



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



ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

## Προγνωστικοί Παράγοντες σε ασθενείς με Πολλαπλό Μυέλωμα

POST GRADUATE THESIS

## Prognostic Factors in Patients with Multiple Myeloma

ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΗ(ΤΩΝ)/NAME OF STUDENTS

**Αικατερίνη Σταθακοπούλου**

Aikaterini Stathakopoulou

ΟΝΟΜΑ ΕΙΣΗΓΗΤΗ/NAME OF THE SUPERVISOR

**Αναστάσιος Κριεμπάρδης**

Anastasios Kriempardis

ΑΙΓΑΛΕΩ/AIGALEO 2024



Faculty of Health and Caring Professions

Department of Biomedical Sciences

Postgraduate program:

Biomedical methods and technology in diagnosis



POST GRADUATE THESIS

## **Prognostic Factors in Patients with Multiple Myeloma**

STATHAKOPOULOU AIKATERINI

20048

dml20048@uniwa.gr

FIRST SUPERVISOR

ANASTASIOS KRIEMPARDIS

SECOND SUPERVISOR

SOTIRIOS FORTIS

AIGALEO 2024

## Επιτροπή εξέτασης

Ημερομηνία εξέτασης: 10/02/2024

	Ονόματα εξεταστών	Υπογραφή
1 <sup>ος</sup> Εξεταστής	Αναστάσιος Κριεμπάρδης	
2 <sup>ος</sup> Εξεταστής	Σωτήριος Φόρτης	


## Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας

Ο/η κάτωθι υπογεγραμμένος/η Αικατερίνη Σταθακοπούλου του Ευσταθίου, με αριθμό μητρώου 20048 φοιτητής/τρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών Βοϊατρικές μέθοδοι και Τεχνολογία στη Διάγνωση του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

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

Ο/Η Δηλών/ούσα

Αικατερίνη Σταθακοπούλου



## Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή αυτής της εργασίας κύριο Αναστάσιο Κριεμπάρδη, Καθηγητή Α΄ Βαθμίδας, στο Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών, της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας, του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, τον κύριο Σωτήριο Φόρτη, επίσης επιβλέποντα της εργασίας και Ακαδημαϊκό Υπότροφο στο Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών, της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας, του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής και τον κύριο Πέτρο Καρκαλούσο, Αναπληρωτή καθηγητή στο Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών, της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας, του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής για τις χρήσιμες οδηγίες εκπόνησης της διπλωματικής εργασίας.

## Αφιερώσεις

Η εργασία αυτή είναι αφιερωμένη στην οικογένεια μου.

## Περίληψη

Το Πολλαπλό Μυέλωμα είναι μια νεοπλασματική διαταραχή. Χαρακτηρίζεται από τον πολλαπλασιασμό κακοηθών πλασματοκυττάρων στο μυελό των οστών και των μονοκλειικών πρωτεϊνών στο αίμα και στα ούρα, ή σε ένα από αυτά. Υπερασβεστιαϊμία, νεφρική ανεπάρκεια, αναιμία και οστικές βλάβες και αλλοιώσεις είναι μερικά από τα πιο σημαντικά ευρήματα που σχετίζονται με το μυέλωμα.

Η διάγνωση του πολλαπλού μυελώματος βασίζεται σε εργαστηριακά αλλά και κλινικά ευρήματα. Σε αυτά περιλαμβάνονται η παρουσία πρωτεΐνης M στον ορό και τα ούρα, η αναλογίας εμπλεκόμενων και μη εμπλεκόμενων ελεύθερων ελαφρών αλυσίδων ορού >100, τα κλωνικά πλασματοκύτταρα στον μυελό των οστών, η εμφάνιση πλασματοκυττώματος ή οστεόλυσης στα οστά και οι σχετικές με τη νόσο βλάβες οργάνων. Με βάση αυτά, τα ευρήματα που προκύπτουν συχνά είναι η υπερασβεστιαϊμία, το αυξημένο επίπεδο κρεατινίνης ορού και η αναιμία.

Απαραίτητες για τη διάγνωση και την πρόγνωση είναι ορισμένες εξετάσεις. Συγκεκριμένα, η ηλεκτροφόρηση και ανοσοκαθήλωση ορού και ούρων, η αξονική τομογραφία, η μαγνητική τομογραφία, η ακτινογραφία και η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων χρησιμοποιούνται για να την ανάδειξη των πιθανών ευρημάτων που συνήθως σχετίζονται άμεσα με το πολλαπλό μυέλωμα. Με την καλύτερη αντίληψη των προγνωστικών παραγόντων της νόσου, βελτιώνεται η κατηγοριοποίηση στα στάδια και ως συνέπεια, το πρόγραμμα θεραπείας, αυξάνοντας το προσδόκιμο ζωής των ασθενών.

Νέοι τρόποι αντιμετώπισης του πολλαπλού μυελώματος αναπτύσσονται συνεχώς. Οι συνδυασμοί θεραπειών και η αυτόλογη μεταμόσχευση είναι οι πιο αποτελεσματικοί. Δυστυχώς, μια μόνιμη θεραπεία δεν είναι διαθέσιμη ακόμα, αλλά η συνεχής ανακάλυψη νέων θεραπειών και η βελτίωση της ποιότητας ζωής δεν παύουν να αποτελούν άμεσο στόχο.

Λέξεις κλειδιά: πολλαπλό μυέλωμα, μυελός των οστών, πρωτεΐνη M, πρόγνωση πολλαπλού μυελώματος, οστεόλυση, αναιμία

## **Abstract**

Multiple Myeloma is a neoplastic disorder characterized by the proliferation of malignant plasma cells in the bone marrow, as well as monoclonal proteins in the blood and/or urine. Hypercalcemia, renal failure, anemia and bone lesions and alterations are some of the most significant findings associated with myeloma.

The diagnosis of multiple myeloma is based on both laboratory and clinical findings. These include the presence of M protein in serum and urine, the ratio of involved and uninvolved serum free light chains >100, clonal plasma cells in bone marrow, the appearance of plasmacytoma or osteolysis in bone and disease-related organ damage. Based on these, the findings often include hypercalcemia, elevated serum creatinine level and anemia.

Certain tests are necessary for diagnosis and prognosis. Specifically, serum and urine electrophoresis and immunofixation, CT, MRI, X-ray, and positron emission tomography are used to highlight the possible findings that are usually directly related to multiple myeloma. With a better understanding of the prognostic factors of the disease, the staging and consequently, the treatment plan has improved, increasing the life expectancy of patients.

New ways of treating multiple myeloma are constantly being developed. Combination therapies and autologous transplantation are the most effective. Unfortunately, a permanent cure is not yet available, but the continuous discovery of new treatments and the improvement of quality of life remains a constant objective.

**Key words:** multiple myeloma, bone marrow, M protein, multiple myeloma prognosis, osteolysis, anemia,



## Περιεχόμενα

Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας.....	iv
Ευχαριστίες .....	v
Αφιερώσεις .....	vi
Περίληψη .....	vii
Abstract .....	viii
Συνομογραφίες.....	xi
Πρόλογος.....	1
Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή .....	2
Αιτία .....	2
Συμπτώματα του πολλαπλού μυελώματος.....	3
Κεφάλαιο 2. Διαγνωστικά Στοιχεία.....	5
Κατηγοριοποίηση με βάσει τα διαγνωστικά κριτήρια .....	7
Μονοκλωνική Γαμμαπάθεια (MGUS).....	7
Smoldering Πολλαπλό Μυέλωμα .....	8
Πολλαπλό Μυέλωμα (Multiple Myeloma) .....	10
Εργαστηριακά ευρήματα.....	11
Κριτήρια CRAB .....	11
Εργαστηριακές παράμετροι στον ορό.....	11
Εργαστηριακές παράμετροι στα ούρα.....	11
Μυελός των οστών .....	12
Σκελετική έρευνα - Διαγνωστική απεικόνιση.....	13
Ακτινογραφία .....	13
Αξονική Τομογραφία Ολόκληρου του Σώματος (Whole Body CT) .....	14
Μαγνητική Τομογραφία (MRI).....	14
Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων (PET/CT).....	14
Κλινική εικόνα.....	15
Διαφορική διάγνωση .....	16
Κεφάλαιο 3: Προγνωστικά Στοιχεία – Παράγοντες Κινδύνου.....	16
Βιοδείκτες.....	17
Κριτήρια CRAB .....	18
Σύστημα Σταδιοποίησης ISS και R-ISS.....	18
Σύστημα Σταδιοποίησης Durie-Salmon.....	19

Βαριές και ελαφρές αλυσίδες ως διαγνωστικοί και προγνωστικοί βιοδείκτες .....	20
Διαγνωστική και προγνωστική χρησιμότητα των απεικονιστικών μεθόδων .....	20
Δείκτες οστικού κύκλου εργασιών ως διαγνωστικοί και προγνωστικοί βιοδείκτες.....	21
Κυτταρογενετική και FISH .....	21
Πρωτεομική .....	22
Ηλικία, φύλο και φυλή .....	23
Αιμοσφαιρίνη .....	23
Άζωτο ουρίας αίματος (BUN) .....	26
Υπερασβεστιαμία .....	26
Επίπεδο πρωτεΐνης μυελώματος και λευκώματος ορού .....	27
Τύπος πρωτεΐνης .....	28
Μάζα όγκου .....	28
Συνδυασμοί ανωμαλιών.....	29
Κεφάλαιο 4: Υποτροπή και Θεραπεία Πολλαπλού Μυελώματος .....	30
Υποτροπή .....	30
Θεραπεία .....	30
Χημειοθεραπεία .....	32
Αυτόλογη μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων .....	32
Θεραπεία συντήρησης .....	33
Πλασμαφαίρεση .....	33
Θεραπεία πρώτης γραμμής.....	34
Θεραπεία των υποτροπών .....	34
Υποστηρικτική θεραπεία .....	36
Συννοσηρότητα .....	37
Επιπλοκές .....	37
Συμπεράσματα .....	39
Αναφορές .....	42
Πηγές Εικόνων.....	47

