενδείξεις των μεταμοσχεύσεων εξαρτώνται από παράγοντες που σχετίζονται με τη νόσο, το στάδιο της νόσου, την προγνωστική ομάδα, την ηλικία, την κατάσταση του ασθενούς, το είδος της μεταμόσχευσης και το βαθμό συμβατότητας.

Παρακάτω αναφέρονται οι κυριότερες παθήσεις για τις οποίες ενδείκνυται η HCT.<sup>(12,17,18)</sup>

**Πίνακας 2:** Ενδείξεις Μεταμόσχευσης Αιμοποιητικών Κυττάρων.  
(Ανατύπωση από: Trigg ME, Millstones in the development of pediatric hematopoietic stem cell transplantation- 50 years of progress Pediatric Transplantation. Pediatric Transplantation. 2002, 6 (6): 465- 474.

Κακοήθεις παθήσεις	Μη κακοήθεις παθήσεις
<p>Λευχαιμία</p> <p>Οξεία μυελοβλαστική λευχαιμία</p> <p>Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία</p> <p>Χρόνια μυελογενής λευχαιμία</p> <p>Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα</p> <p>Οξεία μυελοϊνωση</p> <p>Μερικές λιγότερο σοβαρές διαταραχές ανοσοανεπάρκειας</p> <p>Λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές</p> <p>Hodgkin Λέμφωμα</p> <p>Non- Hodgkin Λέμφωμα</p> <p>Πολλαπλούν Μυέλωμα</p> <p>Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία</p> <p>Συμπαγείς όγκοι</p> <p>Νευροβλάστωμα</p> <p>Καρκίνος του πνεύμονα</p> <p>Καρκίνος του μαστού</p> <p>Μελάνωμα</p> <p>Όγκοι εγκεφάλου</p> <p>Οστεοσάρκωμα</p> <p>Σάρκωμα Ewing</p> <p>Ραβδομυοσάρκωμα</p> <p>Άλλες παθήσεις</p>	<p>Σύνδρομο ανεπάρκειας μυελού των οστών</p> <p>Επίκτητη σοβαρή απλαστική αναιμία</p> <p>Απλαστική αναιμία Fanconi</p> <p>Δικτυωτή δυσγενεσία</p> <p>Καταστάσεις ανοσοανεπάρκειας</p> <p>Σύνδρομο Wiskott-Aldrich</p> <p>Σύνδρομο επίκτητης ανοσοποιητικής ανεπάρκειας (AIDS)</p> <p>Μερικές άλλες ασθένειες ανοσοανεπάρκειας</p> <p>Αιματολογικές παθήσεις- διαταραχές</p> <p>Σύνδρομο μεσογειακής αναιμίας</p> <p>Σύνδρομο δρεπανοκυτταρικής αναιμίας</p> <p>Συγγενής ουδετεροπενία</p> <p>Σοβαρές συγγενείς διαταραχές αιμοπεταλίων</p> <p>Οστεοπέτρωση</p> <p>Γενετικές διαταραχές</p> <p>Βλεννοπολυσακχαρίδωση</p> <p>Λευκοδυστροφία</p> <p>Άλλες σπάνιες μεταβολικές διαταραχές</p> <p>Διαταραχές του συνδετικού ιστού</p> <p>Ρευματοειδής αρθρίτιδα</p> <p>Συστηματικός ερυθματώδης λύκος</p>

## 1.6 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗΣ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Οι ασθενείς μετά τη μεταμόσχευση εμφανίζουν ορισμένες επιπλοκές, οι οποίες ευθύνονται σε ποσοστό πάνω από 50% των θανάτων. Αντίθετα στην αυτόλογη μεταμόσχευση, βασική αιτία θανάτου είναι η υποτροπή του βασικού νοσήματος. Παρακάτω αναφέρονται οι σπουδαιότερες επιπλοκές μετά από μεταμόσχευση οι οποίες διακρίνονται σε πρώιμες και όψιμες.

Πρώιμες είναι οι επιπλοκές που εμφανίζονται στους πρώτους τρεις μήνες μετά τη μεταμόσχευση και όψιμες εκείνες που παρουσιάζονται αργότερα. Οι επιπλοκές διακρίνονται σε τρεις κατηγορίες ανάλογα με το αν σχετίζονται με: α) την τοξικότητα του σχήματος προετοιμασίας, β) τις λοιμώξεις και γ) ειδικά για την αλλογενή μεταμόσχευση, τη νόσο του GVHD <sup>(7,16)</sup>.

### ΠΡΩΙΜΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

#### Απόρριψη του μοσχεύματος

Απόρριψη ή αποτυχία εμφύτευσης του μοσχεύματος εμφανίζεται σε ποσοστό 5-10%. Παράγοντες που συμβάλλουν στην απόρριψη του μοσχεύματος είναι ο μειωμένος αριθμός των T κυττάρων στο μόσχευμα, η βαρύτητα των προμεταμοσχευτικών σχημάτων, ο μη ικανοποιητικός αριθμός ΑΑΚ στο μόσχευμα και, όταν ο δότης είναι ξένος, η διαφορά αντιγόνων ιστοσυμβατότητας <sup>(7,12)</sup>.

#### Φλεβοαποφρακτική νόσος του ήπατος

Η φλεβοαποφρακτική νόσος του ήπατος εμφανίζεται σε λίπτες τόσο αυτόλογης όσο και αλλογενούς μεταμόσχευσης και αποτελεί την πιο σοβαρή πρώιμη επιπλοκή του σχήματος προετοιμασίας χημειο-ακτινοθεραπείας. Κατά τη φλεβοαποφρακτική νόσο του ήπατος παρουσιάζονται έντονος πόνος και αύξηση του μεγέθους του ήπατος, κατακράτηση υγρών και επακόλουθη αύξηση σωματικού βάρους και αυξημένες τιμές χολερυθρίνης στον ορό αίματος. Μπορεί να εμφανιστεί από την 1<sup>η</sup> έως και την 21<sup>η</sup> ημέρα. Η συχνότητα εμφάνισής της έχει μειωθεί σημαντικά, κυρίως με την προληπτική χορήγηση ηπαρίνης <sup>(7,12,16)</sup>.

#### Πνευμονικές επιπλοκές

Πνευμονικές επιπλοκές εμφανίζονται τόσο στην αυτόλογη όσο και στην αλλογενή μεταμόσχευση. Είναι πολλαπλές, μπορεί να προκαλούνται από διάφορα αίτια και μηχανισμούς και διαφέρουν ανάλογα με τη χρονική στιγμή που εμφανίζονται. Σχεδόν όλες οι επιπλοκές από το αναπνευστικό σύστημα εκδηλώνονται με δύσπνοια, βήχα, υποξυγοναιμία με ή χωρίς πυρετό και η διαφορική διάγνωσή τους είναι δύσκολη<sup>(7,12,16)</sup>.

### Λοιμώξεις

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων βρίσκονται σε κίνδυνο ανάπτυξης βακτηριακών, ιογενών και μυκητιασικών λοιμώξεων. Το είδος των μικροοργανισμών και των λοιμώξεων εξαρτώνται από τη χρονική φάση της μεταμόσχευσης και από την ανοσολογική αποκατάσταση στην αντίστοιχη χρονική περίοδο. Κατά την περίοδο της ουδετεροπενίας πιο συνηθισμένες είναι οι βακτηριακές λοιμώξεις. Οι συχνότερες μυκητιασικές λοιμώξεις προκαλούνται από *Candida* και *Aspergillus*. Συχνή επιπλοκή που εμφανίζεται στο 40% των περιπτώσεων είναι η λοίμωξη από τον ιό του έρπητα ζωστήρα. Τέλος, μία από τις σοβαρότερες ιογενείς λοιμώξεις είναι η λοίμωξη από τον CMV που έχει μεγάλη θνησιμότητα στις αλλογενείς μεταμοσχεύσεις.

Μολονότι η χρήση αντιβιοτικών ευρέος φάσματος έχει μειώσει τα ποσοστά της νοσηρότητας και θνητότητας, οι λοιμώξεις συνεχίζουν να αποτελούν βασική αιτία επιπλοκών και θανάτων στους ασθενείς που έχουν υποβληθεί κυρίως σε αλλογενή και λιγότερο σε αυτόλογη μεταμόσχευση<sup>(7,12,16)</sup>.

### Νόσος του μοσχεύματος κατά του ξενιστή (GVHD)

Η νόσος του μοσχεύματος κατά του ξενιστή (Graft Versus Host Disease-GVHD) εμφανίζεται στις αλλογενείς μεταμοσχεύσεις και οφείλεται στην ασυμβατότητα των αντιγόνων ιστοσυμβατότητας μεταξύ δότη και λήπτη<sup>(11)</sup>. Η GVHD ουσιαστικά συμβαίνει όταν T λεμφοκύτταρα του δότη που μεταφέρονται με το μόσχευμα αντιδρούν με τα ξένα προς αυτά κύτταρα του λήπτη. Υπολογίζεται ότι περίπου το 30- 70% των ασθενών που υποβάλλονται σε αλλογενή μεταμόσχευση εμφανίζουν οξεία ή χρόνια GVHD, η οποία αποτελεί την πιο σημαντική επιπλοκή της

αλλογενούς μεταμόσχευσης και είναι υπεύθυνη για μεγάλο μέρος της θνησιμότητας, τόσο ως άμεση συνέπεια, όσο και γιατί αυξάνει την επίπτωση των λοιμώξεων λόγω της προκαλούμενης ανοσοκαταστολής<sup>(7, 16-19)</sup>.

Η νόσος διακρίνεται σε οξεία και χρόνια. Η οξεία νόσος εμφανίζεται μέχρι τις πρώτες 100 ημέρες μετά τη μεταμόσχευση και προσβάλλει κυρίως το δέρμα, το γαστρεντερικό σωλήνα και το ήπαρ. Συχνά εμφανίζεται κηλιδωβλατιδώδες εξάνθημα με κνησμό ή πόνο που ξεκινά στον αυχένα, τα αυτιά, τους ώμους και στη συνέχεια επεκτείνεται σε ολόκληρο το σώμα. Από το γαστρεντερικό σωλήνα κύρια συμπτώματα είναι η διάρροια και η ναυτία, το έντονο κοιλιακό άλγος, η εντερική αιμορραγία, οι ογκώδεις διάρροιες και ο ειλεός. Ενώ στο ήπαρ τα συμπτώματα είναι ίκτερος, καθώς επίσης, επώδυνο και διογκωμένο ήπαρ.

Η χρόνια νόσος εμφανίζεται μετά τις πρώτες 100 ημέρες, μπορεί να αποτελεί συνέχεια της οξείας νόσου αλλά μπορεί να εμφανιστεί και de novo, χωρίς δηλαδή να υπάρχει η οξεία νόσος. Έχει ένα ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων που καθιστά την επιδημιολογική μελέτη δύσκολη. Οι πιο συχνές εκδηλώσεις αφορούν το δέρμα, το στόμα και τους οφθαλμούς.

Στο δέρμα παρουσιάζονται δερματικές βλάβες που μοιάζουν με ομαλό λειχήνα και μπορούν να εξελιχθούν σε σκληρόδερμα. Επίσης παρουσιάζονται ξηροδερμία, κνησμός, ανιδρωσία και σκλήρυνση του δέρματος. Στο στόμα παρουσιάζονται ξηροστομία, στοματίτιδα και ουλίτιδα που συνοδεύονται με πόνο ενώ στα μάτια παρουσιάζονται ξηροφθαλμία και κερατο-επιπεφυκίτιδα. Άλλα όργανα τα οποία μπορούν να προσβληθούν είναι οι πνεύμονες, τα γεννητικά όργανα, οι μύες και οι αρθρώσεις και το περιφερικό νευρικό σύστημα<sup>(12,16,18)</sup>.

### Στειρότητα

Εμφανίζεται σε υψηλά ποσοστά εξαιτίας της τοξικής δράσης της χημειοθεραπείας ή της ολόσωμης ακτινοβολήσης κατά το σχήμα προετοιμασίας. Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση στειρότητας είναι η ηλικία στη μεταμόσχευση  $\geq 30$  έτη, η ολόσωμη ακτινοβολήση και το γυναικείο φύλο<sup>(12,16)</sup>.



## ΟΨΙΜΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Οι όψιμες επιπλοκές εμφανίζονται σε μεγάλο χρονικό διάστημα μετά τη μεταμόσχευση και επηρεάζουν τους επιζήσαντες από τη βασική νόσο και τη μεταμόσχευση. Οφείλονται είτε στην τοξικότητα του σχήματος προετοιμασίας, είτε σχετίζονται με τη χρόνια νόσο του GVHD, είτε αφορούν σε λοιμώξεις και επηρεάζουν την ποιότητα ζωής των ασθενών.

Επιγραμματικά αναφέρονται παρακάτω:

- ❖ Υποθυρεοειδισμός
- ❖ Οφθαλμικές επιπλοκές (αμφιβληστροειδής/ καταρράκτης)
- ❖ Νέκρωση της κεφαλής του μηριαίου (οστεοπόρωση)
- ❖ Σπληνική υπολειτουργία και σύννοδες λοιμώξεις
- ❖ Καρδιακές, ηπατικές λειτουργίες
- ❖ Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια
- ❖ Ψυχολογικές διαταραχές και τέλος
- ❖ Μια ιδιαίτερη κατηγορία μακροχρόνιων επιπλοκών είναι οι δευτεροπαθείς νεοπλασίες.

## **2.ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ**

### **2.1 ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ**

Η ποιότητα ζωής (ΠΖ) έχει απασχολήσει από τα αρχαία χρόνια τους Έλληνες φιλοσόφους. Από την εποχή του Αριστοτέλη έγινε αναφορά για τον ορισμό της ΠΖ. Με τη λέξη « ευδαιμονία » όπως την ανέλυε στις φιλοσοφικές του μελέτες, απέδιδε προφανώς ότι και ο όρος « ποιότητα ζωής »<sup>(20-24)</sup>.

Τις τελευταίες δεκαετίες αναπτύχθηκε έντονο ερευνητικό ενδιαφέρον από τη διεθνή επιστημονική κοινότητα για την έννοια και τις μεθόδους εκτίμησης της ΠΖ. Πιο συγκεκριμένα, η ΠΖ αποτελεί αντικείμενο μελέτης πολλών επιστημών όπως οικονομικών, κοινωνικών, πολιτικών, ψυχολογικών και ιατρικών, το οποίο είχε ως αποτέλεσμα τη δημιουργία πολλαπλών και διαφορετικών ορισμών της, καθώς και την ανάπτυξη πολλών μεθόδων μέτρησης και αξιολόγησής της<sup>(21,23,25,28,31)</sup>.

Η ΠΖ αποτελεί αδιαμφισβήτητα μια πολυδιάστατη, ευμετάβλητη και υποκειμενική έννοια. Ο ορισμός και η έννοια της ΠΖ μπορεί να πάρει διαφορετικό περιεχόμενο ανάλογα με το επιστημονικό πεδίο από το οποίο προσεγγίζεται. Γεγονός το οποίο κάνει πολύ δύσκολο το να διατυπωθεί ένας κοινός αποδεκτός ορισμός της ΠΖ<sup>(23,25,28,31)</sup>. Υπάρχει μεγάλη διαφορά απόψεων τόσο μεταξύ των επιστημών όσο και μεταξύ των απλών ανθρώπων. Οι κλινικοί ιατροί εξετάζουν τις φυσικές διαστάσεις της, σε αντίθεση με τους ψυχολόγους, οι οποίοι δίνουν περισσότερη έμφαση στις ψυχολογικές και συναισθηματικές διαστάσεις της υγείας. Για τους περισσότερους πάντως η ΠΖ έχει ένα υποκειμενικό στοιχείο, καθώς συνδέεται ξεχωριστά για κάθε συγκεκριμένο άτομο με την αντίληψη της κατάστασης της υγείας του. Κάθε άτομο έχει τη δική του προσωπικότητα, αντιλήψεις και κριτήρια που πολλές φορές αλλάζουν στο χρόνο και εξαρτώνται από τη φάση της ζωής που βρίσκεται<sup>(25,28,31)</sup>.

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) ορίζει την ΠΖ ως «την υποκειμενική αντίληψη που έχει το άτομο για τη θέση του στη ζωή, μέσα στα πλαίσια του συστήματος αξιών και πολιτισμικών χαρακτηριστικών της κοινωνίας στην οποία ζει, καθώς και σε συνάρτηση με τους προσωπικούς στόχους, τις προσδοκίες, τα κριτήρια και τις ανησυχίες του»<sup>(26)</sup>.

Παγκοσμίως, η ΠΖ αποτελεί πλέον έναν δείκτη, που έχει προστεθεί, όπως και η υγεία, στην κοινωνική υπηρεσία προγράμματος ανάπτυξης (1989). Ο Οργανισμός

Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης (ΟΟΣΑ) έχει συμφωνήσει σε μία λίστα θεμάτων σχετικών με την ποιότητα ζωής, στην οποία περιλαμβάνονται θέματα, όπως η υγεία, ο έλεγχος στην παροχή αγαθών και υπηρεσιών, η εργασία και η ποιότητα της εργασιακής ζωής<sup>(27)</sup>.