## Συντομογραφίες

	Αγγλική ορολογία	Ελληνική ορολογία
ASCT	Autologous Stem Cell Transplantation	Αυτόλογη Μεταμόσχευση Βλαστικών Κυττάρων
BMA	Bone Marrow Aspirate	Αναρρόφηση Μυελού των Οστών
BMB	Bone Marrow Biopsy	Βιοψία Μυελού των Οστών
BMPC	Bone Marrow Plasma cells	Πλασματοκύτταρα Μυελού των Οστών
BUN	Blood Urea Nitrogen	Άζωτο Ουρίας Αίματος
CRAB	Hypercalcemia, Renal Dysfunction, Anemia, Bone Disease	Υπερκαλιαιμία, Νεφρική Ανεπάρκεια, Αναιμία, Οστική Νόσος
CRP	C-Reactive Protein	C-Αντιδρώσα Πρωτεΐνη
CT	Computed Tomography	Αξονική Τομογραφία
DSS	Durie-Salmon Staging	Σταδιοποίηση Durie-Salmon
ESA	Erythropoiesis-stimulating Agents	Ερυθροποιητίνες
FISH	Fluorescence in situ Hybridization	Υβριδισμός Φθορισμού in situ
FLC	Free Light Chains	Ελεύθερες Ελαφριές Αλυσίδες
HALP	Hemoglobin, Albumin, Lymphocyte, Platelets	Αιμοσφαιρίνη, Αλβουμίνη, Λεμφοκύτταρα, Αιμοπετάλια
IMWG	International Myeloma Working Group	Διεθνής Ομάδα Εργασίας Μυελώματος
ISS	International Staging System	Διεθνές Σύστημα Σταδιοποίησης
LDH	Lactate Dehydrogenase	Γαλακτική Αφυδρογονάση
MGUS	Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance	Μονοκλωνική Γαμμαπάθεια Αδιευκρίνιστης Σημασίας
MM	Multiple Myeloma	Πολλαπλό Μυέλωμα
MRD	Minimal Residual Disease	Ελάχιστη Υπολειμματική Νόσος
MRI	Magnetic Resonance Imaging	Μαγνητική Τομογραφία
NGF	Nerve Growth Factor	Κυτταρομετρία Ροής Επόμενης Γενιάς
PET	Positron Emission Tomography	Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων
R-ISS	Revised International Staging System	Αναθεωρημένο Διεθνές Σύστημα Σταδιοποίησης
SMM	Smoldering Multiple Myeloma	Υποβόσκον Πολλαπλό Μυέλωμα
WBCTLD		

Whole Body Computed Tomography Low Dose      Αξονική Τομογραφία Ολόκληρου του Σώματος Χαμηλής Δόσης

## Πρόλογος

Αντικείμενο της εργασίας αυτής αποτελεί η παράθεση των προγνωστικών παραγόντων του πολλαπλού μυελώματος. Έμφαση δίνεται στα εργαστηριακά ευρήματα που προκύπτουν κατά τη γενική αίματος, τον βιοχημικό έλεγχο, την ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών και την αναρρόφηση και βιοψία μυελού των οστών. Σημαντικά είναι επίσης τα δεδομένα των κλινικών συμπτωμάτων, με τη βοήθεια των οποίων αποκτάται η δυνατότητα για μια πιο ολοκληρωμένη εικόνα της κατάστασης των ασθενών. Τα στοιχεία αυτά αποτελούν βασικά διαγνωστικά κριτήρια. Η διάγνωση του πολλαπλού μυελώματος είναι άλλο ένα σημαντικό κεφάλαιο, ενώ γίνεται αναφορά στη δυσκολία της, όσον αφορά στο συγκεκριμένο νόσημα. Ακόμα, γίνεται αναφορά στις μεθόδους σταδιοποίησης της νόσου κατά τη διάγνωση και την πορεία του νοσήματος, και στην κατάταξη των ασθενών ανάλογα με τις εργαστηριακές και κλινικές ενδείξεις. Τέλος, παρουσιάζονται οι διαθέσιμες μέθοδοι αντιμετώπισης του πολλαπλού μυελώματος.

## Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή

Το Πολλαπλό Μυέλωμα είναι μια νεοπλασματική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από τον κλωνικό πολλαπλασιασμό κακοηθών πλασματοκυττάρων στο μυελό των οστών. Η παρουσία μονοκλειϊκών πρωτεϊνών στο αίμα ή/και στα ούρα, και η δυσλειτουργία των οργάνων αποτελούν επίσης, ευρήματα που έχουν συνδεθεί με τη νόσο.

Τα μόρια της ανοσοσφαιρίνης περιέχουν δύο συνδεδεμένες βαριές αλυσίδες, με μία ελαφριά αλυσίδα συνδεδεμένη σε κάθε μία. Κατά τη φυσιολογική λειτουργία των πλασματοκυττάρων, παράγονται ανοσοσφαιρίνες για την καταπολέμηση λοιμώξεων. Όμως, τα πλασματοκύτταρα του μονοκλωνικού μυελώματος πολλαπλασιάζονται και υπερπαράγουν πρωτεΐνη M (ανώμαλη IgG, IgM ή IgA ή σπάνια IgE ή IgD, όπως και ανώμαλες πρωτεΐνες ελαφριάς αλυσίδας (κ ή λ), κυτταροκίνες που διεγείρουν τους οστεοκλάστες και καταστέλλουν τους οστεοβλάστες και την αγγειογένεση, παράγοντες που προάγουν τον σχηματισμό νέων αιμοφόρων αγγείων. Η διαδικασία αυτή οδηγεί σε υπερβολικό επίπεδο πρωτεϊνών M, το οποίο προκαλεί υπερχολερυθριναιμία, πρωτεΐνες ελαφριάς αλυσίδας που προκαλούν βλάβες στα τελικά όργανα, ιδίως στους νεφρούς, και οστικές αλλοιώσεις που προκαλούν οστικό πόνο, οστεοπόρωση και υπερασβεστιαιμία. Η διήθηση του μυελού των οστών οδηγεί σε αναιμία και οι ανοσολογικές μεταβολές συμβάλλουν σε υποτροπιάζουσες λοιμώξεις (Asif and Hassan, 2013).

Δεδομένου ότι τα πλασματοκύτταρα που συσσωρεύονται στον μυελό των οστών υπερπαράγουν μια μονοκλωνική πρωτεΐνη, χαρακτηρίζεται ως μια κακοήθεια των πλασματοκυττάρων. Οι κακοήθειες των πλασματοκυττάρων περιλαμβάνουν ένα φάσμα διαταραχών που κυμαίνεται μεταξύ της μονοκλωνική γαμμαπάθειας άγνωστης αιτιολογίας (MGUS), του υποβόσκον, «ασυμπτωματικού» πολλαπλού μυελώματος (SMM), του κλινικού πολλαπλού μυελώματος και σπάνιες πλασματοκυτταρικές λευχαιμίες. Στην πορεία της νόσου, είναι ιδιαίτερα πιθανή η βλάβη των ενδοοργάνων (Michels and Petersen, 2017).

### Αιτία

Πολύ σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη μυελώματος είναι η ηλικία. Το μυέλωμα παρουσιάζεται συνήθως σε άτομα άνω των 45 ετών, με τους άνδρες να το εμφανίζουν πολύ συχνότερα από τις γυναίκες. Σύμφωνα με δεδομένα, έχει φανεί ότι είναι

υπερδιπλάσιο στους έγχρωμους από ότι στους λευκούς. Ορισμένα αίτια έχουν διατυπωθεί, όπως η έκθεση σε ακτίνες Χ ή άλλα είδη ιονίζουσας ακτινοβολίας, τα οποία σε σπάνιες περιπτώσεις μπορούν να αποτελέσουν παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη μυελώματος. Υψηλό κίνδυνο εμφάνισης παρουσιάζουν επίσης, τα παχύσαρκα άτομα και τα άτομα με υπερβολικό βάρος.

Αν και η ακτινοβολία μπορεί να είναι ένας παράγοντας σε ορισμένες περιπτώσεις, δεν υπάρχει συσχέτιση με τη θεραπευτική ακτινοβολία. Η έκθεση σε βιομηχανικές ή γεωργικές τοξίνες και ιούς έχουν εξεταστεί, καθώς έχουν φανεί να αλληλεπιδρούν με υποκείμενους γενετικούς παράγοντες και να αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης πολλαπλού μυελώματος, αλλά δεν υπάρχουν αποδείξεις που να τα συνδέουν με την συγκεκριμένη νόσο. Άλλα αίτια θεωρούνται οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες, που συνήθως αφορούν την διακοπή βαριάς αλυσίδας της ανοσοσφαιρίνης. Ακόμα και αυτές δεν φαίνεται να είναι αρκετές από μόνες τους για να προκαλέσουν πολλαπλό μύελωμα. Ένας μη κακοήθης πληθυσμός κυττάρων που παράγουν κυτοκίνες και ενισχύουν την ανάπτυξη των κυττάρων του μυελώματος και αποτρέπουν την απόπτωση, υποστηρίζει τα καρκινικά κύτταρα στο εσωτερικό του μυελού των οστών. Παρόλες τις προσπάθειες, συγκεκριμένη αιτία της εμφάνισης του νοσήματος δεν έχει διευκρινιστεί ακόμα (Asif and Hassan, 2013; Yang et al., 2022).

### **Συμπτώματα του πολλαπλού μυελώματος**

Το πιο συνήθη συμπτώματα του πολλαπλού μυελώματος είναι η κόπωση, ο πόνος στα οστά, η δυσκοιλιότητα και η περιφερική νευροπάθεια. Περαιτέρω ενοχλητικά συμπτώματα προέρχονται από ψυχολογικό τομέα. Τέτοια είναι η δύσπνοια και η δυσκολία στον ύπνο. Ευρήματα που σχετίζονται με το μύελωμα και οστικές βλάβες περιλαμβάνουν υπερασβεστιαϊμία, νεφρική ανεπάρκεια, αναιμία και οστικές αλλοιώσεις. Αναιμία άγνωστης προέλευσης εντοπίζεται στο 73% των ασθενών, πόνος στα οστά στο 58%, και κόπωση στο 32% (Gerecke et al., 2016; Ramsenthaler et al., 2016; Wisloff et al., 1996).

Λόγω της υπερασβεστιαϊμίας παρατηρούνται συνήθως ανορεξία, ναυτία, υπνηλία και πολυδιψία, ενώ εξαιτίας της αναιμίας μπορεί να παρουσιαστεί αδυναμία και κακουχία. Τα μειωμένα αντισώματα και η λευκοπενία είναι πιθανό να προκαλέσουν υποτροπιάζουσες λοιμώξεις, με την πνευμονία να είναι η πιο συχνή. Περίπου στο 25% των ασθενών εμφανίζεται απώλεια βάρους, ενώ ο πυρετός είναι σπάνιος (Gerecke et al., 2016;

Wisloff et al., 1996). Τα κατάγματα που δημιουργούνται από συμπίεση της σπονδυλικής στήλης μπορεί να οδηγήσουν σε αδυναμία στα κάτω άκρα. Πολύ συχνή περιφερική νευροπάθεια σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα είναι το σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα. Κατά την εμφάνιση του πολλαπλού μυελώματος, πολλά από τα συμπτώματα που αναφέρονται από τους ασθενείς, έχουν ήδη παρουσιαστεί αρκετό καιρό πριν τη διάγνωση, χωρίς όμως να έχουν οδηγήσει σε δυσκολία λειτουργικότητας και της καθημερινής ζωής. Πόνος στα οστά ή στην πλάτη και κόπωση που διαρκεί περισσότερο από δύο έως τεσσάρων εβδομάδων, θα πρέπει να προτρέπουν σε περαιτέρω αξιολόγηση για πολλαπλό μυέλωμα ή και άλλες παθήσεις (Asif and Hassan, 2013; Gerecke et al., 2016; Nau and LeWis, 2008).

Οι δυσκρασίες των πλασματοκυττάρων ταξινομούνται με βάση την εμφάνιση αυτών των συμπτωμάτων και επίπεδα μονοκλωνικών αντισωμάτων, συνηθέστερα IgG, αλλά μπορεί επίσης να είναι IgM, IgA ή πολύ σπάνια IgD (Padala et al., 2021).

Σε ασθενείς που έχει αναγνωριστεί κλινικά ένα ενδιάμεσο, ασυμπτωματικό αλλά πιο προχωρημένο προ-κακοήθες στάδιο που αναφέρεται ως υποβόσκον πολλαπλό μυέλωμα (SMM), εξελίσσεται σε μυέλωμα με ρυθμό 10% ετησίως κατά τα πρώτα 5 έτη μετά την διάγνωση. Το στάδιο αυτό χαρακτηρίζεται από πολλαπλασιασμό των πλασματοκυττάρων στο μυελό των οστών και υψηλά επίπεδα αντισωμάτων, αλλά χωρίς συμπτώματα υπερασβεστιαϊμίας, νεφρικής ανεπάρκειας, ανемίας και οστικού πόνου (CRAB). Η έλλειψη εμφάνισης συμπτωμάτων με παρουσία M-πρωτεΐνη κάτω από 1,5 g/dL, ταξινομούνται στο στάδιο της μονοκλωνικής γαμμαπάθειας πλασματοκυττάρων απροσδιόριστης σημασίας (MGUS). Τα στάδια αυτά, θεωρούνται πρόδρομες καταστάσεις του πολλαπλού μυελώματος (MM) με κίνδυνο εξέλιξης 10% και 1% ανά έτος, αντίστοιχα (Asif and Hassan, 2013; Padala et al., 2021).

Υπάρχει πιθανότητα να μην προκληθούν καθόλου συμπτώματα σε ασθενείς που πάσχουν από το πολλαπλό μυέλωμα. Σε αυτή την περίπτωση, η ασθένεια θα διαπιστωθεί τυχαία, μέσω των αποτελεσμάτων από εξετάσεις αίματος ή ούρων που πραγματοποιήθηκαν για κάποια άλλη πάθηση. Το υψηλό επίπεδο πρωτεΐνης μπορεί να παραπέμψει σε περαιτέρω έλεγχο για πολλαπλό μυέλωμα. Συμπτώματα που μπορεί να περιλαμβάνουν πόνο στα οστά, ειδικά στην πλάτη ή στα πλευρά, οστά που σπάνε εύκολα, πυρετό χωρίς γνωστό λόγο, συχνές λοιμώξεις, μώλωπες ή αιμορραγία με δυσκολία επούλωσης και εύκολη κούραση, είναι πιθανό να αποτελούν ένδειξη προχωρημένης νόσου.



Καθώς τα κύτταρα μυελώματος αυξάνονται σε αριθμό στον μυελό των οστών, κατακλύζουν τα φυσιολογικά κύτταρα, με αποτέλεσμα τη μείωση του χώρου και τον μικρότερο αριθμό ερυθρών αιμοσφαιρίων, λευκών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων. Η μείωση των κυττάρων του αίματος μπορεί να προκαλέσει αναιμία, αιμορραγία και αδυναμία αντιμετώπισης λοιμώξεων από τον οργανισμό. Η συσσώρευση πρωτεϊνών Μ στο αίμα και τα ούρα μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς τα νεφρά και άλλα όργανα.

Τα κύτταρα του μυελώματος μπορούν να προκαλέσουν πόνο και ιδιαίτερα καθοριστικές αλλαγές στα οστά, που ονομάζονται οστεολυτικές αλλαγές, μέσω άλλων κυττάρων του μυελού. Καταστρέφονται, δηλαδή, τα οστά και αυξάνεται η πιθανότητα καταγμάτων, προκαλεί επίσης, αυξημένη απέκκριση ασβεστίου στο αίμα (Kaur et al., 2014; Ramsenthaler et al., 2016).

## **Κεφάλαιο 2. Διαγνωστικά Στοιχεία**

Το ποσοστό των ασθενών με πολλαπλό μυέλωμα που αναγνωρίζονται τυχαία φτάνει περίπου το 20% από το συνολικό αριθμό διαγνώσεων. Οι ασθενείς αυτοί μπορούν να παρακολουθούνται προσεκτικά χωρίς την έναρξη θεραπείας. Η διάγνωση του ενεργού μυελώματος θεωρείται μια κλινική διάγνωση που απαιτεί προσεκτική σύνθεση πολλαπλών μεταβλητών (Dispenzieri and Kyle, 2005). Οι ασθενείς μπορεί να έχουν σημαντικές βλάβες οργάνων που σχετίζονται, οπότε δικαιολογούνται πρωτοβουλίες που διευκολύνουν την έγκαιρη διάγνωση (Yong et al., 2016).

Εκτός από τη λήψη ιστορικού και τη φυσική εξέταση, η διαγνωστική αξιολόγηση για το πολλαπλό μυέλωμα περιλαμβάνει κλινική χημεία, γενετική ανάλυση του μυελού των οστών και ακτινολογικές μελέτες που αξιολογούν το οστό. (Gerecke et al., 2016). Η διάγνωση γίνεται με βάση την παρουσία τουλάχιστον 10% κλωνικά προερχόμενων κυττάρων μυελού των οστών στον ορό ή τα ούρα. Σε ασθενείς με μη εκκριτικό μυέλωμα, οι οποίες αποτελούν περίπου το 2% του συνόλου, η διάγνωση γίνεται με βάση την παρουσία 30% μονοκλωνικών κυττάρων στον μυελό των οστών ή στην απόδειξη πλασματοκυττώματος από βιοψία (Asif and Hassan, 2013).

Ασθενείς με ανεξήγητη αναιμία, νεφρική ανεπάρκεια, λοιμώξεις, περιφερική νευροπάθεια, πόνο στο σώμα και τα οστά, αδυναμία χωρίς λόγο και πρωτεϊνουρία, θα ήταν νοητό να γίνεται εξέταση ηλεκτροφόρησης για έλεγχο των πρωτεϊνών του ορού και των ούρων, καθώς όλα τα παραπάνω θεωρούνται συμπτώματα εκδήλωσης του πολλαπλού

μυελώματος. Φυσικά, τα πιο σημαντικά διαγνωστικά κριτήρια για το συμπτωματικό πολλαπλό μυέλωμα είναι η εύρεση πρωτεΐνης M στον ορό ή στα ούρα, κλωνικά πλασματοκύτταρα στο μυελό των οστών ή πλασματοκύττωμα και βλάβη οργάνων ή ιστών που σχετίζονται με το μυέλωμα.