## 2.2 ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ ΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ (ΣΥΠΖ)

Όπως και στην περίπτωση του ορισμού της ΠΖ, έτσι και σε αυτήν την περίπτωση, δεν υπάρχει ένας κοινά αποδεκτός ορισμός για τη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής [ΣΥΠΖ- (Health Related Quality of Life - HRQOL)]. Η ΣΥΠΖ χαρακτηρίζεται ως ένας κλάδος της ΠΖ που εστιάζεται περισσότερο στην εκτίμηση της επίδρασης στην ΠΖ που έχουν διάφορα νοσήματα όπως ο διαβήτης, η υπέρταση, ο καρκίνος καθώς και οι διάφορες θεραπευτικές παρεμβάσεις<sup>(21,23,28,29)</sup>.

Σε γενικές γραμμές, η ΣΥΠΖ συνιστά την υποκειμενική αντίληψη του ασθενούς σχετικά με τα συμπτώματα του είτε αυτά προέρχονται από τη νόσο είτε από τη θεραπεία αυτής. Ή διαφορετικά, η ΣΥΠΖ συνιστά τις προσωπικές πεποιθήσεις του ασθενούς για τις επιπτώσεις της ασθένειας ή της θεραπείας στη ζωή του και έχει πολλαπλές διαστάσεις<sup>(4,21,23,28,29)</sup>. Οι πολλαπλές αυτές διαστάσεις είναι κρίσιμης σημασίας για την έννοια της ΣΥΠΖ και είναι μοναδικές για τις ποικίλες συνθήκες υγείας. Η πολυπλοκότητα αυτή μπορεί να δημιουργήσει σύγχυση για τους κλινικούς ιατρούς κατά τον καθορισμό των διαστάσεων της ΣΥΠΖ, για την αξιολόγηση καθώς και για το πώς μπορούν να ερμηνεύσουν τις πληροφορίες αυτές με έναν κλινικά ουσιαστικό τρόπο.

Οι Wilson & Cleary περιέγραψαν την ΣΥΠΖ από την άποψη των βιολογικών και φυσιολογικών μεταβλητών, τη σωματική κατάσταση λόγω των συμπτωμάτων, τη λειτουργική κατάσταση, τις γενικές αντιλήψεις για την υγεία και τη συνολική ποιότητα ζωής. Το πλαίσιο αυτό συνεχίζει να είναι χρήσιμο μέχρι και σήμερα με τις ευρείες κατηγορίες (π.χ. λειτουργική κατάσταση) όπου περισσότερες ειδικές διαστάσεις της ΣΥΠΖ (όπως φυσική και σωματική λειτουργία, κοινωνική λειτουργία, λειτουργικός ρόλος και συναισθηματική, ψυχική λειτουργία) ενσωματώνονται. Καμία διάσταση μεμονωμένα (π.χ. βιολογική/ ψυχολογική) δε μπορεί να αξιολογήσει τις επιπτώσεις της ασθένειας και της θεραπείας στη ζωή ενός ατόμου<sup>(4,32)</sup>.

Η ΣΥΠΖ αποτελεί, επίσης, μια δυναμική έννοια, η εκτίμηση της οποίας μεταβάλλεται καθώς μεταβάλλονται το επίπεδο υγείας, οι σχέσεις, οι εμπειρίες και οι

ρόλοι του ατόμου. Επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες που σχετίζονται με τη νόσο (συμπτώματα της νόσου, επιτυχία αντιμετώπισής τους κ.α.) και τη θεραπεία (το είδος, την ένταση, τις παρενέργειες της υποστηρικτικής θεραπείας). Τέλος, σημαντικό ρόλο στη ΣΥΠΖ παίζουν η προσωπικότητα και η ψυχολογία των πασχόντων, οι προσδοκίες για βελτίωση της υγείας τους, η οικογενειακή στήριξη και η κοινωνική αποδοχή, η επαγγελματική ζωή και οι πολιτικές υγείας, οι οποίες πιθανόν επηρεάζουν θετικά ή αρνητικά τις συνθήκες διαβίωσης τους <sup>(21,22)</sup>.

### **2.3 ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΗΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗΣ ΜΕ ΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ**

Η μέτρηση του επιπέδου υγείας ενός πληθυσμού λειτουργεί ως η βασική συνισταμένη εκτίμηση της ΠΖ, καθώς η υγεία με τη σύγχρονη αντίληψή της σχετίζεται άμεσα με τη σωματική και ψυχοκοινωνική ευεξία του ατόμου. Η μέτρηση της υγείας έχει δευτερεύουσα σημασία από επιδημιολογική και κοινωνικοοικονομική άποψη, ενώ το επίπεδο υγείας αποτελεί τη βάση για την εκτίμηση των αναγκών υγείας του πληθυσμού <sup>(21,22)</sup>.

Οι επιστήμονες στο χώρο της υγείας εστιάζουν στη διερεύνηση της ΣΥΠΖ. Τα τελευταία χρόνια, με τη βοήθεια των σύγχρονων ιατρικών ανακαλύψεων και της βιοϊατρικής τεχνολογίας, έχει αυξηθεί σημαντικά το προσδόκιμο επιβίωσης καθώς και ο μέσος όρος ζωής στο δυτικό κυρίως κόσμο. Το ερώτημα που τίθεται είναι κατά πόσο αυτά τα επιπλέον χρόνια ζωής είναι ποιοτικά χρόνια με καλή υγεία χωρίς ασθένειες. Κατά συνέπεια οι μετρήσεις της υγείας προσανατολίζονται πλέον στη μέτρηση της ΣΥΠΖ και όχι στις παραδοσιακές μετρήσεις της θνησιμότητας και της νοσηρότητας.

Η διατήρηση ή ανάκτηση της ΣΥΠΖ αποτελεί σημαντικό θεραπευτικό στόχο σε πολλές ιατρικές καταστάσεις, για τις οποίες δεν υπάρχει θεραπεία αλλά η ιατρική παρέμβαση στηρίζεται στον έλεγχο των συμπτωμάτων και της πορείας της νόσου <sup>(21,22,28,30)</sup>.

Για τη μέτρηση της ΣΥΠΖ χρησιμοποιούνται σταθμισμένα ερωτηματολόγια τα οποία επικεντρώνονται στο γενικό επίπεδο υγείας του ατόμου, στις επιπτώσεις

συγκεκριμένων ασθενειών στην ΠΖ του ασθενούς και τέλος στην αξιολόγηση των αναγκών υγείας μιας συγκεκριμένης ομάδας πληθυσμού <sup>(21,22)</sup>.

Τα ερωτηματολόγια αυτά βασίζονται σε ένα κοινό θεωρητικό υπόβαθρο με το οποίο η μέτρηση της βιολογικής λειτουργικότητας είναι βασικός αλλά όχι επαρκής δείκτης αξιολόγησης της υγείας. Πέρα από τη διατύπωση της καλής λειτουργίας των οργανικών συμπτωμάτων, που αντιπροσωπεύει το βιοϊατρικό μοντέλο για την υγεία, πρέπει να γίνεται αξιολόγηση της γενικής ευεξίας και της λειτουργικότητας του ατόμου σε όλους τους τομείς της ζωής του. Αναγνωρίζεται δηλαδή, ότι η κλινικοεργαστηριακή εκτίμηση πορείας των νοσημάτων ή της κατάστασης της υγείας, δείχνει μέρος μόνο του φορτίου της αρρώστιας και ότι υπάρχουν και κάποιοι άλλοι παράγοντες, όπως ο πόνος, ο φόβος, η κατάθλιψη και οι περιορισμοί του κοινωνικού ρόλου, που επηρεάζουν τη ζωή των ασθενών. Στις περισσότερες έρευνες, χρησιμοποιούνται εργαλεία μέτρησης, που αναφέρονται στις δύο κύριες διαστάσεις της ΠΖ, την αντικειμενική, που εκφράζεται με το βαθμό λειτουργικότητας και τη συμπεριφορά του ατόμου, και την υποκειμενική, που είναι η ευεξία του ατόμου και η δική του αντίληψη της κατάστασής του <sup>(21,22,28,30)</sup>.

## **2.4 ΕΡΓΑΛΕΙΑ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗΣ ΜΕ ΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ**

Τα όργανα μέτρησης της ΣΥΠΖ που αναφέρονται στη διεθνή βιβλιογραφία είναι πολλά, περισσότερα από 800. Στο χώρο της υγείας τα προτεινόμενα εργαλεία ανήκουν σε δύο βασικές κατηγορίες: α) τα εργαλεία γενικής χρήσης (generic instruments) και β) τα εργαλεία συγκεκριμένων ασθενειών (disease specific instruments). Το κάθε ένα από τα ερωτηματολόγια αυτά μετράει περισσότερο ή λιγότερο, το σύνολο ή επιμέρους διαστάσεις της ΣΥΠΖ. Αρκετά από τα ερωτηματολόγια αυτά είναι μεταφρασμένα και εγκυροποιημένα και στην ελληνική γλώσσα <sup>(21,28,30)</sup>.

### Εργαλεία γενικής χρήσης (generic instruments):

Τα ερωτηματολόγια αυτά είναι σχεδιασμένα για να μετρούν το επίπεδο υγείας του γενικού πληθυσμού, ανεξαρτήτως φύλου, ηλικίας και κοινωνικοοικονομικού

επιπέδου και εφαρμόζονται ευρέως σε διάφορους τύπους ασθενειών, ανικανοτήτων, διαταραχών και ιατρικών θεραπειών. Τα εργαλεία αυτά είναι πολυδιάστατα και αξιολογούν τουλάχιστον τέσσερις διαστάσεις υγείας: α) τη σωματική λειτουργικότητα, β) την κοινωνική λειτουργικότητα, γ) τη συναισθηματική- ψυχική λειτουργικότητα και δ) τις αντιλήψεις γενικής υγείας- τον λειτουργικό ρόλο.

Υπάρχει ένας μεγάλος αριθμός ερωτηματολογίων που έχουν σχεδιαστεί για τη μέτρηση του γενικού επιπέδου υγείας. Ενδεικτικά, ορισμένα από τα εργαλεία αυτά είναι τα εξής:

- ❖ Επισκόπηση Υγείας του Nottingham ( Nottingham Health Profile- NHP)
- ❖ Δείκτης Λειτουργικότητας του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO- Performance status)
- ❖ Επισκόπηση Υγείας SF-36 (SF-36 Health Survey)
- ❖ Short Form 12
- ❖ Επισκόπηση Υγείας EQ- 5D (EuroQol)
- ❖ Επισκόπηση Υγείας EQ- 15D
- ❖ Ερωτηματολόγιο McGill για τον πόνο (McGill Pain Questionnaire)
- ❖ Ερωτηματολόγιο Γενικής Υγείας (General Health Questionnaire) (21,25,28,30,31) .

#### Εργαλεία συγκεκριμένων ασθενειών (disease specific instruments).

Τα ερωτηματολόγια αυτά χρησιμοποιούνται σε περιπτώσεις που δίνεται ιδιαίτερη έμφαση στην επίδραση μιας συγκεκριμένης ασθένειας στο επίπεδο υγείας του ασθενή. Οι ερωτήσεις βασίζονται σε μια λεπτομερή περιγραφή της αντίληψης του ασθενή για την κατάσταση της υγείας του, όπως τη βιώνει ο ίδιος . Έχουν σχεδιαστεί ερωτηματολόγια ειδικά για τη μέτρηση του επιπέδου υγείας και της ΠΖ σε άτομα που πάσχουν από διάφορες ασθένειες όπως άσθμα, αρθρίτιδα, νόσο του Alzheimer, διαβήτη, καρκίνο, καρδιαγγειακές, αναπνευστικές, νευρολογικές και ψυχιατρικές ασθένειες. Ιδιαίτεροι τομείς ενδιαφέροντος αποτελούν η ναυτία, οι έμετοι, ο πόνος, το άγχος και η κατάθλιψη. Όσον αφορά τον καρκίνο υπάρχει μεγάλη ερευνητική εργασία για τη δημιουργία κλιμάκων εξειδικευμένων σε συγκεκριμένες μορφές καρκίνου π.χ. καρκίνος του μαστού, καρκίνος του πνεύμονα κτλ.

Μερικά από τα εξειδικευμένα σε συγκεκριμένη ασθένεια ερωτηματολόγια που χρησιμοποιούνται είναι τα παρακάτω:

- ❖ The European Organization for Research and Treatment of cancer core ( EORTC QLQ- C30) Quality of life Questionnaire,
- ❖ Ερωτηματολόγιο για την ΠΖ ενηλίκων για το άσθμα (Adult Asthma Quality of life Questionnaire- AQLQ),
- ❖ Functional Assessment Cancer Therapy General (FACT-G) και άλλα (21,25,28,30,31) .

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **3. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

Κύριος σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση και εκτίμηση της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής των ασθενών που υποβλήθηκαν σε αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (HCT), ως προς τους εξής τέσσερις τομείς της ποιότητας ζωής: **α)** σωματική λειτουργία, **β)** συναισθηματική λειτουργία, **γ)** κοινωνική λειτουργία και **δ)** λειτουργικός ρόλος. Δευτερεύων σκοπός ήταν να διερευνηθεί και να αξιολογηθεί η ετερογένεια των δημοσιευμένων μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση για την ΠΖ των ασθενών.

Η μελέτη βασίστηκε σε συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των διαθέσιμων δεδομένων από μελέτες που απαντούν στο συγκεκριμένο ερευνητικό ερώτημα.

### **4. ΥΛΙΚΟ- ΜΕΘΟΔΟΣ**

#### **4.1 ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ**

Η κύρια ηλεκτρονική έρευνα πραγματοποιήθηκε κατά το χρονικό διάστημα 16/8/2013 έως και 30/9/2013 στις βάσεις δεδομένων MEDLINE (άρθρα δημοσιευμένα κατά το χρονικό διάστημα από 01/01/2000 έως 15/09/2013), SCOPUS (01/01/2000 έως 15/09/2013) και Google scholar. Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν στην έρευνα είναι: «quality of life», «bone marrow transplantation», «hematopoietic stem cell transplantation», «ποιότητα ζωής» και «μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων». Στη βιβλιογραφική αναζήτηση υπήρξε γλωσσικός περιορισμός, συγκεκριμένα αποκλείστηκαν άρθρα με δημοσιευμένα σε γλώσσες εκτός της αγγλικής .

Επίσης, ανασκοπήθηκαν οι βιβλιογραφικές αναφορές των επιλεγμένων άρθρων όπως επίσης και περιλήψεων από πρακτικά Ελληνικών συνεδρίων ώστε να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα μη εισαγωγής μελετών που δεν αναγνωρίστηκαν μέσω της αναζήτησης στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων.



## 4.2 ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΙΣΟΔΟΥ- ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ

### ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΙΣΟΔΟΥ

Στη βιβλιογραφική ανασκόπηση μπορούσε να συμπεριληφθούν όλες οι μελέτες οι οποίες:

α) εκτιμούσαν τη συνολική ποιότητα ζωής των ασθενών μετά από HCT ή εκτιμούσαν ξεχωριστά έναν τουλάχιστον από τους εξής τέσσερις τομείς της ποιότητας ζωής : α) σωματική λειτουργία, β) συναισθηματική λειτουργία, γ) κοινωνική λειτουργία και δ) λειτουργικός ρόλος

β) περιλάμβαναν ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε αλλογενή HCT

γ) η αλλογενής HCT είχε για την πραγματοποιηθεί για την αντιμετώπιση αιματολογικών κακοηθειών

δ) οι ασθενείς των μελετών θα έπρεπε να είναι ενήλικες κατά τη στιγμή της εκτίμησης/ αξιολόγησης.

Επίσης οι μελέτες μπορούσε να είναι προοπτικού ή αναδρομικού σχεδιασμού, μονοκεντρικές ή πολυκεντρικές, διατμηματικές μελέτες ή προοπτικές μελέτες. Επίσης, μπορούσε να συμπεριληφθούν στην ανασκόπηση ανεξάρτητα του πλήθους των ασθενών της μελέτης.

Τέλος, δεν υπήρχαν περιορισμοί ως προς : α) το εργαλείο εκτίμησης της Π.Ζ. που χρησιμοποιούσε η κάθε μελέτη, β) το είδος της θεραπείας στην οποία είχαν υποβληθεί οι ασθενείς πριν την HCT και γ) τη χρονική στιγμή εκτίμησης της συνολικής Π.Ζ. μετά τη μεταμόσχευση π.χ. 30 μέρες, 6 μήνες, 1 χρόνο μετά τη μεταμόσχευση κ.ο.κ.

### ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ

Από τη βιβλιογραφική ανασκόπηση αποκλείστηκαν:

α) μελέτες στις οποίες οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε αυτόλογη HCT

β) οι μελέτες στις οποίες συμμετείχαν ασθενείς που υπεβλήθησαν σε αυτόλογη και αλλογενή HCT

γ) οι μελέτες που διερευνούσαν την Π.Ζ. των ασθενών κατά τη διάρκεια της θεραπείας τους έως τη μεταμόσχευση

δ) μελέτες που εστίαζαν αποκλειστικά σε παιδιατρικούς πληθυσμούς

ε) μελέτες που ήταν δημοσιευμένες πριν το 2000 και

στ) όλες οι μελέτες οι οποίες δεν ήταν δημοσιευμένες στην ελληνική ή αγγλική γλώσσα.

#### **4.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗΣ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ**

Η κύρια ηλεκτρονική βιβλιογραφική αναζήτηση απέδωσε εξήντα πέντε (65) δημοσιεύσεις. Η αναζήτηση άρθρων και περιλήψεων από πρακτικά συνεδρίων στην Ελλάδα καθώς επίσης και η αναζήτηση μη δημοσιευμένων μελετών δεν απέδωσε δεδομένα.

Από τα εξήντα πέντε συνολικά άρθρα, αποκλείστηκαν είκοσι εννιά (29) άρθρα- μελέτες, καθώς από τον τίτλο τους ήταν φανερό ότι είχαν συνάφεια με το θέμα αλλά δεν πληρούσαν τα κριτήρια εισόδου. Τα υπόλοιπα τριάντα έξι άρθρα- μελέτες αναλύθηκαν στη βάση των περιλήψεων. Από αυτά, είκοσι (20) άρθρα μελέτες αποκλείστηκαν ως σχολιασμοί ως προς το θέμα, και έτσι αναγνωρίστηκαν δεκαέξι άρθρα-μελέτες που θα μπορούσαν να συμπεριληφθούν στη συστηματική ανασκόπηση. Το πλήρες κείμενο των 16 αυτών άρθρων αναλύθηκε λεπτομερώς, γεγονός που οδήγησε στον αποκλεισμό 11. (Πίνακας 3).

Οι λόγοι για τους οποίους αποκλείστηκαν οι συγκεκριμένες μελέτες ήταν : α) μία μελέτη αναφερόταν στην ψυχοκοινωνική λειτουργία ασθενών με διαγνωσμένη κατάθλιψη και ασθενών χωρίς κατάθλιψη, β) μια μελέτη αναφερόταν στην ψυχική και γνωστική λειτουργία των ασθενών μετά από HCT, γ) μια μελέτη αναφερόταν σε έντεκα συγκεκριμένα συμπτώματα που παρουσιάζουν ασθενείς μετά από HCT και επηρεάζουν την Π.Ζ., δ) μια μελέτη πραγματοποιήθηκε μόνο σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αυτόλογη HCT, ε) μια μελέτη παρουσίαζε γενικευμένα συμπεράσματα άλλων μελετών, στ) πέντε μελέτες δεν έκαναν διαχωρισμό ως προς το είδος μεταμόσχευσης στο οποίο υποβλήθηκαν οι ασθενείς (αυτόλογη ή αλλογενής) και είχαν κοινή στατιστική ανάλυση και αποτελέσματα, ζ) μια μελέτη περιελάμβανε μικτό πληθυσμό ασθενών : ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση συμπαγών

οργάνων και ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων και η) μία μελέτη αναφερόταν στη λειτουργική κατάσταση και την ΠΖ μετά από αλλογενή HCT, κατά την πρώτη έξοδο των ασθενών από το νοσοκομείο (περίπου τριάντα μέρες μετά την ημέρα της μεταμόσχευσης).

Τελικά, πέντε μελέτες συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση (Διάγραμμα 1).

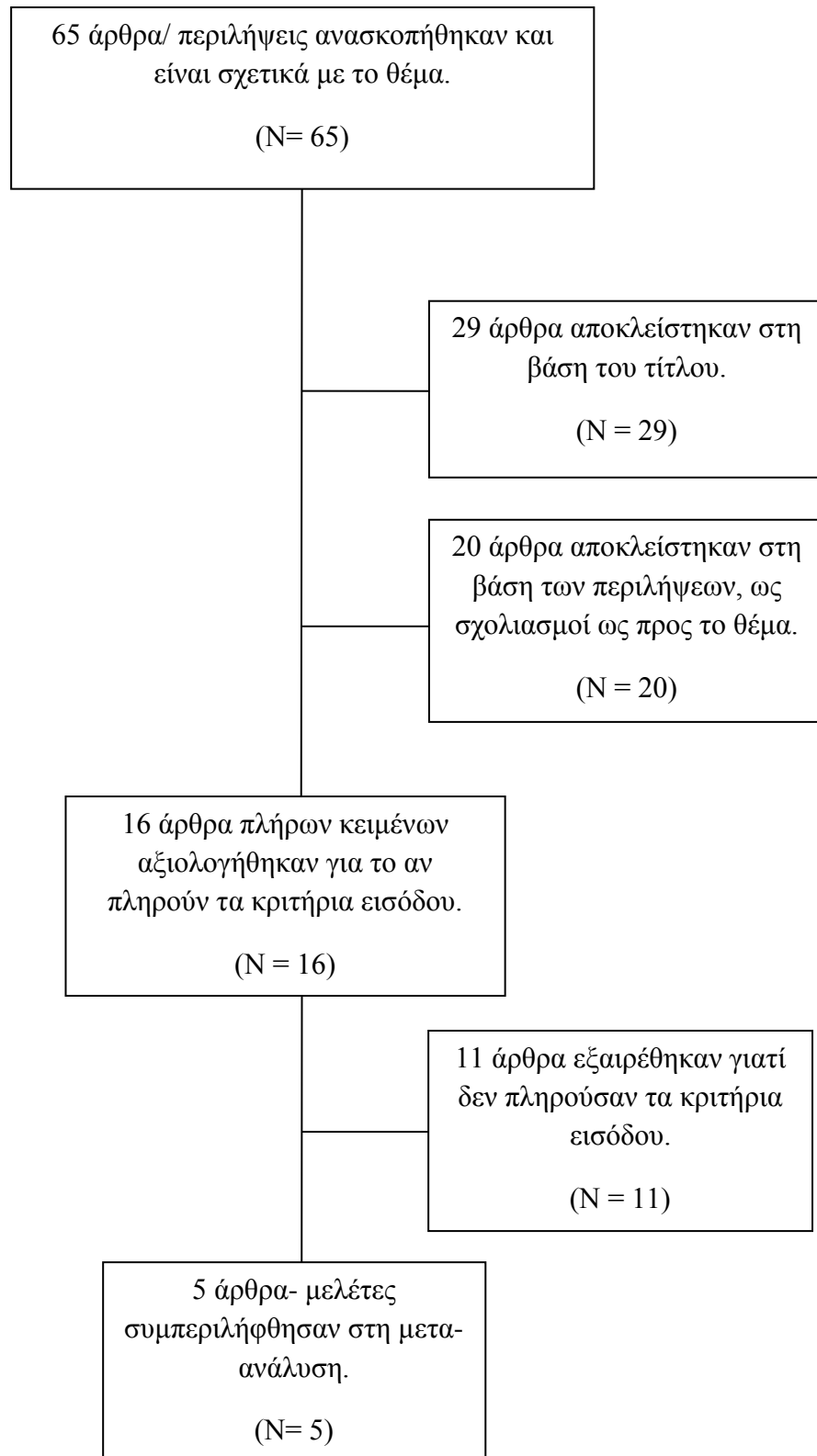
**Πίνακας 3.** Μελέτες που αποκλείστηκαν από τη συστηματική ανασκόπηση στη βάση του πλήρους κειμένου και ο λόγος αποκλεισμού: (1) συγκεκριμένες πτυχές μελέτης της ΠΖ, (2) ταυτόχρονη μελέτη σε μικτό πληθυσμό (αυτόλογη και αλλογενής HCT, HCT και μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων, (3) μετα-ανάλυση, (4) μελέτη με μικρό χρόνο παρακολούθησης.

ΜΕΛΕΤΗ	ΛΟΓΟΣ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ
Lee J. et al <sup>(33)</sup>	Ψυχοκοινωνική αγωνία μεταμοσχευμένων ασθενών με κατάθλιψη και χωρίς κατάθλιψη. <sup>(1)</sup>
Chang G. et al <sup>(34)</sup>	Ψυχική και Γνωστική υγεία των ασθενών μετά από MMO. <sup>(1)</sup>
Bevans MF. et al <sup>(35)</sup>	Μελέτη που αναφέρεται σε 11 συγκεκριμένα συμπτώματα που παρουσιάζουν οι ασθενείς μετά από HCT και επηρεάζουν την Π.Ζ. <sup>(1)</sup>
Wong FL. et al <sup>(36)</sup>	Μελέτη ασθενών που υποβλήθηκαν σε αυτόλογη και αλλογενή HCT. <sup>(2)</sup>
Bevans MF. et al <sup>(37)</sup>	Μελέτη που παρουσιάζει γενικευμένα συμπεράσματα άλλων μελετών. <sup>(3)</sup>
Mosher CE. et al <sup>(38)</sup>	Μελέτη ασθενών που υποβλήθηκαν σε αυτόλογη και αλλογενή HCT. <sup>(2)</sup>
Στυλιανού Δ. και συν <sup>(39)</sup>	Μελέτη ασθενών που υποβλήθηκαν σε αυτόλογη και αλλογενή HCT. <sup>(2)</sup>
Goetzmann L. et al <sup>(40)</sup>	Μελέτη που περιλαμβάνει μικτό πληθυσμό ασθενών: μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων και αιμοποιητικών κυττάρων. <sup>(2)</sup>
Andrykowski AM. et al <sup>(41)</sup>	Μελέτη ασθενών που υποβλήθηκαν σε αυτόλογη και αλλογενή HCT. <sup>(2)</sup>
Grant M. et al <sup>(42)</sup>	Μελέτη που αναφέρεται στη λειτουργική κατάσταση και ΣΥΠΖ μετά από αλλογενή HCT κατά την πρώτη έξοδο από το νοσοκομείο. <sup>(4)</sup>
Syrialal LK. Et al <sup>(43)</sup>	Μελέτη ασθενών που υποβλήθηκαν σε αυτόλογη και αλλογενή HCT. <sup>(2)</sup>

## ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 1.

### ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΡΟΗΣ ΤΗΣ ΒΑΣΙΚΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗΣ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ

( flow chart)



#### 4.4 ΣΥΛΛΟΓΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Η συλλογή δεδομένων πραγματοποιήθηκε με τρόπο που να ικανοποιεί τους σκοπούς της συγκεκριμένης μελέτης. Συγκεκριμένα, τα δεδομένα για κάθε μελέτη κατηγοριοποιήθηκαν και καταχωρήθηκαν ως εξής:

α) *μελέτη* όπου συμπεριλήφθηκαν το έτος και το περιοδικό δημοσίευσης, το εργαλείο εκτίμησης και αξιολόγησης της ΠΖ που χρησιμοποιήθηκε από κάθε μελέτη, η χρονική περίοδος κατά την οποία οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε HCT και η χρονική περίοδος που διεξήχθη κάθε έρευνα, ο τύπος και το μέγεθος της μελέτης, ο μέσος όρος ηλικίας των συμμετεχόντων, το εύρος των ηλικιών καθώς επίσης και το φύλο των συμμετεχόντων,

β) *μεθοδολογία* όπου συμπεριλήφθηκαν οι αρχικές διαγνώσεις των ασθενών που υποβλήθηκαν σε αλλογενή HCT, το προπαρασκευαστικό σχήμα που προηγήθηκε της μεταμόσχευσης, το είδος της μεταμόσχευσης, το χρονικό σημείο αξιολόγησης μετά την HCT που πραγματοποίησε τη μέτρησή της κάθε έρευνα και η ομάδα σύγκρισης που περιελάμβανε κάθε μελέτη για να συγκρίνει τα αποτελέσματά της, και

γ) *αποτελέσματα- εκτιμήσεις* όπου συμπεριλήφθηκαν οι εκβάσεις-αποτελέσματα όπως προέκυψαν από κάθε έρευνα και αφορούσαν την εκτίμηση της σωματικής λειτουργίας, της συναισθηματικής λειτουργίας, της κοινωνικής λειτουργίας, του λειτουργικού ρόλου και τέλος της συνολικής ΠΖ

Όπου κρίθηκε απαραίτητο, τροποποιήθηκαν τα δεδομένα μελετών. Σε δύο μελέτες, των Worel N. et al και των Deschler B. et al, το ποσοστό των ανδρών/γυναικών που συμμετείχαν στην έρευνα υπολογίστηκε και μετατράπηκε από ποσοστιαία μονάδα σε φυσικό πρόσωπο.

### 5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

#### 5.1 ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Πέντε συνολικά μελέτες πληρούσαν τα κριτήρια εισόδου στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση. Τα χαρακτηριστικά αυτά των μελετών αναλύονται στη συνέχεια και παρατίθενται στους πίνακες 4-6.

Όλες οι μελέτες δημοσιεύτηκαν στο χρονικό διάστημα από τον Ιανουάριο 2001 μέχρι τον Φεβρουάριο 2010. Τρεις από αυτές τις μελέτες δημοσιεύτηκαν στο Bone Marrow Transplantation, μια μελέτη δημοσιεύτηκε στο Biology of Blood and

Marrow Transplantation: Journal of the American Society For Blood and Marrow Transplantation και μία ακόμη δημοσιεύτηκε στο Annals of Hematology. Οι μελέτες εμφανίζουν ευρεία γεωγραφική κατανομή. Τρεις από τις μελέτες προέρχονται από την Κεντρική Ευρώπη (Γερμανία, Ιρλανδία, Αυστρία) ενώ οι άλλες δύο προέρχονται από την Σκανδιναβία (Σουηδία και Φιλανδία). Οι τέσσερις από αυτές ήταν διατμηματικές μελέτες και η μία ήταν προοπτική μελέτη. Όλες οι μελέτες ήταν μονοκεντρικές, κάθε έρευνα δηλαδή πραγματοποιήθηκε σε ένα μόνο κέντρο. Ο αριθμός των ασθενών που συμμετείχαν στις έρευνες κυμαινόταν από 46 μέχρι 124 ασθενείς, ενώ το συνολικό μέγεθος όλων των ασθενών ήταν 455 .

Στη μελέτη των Heinonen H. et al, πήραν μέρος εκατόν εννιά ασθενείς (n=109) και ο μέσος όρος ηλικίας ήταν 42χρ. σε εύρος ηλικιών 48-61 έτη ενώ στη μελέτη των Worel et al, εκατόν έξι ασθενείς συμμετείχαν (n=106) με μέσο όρο ηλικίας 34χρ. και εύρος ηλικιών 17-57. Στην τρίτη μελέτη των Hayden PJ. et al, οι συμμετέχοντες ήταν σαράντα έξι άτομα (n=46) όπου ο μέσος όρος ηλικίας ήταν 35χρ σε εύρος ηλικιών 14-55. Στην μελέτη που ακολουθεί των Bieri S. et al, εκατόν είκοσι τέσσερις ασθενείς (n=124) έλαβαν μέρος με μέσο όρο ηλικίας 42χρ σε εύρος ηλικιών 19-67 ενώ στην τελευταία μελέτη των Deschler B. et al, συνολικά συμμετείχαν εβδομήντα ασθενείς (n=70), με μέσο όρο ηλικίας 69χρ και εύρος ηλικιών 60 - 76. Ήταν η μοναδική μελέτη στην οποία, οι ασθενείς οι οποίοι συμμετείχαν, ήταν μεγαλύτεροι ή ίσοι των εξήντα ετών ( $\geq 60$  ετών) κατά τη χρονική στιγμή της HCT.

Και στις πέντε μελέτες οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε αλλογενή HCT, σε διαφορετικές όμως χρονικές περιόδους. Στην πρώτη μελέτη οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε HCT από το 1988 έως το 1997 ενώ στη δεύτερη μελέτη από τον Νοέμβριο του 1978 ως τον Μάιο του 1998. Στην έρευνα των Hayden PJ. et al, το χρονικό διάστημα στο οποίο οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε HCT ήταν από τον Νοέμβριο του 1984 έως και τον Φεβρουάριο 2000, ενώ στην έρευνα των Bieri S. et al, από το 1984 έως το 2004. Τέλος, στην έρευνα των Deschler B. et al, οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε HCT κατά τη χρονική περίοδο Δεκεμβρίου 1999 έως και Φεβρουάριο 2008.

Οι αρχικές διαγνώσεις των ασθενών που συμμετείχαν στις έρευνες ήταν σχεδόν ίδιες σε όλες τις μελέτες. Σε τρεις έρευνες οι αρχικές διαγνώσεις των ασθενών ήταν κυρίως κακοήγη αιματολογικά νοσήματα. Αναφέρονται τα εξής: χρόνια μυελογενής λευχαιμία (CML), οξεία μυελογενής λευχαιμία (AML), οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ALL), μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (MDS), Non-Hodgkin's λέμφωμα (NHL), πολλαπλούν μυέλωμα (MM) κα. καθώς επίσης

υπάρχουν και κάποια ελάχιστα περιστατικά απλαστικής αναιμίας (AA). Η μελέτη των Deschler B et al, περιελάμβανε ασθενείς μόνο με κακοήγη αιματολογικά νοσήματα και τέλος, ιδιαίτερα χαρακτηριστική ήταν η μελέτη των Hayden PJ. et al, όπου στη συγκεκριμένη μελέτη όλοι οι ασθενείς που συμμετείχαν είχαν την ίδια αρχική διάγνωση, χρόνια μυελογενής λευχαιμία σε πρώτη χρόνια φάση.

Στη συνέχεια και στις πέντε μελέτες τα προπαρασκευαστικά σχήματα στα οποία υποβλήθηκαν οι ασθενείς πριν τη HCT ήταν διαφορετικά σε κάθε μία από τις πέντε μελέτες. Στη μελέτη των Worel N. et al, η πλειοψηφία των ασθενών με αιματολογική κακοήθεια υποβλήθηκαν σε ολοσωμική ακτινοβολήση [Total body Irradiation- (TBI)] και έλαβαν κυκλοφωσφαμίδη [cyclophosphamide- (CY)]. Οι ασθενείς με σοβαρή απλαστική αναιμία έλαβαν CY με ή χωρίς TBI εκτός από έναν που έλαβε CY και antithymocyte globulin. Τέλος, έντεκα ασθενείς με CML έλαβαν Busulfan (BU) και CY. Στη μελέτη των Hayden PJ. et al, δεκαπέντε ασθενείς υποβλήθηκαν σε TBI ή έλαβαν BU και όλοι έλαβαν CY.