Επειδή υπάρχει η περίπτωση να έχουμε φυσιολογικό ή μη ειδικό ηλεκτροφορητικό πρότυπο πρωτεϊνών, συνιστάται επίσης η εξέταση της ανοσοκαθήλωσης των πρωτεϊνών ορού και ούρων. Για την ανίχνευση της πρωτεΐνης Bence Jones η ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών ούρων και η ανοσοκαθήλωση συνιστώνται σε όλους τους ασθενείς με δυσκρασίες των πλασματοκυττάρων. Στα δείγματα του μυελού των οστών θα πρέπει να διενεργείται ανάλυση σε ασθενείς με παθολογικό πρωτεΐνες ορού ή ούρων. Υπάρχει πιθανότητα τα ευρήματα να είναι εστιακά και να απαιτηθούν πολλαπλά δείγματα (Nau and LeWis, 2008).

Με τη βοήθεια των επικαιροποιημένων κριτηρίων, επιτρέπεται η έγκαιρη διάγνωση και η έναρξη της θεραπείας πριν από τη βλάβη των τελικών οργάνων (Kaur et al., 2014; Rajkumar, 2022).

Άλλοι τύποι μυελώματος είναι το IgD και το IgE. Περίπου το 2% των διαγνωσμένων με μυέλωμα ασθενών είναι IgD μυέλωμα. Οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν γενικά μια μικρή ζώνη ή καμία εμφανή αιχμή πρωτεΐνης M στην ηλεκτροφόρηση των πρωτεϊνών του ορού, ενώ η κλινική τους εικόνα μοιάζει περισσότερο με εκείνη των ασθενών με μυέλωμα Bence Jones, δεδομένου ότι έχουν μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης τόσο νεφρικής ανεπάρκειας όσο και ταυτόχρονης αμυλοείδωσης. Χαρακτηριστικό είναι επίσης, η εμφάνιση υψηλότερου επιπέδου πρωτεϊνουρίας από ό,τι στο IgG ή IgA μυέλωμα. Τέλος, πρέπει να αναφέρουμε την ύπαρξη του IgE μυελώματος, αν και είναι μια σπάνια μορφή εμφάνισης της νόσου (Dispenzieri and Kyle, 2005).

Όταν πια η διάγνωση έχει επιβεβαιωθεί, έρχεται σειρά για την σταδιοποίηση του ασθενή. Αυτό επιτυγχάνεται με το σύστημα σταδιοποίησης Durie Salmon ή το Διεθνές Σύστημα Σταδιοποίησης. Οι δύο μέθοδοι χρησιμοποιούν διαφορετικές παραμέτρους, όμως καμία δεν θεωρείται καλύτερη από την άλλη και πολλές φορές χρησιμοποιούνται συνδυαστικά (Brown, 2013).

## **Κατηγοριοποίηση με βάση τα διαγνωστικά κριτήρια**

Το Διεθνές Σύστημα Σταδιοποίησης (ISS) χρησιμοποιεί την β2-μικροσφαιρίνη και τα επίπεδα αλβουμίνης στον ορό. Ένα Αναθεωρημένο Διεθνές Σύστημα Σταδιοποίησης (R-ISS) αναπτύχθηκε από τη Διεθνή Ομάδα Εργασίας για το Μυέλωμα (IMWG - International Myeloma Working Group), χρησιμοποιώντας τα παραδοσιακά κριτήρια σταδιοποίησης καθώς και την παρουσία χρωμοσωμικών ανωμαλιών με υβριδισμό φθορισμού *in situ* και τα επίπεδα γαλακτικής αφυδρογονάσης στον ορό. Το νεότερο σύστημα σταδιοποίησης προβλέπει την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, καθώς και τη συνολική επιβίωση και συνιστάται για χρήση σε μελλοντικές μελέτες (Brown, 2013; Michels and Petersen, 2017).

Τα ασυμπτωματικά στάδια MGUS και SMM χαρακτηρίζονται γενικά από χαμηλότερο ποσοστό κακοήθων πλασματοκυττάρων και χαμηλότερα επίπεδα πρωτεΐνης M στον ορό, ελαφρών αλυσίδων και άλλων παραδοσιακών διαγνωστικών βιοδεικτών. Η MGUS είναι παρούσα σε περίπου 3,5% του γενικού πληθυσμού ηλικίας άνω των 50 ετών και εξελίσσεται σε MM σε ποσοστό περίπου 1% των ασθενών ετησίως. Πρόσφατα, παρουσιάστηκε ένα νέο προγνωστικό μοντέλο για το SMM, αναγνωρίζοντας ως σημαντικότερες μεταβλητές στην ταξινόμηση των ασθενών με SMM μόνο το ποσοστό πλασματοκυττάρων μυελού των οστών > 20%, την πρωτεΐνη M > 20 g/L και το λόγο ελεύθερης ελαφριάς αλυσίδας > 20 κατά τη διάγνωση. Η χρησιμότητα και η διευκόλυνση στη διαχείριση των ασθενών με SMM που προσφέρει αυτό το μοντέλο είναι μεγάλη, λόγω των περιορισμένων παραμέτρων που ορίζονται αναγκαίοι (Wallington-Beddoe and Mynott, 2021).

## **Μονοκλωνική Γαμμαπάθεια (MGUS)**

Ένα αυξημένο επίπεδο πρωτεΐνης M, 1,5 g/dL ή μεγαλύτερο, η μη-IgG MGUS και μια ανώμαλη αναλογία ελεύθερων ελαφρών αλυσίδων, αυξάνουν τον κίνδυνο πολλαπλού μυελώματος σε 58%. Αυτό ισχύει σε περίπτωση παρουσίας και των τριών παραγόντων. Οι ασθενείς με MGUS θα πρέπει να παρακολουθούνται με εργαστηριακές εξετάσεις ως και δύο φορές το χρόνο (Nau and LeWis, 2008).

Τα κριτήρια που πρέπει να τηρούνται ώστε να συμπεριληφθεί ο ασθενής στο στάδιο IgM MGUS, είναι να έχει μονοκλωνική πρωτεΐνη ορού <3 g ανά dL, πλασματοκυτταρική

διήθηση του μυελού των οστών < 10% και απουσία συνταγματικών συμπτωμάτων, λεμφαδενοπάθειας, ηπατοσπληνομεγαλίας, αναιμίας ή υπερχολερυθρότητας που μπορεί να αποδοθεί σε πολλαπλασιαστική διαταραχή των πλασματοκυττάρων. Επίσης, θα πρέπει να μην υπάρχουν ενδείξεις άλλων πολλαπλασιαστικών διαταραχών των Β-κυττάρων.

Στο MGUS συμπεριλαμβάνονται οι ασθενείς με ανώμαλη αναλογία ελεύθερης ελαφριάς αλυσίδας, με τιμή < 0,26 ή > 1,65 και αυξημένο επίπεδο της κατάλληλης εμπλεκόμενης ελαφριάς αλυσίδας, δηλαδή αυξημένη ελεύθερη ελαφριά αλυσίδα κάππα σε ασθενείς με αναλογία > 1,65 και αυξημένη ελεύθερη ελαφριά αλυσίδα λάμδα σε ασθενείς με αναλογία < 0,26. Δεν θα πρέπει να υπάρχει καμία έκφραση βαριάς αλυσίδας ανοσοσφαιρίνης κατά την ανοσοκαθήλωση, ούτε και σχετιζόμενων με το μύελωμα οργάνων ή ιστών ή κριτηρίων CRAB που μπορούν να αποδοθούν σε διαταραχή πολλαπλασιασμού πλασματοκυττάρων. Η παρουσία μονοκλωνικής πρωτεΐνης στα ούρα σε ποσότητα < 500 mg ανά 24ωρο είναι απαραίτητη (Michels and Petersen, 2017).

### **Smoldering Πολλαπλό Μυέλωμα**

Το Smoldering Multiple Myeloma χαρακτηρίζεται από μονοκλωνική πρωτεΐνη ορού  $\geq 3$  g/dL, ή μονοκλωνική πρωτεΐνη ούρων  $\geq 500$  mg ανά 24 ώρες, και/ή κλωνικά πλασματοκύτταρα μυελού των οστών 10% έως 60% (Michels and Petersen, 2017).

Το πολλαπλό μυέλωμα που παρέμεινε σταθερό για πάνω από 5 χρόνια έχει περιγραφεί ως υποβόσκον, ασθενείς των οποίων η νόσος ήταν ασυμπτωματική κατά τη διάγνωση αλλά με μεταβλητό χρόνο εξέλιξης της νόσου. Ο όρος ασυμπτωματικό μυέλωμα φαίνεται προτιμότερος, δεδομένου ότι ο ορισμός περιορίζεται στην κλινική κατάσταση κατά τη διάγνωση και η επακόλουθη κλινική πορεία είναι μεταβλητή.