Στην τέταρτη μελέτη των Bieri S. et al, κατά το προπαρασκευαστικό σχήμα 97 ασθενείς υποβλήθηκαν σε TBI και χημειοθεραπεία (XMΘ), 27 ασθενείς έλαβαν BU και XMΘ (μυελοαφανιστικό σχήμα) και 13 ασθενείς έλαβαν σχήμα μειωμένης έντασης [Reduced Intensity Conditioning-(RIC)]. Τέλος, στη μελέτη των Deschler B. et al, όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν στο ίδιο προπαρασκευαστικό σχήμα: έλαβαν σχήμα μειωμένης έντασης με χορήγηση Fludarabine, BCNU, Melphalan- (FBM RIC Protocol). Στη μελέτη των Heinonen H. et al, δε γίνεται καθόλου αναφορά στο προπαρασκευαστικό σχήμα.

Κατά τη διεξαγωγή των ερευνών χρησιμοποιήθηκαν διάφορα εργαλεία εκτίμησης και διερεύνησης της ΠΖ. Πρέπει να σημειωθεί ότι επειδή κάποιες από τις μελέτες διερευνούσαν την ΠΖ των ασθενών και ως προς κάποιες άλλες παραμέτρους που δεν αποτελούν αντικείμενο μελέτης της συγκεκριμένης εργασίας, τα αποτελέσματα που προκύπτουν από τα εργαλεία αυτά δεν περιλαμβάνονται και δεν αναφέρονται στην εργασία. Π.χ. στη μελέτη των Heinonen H. et al, χρησιμοποιήθηκαν τα ερωτηματολόγια Brief Measure of Social Support (SSQ6) και το MOS Survey of social support τα οποία ανιχνεύουν την ικανοποίηση- αποδοχή των ασθενών από τις κοινωνικές παροχές. Άλλο παράδειγμα είναι το ερωτηματολόγιο Leukemia-BMT (QLQ-LEU), το οποίο ανιχνεύει τις μακροπρόθεσμες συνέπειες από τη θεραπεία της λευχαιμίας. Κατά συνέπεια στην παρούσα εργασία περιλαμβάνονται



μόνο τα αποτελέσματα που προκύπτουν από τα εργαλεία μέτρησης και εκτίμησης της ΠΖ των ασθενών μετά από αλλογενή HCT.

Η μελέτη των Heinonen H. et al, χρησιμοποίησε το εργαλείο μέτρησης της Λειτουργικής προσέγγισης της αντineοπλασματικής θεραπείας [Functional Assessment Cancer Therapy- BMT (FACT-BMT)] και το Profile of Mood States Scale (POMS) καθώς και κάποια συμπληρωματικά ερωτηματολόγια. Πιο συγκεκριμένα, για την εκτίμηση της σωματικής λειτουργίας και του λειτουργικού ρόλου χρησιμοποίησε την κλίμακα απόδοσης Karnofsky, τη σωματική κλίμακα FACT [physical well-being (FACT)], τη λειτουργική κλίμακα FACT [functional well-being (FACT)], την υποκλίμακα BMT (BMT-Subscale) και την υποκλίμακα TOI (Trial outcome index) ενώ για την εκτίμηση της συναισθηματικής και της κοινωνικής λειτουργίας χρησιμοποίησε την κλίμακα συναισθηματικής ευεξίας FACT [emotional well-being (FACT)], τις κλίμακες κατάθλιψης [Depression (POMS-DD)] και στρες [Tension- anxiety (POMS-TA)] και τέλος τη συνολική βαθμολογία POMS [Total Mood (POMS-TMD)]. Οι υπόλοιπες τρεις μελέτες χρησιμοποίησαν το [European organization for research and treatment of cancer- Quality of life Questionnaire (EORTC-QLQ-C30) ενώ η μελέτη των Bieri S. et al, χρησιμοποίησε δύο εργαλεία μέτρησης και εκτίμησης της ΠΖ, το EORTC-QLQ-C30 και το FACT-BMT.

Το ερωτηματολόγιο QLQ-C30, από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό για την έρευνα και τη θεραπεία του καρκίνου (EORTC), αποτελεί ένα έγκυρο και αξιόπιστο μέτρο εκτίμησης της ΣΥΠΖ και έχει τροποποιήσεις για ορισμένες μορφές καρκίνου. Το EORTC-QLQ-C30, στην τρίτη του έκδοση, αποτελείται από τριάντα αντικείμενα προς διερεύνηση και περιλαμβάνει πέντε λειτουργικές κλίμακες: α) τη σωματική, β) τη λειτουργική, γ) τη γνωσιακή, δ) την κοινωνική και ε) τον λειτουργικό ρόλο. Επίσης περιλαμβάνει και υποκλίμακες συμπτωμάτων.

Το εργαλείο μέτρησης της Λειτουργικής προσέγγισης της αντineοπλασματικής θεραπείας [ Functional Assessment Cancer Therapy- General (FACT-G)], είναι ένα ερωτηματολόγιο ευρείας χρήσης, ειδικό για τον καρκίνο. Το ερωτηματολόγιο πυρήνας (FACT) μπορεί να συνοδεύεται από ειδικό στη διάσταση ή το σύμπτωμα ερωτηματολόγιο. Στη συγκεκριμένη περίπτωση συνοδεύεται από το BMT, (FACT-BMT), όπου απευθύνεται σε ασθενείς μετά από μεταμόσχευση μυελού των οστών. Αποτελείται από είκοσι επτά ερωτήσεις και μελετά τις εξής λειτουργικές

κλίμακες: α) σωματική, β) ψυχική, γ) κοινωνική, δ) λειτουργικός ρόλος και ε) τη συνολική ΠΖ<sup>(25,47)</sup>.

Για όλες τις μελέτες υπήρξε μία μόνο μέτρηση για την εκτίμηση και αξιολόγηση της ΠΖ των ασθενών μετά τη HCT. Υπήρχε όμως ποικιλία ως προς το χρονικό σημείο αξιολόγησης, όπου βασίστηκε κάθε έρευνα. Στη μελέτη των Heinonen H. et al, για δεκαοχτώ ασθενείς το χρονικό σημείο αξιολόγησης μετά τη HCT ήταν 4-12 μήνες, για είκοσι εννέα ασθενείς ήταν 13 μήνες έως 3 έτη, για είκοσι πέντε ασθενείς 3 - 5 έτη και για τριανταεπτά ασθενείς χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 5 ετών από τη στιγμή της HCT. Στη μελέτη των Worel et.al, ο μέσος όρος εκτίμησης και αξιολόγησης της ΠΖ για τριανταεπτά ασθενείς ήταν 2- 5 έτη ενώ για εξήντα εννέα ασθενείς ήταν άνω των 5 ετών από τη στιγμή της HCT.

Στην τρίτη μελέτη των Hayden PJ. et al, το χρονικό σημείο αξιολόγησης κατά μέσο όρο 8 έτη μετά τη HCT ενώ στη μελέτη των Bieri S. et al, ο μέσος όρος ήταν 7,3 έτη μετά τη HCT σε εύρος διαστήματος 1- 21 έτη. Τέλος, στη μελέτη των Deschler B. et al, το χρονικό σημείο αξιολόγησης ήταν ο μέσος όρος των 22, 5 μηνών μετά τη HCT σε εύρος διαστήματος 6- 98 μήνες.

Και από τις πέντε μελέτες, προκύπτει το συμπέρασμα ότι οι ασθενείς μετά από αλλογενή HCT έχουν καλή, πολύ καλή έως και εξαιρετική ΠΖ. Στη μελέτη των Heinonen H. et al, η σωματική λειτουργία αποδεικνύεται ένας σημαντικός παράγοντας που έχει μεγάλο αντίκτυπο στην υποκειμενική πεποίθηση των ασθενών για την ικανοποίηση από την ποιότητα ζωής τους ( $P < 0,001$ ). Στη συνέχεια, τα αποτελέσματα που προκύπτουν από τους μακροχρόνιους επιζώντες της μελέτης των Worel N. et al, δείχνουν ότι με υψηλά ποσοστά θεραπείας, μπορεί να επιτευχθεί καλή έως και πολύ καλή ποιότητα ζωής ενώ από τα αποτελέσματα που προκύπτουν από τη μελέτη των Hayden PJ. et al, προκύπτει ότι παρά το γεγονός ότι οι περισσότεροι αποδέκτες της μεταμόσχευσης ανέφεραν καλή ποιότητα ζωής, μία μειοψηφία είχαν δυσκολία ως προς την επαγγελματική τους αποκατάσταση με τα επακόλουθα οικονομικά προβλήματα. Το αποτέλεσμα της μελέτης των Bieri S. et al, δείχνει ότι οι μεταμοσχευμένοι ασθενείς έχουν καλή ΠΖ αλλά υπάρχουν διαφορές σε πολλούς τομείς της ΠΖ, σε σχέση με τις ομάδες ελέγχου με τις οποίες συγκρίνονται τα αποτελέσματα.

Τέλος, στη τελευταία μελέτη των Deschler B. et al, οι ασθενείς μετά τη HCT βαθμολόγησαν τη συνολική ΠΖ τους από καλή ως και εξαιρετική, παρόλο τις

μειωμένες λειτουργικές τους δυνατότητες και την παρουσία κάποιων συμπτωμάτων όπως κόπωση, δύσπνοια και απώλεια όρεξης.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 4.** Μεθοδολογία μελετών της συστηματικής ανασκόπησης/ μετα-ανάλυσης.

ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ, ΧΩΡΑ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗΣ	ΈΤΟΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗΣ, ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ	ΕΡΓΑΛΕΙΟ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΠΖ.	ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΧΡ. ΠΕΡΙΟΔΟΣ HCT/ ΧΡ. ΠΕΡΙΟΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΜΕΓΕΘΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΜΕΣΟΣ ΟΡΟΣ ΗΛΙΚΙΑΣ/ ΕΥΡΟΣ ΗΛΙΚΙΩΝ	ΦΥΛΟ ΑΡ/ΘΗΛ
Heinonen H. et al, ΦΙΛΑΝΔΙΑ <sup>(1)</sup>	2001, Annals of Hematology	FACT- BMT & POMS	Μονοκεντρική, συγχρονική μελέτη	1988-1997/ Δεν αναφέρεται	N=109	42 χρ/ (21-59)	48/61
Worel N. et al, ΑΥΣΤΡΙΑ <sup>(44)</sup>	2002, Bone Marrow Transplantation	EORTC-QLQ- C30	Μονοκεντρική, συγχρονική μελέτη	Νοέμβριος 1978- Μάιος 1998/ Μάρτιος 2001	N= 106	34 χρ/ (17-57)	58/48
Hayden PJ. et al, ΙΡΛΑΝΔΙΑ <sup>(45)</sup>	2004, Bone Marrow Transplantation	EORTC-QLQ- C30	Μονοκεντρική, συγχρονική μελέτη	Νοέμβριος 1984- Φεβρουάριος 2000/ 2003	N=46	35χρ/ (14-55)	28/18
Bieri S. et al, ΣΟΥΗΔΙΑ <sup>(3)</sup>	2008, Bone Marrow Transplantation	1)EORTC-QLQ- C30 & 2) FACT- BMT	Μονοκεντρική, συγχρονική μελέτη	1984- 2004/ Μάρτιος 2005	N=124	42χρ/ (19-67)	79/45
Deschler B. et al, ΓΕΡΜΑΝΙΑ <sup>(46)</sup>	2010, Biol Blood Marrow Transplantation	EORTC-QLQ- C30	Μονοκεντρική, προοπτική μελέτη κοόρτης	Δεκέμβριος 1999- Φεβρουάριος 2008/ δεν αναφέρεται	N=70	69χρ/ (60,1-76)	45/25

**ΠΙΝΑΚΑΣ 5.** Χαρακτηριστικά μελετών στη συστηματική ανασκόπηση/ μετα-ανάλυση.

ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ, ΧΩΡΑ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗΣ	ΠΡΩΙΜΕΣ ΔΙΑΓΝΩΣΕΙΣ	ΠΡΟΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΙΚΟ ΣΧΗΜΑ	ΧΡΟΝΙΚΟ ΣΗΜΕΙΟ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ	ΣΥΓΚΡΙΣΗ
Heinonen H. et al, ΦΙΛΑΝΔΙΑ <sup>(1)</sup>	Κακοήθη αιματολογικά νοσήματα N=107 Σοβαρή απλαστική αναιμία N=2	Δεν αναφέρεται	1 μέτρηση: 1. <12 μην, n=18 2. 12-36μην, n=29 3. 36-60 μην, n=25 4. 60 μην, =37	Των ομάδων μεταξύ τους
Worel N. et al, ΑΥΣΤΡΙΑ <sup>(44)</sup>	Κακοήθη αιματολογικά νοσήματα N=87 Σοβαρή απλαστική αναιμία N=19	TBI -CY, N=85 TBI-BU, N=11 CY+/-TBI, N=9 CY-ATG, N=1	1 μέτρηση: 1. <5 έτη, N=37 (2-5) 2. >5 έτη N= 69 (5-1)	Των ομάδων μεταξύ τους
Hayden PJ. et al, ΙΡΛΑΝΔΙΑ <sup>(45)</sup>	Χρ. Μυελογενής Λευχαιμία (CML) στην πρώτη χρόνια φάση N=46	TBI-CY, N=15 BU-CY, N=36	1 μέτρηση: 2-15 έτη μετά τη HCT μο=8 έτη	Με γενικό πληθυσμό αναφοράς
Bieri S. et al, ΣΟΥΗΔΙΑ <sup>(3)</sup>	Κακοήθη αιματολογικά νοσήματα N=118 Σοβαρή απλαστική αναιμία N=6	TBI-XMΘ, N=97 BU-XNΘ, N= 27 RIC, N=13	1 μέτρηση: 1-21 έτη μετά τη HCT μο=7,3 έτη	EORTC- QOQ-C30: με γεν. πληθυσμό αναφοράς- Νορβηγία & FACT- BMT με υγιή ομάδα ελέγχου (18- 54χρ)- Αυστρία
Deschler B. et al, ΓΕΡΜΑΝΙΑ <sup>(46)</sup>	Κακοήθη αιματολογικά νοσήματα N=70	FBM RIC Protocol, N=70	1 μέτρηση: 6-98 μην, μετά τη HCT μο=22,5 μην	Με ομάδα ελέγχου, ηλικίας (60-69χρ.)

**ΠΙΝΑΚΑΣ 6.** Αποτελέσματα- εκτιμήσεις των μελετών της συστηματικής ανασκόπησης/ μετα-ανάλυσης.

ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ, ΧΩΡΑ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗΣ	ΣΥΝΑΙΣΘΗΜΑΤΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ	ΚΟΙΝΩΝΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ	ΣΩΜΑΤΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ	ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΣ ΡΟΛΟΣ	ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΠΖ
Heinonen H. et al, ΦΙΛΑΝΔΙΑ <sup>(1)</sup>	1. ≤12μήνες μτ 15.7(SD=2.3) 2. >12μήνες μτ 16.5(SD=2.9) p=ns	1. ≤12 μήνες μτ 22.5 (SD=2.5) 2. >12 μτ 21.6 (SD=21.6) p=ns	Μήνες μετά τη HCT Physical-FACT Functional -FACT Karnofsky sc BMT-subsc TOI	≤12 12≤3 36≤6 >60 18.5 23.3 23.2 25.4 17.6 19.4 19.4 20.1 91.1 93.7 97.1 94.3 33.9 37.9 36.8 37.4 72.7 83.8 82.3 86.2	Δεν αναφέρεται
Worel N. et al, ΑΥΣΤΡΙΑ <sup>(44)</sup>	1. 2-5 έτη: μτ 74* 2. >5 έτη: μτ 71*	1. 2-5 έτη: μτ 66* 2. >5 έτη: μτ 74*	1. 2-5 έτη: μτ 85* 2. >5 έτη: μτ 86 *	1. 2-5έτη: μτ 69* 2. >5 έτη: μτ 80*	1. 2-5 έτη: μτ 73.2* 2. >5 έτη: μτ 79*
Hayden PJ. et al, ΙΡΛΑΝΔΙΑ <sup>(45)</sup>	Πολύ καλή (68-100) 65 BMT vs 76 control p=ns	Πολύ καλή (68-100) 65 BMT vs 77 control p=ns	Πολύ καλή (81-100) 89 BMT vs 79 control p=ns	Πολύ καλή (67-100) 61 BMT vs 76 control p= 0.018	Πολύ καλή (68-100) 69 BMT vs 66 control p=ns
Bieri S. et al, ΣΟΥΗΔΙΑ <sup>(3)</sup>	<b>EORTC:</b> 72.2 BMT vs 82.8control P<0.0001 <b>FACT:</b> 19 BMT vs 20.2 control P<0.001	<b>EORTC:</b> 73.4 BMT vs85.8control P<0.0001 <b>FACT:</b> 19.6 BMT vs 21.3 control P<0.02	<b>EORTC:</b> 83.9BMT vs 89.9control P<0.001 <b>FACT:</b> 22.7BMT vs 25.5 control P<0.0001	<b>EORTC:</b> 74.6BMT vs92.8control P<0.004 <b>FACT:</b> 18.7 BMTvs22.2control P<0.0001	<b>EORTC:</b> 71.2 BMTvs73.7control P<0.03 <b>FACT:</b> 80.1 BMTvs 89.3control P<0.0001

Deschler B. et al,  
ΓΕΡΜΑΝΙΑ <sup>(46)</sup>

<b>Male (M)</b>	<b>(M)</b>	<b>(M)</b>	<b>(M)</b>	<b>(M)</b>
74.8 BMT vs 80.5 control **	67.8 BMT vs 86.7 control**	78.7 BMT vs 86.5 control**	68.2BMT vs 84.5control**	67.8 BMT vs 65.6 control**
<b>Female (F)</b>	<b>(F)</b>	<b>(F)</b>	<b>(F)</b>	<b>(F)</b>
68.7 BMT vs 75.9 control**	59.0 BMT vs. 90.9 control**	63.5 BMT vs 83.8 control **	58.3 BMT vs 82.1 control **	62.5 BMT vs 62.6 control**

\* σε κλίμακα βαθμολόγησης 0-100

\*\* κλινικά σημαντική θεωρείται διαφορά >10 μονάδων

## 5.2 META-ΑΝΑΛΥΣΗ

Παρακάτω μετα-αναλύονται τα αποτελέσματα των πέντε ερευνών που συμμετείχαν στη συστηματική ανασκόπηση. Η μετα-ανάλυση των δεδομένων από κάθε μία έρευνα καταγράφονται ομαδοποιημένα ως προς τους τέσσερις τομείς της ΠΖ: α) τη σωματική λειτουργία, β) τη συναισθηματική λειτουργία, γ) την κοινωνική λειτουργία και δ) τον λειτουργικό ρόλο και τέλος ως προς τη συνολική ποιότητα ζωής. Αξίζει να σημειωθεί ότι υπάρχουν λίγες έρευνες που επικεντρώνονται αποκλειστικά σε ασθενείς μετά από αλλογενή HCT, και τα εργαλεία που χρησιμοποιούνται για τη μέτρηση της ΠΖ που συνδέεται με την υγεία (HRQL) είναι ετερογενή καθιστώντας τις συγκρίσεις δύσκολες.