Χαρακτηριστικά όπως η παρουσία λυτικών βλαβών στα οστά, αυξημένη πρωτεΐνη στον ορό, ευρήματα από εξέταση μαγνητικής τομογραφίας, η αυξημένη πρωτεΐνη Bence Jones, η τιμή της αιμοσφαιρίνης και ο βαθμός πλασματοκυττάρωσης του μυελού των οστών έχουν κριθεί ως σημαντικά για τη βελτίωση της διάκρισης μεταξύ των ασυμπτωματικών ασθενών και εκείνων που βρίσκονται σε στάδιο υψηλού κινδύνου. Η σημασία της διάκρισης αυτής βασίζεται στο γεγονός ότι οι ασυμπτωματικοί ασθενείς μπορούν να παραμείνουν σε σταθερή κατάσταση όσον αφορά στην υποτροπή του νοσήματος, χωρίς να

έχουν την ανάγκη θεραπείας, ενώ οι ασθενείς με υψηλό κίνδυνο, έχουν πολλές πιθανότητες για κάποια σοβαρή επιπλοκή και θα μπορούσαν επωφεληθούν καλύτερα από την χημειοθεραπεία (Weber et al., 1997).

Το 50% των ασθενών με smoldering πολλαπλό μυέλωμα αναπτύσσουν πολλαπλό μυέλωμα εντός των πρώτων 5 ετών, το 25% συμπεριφέρεται ως μονοκλωνική γαμμαπάθεια απροσδιόριστης σημασίας με χαμηλό κίνδυνο εξέλιξης και το 25% των ασθενών δεν θα εξελιχθεί ποτέ. Σε μεγάλο ποσοστό των ασθενών, ο διάμεσος χρόνος από την αναγνώριση του εξελισσόμενου τύπου έως την εξέλιξη σε συμπτωματικό πολλαπλό μυέλωμα είναι πάνω από 1 έτος και το ποσοστό εξέλιξης είναι στα 3 έτη.

Ένα νέο μοντέλο σταδιοποίησης έχει περιγραφεί, με βάσει ένα εξελισσόμενο πρότυπο στην επιβάρυνση των Μ πρωτεϊνών και την αιμοσφαιρίνη για τον εντοπισμό μιας υποομάδας ασθενών με SMM με υψηλότερο κίνδυνο πρώιμης εξέλιξης σε συμπτωματική νόσο εντός των πρώτων 2 ετών από τη διάγνωση.

Συγκεκριμένα, καταγράφηκαν τα κλινικά χαρακτηριστικά και τα αποτελέσματα. Η μείωση της αιμοσφαιρίνης ορίστηκε ως μείωση  $\geq 0,5$  g/dL εντός 12 μηνών από τη διάγνωση. Εξέλιξη της μεταβολής στο επίπεδο της Μ-πρωτεΐνης ορού ορίστηκε ως  $\geq 10\%$  αύξηση της Μ-πρωτεΐνης και/ή της επηρεασμένης ανοσοσφαιρίνης εντός των πρώτων 6 μηνών από τη διάγνωση, και/ή αύξηση  $\geq 25\%$  της Μ-πρωτεΐνης εντός των πρώτων 12 μηνών, με ελάχιστη απαιτούμενη αύξηση 0,5 g/dL στην Μ-πρωτεΐνη και/ή 500 mg/dL στην ανοσοσφαιρίνη.

Οι μικρές μεταβολές στις μετρήσεις του επιπέδου της πρωτεΐνης Μ με βάση την ηλεκτροφόρηση ορού μπορεί να θέσουν προκλήσεις, αν και με την τυποποίηση των εργαστηριακών τεχνικών ο δείκτης αυτός μπορεί εύκολα να ενσωματωθεί σε προγνωστικά μοντέλα. Οι εξελισσόμενες μεταβολές των δεικτών που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια της περιόδου παρατήρησης, σε συνδυασμό με άλλους στατικούς παράγοντες κινδύνου, όπως ο λόγος των ελεύθερων ελαφρών αλυσίδων (FLC) και τα πλασματοκύτταρα του μυελού των οστών (BMPC), επιτρέπουν τη δυναμική αξιολόγηση της εξέλιξης (Atrash et al., 2018).

Οι περισσότεροι ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα χρειάζονται χημειοθεραπεία κατά τη διάγνωση λόγω συμπτωμάτων που οφείλονται σε παθολογικό κάταγμα, αναιμία, νεφρική δυσλειτουργία ή υπερασβεστιαμία. Με συχνότερο έλεγχο των φαινομενικά φυσιολογικών ατόμων, περισσότεροι ασθενείς έχουν διαγνωστεί τυχαία τα τελευταία χρόνια και ένα μεγάλο ποσοστό παρακολουθείται με ασφάλεια για μεγάλο χρονικό διάστημα.

Τα τελευταία χρόνια, διάφορες μελέτες έχουν καθορίσει κριτήρια που διακρίνουν τους ασθενείς με πρώιμη εξέλιξη της νόσου από εκείνους με νόσο που μπορεί να παραμείνει σταθερή για πολλά χρόνια. Όλες έχουν συμφώνησαν ότι η παρουσία οποιασδήποτε λυτικής οστικής βλάβης ήταν συνήθως με πρώιμη εξέλιξη εντός ενός έτους.

Έτσι, η πρωτεΐνη μυελώματος ορού  $>30$  g/l, η IgA και αύξηση της πρωτεΐνης Bence Jones  $>50$  mg/dL ήταν ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες για την πρώιμη εξέλιξη της νόσου.

Ο τύπος του IgA μυελώματος αντιπροσώπευε έναν νέο και επιβλαβή προγνωστικό παράγοντα, σύμφωνα με τη μικρότερη επιβίωση των ασθενών με αυτό το χαρακτηριστικό σε ορισμένες αναφορές. Στους περισσότερους ασθενείς, το επίπεδο των μη εμπλεκόμενων ανοσοσφαιρινών δεν αποτελούσε ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα (Weber et al., 1997).

## **Πολλαπλό Μυέλωμα (Multiple Myeloma)**

Προκειμένου να γίνει η διάγνωση για πολλαπλό μυέλωμα, πρέπει να υπάρχει παρουσία κλωνικών πλασματοκυττάρων στο μυελό των οστών σε ποσοστό  $\geq 10\%$  ή αποδεδειγμένο από βιοψία οστικό ή εξωμυελικό πλασματοκύττωμα. Επίσης, το μυέλωμα καθορίζεται από ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα γεγονότα. Αυτά είναι η ένδειξη βλάβης τελικών οργάνων που μπορεί να αποδοθεί στην υποκείμενη πολλαπλασιαστική διαταραχή των πλασματοκυττάρων, η πτώση της αιμοσφαιρίνης  $>2$  g ανά dL κάτω από το κατώτερο όριο του φυσιολογικού ή τιμή αιμοσφαιρίνης  $<10$  g ανά dL και η παρουσία οστικών αλλοιώσεων. Στις βλάβες των οργάνων συμπεριλαμβάνονται η υπερασβεστιαμία (ασβέστιο ορού  $>1$  mg/dL υψηλότερο από το ανώτερο όριο του φυσιολογικού ή  $>11$  mg ανά dL), η νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης  $<40$  ml ανά λεπτό ανά  $1,73$  m<sup>2</sup>) και η αυξημένη κρεατινίνη ορού ( $>2$  mg ανά dL). Σχετικά με τις οστικές αλλοιώσεις, θα πρέπει να εμφανίζονται μία ή περισσότερες αλλοιώσεις στην ακτινογραφία του σκελετού, στην αξονική τομογραφία ή στην τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET/CT), αλλά και περισσότερες από μία εστιακές βλάβες (μέγεθος  $\geq 5$  mm). Τα κλωνικά πλασματοκύτταρα μυελού των οστών  $\geq 60\%$  είναι επίσης βασική ένδειξη πολλαπλού μυελώματος.

Τέλος, η εμπλεκόμενη και μη εμπλεκόμενη αναλογία ελεύθερης ελαφριάς αλυσίδας ορού  $\geq 100$  (το επίπεδο της εμπλεκόμενης ελεύθερης ελαφριάς αλυσίδας πρέπει να

είναι  $\geq 100$  mg/L) είναι επίσης καθοριστικό χαρακτηριστικό της νόσου (Dreicer and Alexanian, 1982; Michels and Petersen, 2017).

## **Εργαστηριακά ευρήματα**

### **Κριτήρια CRAB**

Τα κριτήρια CRAB (Hypercalcemia, Renal Insufficiency, Anemia, Bone Disease) είναι ένα σύστημα διάγνωσης. Συγκεκριμένα, πρέπει να έχουμε υπερασβεστιαμία, επίπεδο ασβεστίου στον ορό μεγαλύτερο από 11 mg/dL, νεφρική ανεπάρκεια, επίπεδο κρεατινίνης ορού μεγαλύτερο από 2 mg/dL ή GFR <40 ml/min, αναιμία, επίπεδο αιμοσφαιρίνης >2,0 g/dL κάτω από το κατώτερο όριο του φυσιολογικού εύρους μικρότερο ή κάτω από 10 g/dL και οστικές βλάβες,  $\geq 1$  λυτική αλλοίωση, κάταγμα συμπίεσης ή οστεοπόρωσης, που ανιχνεύεται με ακτινογραφία, υπολογιστική τομογραφία ή τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (Asif and Hassan, 2013; Michels and Petersen, 2017).