### **ΣΩΜΑΤΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ (Physical Functioning)**

Στη μελέτη των Heinonen H. et al, κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους, κατά μέσο όρο, μετά τη HCT, οι ασθενείς αντιλαμβάνονται τη σωματική τους υγεία ως χειρότερη εν σύγκριση με εκείνων που ανήκαν στις άλλες ομάδες μεταπαρακολούθησης ( $P < 0.05$ ) και η οποία όμως βελτιώθηκε με την πάροδο του χρόνου. Κάποια στοιχεία που κρίθηκαν σημαντικά για τη σωματική λειτουργία των ασθενών όπως είναι η έλλειψη ενεργητικότητας, οι παρενέργειες από φάρμακα και ο ύπνος αναλύθηκαν ξεχωριστά <sup>(1)</sup>. Συγκρίσεις των αξιολογήσεων της έλλειψης ενεργητικότητας, των παρενεργειών και της ποιότητας ύπνου υπέδειξαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις με την πάροδο χρόνου από τη HCT ( $P < 0,05$ ) <sup>(1)</sup>.

Κατά τη διάρκεια των τριών πρώτων ετών μετά τη HCT, αποδεικνύεται ότι η σωματική υγεία είχε πολύ σημαντική σχέση ( $P < 0.001$ ) με την ΠΖ. Διαπιστώνεται ότι η σωματική κατάσταση παρουσίασε, κατά μέσο όρο, σημαντική βελτίωση μετά το πρώτο έτος μετά τη HCT. Επίσης, οι ασθενείς με εκτεταμένη χρόνια νόσο GVHD υπέδειξαν, κατά μέσο όρο, χειρότερη σωματική υγεία σε σύγκριση με τους ασθενείς με περιορισμένη ή καθόλου GVHD ( $P < 0,05$ ). Πέντε έτη μετά τη HCT μόλις δύο από τους τριάντα επτά ασθενείς απέδειξαν μεγάλη/πολύ μεγάλη έλλειψη ενέργειας, προβλήματα ύπνου και παρενέργειες <sup>(1)</sup>.

Στη μελέτη των Worel et al, το 18% των ασθενών δεν ανέφεραν καθόλου ή ανέφεραν ελάχιστα σωματικά παράπονα, το 25% ανέφερε ότι έπασχε σοβαρά από



έναν τουλάχιστον σύμπτωμα και ένα άλλο 7,5% ανέφερε ότι έπασχε από τρία ή περισσότερα συμπτώματα. Η κόπωση, η δύσπνοια και οι διαταραχές ύπνου ήταν τα αναφερόμενα συμπτώματα εκ των οποίων η κόπωση και η δύσπνοια, σταδιακά μειώθηκαν σε ασθενείς άνω των πέντε ετών μετά τη HCT <sup>(44)</sup>.

Στην ίδια μελέτη, πενήντα τρεις από τους 106 ασθενείς (50%) είχαν εμφανίσει χρόνια νόσο του GVHD κάποια στιγμή μετά τη HCT. Στους ασθενείς με χρόνια GVHD παρατηρήθηκε σημαντικά μεγαλύτερη κόπωση, άλγος και δυσκοιλιότητα. Σε σύγκριση με ασθενείς που δεν είχαν βιώσει ποτέ χρόνια GVHD οι μέσες τιμές της σωματικής λειτουργίας ήταν σημαντικά χαμηλότερες ( $P < 0,05$ ). Οι ασθενείς με χρόνια GVHD ανέφεραν σημαντικά μεγαλύτερη κόπωση, άλγος και δυσκοιλιότητα. Δεν παρατηρήθηκε στατιστική διαφορά στη συνολική ΠΖ μεταξύ ασθενών με ή χωρίς GVHD <sup>(44)</sup>.

Όπως προκύπτει από την μελέτη των Hayden et al, οι επιζώντες με μέσο όρο οχτώ έτη μετά τη χρονική στιγμή της HCT, βαθμολόγησαν τη σωματική λειτουργία τους με 90,4 σε κλίμακα βαθμολόγησης 0-100 και ( $SD=16,2$ ) παρόμοια με το γενικό πληθυσμό αναφοράς ( $p=ns$ ). Σε σχέση με τα συμπτώματα που παρουσιάζουν οι ασθενείς, η δύσπνοια ( $p= 0.022$ ) ήταν σημαντικά συχνότερη στους ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε HCT ενώ σημαντικά χαμηλότερη ήταν η βαθμολογία για το άλγος ( $p=0.016$ ). Επίσης, η νόσος GVHD (οξεία 26% των ασθενών, χρόνια 22%) επηρέαζε τη σωματική λειτουργία των ασθενών <sup>(45)</sup>.

Από τη μελέτη των Bieri S. et al, δεν υπάρχει λεπτομερή ανάπτυξη των δεδομένων για τη σωματική λειτουργία. Οι ασθενείς βαθμολόγησαν τη σωματική λειτουργία τους και προκύπτει ότι η μέση τιμή είναι  $\mu=83,9$  ( $SD=21,3$ ) έναντι της μέσης τιμής του Νορβηγικού πληθυσμού αναφοράς που είναι  $\mu=73,7$  ( $p<0.03$ ). Για τους ασθενείς που έπασχαν από χρόνια νόσο του GVHD υπήρχε μία τάση για χειρότερη φυσική και σωματική λειτουργία. Όσον αφορά τη σωματική λειτουργία, τα στοιχεία που διαφέρουν μεταξύ των ασθενών και του πληθυσμού αναφοράς ήταν η κόπωση, η δύσπνοια και οι διαταραχές ύπνου <sup>(3)</sup>.

Από τη τελευταία μελέτη των Descler B. et al, οι επιζώντες μετά από HCT σε χρονικό διάστημα εκτίμησης μέσου όρου 22,5 μηνών μετά τη HCT, αναφέρουν διάφορα συμπτώματα που επηρεάζουν τη σωματική λειτουργία τους, εκ των οποίων τα επικρατέστερα ήταν κόπωση, άλγος, δύσπνοια, αϋπνία και ανορεξία ενώ οι γυναίκες ασθενείς φαίνεται να παρουσιάζουν επίμονα μεγαλύτερη εξασθένηση και περισσότερα συμπτώματα <sup>(46)</sup>. Η παρουσία της χρόνιας GVHD στους ασθενείς

επηρέασε τη σωματική τους λειτουργία, χωρίς όμως να μειώνει την υποκειμενική εκτίμηση της συνολικής ΠΖ. Μια σύγκριση ολόκληρης της ομάδας μελέτης με τα δημοσιευμένα γερμανικά δεδομένα της ομάδας ελέγχου (ηλιακής ομάδας 60-69 χρ.), παρείχε παρόμοιες τιμές για τους άντρες με βαθμολογίες τυπικής απόκλισης έως 10 βαθμών που δεν έχουν κλινική σημασία: η σωματική λειτουργία των αντρών ήταν 78,7 έναντι 86,5 των αντρών του γερμανικού πληθυσμού αναφοράς. Αντίθετα των γυναικών ήταν 63,5 έναντι 83,8 (σε βαθμολογία κλίμακας 0-100) <sup>(46)</sup>.

## ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ ΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

Η σωματική λειτουργικότητα των ασθενών επηρεάζεται αμέσως μετά τη HCT. Όπως προκύπτει και από τις πέντε μελέτες οι ασθενείς παρουσιάζουν συμπτώματα που επηρεάζουν τη σωματική τους λειτουργικότητα, εκ των οποίων τα συχνότερα είναι η κόπωση, η δύσπνοια και οι διαταραχές ύπνου <sup>(1,3,44,45,46)</sup>.

Άλλα συμπτώματα που εμφανίζονται είναι η ανορεξία, <sup>(46)</sup> η μειωμένη ενεργητικότητα, <sup>(1)</sup> η δυσκοιλιότητα και η διάρροια <sup>(3,46)</sup>. Στις μελέτες τους, οι Heinonen H. et al, και Worel N. et al, δείχνουν ότι τα συμπτώματα σταδιακά υποχωρούν από το πρώτο έτος και μετά <sup>(1,44)</sup>. Επίσης, όπως προκύπτει από τη μελέτη των Heinonen H. et al, το γυναικείο φύλο παρουσιάζει επίμονα μεγαλύτερη εξασθένηση και περισσότερα συμπτώματα. Από την ίδια μελέτη συμπεραίνεται ότι κατά τη διάρκεια των τριών πρώτων ετών μετά τη HCT, η σωματική υγεία έχει πολύ σημαντική σχέση με την ΠΖ <sup>(1)</sup>.

Στη μελέτη των Worel et al, το 18% των ασθενών δεν ανέφεραν καθόλου ή ανέφεραν ελάχιστα σωματικά παράπονα, το 25% ανέφερε ότι έπασχε σοβαρά από ένα τουλάχιστον σύμπτωμα και ένα άλλο 7,5% ανέφερε τρία ή περισσότερα συμπτώματα. Από τις μελέτες των Worel N. et al και Heinonen H. et al προκύπτει ότι τα συμπτώματα μειώνονται και η σωματική λειτουργικότητα βελτιώνεται πέντε χρόνια μετά τη HCT <sup>(1,44)</sup>. Σε μακροχρόνιους επιζώντες άνω των οχτώ ετών μετά τη HCT, στη μελέτη των Deschler B et al, η δύσπνοια εξακολουθεί να είναι το συχνότερο σύμπτωμα ενώ το άλγος είναι το σύμπτωμα με τη χαμηλότερη συχνότητα <sup>(45)</sup>. Και στις πέντε μελέτες σημαντικός παράγοντας που επηρεάζει τη σωματική λειτουργία των ασθενών είναι η νόσος GVHD. Οι ασθενείς με χρόνια GVHD υπέδειξαν κατά

μέσο όρο χειρότερη σωματική υγεία σε σύγκριση με τους ασθενείς με περιορισμένη ή καθόλου GVHD <sup>(1,3,44,45,46)</sup>.

Επομένως, ενώ οι συνεχιζόμενοι φυσικοί περιορισμοί επιμένουν, πολλοί ασθενείς θα βιώσουν την ανάκτηση της σωματικής λειτουργικότητας μετά τη HCT σε επίπεδα παρόμοια με αυτά που είχαν πριν τη HCT.

### **ΣΥΝΑΙΣΘΗΜΑΤΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ (Emotional Functioning)**

Κατά τη μελέτη των Heinonen H. et al, οι μέσες τιμές της βαθμολογίας των κλιμάκων POMS-TA και POMS-TMD έδειξαν ότι η ομάδα ασθενών εντός του πρώτου έτους μετά τη HCT βίωναν περισσότερο στρες και συνολικές διαταραχές διάθεσης σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Οι μέσες βαθμολογίες της κλίμακας συναισθηματικής υγείας FACT και της κλίμακας κατάθλιψης POMS έδειξαν επίσης σταθερή τάση προς βελτιωμένη συναισθηματική υγεία μετά το πρώτο έτος από τη HCT. Πιο συγκεκριμένα στους ασθενείς που βρίσκονταν σε χρονικό σημείο  $\leq 12$  μηνών μετά τη HCT η μέση τιμή ήταν  $\mu = 15,7$  ( $SD = 2,3$ ) ενώ σε ασθενείς που βρισκόταν σε χρονικό σημείο  $> 12$  μηνών η μέση τιμή ήταν  $\mu = 16,5$  ( $SD = 2,9$ ) χωρίς όμως στατιστική σημαντικότητα <sup>(1)</sup>.

Η μελέτη των Worel N. et al, χωρίζει τους ασθενείς σε δύο κατηγορίες και δίνει τα αντίστοιχα αποτελέσματα: στους ασθενείς που βρίσκονται χρονικά δύο έως πέντε χρόνια μετά τη HCT και στους ασθενείς που βρίσκονται χρονικά πάνω από πέντε χρόνια μετά τη HCT. Η μέση τιμή της συναισθηματικής λειτουργίας της πρώτης κατηγορίας ασθενών είναι  $\mu = 74$  ενώ η μέση τιμή της δεύτερης κατηγορίας είναι  $\mu = 71$ . Η μέση τιμή της συναισθηματικής λειτουργίας όλων των ασθενών είναι  $\mu = 72$ . Τέλος, υπήρχαν σημαντικές συσχετίσεις της συναισθηματικής λειτουργίας με την κατάθλιψη <sup>(44)</sup>.

Στη μελέτη των Hayden PJ. et al, τα αποτελέσματα που προέκυψαν σχετικά με τη συναισθηματική λειτουργία των ασθενών συγκρίθηκαν με τα δεδομένα που προερχόταν από ένα μεγάλο πληθυσμό αναφοράς και δεν ανιχνεύθηκε καμία διαφορά. Η μέση τιμή της βαθμολογίας των ασθενών ήταν  $\mu = 81,9$  ( $SD = 22,9$   $P = 0,092$ ) <sup>(45)</sup>.

Κατά τη μελέτη των Bieri S. et al, με βάση το ερωτηματολόγιο EORTC-QOQ-C30 οι ασθενείς μετά τη HCT είχαν συναισθηματική λειτουργία χαμηλότερη του

γενικού πληθυσμού σε ποσοστό μέσης τιμής  $\mu=72$ , 2 έναντι  $\mu=82,2$  ( $p<0.0001$ ) ενώ και από το ερωτηματολόγιο FACT-BMT προκύπτει ότι η συναισθηματική λειτουργία ανέρχεται σε ποσοστό μέσης τιμής  $\mu=19$  έναντι  $\mu=20,2$  του πληθυσμού αναφοράς, ( $p=0.001$ ) <sup>(3)</sup>.

Τέλος, στη μελέτη των Deschler B. et al, τα επίπεδα της συναισθηματικής λειτουργίας των ασθενών ήταν χαμηλότερα σε σχέση με τα επίπεδα της συναισθηματικής λειτουργίας της γερμανικής ομάδας ελέγχου. Οι άντρες ασθενείς βαθμολόγησαν τη συναισθηματική λειτουργία τους με 74,8 έναντι 80,5 των αντρών της ομάδας ελέγχου, (σε κλίμακα βαθμολόγησης 0-100) και οι γυναίκες ασθενείς βαθμολόγησαν τη συναισθηματική λειτουργία τους με 68,7 έναντι 75,9 των γυναικών της ομάδας ελέγχου. Οι συγγραφείς θεωρούν κλινικά σημαντική την διαφορά των 10 μονάδων. Η συναισθηματική λειτουργία όλων των ασθενών βαθμολογήθηκε με 72,6 <sup>(46)</sup>.

#### META-ANALΥΣΗ ΣΥΝΑΙΣΘΗΜΑΤΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

Η οξεία περίοδος της μεταμόσχευσης είναι μια συναισθηματικά δύσκολη περίοδος τόσο για τους ασθενείς όσο και για το οικογενειακό, υποστηρικτικό τους περιβάλλον <sup>(1,3,44,45,46)</sup>. Κατά τη μελέτη των Bieri S. et al, υπάρχει συσχέτιση της συναισθηματικής λειτουργίας με την κατάθλιψη <sup>(44)</sup>. Όπως προκύπτει από τη μελέτη των Heinonen H. et al, η μεγαλύτερη βελτίωση της συναισθηματικής υγείας αναμένεται μετά το πρώτο έτος από τη HCT καθώς οι ασθενείς αναφέρουν αυξημένα επίπεδα συναισθηματικής δυσφορίας καθ' όλη τη διάρκεια του πρώτου έτους μετά τη HCT <sup>(1)</sup>. Εν αντιθέση, από τη μελέτη των Worel N. et al, προκύπτει ότι οι ασθενείς που χρονικά ήταν 2-5 χρόνια μετά τη HCT, είχαν καλύτερη συναισθηματική λειτουργία από τους ασθενείς που είχαν ξεπεράσει τα πέντε χρόνια επιβίωσης <sup>(44)</sup>.

Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από τις συγκρίσεις της συναισθηματικής λειτουργίας των ασθενών σε σχέση με τις ομάδες ελέγχου και το γενικό πληθυσμό διαφέρουν. Πιο συγκεκριμένα, σε τρεις μελέτες, των Heinonen H. et al, Deschler B. et al και Bieri S. et al, οι ασθενείς παρουσιάζουν χαμηλότερη συναισθηματική λειτουργία από τις αντίστοιχες ομάδες ελέγχου και το γενικό πληθυσμό, <sup>(1,46,3)</sup> ενώ από τη μελέτη των Hayden PJ. et al, προκύπτει ότι η συναισθηματική λειτουργία των ασθενών δεν έχει διαφορά από τη συναισθηματική λειτουργία του πληθυσμού αναφοράς <sup>(45)</sup>.

Τέλος, ενώ γενικά η τάση ανάκαμψης της συναισθηματικής λειτουργίας είναι ενθαρρυντική, οι ασθενείς που παρουσιάζουν επίμονες δυσκολίες στη συναισθηματική λειτουργία θα απαιτήσουν κατάλληλες παραπομπές για υποστήριξη και παροχή συμβουλών.

### **ΚΟΙΝΩΝΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ (Social Functioning)**

Όπως προκύπτει από τη μελέτη των Heinonen H. et al, η αξιολόγηση των μέσων βαθμολογιών της κοινωνικής υγείας, της ικανοποίησης από την κοινωνική υποστήριξη και τη διαθεσιμότητα υποστήριξης δεν αποκάλυψε σημαντικές στατιστικά διαφορές μεταξύ των ασθενών και της ομάδας ελέγχου. Η μέση τιμή της βαθμολογίας της κοινωνικής λειτουργίας των ασθενών που ήταν μέχρι 12 μήνες μετά τη HCT ήταν  $\mu=22,5$  ( $SD=2,5$ ) ενώ για τους ασθενείς που ήταν πάνω από 12 μήνες μετά τη HCT η μέση τιμή ήταν  $\mu=21,6$  ( $SD=4,3$ ), χωρίς αποκλίσεις από την ομάδα ελέγχου. Κατά μέσο όρο, η διαθεσιμότητα κοινωνικής υποστήριξης και η ικανοποίηση από την κοινωνική υποστήριξη μειώθηκαν μετά το πρώτο έτος μετά τη HCT <sup>(1)</sup>.

Αντίθετα στη μελέτη των Worel et al, η βαθμολογία της κοινωνικής λειτουργίας στους μακροχρόνιους επιζώντες ήταν χαμηλότερη σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό αναφοράς καθώς επίσης ήταν σημαντικά χαμηλότερη στους ασθενείς που έπασχαν από GVHD σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς GVHD <sup>(44)</sup>. Η μέση τιμή της κοινωνικής λειτουργίας των ασθενών που βρισκόταν από δύο έως πέντε χρόνια μετά τη HCT ήταν  $\mu=75$  ενώ των ασθενών που ήταν επιζώντες άνω των πέντε ετών ήταν  $\mu=82$ . Τέλος, η μέση τιμή της κοινωνικής λειτουργίας όλων των ασθενών ήταν  $\mu=80$ . Όπως είναι εμφανές η κοινωνική λειτουργία σταδιακά βελτιώνεται καθώς αυξάνονται τα έτη επιβίωσης από τη HCT <sup>(44)</sup>.

Στη μελέτη των Hayden PJ. et al, τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τους ασθενείς οι οποίοι είχαν μέσο όρο επιβίωσης άνω των οχτώ ετών μετά την HCT, συγκρίθηκαν με τα δεδομένα που προερχόταν από ένα μεγάλο πληθυσμό αναφοράς και δεν παρατηρήθηκαν ουσιαστικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων. Η μέση τιμή της βαθμολογίας της κοινωνικής λειτουργίας είναι  $\mu=79,7$ ,  $SD=27,6$ , ενώ οι ασθενείς ανέφεραν πολύ καλή κοινωνική λειτουργία σε ποσοστό 65% έναντι 77% της ομάδας

ελέγχου,  $p=0,063$ . Όσο αυξάνονται τα έτη επιβίωσης η κοινωνική λειτουργία είναι περίπου στα ίδια επίπεδα με το γενικό πληθυσμό <sup>(45)</sup>.

Από τη μελέτη των Bieri S. et al, και τα ερωτηματολόγια ERTC- QLQ-C30 και FACT-BMT, προκύπτει ότι σε χρονικό διάστημα εκτίμησης μέσου όρου 7,3 ετών μετά τη HCT υπάρχει σημαντική διαφορά της κοινωνικής λειτουργίας των ασθενών σε σύγκριση και με τις δύο ομάδες ελέγχου. Από το ερωτηματολόγιο ERTC-QLQ-C30 προκύπτει ότι η μέση τιμή της κοινωνικής λειτουργίας είναι  $\mu=73,4$  έναντι της μέσης τιμής  $\mu=85,8$  του Νορβηγικού πληθυσμού αναφοράς (με κλίμακα βαθμολόγησης 0-100),  $p<0,0001$ . Παρομοίως από το ερωτηματολόγιο FACT-BMT προκύπτει ότι η μέση τιμή της κοινωνικής λειτουργίας είναι  $\mu=19,6$  έναντι της μέσης τιμής  $\mu=21,3$  του γενικού πληθυσμού αναφοράς (σε κλίμακα βαθμολόγησης 0-28). ( $p<0,02$ ) <sup>(3)</sup>.

Από τη τελευταία μελέτη των Deschler B. et al, οι επιζώντες μετά από HCT, σε χρονικό διάστημα εκτίμησης 22,5 μηνών μετά τη HCT έχουν εμφανή εξασθένηση στον τομέα της κοινωνικής λειτουργίας σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Όπως προκύπτει οι άντρες ασθενείς βαθμολόγησαν την κοινωνική λειτουργία τους με 67,8 έναντι 86,7 των αντρών της ομάδας ελέγχου, ενώ οι γυναίκες βαθμολόγησαν την κοινωνική λειτουργία τους 59,0 έναντι 90,9 των γυναικών της ομάδας ελέγχου (σε κλίμακα βαθμολόγησης 0-100, κλινικά σημαντική η διαφορά  $>10$  μονάδες). Η κοινωνική λειτουργία όλων των ασθενών ήταν 64,2 <sup>(46)</sup>.

## META-ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

Όπως αξιολογείται από τα εργαλεία μέτρησης και εκτίμησης της ΠΖ, που χρησιμοποιήθηκαν και από τις πέντε μελέτες, μικρές έως μέτριες βλάβες παρατηρούνται στην κοινωνική λειτουργία μετά από αλλογενή HCT, καθιστώντας την κοινωνική λειτουργία των επιζώντων χαμηλότερη από την κοινωνική λειτουργία των ομάδων ελέγχου και του γενικού πληθυσμού <sup>(1,3,44,45,46)</sup>.

Όπως προκύπτει και από τις πέντε μελέτες, οι επιδράσεις της HCT στην κοινωνική λειτουργία, ναι μεν είναι μικρές έως μέτριες, αλλά παρατηρούνται σε όλες τις χρονικές περιόδους της μεταπαρακολούθησης: κατά μέσο όρο από το πρώτο έτος έως και πάνω από οχτώ έτη μετά τη HCT <sup>(1,3,44,45,46)</sup>. Σημαντικός προγνωστικός παράγοντας της μειωμένης κοινωνικής λειτουργίας, κατά τη μελέτη των Worel N. et al, αποτελεί η νόσος του GVHD <sup>(44)</sup>. Όσον αφορά την ικανοποίηση από την

κοινωνική υποστήριξη και τη διαθεσιμότητα υποστήριξης, στη μελέτη τους, οι Heinonen H. et al, αναφέρουν ότι δεν υπάρχει διαφορά μεταξύ των μακροχρόνιων επιζώντων μετά τη HCT και του γενικού πληθυσμού <sup>(1)</sup>.

Ενθαρρυντικό είναι πάντως, όπως επίσης, προκύπτει από την ίδια μελέτη, πως η κοινωνική λειτουργία στη συνέχεια βελτιώνεται, με τους επιζώντες να αναφέρουν ότι η κοινωνική λειτουργία τους είναι παρόμοια ή καλύτερη από ότι ήταν κατά τη χρονική στιγμή της HCT έως και ένα χρόνο μετά <sup>(1)</sup>. Ακόμη, στη μελέτη τους, οι Worel N. et al, συμπεραίνουν ότι και η μακροχρόνια ανάκτηση της κοινωνικής λειτουργίας είναι καλή και ότι οι επιζώντες απολαμβάνουν την κοινωνικοποίηση με την οικογένεια και τους φίλους <sup>(44)</sup>. Παρόμοια είναι και τα αποτελέσματα που προκύπτουν από τη μελέτη των Hayden PJ. et al. Από τη συγκεκριμένη μελέτη προκύπτει ότι οι μακροχρόνιοι επιζώντες, με μέσο όρο οχτώ έτη από τη HCT, δεν έχουν ουσιαστικές διαφορές στη κοινωνική λειτουργία σε σχέση με τις ομάδες ελέγχου και ότι όσο αυξάνονται τα έτη επιβίωσης η κοινωνική λειτουργία είναι περίπου στα ίδια επίπεδα με το γενικό πληθυσμό <sup>(45)</sup>.

Έτσι, ενώ οι επιζώντες από αλλογενή HCT παρουσιάζουν σημαντικές βελτιώσεις στην κοινωνική λειτουργία τους με την πάροδο του χρόνου, εντούτοις, διαρκής και μόνιμες βλάβες επιμένουν, οι οποίες όμως είναι παρόμοιες με αυτές των υγιών ατόμων.

### **ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΣ ΡΟΛΟΣ (Role Functioning)**

Από τη μελέτη των Heinonen H. et al, και την ανάλυση των βαθμολογιών TOI, προκύπτει ότι η συνολική υγεία των ασθενών κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους μετά τη HCT ήταν σημαντικά χειρότερη από εκείνη των ασθενών ένα έως τρία έτη και πάνω από πέντε έτη μετά τη HCT. Οι μέσες τιμές για όλες τις παραμέτρους της λειτουργικής υγείας βελτιώθηκαν σταδιακά με την πάροδο του χρόνου. Μεμονωμένα στοιχεία, (κατά το ερωτηματολόγιο FACT) τα οποία κρίθηκαν σημαντικά για τη σωματική και λειτουργική υγεία των ασθενών μετά από HCT, όπως είναι η μειωμένη ενεργητικότητα, οι παρενέργειες και ο ύπνος, αναλύθηκαν ξεχωριστά <sup>(1)</sup>.

Από τη συγκεκριμένη μελέτη προκύπτει ότι οι περισσότεροι από τους ασθενείς, ένα έτος μετά τη HCT μπορούσαν να συνεχίσουν τις καθημερινές τους

δραστηριότητες χωρίς καμία βοήθεια. Επιπλέον, ένα έτος μετά τη HCT, το 76% των δεκτών HCT ήταν σε θέση να εργάζονται, το 68% συμμετείχαν ενεργά στη δουλειά ή στο σχολείο, και το 8% ήταν άνεργοι <sup>(1)</sup>.

Στη μελέτη των Worel et al, όπως προκύπτει από το ερωτηματολόγιο ERTC-QLQ-C30 ο λειτουργικός ρόλος είναι εμφανώς εξασθενημένος. Οι ασθενείς άνω των πέντε ετών μετά τη HCT, αναφέρουν καλύτερο λειτουργικό ρόλο σε σύγκριση με τους ασθενείς από δύο έως πέντε έτη μετά τη HCT. Για τους ασθενείς (n=37) με μέσο όρο επιβίωσης δύο έως πέντε χρόνια μετά τη HCT, η μέση τιμή του λειτουργικού ρόλου είναι  $\mu\tau=69$ , ενώ για τους ασθενείς άνω των πέντε ετών (n=69) η μέση τιμή είναι  $\mu\tau=82$ . Η μέση τιμή του λειτουργικού ρόλου όλων των ασθενών είναι  $\mu\tau=80$  <sup>(44)</sup>.

Η βαθμολογία του λειτουργικού ρόλου στους μακροχρόνιους επιζώντες είναι χαμηλότερη σε σύγκριση με το πληθυσμό και στη μελέτη του Hjermstad et al <sup>(48)</sup>, καθώς επίσης είναι σημαντικά χαμηλότερη και στους ασθενείς που έπασχαν από cGVHD σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς GVHD. Κατά το χρόνο της έρευνας το 74% όλων των ασθενών ήταν κατάλληλοι για επαγγελματική λειτουργία <sup>(44)</sup>.

Κατά τη διεξαγωγή της μελέτης του Hayden H. et al, τα αποτελέσματα του QLQL-C30 συγκρίθηκαν με δεδομένα που προέρχονταν από ένα μεγάλο πληθυσμό αναφοράς. Οι ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε HCT είχαν σημαντικά χαμηλότερες βαθμολογίες στον τομέα του λειτουργικού ρόλου. Όπως προκύπτει από τα αποτελέσματα των μετρήσεων, στατιστικά μικρότερο ποσοστό ασθενών παρουσίαζαν πολύ καλή λειτουργικότητα σε σχέση με τους υγιείς (61% vs 76%,  $p=0,018$ , αναδεικνύοντας το λειτουργικό ρόλο ως τη μοναδική παράμετρο όπου οι ασθενείς μετά από HCT είχαν μειωμένη απόδοση σε αυτήν τη μελέτη <sup>(45)</sup>.

Σύμφωνα με τη μελέτη των Bieri S. et al, και τα ερωτηματολόγια ERTC-QLQ-C30 και FACT-BMT, οι ασθενείς παρουσιάζουν χαμηλότερη βαθμολογία του λειτουργικού ρόλου σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό. Στη συγκεκριμένη μελέτη η επαγγελματική αποκατάσταση συνδέεται σημαντικά με την ΠΖ, ενώ η επίπτωση της οικογενειακής κατάστασης των ασθενών φαίνεται να έχει οριακή σημασία. Κατά το χρονικό διάστημα εκτίμησης, με μέσο όρο 7,3 έτη μετά τη HCT, συνολικά η μέση τιμή του λειτουργικού ρόλου των ασθενών ήταν  $\mu\tau=74,6$  έναντι της μέσης τιμής του Νορβηγικού πληθυσμού αναφοράς  $\mu\tau=92,8$ , με τυπική απόκλιση 32,6 και ( $p=0,004$ ) <sup>(3)</sup>.

Στην ίδια μελέτη αναφέρεται ότι μετά τη HCT, το 60% των ασθενών επέστρεψαν στις δραστηριότητές τους, το 29% επέστρεψαν σε εργασία πλήρους



απασχόλησης, το 21% σε εργασία μερικής απασχόλησης και το 10% επέστρεψαν σε κάποιο πρόγραμμα κατάρτισης ή στο σχολείο. Συνολικά, το 40% των ασθενών δεν επέστρεψαν στην εργασία τους και εξαρτώνται από ασφάλεια αναπηρίας (39%) ή είναι συνταξιούχοι (1%). Από τους ασθενείς που είχαν εργασία πλήρους απασχόλησης, το 73% ανέφεραν καλή ποιότητα ζωής σε αντίθεση με το 22% εκείνων που είχαν ασφάλεια αναπηρίας και το 28% εκείνων που είχαν εργασία μερικής απασχόλησης <sup>(3)</sup>.

Τέλος, κατά τη μελέτη των Deschler B. et al, σε χρονικό διάστημα εκτίμησης μέσου όρου 22,5 μηνών μετά τη HCT, οι περισσότεροι ασθενείς παρουσιάζουν μειωμένα λειτουργικά επίπεδα και η εξασθένηση αυτή των ασθενών είναι πλέον εμφανής στη λειτουργία των ρόλων και τη κοινωνική λειτουργία <sup>(46)</sup>. Οι άντρες ασθενείς βαθμολόγησαν το λειτουργικό τους ρόλο με 68,2 έναντι των αντρών του γερμανικού πληθυσμού αναφοράς που τον βαθμολόγησαν με 84,5 (σε κλίμακα βαθμολόγησης 0-100). Οι γυναίκες βαθμολόγησαν το λειτουργικό τους ρόλο με 58,3 έναντι 82,1 της βαθμολογίας που έδωσαν οι γυναίκες του γερμανικού πληθυσμού αναφοράς. Η συνολική βαθμολογία του λειτουργικού ρόλου για το σύνολο των ασθενών είναι 64,4 <sup>(46)</sup>.

## META-ΑΝΑΛΥΣΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΥ ΡΟΛΟΥ

Ο λειτουργικός ρόλος είναι ένα θέμα σημαντικού ενδιαφέροντος για τους ασθενείς, καθώς συχνά ως άτομα, αυτοπροσδιορίζονται σε σχέση με τους ρόλους τους στην οικογένεια και την κοινότητα. Κατά τη μελέτη των Bieri S. et al, η επαγγελματική αποκατάσταση συνδέεται σημαντικά με την ΠΖ <sup>(3)</sup>. Ιδιαίτερης σημασίας για τους επιζώντες είναι να επιστρέψουν στη μισθωτή τους απασχόληση, γεγονός το οποίο μπορεί να έχει σημαντικές συνέπειες για την οικονομική τους ασφάλεια <sup>(3)</sup>.