### **Εργαστηριακές παράμετροι στον ορό**

Περαιτέρω εργαστηριακά ευρήματα του ορού που συνδέονται άμεσα με τη διάγνωση είναι τα αποτελέσματα της LDH, CRP, ηλεκτρολυτών,  $\beta 2$ -μικροσφαιρίνης, αλβουμίνης, πήξη πλάσματος και ολική πρωτεΐνη. Ιδιαίτερα σημαντική είναι η ηλεκτροφόρηση ορού με πυκνομετρικό προσδιορισμό της πρωτεΐνης M, ο ποσοτικός προσδιορισμός των ανοσοσφαιρινών (IgG, IgA, IgM, IgD) και ο προσδιορισμός των ελεύθερων ελαφρών αλυσίδων (αναλογία των FLC) (Padala et al., 2021).

### **Εργαστηριακές παράμετροι στα ούρα**

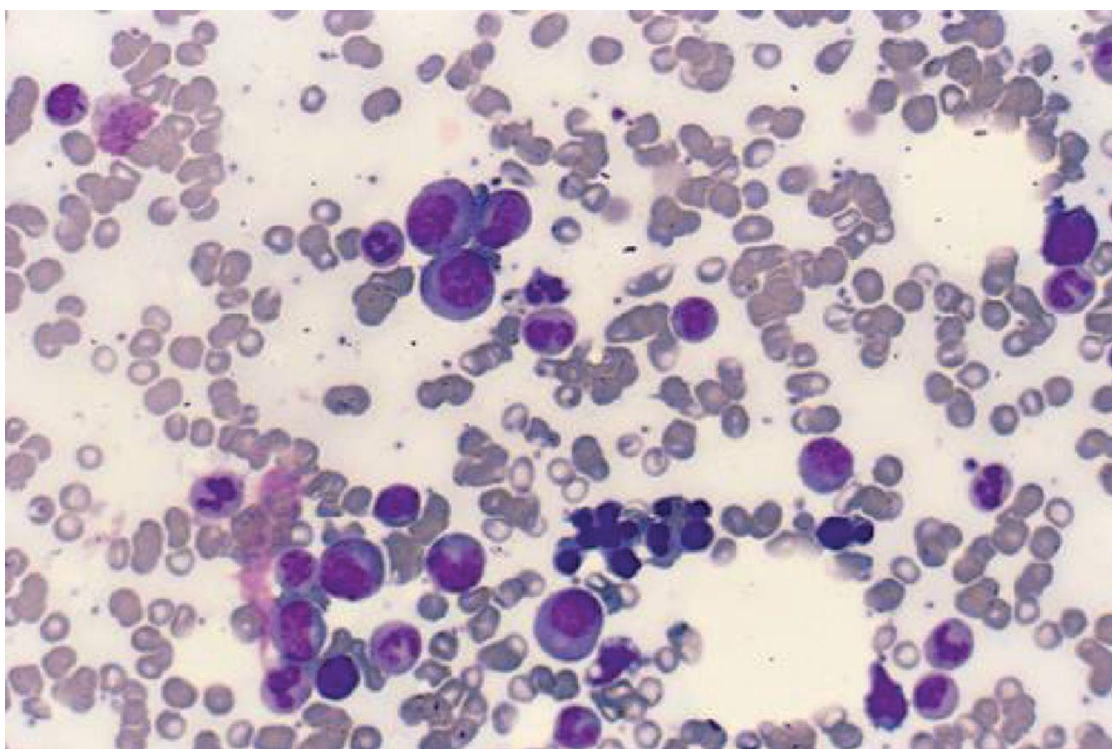
Από τη συλλογή ούρων εικοσιτετράωρου, προσδιορίζεται η αναλογία των ελεύθερων ελαφρών αλυσίδων των ούρων και με την ηλεκτροφόρηση η πρωτεΐνη. Σημαντικό είναι επίσης, το αποτέλεσμα της αλβουμίνης των ούρων.

Η πρωτεϊνουρία Bence Jones αντιπροσώπευε έναν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα, αλλά δεν ήταν ικανό να αξιολογηθεί οριστικά (Weber et al., 1997).

## Μυελός των οστών

Η διάγνωση του μυελώματος εξαρτάται από την εύρεση αυξημένων κυττάρων πλάσματος (>10%) στον μυελό των οστών.

Ο ανοσοφαινότυπος με κυτταρομετρία ροής επιτρέπει τη διάκριση μεταξύ των καρκινικών και των φυσιολογικών κυττάρων πλάσματος μέσω της αναγνώρισης ανώμαλων φαινοτύπων. Χρησιμοποιώντας κυτταρομετρία ροής επόμενης γενιάς (NGF), αυτό μπορεί να πραγματοποιηθεί με ανίχνευση δύο καρκινικών κυττάρων εντός ενός εκατομμυρίου φυσιολογικών κυττάρων, σχεδόν στο 90% των ασθενών με πολλαπλό μυέλωμα. Η αλληλούχηση των αναδιατάξεων γονιδίου ανοσοσφαιρίνης επιτρέπει την ταυτοποίηση κλωνοτυπικών Β και πλασματοκυττάρων. Η αλληλουχία επόμενης γενιάς είναι πλέον η τυπική μοριακή μέθοδος για την παρακολούθηση της ελάχιστης υπολειμματικής νόσου (MRD) (Rodriguez-Otero et al., 2021).



**Εικόνα 1.** Κύτταρα μυελώματος σε μυελό των οστών. Τα μεγαλύτερα κύτταρα με πυρήνες είναι κύτταρα μυελώματος. Αντιπροσωπευτική η διάταξη Golgi.

Πηγή: <https://www.rcpjournals.org/content/clinmedicine/19/1/58>



Σε περίπτωση που υπάρχει υποψία μυελώματος, ευρήματα που μπορεί να χαρακτηριστούν χρήσιμα περιλαμβάνουν το ρυθμός καθίζησης των ερυθροκυττάρων, το αυξημένο ασβέστιο, και η νεφρική δυσλειτουργία.

Ιδιαίτερα σημαντικά είναι τα αποτελέσματα της ηλεκτροφόρησης του ορού, μέσω της μονοκλωνικής πρωτεΐνης. Αυτή είναι μια ανοσοσφαιρίνη IgG ή IgA στις περισσότερες περιπτώσεις, αλλά μπορεί να είναι οποιαδήποτε κατηγορία Ig. Τα μειωμένα επίπεδα φυσιολογικών ανοσοσφαιρινών είναι υποστηρικτικά. Η περίσσεια ελαφρών αλυσίδων χωρίς ορό, είτε κάπα είτε λάμδα, μπορεί να εμφανιστεί στον ορό - μερικές φορές ο κλώνος των κυττάρων πλάσματος δημιουργεί μόνο ελαφριές αλυσίδες - και να οδηγήσει στην διάγνωση μυελώματος (Coia and Kyle, 2006; Mohty and Harousseau, 2015).

### **Σκελετική έρευνα - Διαγνωστική απεικόνιση**

Οι ακτινογραφίες μπορεί να καταδείξουν λυτικές αλλοιώσεις και πλασματοκυτώματα. Η χαμηλής δόσης ολόσωμη αξονική τομογραφία (WBCT LD), η μαγνητική τομογραφία (MRI) και η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) είναι πιο ευαίσθητες στην ανίχνευση μυελώματος και πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στη διάγνωση και παρακολούθηση (Rajkumar, 2016).

### **Ακτινογραφία**

Η ακτινογραφία αποτελεί μια μέθοδο διάγνωσης που χρησιμοποιείται πολύ συχνά, σε διάφορα συστήματα σταδιοποίησης. Η μέθοδος αυτή έχει οριστεί από παλιότερα πρότυπα ως απαραίτητη. Το μειονέκτημά των ακτινών X είναι ότι, προκειμένου να υπάρχει επαρκής εικόνα της οστεόλυσης, μεγάλο μέρος των οστών θα πρέπει να καταστραφεί. Επιπλέον, η διαδικασία της εξέτασης δεν προσφέρει μεγάλη διευκόλυνση στους ήδη ταλαιπωρημένους ασθενείς, ενώ δυσκολεύει την εκτίμηση των αποτελεσμάτων σχετικά με το αν υπάρχει βελτίωση από τη θεραπεία. Για τους παραπάνω λόγους ο έλεγχος με ακτινογραφίες δεν προτιμάται πια και έχει αντικατασταθεί από την αξονική τομογραφία σε όλο το σώμα (Kosmala et al., 2019).

### **Αξονική Τομογραφία Ολόκληρου του Σώματος (Whole Body CT)**

Η αξονική τομογραφία ολόκληρου του σώματος είναι η μέθοδος που προτιμάται πια λόγω της υψηλής εγγενούς αντίθεσης των οστικών δομών. Με τη μέθοδο αυτή επιτυγχάνεται η ορατότητα της οστικής παρουσίας. Δεδομένου των ικανοποιητικών αποτελεσμάτων που παρέχει, παραβλέπεται η έκθεση σε υψηλότερη ακτινοβολία.

Εκτός από την υψηλή ευαισθησία, η αξονική τομογραφία έχει βελτιωμένη εκτίμηση του κατάγματος και δυνατότητα απεικόνισης του εξωοστικού μυελώματος. Επιπλέον, σε μεγάλο ποσοστό των περιστατικών, μπορούν να γίνουν σημαντικές διαγνώσεις σχετικά με την οστική νόσο που συνοδεύει το πολλαπλό μυέλωμα (Kosmala et al., 2019).