Όπως προκύπτει και από τις πέντε μελέτες, οι ασθενείς παρουσιάζουν μέτριες έως μεγάλες μειώσεις του λειτουργικού ρόλου αμέσως μετά τη HCT, τόσο σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου όσο και με το γενικό πληθυσμό <sup>(1,3,44,45,46)</sup>. Τα δεδομένα όμως αυτά δείχνουν βελτίωση με την πάροδο του χρόνου.

Ένα έτος μετά τη HCT, οι ασθενείς παρουσιάζουν βελτίωση του λειτουργικού ρόλου. Όπως αποδεικνύεται από τη μελέτη των Heinonen H. et al, οι ασθενείς είναι σε θέση να ασκήσουν τις καθημερινές τους δραστηριότητες χωρίς καμία βοήθεια και

μετά το πρώτο έτος μπορούν να συμμετέχουν ενεργά σε οικιακές, σχολικές και επαγγελματικές δραστηριότητες <sup>(1)</sup>.

Από τρεις μελέτες, των Heinonen H. et al, Bieri S. et al, και Worel N et al, αποδεικνύεται ότι με την πάροδο του χρόνου και καθώς αυξάνονται τα έτη επιβίωσης από τη HCT, ο λειτουργικός ρόλος των ασθενών σταδιακά βελτιώνεται <sup>(1,3,44)</sup>. Στη συνέχεια από τη μελέτη των Worel N. et al, προκύπτει ότι οι επιζώντες άνω των πέντε ετών μετά τη HCT αναφέρουν καλύτερο λειτουργικό ρόλο σε σύγκριση με τους ασθενείς δύο έως πέντε έτη μετά τη HCT <sup>(44)</sup>. Παρόλο όμως που ο λειτουργικός ρόλος βελτιώνεται, τα αποτελέσματα των μελετών των Bieri S. et al, Hayden PJ. et al, και Worel N. et al, δείχνουν ότι οι μακροχρόνιοι επιζώντες >5 ετών εξακολουθούν να έχουν χαμηλότερο λειτουργικό ρόλο σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς καρκίνο και το γενικό πληθυσμό <sup>(3,44,45)</sup>.

Σύμφωνα με τη μελέτη των Bieri S. et al, από τους μακροχρόνιους επιζώντες κατά μέσο όρο 7,3 έτη μετά τη HCT, 60% των ασθενών επέστρεψαν στις δραστηριότητές τους, 29% επέστρεψαν σε εργασία πλήρους απασχόλησης, 21% επέστρεψαν σε εργασία μερικής απασχόλησης και 10% επέστρεψαν σε κάποιο πρόγραμμα κατάρτισης ή στο σχολείο <sup>(3)</sup>. Τέλος, κατά τη μελέτη των Worel N. et al, το γυναικείο φύλο και η cGVHD, αποτελούν παράγοντες που σχετίζονται με το μειωμένο λειτουργικό ρόλο και την καθυστερούμενη επιστροφή στην εργασία <sup>(44)</sup>.

Σε γενικές γραμμές, η πλειοψηφία των ασθενών που επιβιώνουν μετά από HCT και παραμένουν υγιείς χωρίς νόσο, μπορούν να περιμένουν την ανάκτηση του ρόλου τους στην οικογένεια και στο σπίτι, να επιστρέψουν στη δουλειά και στο σχολείο καθώς επίσης, και στους υπόλοιπους ρόλους τους στην κοινότητα.

### **ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ (Overall QOL)**

Από τα αποτελέσματα της μελέτης των Heinonen H. et al, υποστηρίζεται ότι η μεγάλη πλειοψηφία των μακροχρόνιων επιζώντων αλλογενούς HCT εκφράζουν ικανοποίηση από την ΠΖ τους και περιγράφουν τους εαυτούς τους ως άτομα που ζουν χωρίς σωματικά, λειτουργικά, συναισθηματικά και κοινωνικά προβλήματα που συνδέονται με τη νόσο τους ή τη θεραπεία τους μετά από HCT <sup>(1)</sup>.

Η σωματική υγεία, το επίπεδο εκπαίδευσης, η ηλικία κατά τη HCT και η ικανοποίηση από την κοινωνική υποστήριξη αποτελούν παράγοντες που επιδρούν

στις προσωπικές πεποιθήσεις των ασθενών για την ΠΖ τους. Τα αποτελέσματα έδειξαν, ότι σε διάφορα χρονικά σημεία κατά τη διάρκεια της διαδικασίας ανάρρωσης μετά από HCT, άλλαζαν οι παράγοντες που είχαν σημαντική επίδραση στην αντιλαμβανόμενη ικανοποίηση από τη ζωή <sup>(1)</sup>.

Στη συνέχεια όπως προκύπτει από τη μελέτη των Worel N. et al, η μέση συνολική ΠΖ ήταν ικανοποιητική ( $\mu=73,2$ ,  $SD=23,5$ ). Το 15% όλων των ασθενών απολάμβαναν πολύ καλή συνολική ΠΖ (βαθμολογία 81-100), 26% είχαν καλή (βαθμολογία 61-80), 14% μέση (βαθμολογία 41-60), 6% κακή (βαθμολογία 21-40) και 4% πολύ κακή (βαθμολογία <21) συνολική ΠΖ. Πιο λεπτομερείς αναλύσεις αποκάλυψαν διακριτές διαφορές στη συνολική ΠΖ που εξαρτιόταν από το χρόνο που είχε παρέλθει από τη HCT. Δύο με πέντε έτη μετά τη HCT το 73% των ασθενών είχαν καλή έως πολύ καλή συνολική ΠΖ σε σύγκριση με το 79% των ασθενών που ήταν πάνω από πέντε έτη από τη HCT <sup>(44)</sup>.

Παρόλο, που καθώς αυξάνονται τα έτη επιβίωσης μετά από HCT, η συνολική ΠΖ των ασθενών είναι καλύτερη, εξακολουθεί να υπάρχει ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών όπου η ΠΖ είναι χαμηλότερη από ότι θα ήταν επιθυμητό και συμπτώματα όπως κόπωση και διαταραχές ύπνου είναι τουλάχιστον, σε μέτρια μορφή, είναι συχνά στους μακροχρόνιους επιζώντες <sup>(44)</sup>.

Στη μελέτη των Hayden PJ. et al, τα αποτελέσματα του ερωτηματολογίου ERTC-QLQ-C30 συγκρίθηκαν με δεδομένα που προέρχονταν από ένα μεγάλο πληθυσμό αναφοράς. Μεταξύ των ασθενών και του πληθυσμού αναφοράς σημαντικές διαφορές ανιχνεύθηκαν μόνο στη βαθμολογία του λειτουργικού ρόλου. Όσον αφορά τη σωματική, τη συναισθηματική και τη κοινωνική λειτουργία δεν υπήρχαν διαφορές. Επίσης, η βαθμολογία της συνολικής ΠΖ των ασθενών ήταν παρόμοια με τη βαθμολογία του πληθυσμού αναφοράς. Η μέση τιμή της συνολικής ΠΖ ήταν 80,1 ( $SD=19,6$ ) χωρίς διαφορά από τον πληθυσμό αναφοράς. Ωστόσο όπως προκύπτει από τη μελέτη αν και οι περισσότεροι ασθενείς ανέφεραν μια καλή ΠΖ, μια μειοψηφία παρουσιάζει δυσκολίες κατά την επαγγελματική επανένταξη και αποκατάσταση έχοντας τα επακόλουθα οικονομικά προβλήματα <sup>(45)</sup>.

Κατά τη μελέτη των Bieri S. et al, η ΠΖ των ασθενών έχει σημαντικά διαφορετική βαθμολογία από τη βαθμολογία της ΠΖ του γενικού πληθυσμού. Η μέση τιμή της ΠΖ των ασθενών ήταν 71,2 έναντι 73,7 του γενικού πληθυσμού,  $p<0,03$ . Κατά το ερωτηματολόγιο ERTC-QLQ-C30 παρότι δεν υπάρχει σημαντική διαφορά ως προς τη συνολική ΠΖ, υπάρχουν σημαντικές διαφορές και στους τέσσερις τομείς:

σωματική λειτουργία, συναισθηματική λειτουργία, κοινωνική λειτουργία και λειτουργικός ρόλος. Επίσης και από το ερωτηματολόγιο FACT-BMT οι ασθενείς κατατάσσονταν πολύ χειρότερα στις περισσότερες διαστάσεις και υποκλίμακες <sup>(3)</sup>.

Κατά τα ερωτηματολόγια, η ηλικία κατά τη HCT και η επαγγελματική κατάσταση συνδέονταν σημαντικά με τη συνολική ΠΖ. Υπήρχαν σημαντικές διαφορές στις διάφορες υποκλίμακες· κατά την ηλικία κατά τη HCT (καλύτερες στους νεαρότερους ασθενείς), κατά φύλο (καλύτερες στους άνδρες) και κατά επαγγελματική αποκατάσταση (καλύτερες στους ασθενείς που είχαν εργασία πλήρους απασχόλησης). Τελικά, όπως προκύπτει από τα αποτελέσματα της μελέτης η ηλικία <25 ετών κατά τη HCT και η επιστροφή σε εργασία πλήρους απασχόλησης ήταν οι μόνες παράμετροι που συνδέονταν σημαντικά με μια καλύτερη αντίληψη της ΠΖ <sup>(3)</sup>.

Από τη τελευταία μελέτη των Deschler B. et al, προκύπτει ότι, αν και οι ασθενείς ανέφεραν διάφορα συμπτώματα και οι περισσότεροι είχαν μειωμένα λειτουργικά επίπεδα, εντούτοις η εξασθένηση της συνολικής ΠΖ ήταν ελάχιστη. Τα αποτελέσματα της μελέτης συγκρίθηκαν με τα αποτελέσματα της ομάδας ελέγχου τα οποία έδειξαν παρόμοιες τιμές, με βαθμολογίες απόκλισης διαφοράς έως 10 βαθμών <sup>(46)</sup>. Οι άντρες ασθενείς βαθμολόγησαν τη ΠΖ τους με 67,8 έναντι του αντρικού πληθυσμού αναφοράς με 65,6, ενώ οι γυναίκες με 62,5 έναντι 62,6 των γυναικών του πληθυσμού αναφοράς. Η βαθμολογία της συνολικής ΠΖ όλων των ασθενών ήταν 65,7 (σε κλίμακα βαθμολογίας 0-100) <sup>(46)</sup>.

Κατά κανόνα, οι ασθενείς αξιολόγησαν τη συνολική ΠΖ τους ως καλή και σχεδόν ίση με εκείνη της ομάδας ελέγχου. Καθώς η πλειοψηφία των ασθενών είχαν περάσει το πρώτο έτος μετά τη HCT, τα ικανοποιητικά συνολικά δεδομένα μπορεί να είναι αποτέλεσμα της βελτιωμένης ΠΖ κατά τη διάρκεια της ανάρρωσης. Ακόμη και η παρουσία χρόνιας νόσου του GVHD δε μείωσε την υποκειμενική εκτίμηση της συνολικής ΠΖ στους ασθενείς. Ενώ οι ασθενείς ανέφεραν διάφορα συμπτώματα και οι περισσότεροι δεν πέτυχαν λειτουργικά επίπεδα τόσο υψηλά όσο ο μέσος πληθυσμός της ομάδας ελέγχου, οι περισσότεροι έκριναν τη συνολική εξασθένηση της ΠΖ τους ως ασήμαντη <sup>(46)</sup>.

## ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ ΣΥΝΟΛΙΚΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ

Η μεγάλη πλειοψηφία των μακροχρόνιων επιζώντων μετά από HCT αναφέρουν ότι έχουν καλή ΠΖ και εκφράζουν ικανοποίηση από την ΠΖ τους <sup>(1,3,44,45,46)</sup>. Από τις μελέτες των Worel N. et al και Heinonen H. et al, προκύπτει ότι η συνολική ΠΖ των ασθενών είναι ικανοποιητική <sup>(1,44)</sup> ενώ από τις υπόλοιπες τρεις μελέτες των Hayden PJ. et al, Bieri S. et al, και των Deschler B. et al, προκύπτει ότι οι ασθενείς έχουν καλή συνολική ΠΖ <sup>(3,45,46)</sup>.

Όπως προκύπτει και από τις πέντε μελέτες, κάποιοι ασθενείς παρουσιάζουν συμπτώματα και κάποιοι έχουν μειωμένα λειτουργικά επίπεδα <sup>(1,3,44,45,46)</sup>. Εντούτοις όπως αναφέρεται στη μελέτη των Heinonen H. et al, οι ασθενείς περιγράφουν τους εαυτούς τους ως άτομα που ζουν χωρίς σωματικά, λειτουργικά, συναισθηματικά και κοινωνικά προβλήματα που συνδέονται με τη νόσο τους ή τη θεραπεία τους μετά από HCT <sup>(1)</sup>. Από τη μελέτη τους, οι Hayden PJ. et al, υποστηρίζουν ότι δεν υπάρχουν διαφορές στη σωματική, συναισθηματική και κοινωνική λειτουργία, παρά μόνο στο λειτουργικό ρόλο <sup>(45)</sup>, ενώ από τη μελέτη των Bieri S. et al, υποστηρίζεται ότι υπάρχουν σημαντικές διαφορές ως προς τους τέσσερις τομείς της ΠΖ, χωρίς όμως να υπάρχει σημαντική διαφορά για τη συνολική ΠΖ <sup>(3)</sup>.

Όσον αφορά τη συνολική ΠΖ, οι Hayden PJ. et al, και Deschler B. et al, στις μελέτες τους υποστηρίζουν ότι η εξασθένηση της ΠΖ είναι ελάχιστη, <sup>(45,46)</sup> ενώ από τη μελέτη των Worel N. et al, υποστηρίζεται το γεγονός ότι καθώς αυξάνονται τα έτη επιβίωσης μετά από HCT, η συνολική ΠΖ των επιζώντων βελτιώνεται και είναι καλύτερη <sup>(3)</sup>. Συγκεκριμένα, από την μελέτη των Worel N. et al προκύπτει ότι δύο έως πέντε έτη μετά τη HCT, το 73% των ασθενών είχαν καλή έως πολύ καλή συνολική ΠΖ, ενώ άνω των πέντε ετών μετά τη HCT, ποσοστό 79% των ασθενών είχαν καλή ως πολύ καλή ΠΖ <sup>(44)</sup>.

Και οι πέντε μελέτες αναφέρουν κάποιους παράγοντες που επιδρούν στις προσωπικές πεποιθήσεις των ασθενών για τη ΠΖ τους και επηρεάζουν τη συνολική ΠΖ <sup>(1,3,44,45,46)</sup>. Από τη μελέτη των Heinonen H. et al, οι παράγοντες που επηρεάζουν τις πεποιθήσεις των ασθενών για τη συνολική ΠΖ τους είναι η σωματική υγεία, συμπεριλαμβανομένου του GVHD, η ηλικία κατά τη HCT και η ικανοποίηση από την κοινωνική στήριξη <sup>(1)</sup>. Η μελέτη των Bieri S. et al, εστιάζει, επίσης, στη σωματική υγεία και τη νόσο του GVHD, στην ηλικία των ασθενών κατά τη HCT και στην επαγγελματική αποκατάσταση των ασθενών <sup>(3)</sup>. Από τη μελέτη των Hayden PJ. et al,

έμφαση δίνεται στην επαγγελματική αποκατάσταση των ασθενών,<sup>(45)</sup> ενώ τέλος, στη μελέτη των Deschler B. et al, ως σημαντικοί παράγοντες αναφέρονται, για ακόμη μία φορά, η σωματική λειτουργία και η νόσος του GVHD καθώς επίσης και το γυναικείο φύλο<sup>(46)</sup>. Όπως αναφέρεται στη μελέτη των Heinonen H. et al, στα διάφορα χρονικά σημεία κατά τη διάρκεια της διαδικασίας ανάρρωσης μετά από HCT, αλλάζουν οι παράγοντες που έχουν σημαντική επίδραση στην αντιλαμβανόμενη ικανοποίηση από τη ζωή<sup>(1)</sup>.

Παρά τις βελτιώσεις που παρατηρούνται σε όλο το χρονικό διάστημα επιβίωσης μετά τη HCT, ελλείμματα παρατηρούνται όταν συγκρίνουμε τη συνολική ΠΖ των ασθενών μετά από αλλογενή HCT, είτε με το γενικό πληθυσμό είτε με τις ομάδες ελέγχου. Όσον αφορά τη μελέτη των Deschler B. et al, οι ασθενείς αξιολόγησαν τη συνολική ΠΖ τους ως καλή και σχεδόν ίση με τη συνολική ΠΖ της ομάδας ελέγχου<sup>(46)</sup> όπως επίσης και στη μελέτη των Hayden PJ. et al, όπου οι βαθμολογίες της ΠΖ των ασθενών έναντι του γενικού πληθυσμού αναφοράς ήταν παρόμοιες<sup>(45)</sup>. Αντίθετα τα αποτελέσματα που προκύπτουν από τη μελέτη των Bieri S. et al, δείχνουν ότι η ΠΖ των επιζώντων από HCT έχει σημαντικά διαφορετική βαθμολογία από την ΠΖ του γενικού πληθυσμού<sup>(3)</sup>. Οι μελέτες των Heinonen H. et al, και Worel N. et al, δεν αναφέρουν τα αποτελέσματα σύγκρισης της συνολικής ΠΖ των ασθενών με την ομάδα ελέγχου ή το γενικό πληθυσμό<sup>(3, 44)</sup>.