### **Μαγνητική Τομογραφία (MRI)**

Η μαγνητική τομογραφία πραγματοποιείται συνήθως ως εξέταση ολόκληρου του σώματος που περιλαμβάνει τα άκρα, δεδομένου ότι σχεδόν οι μισοί από τους ασθενείς έχουν εστιακές βλάβες εκτός του αξονικού σκελετού, οι οποίες παρατηρούνται αποκλειστικά στα οστά των άκρων σε ποσοστό έως και 10 % των περιπτώσεων (Kosmala et al., 2019).

Η μαγνητική τομογραφία είναι ανώτερη από τις ακτινογραφίες για την ανίχνευση βλαβών στη λεκάνη και τη σπονδυλική στήλη, αλλά κατώτερη για την ανίχνευση της συνολικής οστικής συμμετοχής στον πληθυσμό των ασθενών. Στη μαγνητική τομογραφία σπονδυλικά κατάγματα λόγω διήθησης της σπονδυλικής στήλης ή οστεοπόρωσης παρατηρούνται στο 48% των συμπτωματικών ασθενών με μυέλωμα. Από την άποψη της σταδιοποίησης, ωστόσο, η συμμετοχή του μυελού των οστών που παρατηρείται στη μαγνητική τομογραφία δεν πρέπει να συγχέεται με την οστική νόσο (Dispenzieri and Kyle, 2005).

### **Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων (PET/CT)**

Η τομογραφία με 18F-φθοροδεοξυγλυκόζη (FDG) είναι μια απεικονιστική μέθοδος που απεικονίζει τον υπερμεταβολισμό της γλυκόζης του μυελικού και εξωμυελικού μυελώματος, ενώ επιπλέον καθιστά δυνατή την μορφολογική ανίχνευση της οστεόλυσης. Έχει καθιερωθεί κυρίως για την παρακολούθηση της θεραπείας. Με βάση την απεικόνιση της μεταβολικής δραστηριότητας στις βλάβες του μυελώματος, είναι δυνατή η διαφοροποίηση μεταξύ ύποπτων για κακοήθεια και ανενεργών αλλοιώσεων, διαφορά που συχνά δεν μπο-

ρεί να παρατηρηθεί από μια αξονική ή μαγνητική τομογραφία. Επιπλέον, η PET/CT καθιστά δυνατή την παραγωγή προγνωστικών δεδομένων, τόσο κατά την αρχική διάγνωση όσο και κατά τη διάρκεια της θεραπείας (Kosmala et al., 2019).

### **Κλινική εικόνα**

Στο πολλαπλό μυέλωμα συχνή είναι η κλινική παρουσία οστικού πόνου, παθολογικών καταγμάτων τα οποία αναγνωρίζονται συχνά μέσα από ακτινολογικό έλεγχο. Επιπλέον, συνηθισμένες είναι οι υποτροπιάζουσες λοιμώξεις και η νεφρική ανεπάρκεια. Ως συνέπεια της δυσλειτουργίας των αιμοπεταλίων, παρουσιάζεται μη φυσιολογική αιμορραγία. Το σύνδρομο που περιλαμβάνει ισχαιμία, καρδιακή ανεπάρκεια και νευρολογικά προβλήματα, και οι αμυλοειδείς παθήσεις, όπως το σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα, επίσης συνδέονται με το πολλαπλό μυέλωμα (Adams and Marshall, 2017).

Όπως προαναφέραμε, οι λυτικές αλλοιώσεις του σκελετού είναι χαρακτηριστικές για το πολλαπλό μυέλωμα. Αυτές συνήθως παρουσιάζονται στο κρανίο, στα μακρά οστά, στα πλευρά, και την πύελο με τη συνοδεία πόνου ο οποίος αρχικά δεν μπορεί να εξηγηθεί αλλιώς (Nau and LeWis, 2008).

Μεγάλο ποσοστό των ασθενών παρουσιάζουν πόνο στα οστά. Ο πόνος μπορεί να είναι επίμονος και συχνά παρατηρείται στην πλάτη και τη λεκάνη. Στις περιπτώσεις που το πολλαπλό μυέλωμα συνοδεύεται από οστική νόσο, αυτόματα πέφτει το επίπεδο της ποιότητας ζωής. Πολλές φορές σχετίζεται με κατάγματα, και μπορεί να είναι αιφνίδιας έναρξης, ενώ πολύ συχνά υπάρχει παράλληλη εμφάνιση λυτικών αλλοιώσεων και εξωοστικών μαζών. Η οστεοσκλήρυνση είναι επίσης συχνή, αλλά συνήθως παρατηρείται μετά τη θεραπεία και μπορεί να χρησιμεύσει ως δείκτης επούλωσης. Το κάταγμα συμπίεσης και ο πόνος μπορεί να οφείλονται σε διαταραχή της ακεραιότητας ενός σπονδυλικού σώματος. Σπάνια, θα υπάρξει οπισθοδρόμηση είτε του πλασματοκυττάρου είτε οστικών θραυσμάτων στο σπονδυλικό σωλήνα, προκαλώντας νευρολογικό έλλειμμα (Dispenzieri and Kyle, 2005).

Σε μικρό αριθμό ασθενών παρουσιάζεται απώλεια βάρους. Το ίδιο ισχύει και για τον πυρετό. Η αναιμία αποτελεί την αιτία για κακουχία και έντονη αδυναμία, συμπτώματα

που παρουσιάζονται στο μεγαλύτερο ποσοστό των περιπτώσεων. Η πτώση και η εξασθέ-  
νηση των αντισωμάτων και των λευκών αιμοσφαιρίων προκαλούν επιπλοκές, όπως λοι-  
μώξεις. Συχνότερη λοίμωξη σε αυτές τις περιπτώσεις είναι η πνευμονία.

Η υπερασβεστιαμία με επίπεδο ασβεστίου >11 mg/dL, η νεφρική ανεπάρκεια με  
επίπεδο κρεατινίνης >2 mg/dL, η αναιμία με επίπεδο αιμοσφαιρίνης >10 g/dL, οι οστικές  
αλλοιώσεις που περιλαμβάνουν κατάγματα συμπίεσης και οστεοπόρωση, καθώς και άλ-  
λες βλάβες με συχνές βακτηριακές λοιμώξεις, αποτελούν ενδείξεις βλαβών οργάνων κα-  
ιστών που σχετίζονται με το πολλαπλό μυέλωμα. Πολλά από αυτά τα ευρήματα συμπερι-  
λαμβάνονται στα κριτήρια CRAB. Επιπλέον χαρακτηριστικά είναι η παρουσία μαζών μαλα-  
κών μορίων ή και μεμονωμένων οστικών μαζών, αυτά που ονομάζονται πλασματοκυτώ-  
ματα.

Κατά την εμφάνιση τυχαίων ανωμαλιών στις εργαστηριακές εξετάσεις της ολικής  
πρωτεΐνης, της κρεατινίνης, του ασβεστίου και της αιμοσφαιρίνης, μεγάλο ποσοστό των  
ασθενών είναι ασυμπτωματικοί (Nau and LeWis, 2008).

### **Διαφορική διάγνωση**

Η πλήρης διαφορική διάγνωση για τους ασθενείς που παρουσιάζουν κόπωση, ανεξήγητη  
απώλεια βάρους, αναιμία, νεφρική ανεπάρκεια, παθοφυσιολογικά κατάγματα και υπερα-  
σβεστιαμία είναι ευρεία. Τα συμπτώματα αυτά μπορούν να παραπέμψουν εύκολα σε κά-  
ποια άλλη ασθένεια, εκτός από το πολλαπλό μυέλωμα. Αν αυτό συμβεί και η διάγνωση  
δεν είναι σωστή, οι συνέπειες μπορεί να είναι σοβαρές χωρίς την απαραίτητα θεραπεία.  
Ωστόσο, καθώς νέες θεραπείες χρησιμοποιούνται όλο και πιο συχνά, η διάγνωση στα  
πρώτα στάδια βελτιώνεται (Dvorak, 2006; Michels and Petersen, 2017).

### **Κεφάλαιο 3: Προγνωστικά Στοιχεία – Παράγοντες Κινδύνου**

Στη συνέχεια θα εξετάσουμε τα παραπάνω ευρήματα ως παράγοντες πρόγνωσης. Έχει με-  
λετηθεί σε μεγάλο βαθμό η σχέση μεταξύ των χαρακτηριστικών των ασθενών με πολλα-  
πλό μυέλωμα.

Οι παράμετροι περιλάμβαναν την ηλικία, το φύλο, τη φυλή, τη συγκέντρωση αι-  
μοσφαιρίνης, το άζωτο ουρίας στο αίμα (BUN), το ασβέστιο ορού, και τα επίπεδα των

πρωτεϊνών του μυελώματος. Υπήρξε σημαντική συσχέτιση της πρόγνωσης με τις επιδράσεις του βαθμού της μάζας του όγκου πριν από τη θεραπεία και μετά τη θεραπεία, η οποία εκτιμήθηκε για κάθε ασθενή με βάση τα κριτήρια Durie Salmon (Alexanian et al., 1975).

Όσον αφορά στα πλασματοκύτταρα από σύγκριση μεταξύ του BMA (Bone Marrow Aspirate) και της BMB (Bone Marrow Biopsy) στην αξιολόγηση του ποσοστού συμμετοχής των πλασματοκυττάρων του μυελού των οστών (BMPC) και από την άποψη της πρόβλεψης της εξέλιξης σε πολλαπλό μύελωμα έδειξε ότι το μέσο όρο του ποσοστού των BMPC ήταν 19 % και 25 %, αντίστοιχα. Ως αποτέλεσμα, οι κατανομές των ασθενών εντός των 3 προγνωστικών ομάδες που καθορίζονταν από το ποσοστό BMPC που εκτιμήθηκε με τη BMA ή στο BMB ήταν επίσης σημαντικά διαφορετική (Rago et al., 2012).