Επομένως, τα δεδομένα αυτά υποστηρίζουν ότι οι πρώιμες βλάβες βελτιώνονται σε μεγάλο βαθμό, με μία γενικά καλή συνολική ΠΖ που ακολουθείται μετά τη HCT, χαμηλότερη όμως του γενικού πληθυσμού.

## 6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα μετα-ανάλυση καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η HCT προκαλεί επιπτώσεις και στους τέσσερις τομείς της ΠΖ με τις επακόλουθες διαταραχές στη λειτουργικότητα των ασθενών και επηρεάζει τη συνολική ΠΖ των επιζώντων. Παρ' όλα αυτά όμως, όπως προκύπτει από τα δεδομένα, οι μακροχρόνιοι επιζώντες έχουν καλή ΠΖ και εκφράζουν ικανοποίηση από την ΠΖ τους.

Ενώ οι ασθενείς αναφέρουν διάφορα συμπτώματα και οι περισσότεροι δεν έχουν λειτουργικά επίπεδα τόσο υψηλά όσο ο μέσος πληθυσμός, περιγράφουν τους εαυτούς τους ως άτομα που ζουν χωρίς σημαντικά σωματικά, λειτουργικά, συναισθηματικά και κοινωνικά προβλήματα που συνδέονται με τη νόσο τους ή τη θεραπεία τους μετά από HCT <sup>(1)</sup>.

Η ανάρρωση από HCT συνοδεύεται από κάποιες ψυχοκοινωνικές δυσκολίες. Ένας λόγος για τη θετική ερμηνεία της συνολικής ΠΖ μπορεί να είναι η γνωστική επανεκτίμηση ως απάντηση σε μία νόσο απειλητική για τη ζωή <sup>(46)</sup>. Μια υποτιθέμενη ερμηνεία για αυτήν τη ψυχολογική προσαρμογή είναι ότι η απειλητική για τη ζωή φύση της μεταμόσχευσης θέτει μια «υπαρξιακή επανεκτίμηση» όπου η συγκριτική ελπίδα δεν είναι πλέον η τέλεια υγεία. Σε θεωρητικό επίπεδο, υπάρχει μια θεωρία επιπέδου προσαρμογής κατά την οποία οι ασθενείς προσαρμόζονται στη νόσο και τις απαντήσεις της θεραπείας με την πάροδο του χρόνου προσαρμόζοντας τις αντιλήψεις τους για το φυσιολογικό για να συμφωνήσουν με τις τρέχουσες περιστάσεις ή προσδοκίες <sup>(45)</sup>.

Κατά τη διεξαγωγή των ερευνών που έχουν ως επίκεντρο τους την ΠΖ, υπάρχει ετερογένεια ως προς τα εργαλεία μέτρησης και εκτίμησης της ΠΖ που χρησιμοποιούνται, καθιστώντας τις συγκρίσεις δύσκολες <sup>(46)</sup>. Ωστόσο, ακόμη και αν οι αναλύσεις της ΠΖ δε γίνονται πάντα με τα ίδια εργαλεία, συχνά περιγράφεται ένα υψηλό επίπεδο ικανοποίησης και μια σταδιακή βελτίωση με την πάροδο του χρόνου <sup>(3)</sup>.

Προγνωστικοί παράγοντες που επηρεάζουν την ΠΖ και τις προσωπικές πεποιθήσεις των δεκτών της HCT είναι η νόσος του GVHD, που αποτελεί κύριο προγνωστικό παράγοντα, η σωματική υγεία, η ηλικία κατά τη HCT, το επίπεδο εκπαίδευσης, η κοινωνική υποστήριξη και η επαγγελματική αποκατάσταση.

Από τους παράγοντες αυτούς προκύπτουν κάποιες διαστάσεις κατά τη διάρκεια της φάσης αποκατάστασης μετά τη HCT. Για όλους τους ασθενείς πρέπει να υπάρχει κατάλληλη ψυχολογική υποστήριξη και όπως φαίνεται, οι ασθενείς που υποβάλλονται σε HCT σε νεαρότερη ηλικία χρειάζονται μεγαλύτερη συναισθηματική καθοδήγηση και συμβουλευτική για μεγάλο χρονικό διάστημα. Επίσης, πρέπει να αντιμετωπιστούν κάποια ζητήματα για αύξηση των ικανοτήτων που συνδέονται με την εργασία και την επαγγελματική αποκατάσταση και τη βελτίωση της κοινωνικής υποστήριξης.

Συμπερασματικά, η HCT αποτελεί μια εντατική μορφή θεραπείας που επηρεάζει την ΠΖ τόσο των επιζώντων όσο και των οικογενειών τους. Η διερεύνηση της ΠΖ είναι ιδιαίτερα σημαντική για τη συμβουλευτική, τη θεραπεία και τη διαχείριση των επιζώντων μετά τη θεραπεία εντατικών θεραπειών, όπως είναι η HCT και αποτελεί αντικείμενο μελέτης πολλών ερευνών κυρίως στο εξωτερικό <sup>(46)</sup>. Σημαντικό είναι τα στοιχεία που προκύπτουν από τις μελέτες αυτές να έχουν ως αποδέκτες τους επιζώντες μετά από HCT, λαμβάνοντας το υψηλότερο επίπεδο φροντίδας σε όλους τους τομείς της ζωής τους κατά τη διάρκεια αποκατάστασης από HCT.



## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Heinonen H, Volin L, Uutela A, Zevon M, Barrick C, Ruutu T. Quality of life and factors related to perceived satisfaction with quality of life after allogeneic bone marrow transplantation. *Ann Hematol*. 2001, 80: 137-143.
2. Mosher EC, DuHamel NK, Rini C, Corner G, Lam J, Redd HW. Quality of life concerns and Depression among Hematopoietic Stem Cell Transplant Survivors. *Support Care cancer*. 2011, 19 (9): 1357-1365.
3. Bieri S, Roosnek E, Helg C, Verholen F, Robert D, Chapuis B et all. Quality of life and social integration after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2008, 42: 819-827.
4. Bevans M. Health- Related of Quality of life Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010, 248- 254.
5. Pidala J, Anasetti C, Jim H. Quality of life after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2009, 114: 7-19.
6. Thomas E. Donnal, Blume G. Karl. Historical markers in the development of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 1999, 5: 341-346.
7. Κωνσταντίνου Ζ. Διερεύνηση των αναγκών υποστήριξης των γονιών, παιδιών που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων [Διδακτορική Διατριβή]. Αθήνα: ΕΚΠΑ. 2010: 18-39.
8. Εθνικός Οργανισμός Μεταμοσχεύσεων [on line], 2013. Διαθέσιμο από : [www.eom.gr/ndex.php?option](http://www.eom.gr/ndex.php?option) [ Ημερομηνία προσπέλασης 20/08/2013].
9. Ezzone SA. History of hematopoietic stem cell transplantation. *Semid Oncol Nurs*. 2009, 25 (2): 95-99.
10. Γαλάνης Π., Καλοκαιρινού Α. Μεταμοσχεύσεις μυελού των οστών στην Ελλάδα. *Νοσηλευτική*. 2005, 40 (3): 271-278.
11. Ελληνική Αιματολογική Εταιρία, Δραστηριότητα Ελληνικών μεταμοσχευτικών κέντρων 2012 [on line], 2013. Διαθέσιμο από : [www.eae.gr/new2/news\\_details.asp?news\\_id=32](http://www.eae.gr/new2/news_details.asp?news_id=32). [Ημερομηνία προσπέλασης 10/10/2013].

12. Αναγνωστόπουλος Α., Παπαδόπουλος Α. Οικογενειακός Ιατρικός Οδηγός, α' ανατύπωση, Θεσσαλονίκη, University Studio Press, 2007: 209-214.
13. Bishop MR., Pavletic SZ. Hematopoietic stem cell transplantation. In: Abeoloff MD, Armitage JO, Niederhuder JE, Kastan MB, Mckena WG, eds. Clinical Oncology. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Churchill Livingstone, 2008: chap 32.
14. Vose JM, Pavletic SZ. Hematopoietic stem cell transplantation. In: Goldman L, Schafer A. Cecil Medicine. 24<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier, 2011: chap 181.
15. Σαχίνη – Καρδάση Α., Πάνου Μ. Παθολογική και Χειρουργική Νοσηλευτική, νοσηλευτικές διαδικασίες, Β' έκδοση, 2<sup>ος</sup> τόμος, Αθήνα, ιατρικές εκδόσεις Βήτα, 1997: 250.
16. Παγκάλης Α.Γ. Αιματολογία στην κλινική πράξη, γ' ανατύπωση, Αθήνα, Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, 2008: 220-228.
17. Trigg ME, Millstones in the development of pediatric hematopoietic stem cell transplantation- 50 years of progress Pediatric Transplantation. Pediatric Transplantation. 2002, 6 (6) : 465- 474.
18. Πάνου Μ. Παιδιατρική Νοσηλευτική- εννοιολογική προσέγγιση, β' ανατύπωση, Αθήνα, Ιατρικές εκδόσεις Βήτα, 1998: 220-228.
19. Lee SJ, Kim HT, Ho VT, Culter C, Alyca EP, Soiffer RJ et al. Quality of life associated with acute and chronic graft- versus- host disease. Bone Marrow Transplant. 2006, 38: 305-310.
20. Μεταφραστική ομάδα Κάκτου. Αριστοτέλης Άπαντα- Ηθικά Νικομάχεια 1, Αθήνα, Κάκτος, 1993, 7: 31-39,51.
21. Δημητρόπουλος Χ, Ντάγανου Μ, Αλεξιάς Γ. Σχετιζόμενη με την Υγεία Ποιότητα Ζωής Από τη θεωρία στην Πράξη, Respiratory and medicine internal [on line], 31-41. Διαθέσιμο από [http://www.iatrikionline.gr/Respiratory\\_49/5.pdf](http://www.iatrikionline.gr/Respiratory_49/5.pdf). [Ημερομηνία προσπέλασης 9/12/2013].
22. Νάκου Σ. Η εκτίμηση της ποιότητας ζωής στο χώρο της υγείας : Εφαρμογές στην Παιδιατρική. Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής. 2001, 18 (3): 254-266.
23. Οικονόμου Μ, Κοκκώση Μ, Τριανταφύλλου Ε, Χριστοδούλου Γ. Ποιότητα ζωής και ψυχική υγεία. Εννοιολογικές προσεγγίσεις, κλινικές εφαρμογές και αξιολόγηση. Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής. 2001, 18 (3): 239-253.

24. Αδαμακίδου Θ, Καλοκαιρινού Α. Ποιότητα ζωής ασθενών με καρκίνο (Μέρος Ι) : Έννοια και περιεχόμενο. Ελληνικό Περιοδικό της Νοσηλευτικής Επιστήμης. 2012, 5 (3): 7-15.
25. Θεοφίλου Π. Ποιότητα ζωής στο χώρο της υγείας: έννοια και αξιολόγηση. e-journal of Science & Technology (e-JST) Ιούλιος 2010, 4041 (5): 43-53. Διαθέσιμο από [http://www.e-jst.teith.gr/issue\\_17/theofilou\\_17.pdf](http://www.e-jst.teith.gr/issue_17/theofilou_17.pdf). [Ημερομηνία προσπέλασης 8/10/2013].
26. Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας. (2003). Εγχειρίδιο Ποιότητας Ζωής με άξονα το ερωτηματολόγιο WHOQOL- 100, εκδ. Βήτα (Απόδοση και επιμέλεια: Τζινιέρη- Κοκκώση Μ, Τριανταφύλλου Ε, Αντωνοπούλου Β, Τομάρας Β, Χριστοδούλου ΓΝ.
27. Bowling A. Measuring health: a review of quality of life measurement scales. UK, Open University Press, 1997.
28. Θεοδωροπούλου Ε, Καρτερολιώτης Κ, Νάσσης Γ, Κοσκολού Μ, Γελαδάς Ν. Μέθοδοι εκτίμησης της «σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητα ζωής», Κινησιολογία: Ανθρωπιστική κατεύθυνση. 2012, 5 (1): 58-64.
29. Fayers PM, Machin D. Quality of life- Assessment, Analysis and Interpretation. John Wiley & Sons Ltd, West Sussex England, 2000: 3-5.
30. Αδαμακίδου Θ, Καλοκαιρινού Α. Ποιότητα ζωής ασθενών με καρκίνο (Μέρος ΙΙ): Εργαλεία αξιολόγησης. Ελληνικό Περιοδικό της Νοσηλευτικής Επιστήμης. 2012, 5 (4): 4-12.
31. Μπαριτάκη Ι, Ψαλτάκη Ε. Διερεύνηση της Ποιότητας Ζωής ασθενών εξαρτημένων από ηρωίνη, σε θεραπεία υποκατάστασης με βουνοπρεφίνη στα προγράμματα Υποκατάστασης Κρήτης [μεταπτυχιακή εργασία]. Κρήτη: Πανεπιστήμιο Κρήτης. 2011: 28-34.
32. Wilson IB, Cleary PD. Linking clinical variables with health- related quality of life: a conceptual model of patient outcomes. JAMA. 1995,273: 59-65.
33. Lee SJ, Loberiza FR, Antin JH, Kirkpatrick T, Prokop L, Alyea EP et al. Routine screening for psychosocial distress following hematopoietic stem cell transplantation. Blood Marrow transplantation. 2005, 35: 77-83.
34. Chang G, Meadows ME, Orav JE, Antin JH. Mental Status Changes After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Cancer. 2009, 115 (19): 4625-4635.

35. Bevens FM, Mitchell AS, Marden S. The Symptom Experience in the First 100 Days Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT). *Support Care Cancer*. 2008, 16 (11): 1243-1254.
36. Wong FL, Francisco L, Togawa K, Bosworth A, Gonzales M, Hanby C et al. Long- term recovery after hematopoietic cell transplantation: predictors of quality-of-life concerns. *Blood*. 2010, 115: 2508-2519.
37. Bevens FM, Mitchell AS, Barrett AJ, Bishop M, Childs R, Fowler D et al. Function, Adjustment, Quality of Life and Symptoms (FAQS) in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) Survivors: A Study Protocol. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2011, 9 (24): 1-9.
38. Mosher EC, DuHamel NK, Rini C, Corner G, Lam J, Redd HW. Quality of Life Concerns and Depression among Hematopoietic Stem Cell Transplant Survivors. *Support Care Cancer*. 2011, 19 (9): 1357-1365.
39. Στυλιανού Δ. Η ποιότητα ζωής ασθενών με αιματολογικά προβλήματα μετά από μεταμόσχευση μυελού των οστών [διπλωματική εργασία]. Κύπρος: Πανεπιστήμιο Κύπρου. 2002: 1-44.
40. Goetzmann L, Klaghofer R, Wagner-Huber R, Halter J, Boehler A, Muellhaupt et al. Quality of life and psychosocial situation before and after a lung, liver or an allogeneic bone marrow transplant. *Swiss medical weekly*. 2006, 136: 281-290.
41. Andrykowski AM, Bishop MM, Hahn AE, Cella FD, Beaumont LJ, Brady JM et al. Long-Term Health-Related Quality of Life, Growth, and Spiritual Well-Being After Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *Journal of Clinical Oncology*. 2005, 23 (3): 599-607.
42. Grant M, Cooke L, Williams CA, Bhatia S, Popplewell L, Uman G et al. Functional status and health-related quality of life among allogeneic transplant patients at hospital discharge: a comparison of sociodemographic, disease, and treatment characteristics. *Support Care Cancer*. 2012, 20: 2697-2704.
43. Syrjala LK, Langer LS, Abrams RJ, Storer EB, Martin JP. Late Effects of Hematopoietic Cell Transplantation Among 10-Year Adult Survivors Compared With Case- Matched Controls. *Journal of Clinical Oncology*. 2005, 23 (27): 6596-6606.
44. Worel N, Biener D, Mitterbauer FK, Schulenburg A et al. Quality of life: Long-term outcome and quality of life of patients who are alive and in

- complete remission more than two years after allogeneic and syngeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2002, 30: 619-626.
45. Hayden PJ, Keogh F, Conghaile NM, Carroll M, Crowley M, Fitzsimon N et al. Quality of life: A single- centre assessment of long- term quality of life status after sibling allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in first chronic phase. *Bone Marrow Transplantation*. 2004, 34: 545-556.
  46. Deschler B, Binek K, Ihorst G, Marks R, Wasch R, Bertz H et al. Prognostic Factor and Quality of Life Analysis in 160 Patients Aged  $\geq 60$  Years with Hematologic Neoplasias Treated with Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010, 16: 967-975.
  47. Kopp M, Hansjorg S, Holzner B, Nachbaur D, Niederwieser D, Nachbaur D et al. EORC QLQ-C30 and FACT –BMT for measurement of quality of life in bone marrow transplant recipients: a comparison. *European journal of Haematology*. 2000, 65 (2): 97-103.
  48. Hjermstad MJ, Holte H, Evensen SA et al. Do patients who are treated with stem cell transplantation have a health-related quality of life comparable to the general population after 1 year? *Bone Marrow Transplantation*. 1999, 24: 911-918.