Είναι δεδομένο ότι η ποιότητα ζωής των ασθενών με πολλαπλό μύελωμα επηρεάζεται σημαντικά από την αναιμία, καθώς τα συμπτώματα της δυσκολεύουν την καθημερινότητα των καρκινοπαθών. Ορισμένοι υποστηρίζουν ότι η αναιμία μπορεί να μην σχετίζεται με τόσο καλή πρόγνωση, αλλά με αυξημένη θνησιμότητα (Birgegård, 2008).

### **Βιοδείκτες**

Ένας βιοδείκτης ορίζεται ως ένα χαρακτηριστικό που μετράται αντικειμενικά και αξιολογείται ως δείκτης φυσιολογικών βιολογικών διεργασιών, παθογόνων διεργασιών ή φαρμακολογικής απόκρισης σε έναν θεραπευτικό παράγοντα. Οι βιοδείκτες βρίσκονται σε σωματικά υγρά ή άλλους ιστούς και μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε γονιδιωματικούς, μεταγραφικούς, πρωτεομικούς και κλινικοπαθολογικούς, και μπορούν να χρησιμοποιηθούν για διαγνωστικό ή προγνωστικό σκοπό (Wallington-Beddoe and Mynott, 2021).

Πλέον, τα διαγνωστικά κριτήρια για το πολλαπλό μύελωμα έχουν επικαιροποιηθεί από τη Διεθνή Ομάδα Εργασίας για το μύελωμα (IMWG). Ασθενείς με 60% ή περισσότερο κλωνικά πλασματοκύτταρα συμμετοχή του μυελού, αναλογία ελεύθερης ελαφριάς αλυσίδας στον ορό 100 ή υψηλότερο, και/ή περισσότερες από μία εστιακές βλάβες στη μαγνητική τομογραφία ορίζονται ως MM ακόμη και αν δεν υπάρχει βλάβη των ενδοοργάνων (Rajkumar, 2016).

Μελέτη αξιολόγησε τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης, αλβουμίνης, λεμφοκυττάρων και αιμοπεταλίων ως αξιόπιστα δεδομένα για την πρόγνωση σε ασθενείς με πολλαπλό μύελωμα.

Η βαθμολογία αυτή (HALP) υπολογίζεται με τη χρήση τεσσάρων εργαστηριακών δεικτών (αιμοσφαιρίνη, λευκωματίνη, λεμφοκύτταρα και θρομβοκύτταρα), οι οποίοι συγκαταλέγονται μεταξύ των βιοδεικτών της διατροφής και της φλεγμονώδους κατάστασης, και έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει την πρόγνωση σε διάφορες μορφές καρκίνου.

Ωστόσο, η σχέση μεταξύ της βαθμολογίας HALP και της πρόγνωσης δεν έχει αποδειχθεί σαφώς σε ασθενείς με μυέλωμα (Solmaz et al., 2023).

### **Κριτήρια CRAB**

Τα κριτήρια CRAB, τα οποία αναφέραμε πιο πριν, θεωρείται το πρώτο σύστημα σταδιοποίησης, μαζί με το επίπεδο παραπρωτεΐνης για την πρόγνωση. Ωστόσο, δεν υπάρχει ξεκάθαρη ερμηνεία για τον αριθμό των λυτικών αλλοιώσεων στα οστά που πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψη κατά τη διάγνωση. Ταυτόχρονα, οι χαμηλές τιμές της αιμοσφαιρίνης και η αυξημένη κρεατινίνη μπορούν να δημιουργήσουν σύγχυση ως προς την αιτιολογία τους, καθώς δεν είναι πάντα σχετικά με το μυέλωμα. Τα δεδομένα αυτά οδηγούν στο συμπέρασμα πως υπάρχουν δυσκολίες στην εφαρμογή του και δημιουργούν την ανάγκη για έρευνα περεταίρω προγνωστικών παραγόντων (Wallington-Beddoe and Mynott, 2021).

### **Σύστημα Σταδιοποίησης ISS και R-ISS**

Λόγω της έλλειψης αξιοπιστίας των κριτηρίων CRAB, τα οποία επηρεάζονται από τις συννοσηρότητες και μπορεί να μπερδέψουν τα αποτελέσματα και να περιορίσουν τη χρησιμότητα των βιοδεικτών, η Διεθνής Ομάδα Εργασίας για το Μυέλωμα αναθεώρησε τον ορισμό και τα διαγνωστικά κριτήρια για το πολλαπλό μυέλωμα. Ο αναθεωρημένος ορισμός περιλαμβάνει τους ασθενείς που είναι συμπτωματικοί λόγω της παρουσίας ενός ή περισσότερων κριτηρίων CRAB σε συνδυασμό με >10% κλωνικά πλασματοκύτταρα στη βιοψία μυελού των οστών και εκείνους που δεν έχουν τα κριτήρια CRAB, αλλά έχουν είτε >60% κλωνικά πλασματοκύτταρα στο μυελό των οστών, λόγω της αναλογίας εμπλεκόμενων και μη εμπλεκόμενων ελεύθερων ελαφρών αλυσίδων ορού >100 ή περισσότερες από μία εστιακές αλλοιώσεις >5 mm στην απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία (Rajkumar, 2016). Το Διεθνές Σύστημα Σταδιοποίησης αναπτύχθηκε χρησιμοποιώντας μόνο τους προγνωστικούς βιοδείκτες αλβουμίνης και β2 μικροσφαιρίνης, κάτι το οποίο είχε καλά αποτελέσματα. Το μειονέκτημά του ήταν ότι δεν μπορούσε να προβλέψει με ακρίβεια την κλινική έκβαση.

Γι' αυτό το λόγο, το αναθεωρημένο διεθνές σύστημα σταδιοποίησης χρησιμοποίησε τη β2-μικροσφαιρίνη και την LDH, αλλά με την προσθήκη κυτταρογενετικής υψηλού κινδύνου (Wallington-Beddoe and Mynott, 2021).

Η βιολογία της νόσου αντικατοπτρίζεται καλύτερα με βάση το μοριακό τύπο του πολλαπλού μυελώματος, την παρουσία ή απουσία δευτερογενών κυτταρογενετικών ανωμαλιών, όπως η del(17p), gain(1q), ή del(1p). Σημαντικές ενδείξεις της επιθετικής βιολογίας της νόσου, εκτός από τους κυτταρογενετικούς παράγοντες κινδύνου, είναι η αυξημένη γαλακτική αφυδρογονάση ορού και η παρουσία κυκλοφορούντων πλασματοκυττάρων στην εξέταση περιφερικού επιχρίσματος. Καλύτερη ανάλυση των δεδομένων των κλινικών μελετών προσφέρει το αναθεωρημένο διεθνές σύστημα σταδιοποίησης, καθώς μέσα από αυτό γίνεται χρήση ενός νέου προγνωστικού δείκτη, ο οποίος είναι βασισμένος σε αποτελέσματα σχετικά με τους όγκους και τη βιολογία της νόσου (Rajkumar, 2022).

Η ανταπόκριση στη θεραπεία παρακολουθείται γενικά μέσω μετρήσεων παραπρωτεϊνών στον ορό ή στα ούρα ή μέσω των ελεύθερων ελαφρών αλυσίδων του ορού, εφόσον ο λόγος των εμπλεκόμενων προς τις μη εμπλεκόμενες ελεύθερες ελαφρές αλυσίδες είναι ανώμαλος. Η μικρή υποομάδα του μη εκκριτικού πολλαπλού μυελώματος που δεν διαθέτει αυτούς τους μετρήσιμους δείκτες ορού, παρακολουθείται μέσω του ποσοστού των πλασματοκυττάρων και πιο πρόσφατα μέσω σκελετικής απεικόνισης με μαγνητική τομογραφία ή PET/CT. Αν και έχουν σχεδιαστεί για την ενημέρωση της πρόγνωσης, δυστυχώς κανένα από αυτά τα συστήματα σταδιοποίησης δεν είναι χρήσιμο για τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων και συνεπώς στερούνται προγνωστικής ικανότητας (Padala et al., 2021; Wallington-Beddoe and Mynott, 2021).

### **Σύστημα Σταδιοποίησης Durie-Salmon**

Στο πρώτο στάδιο περιλαμβάνεται η συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης  $>10$  g/dL, η τιμή του ασβεστίου του ορού φυσιολογική ή  $\leq 12$  mg/dL, ακτινογραφικές μελέτες οστών που δείχνουν φυσιολογική οστική δομή ή μόνο οστικό πλασματοκύττωμα. Επίσης, στα κριτήρια του πρώτου σταδίου περιλαμβάνεται η χαμηλή τιμή της πρωτεΐνης M, IgG  $<5$  g/dL, τιμή IgA  $<3$  g/dL και ελαφρές αλυσίδες ούρων  $<4$  g/24 ώρες.

Οι ασθενείς με συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης  $<8,5$  g/dL, τιμή ασβεστίου ορού  $>12$  mg/dL, ακτινογραφικές μελέτες οστών που δείχνουν  $>3$  λυτικές οστικές αλλοιώσεις, ψηλό

ρυθμό παραγωγής συστατικών M, τιμή IgG >7 g/dL, τιμή IgA >5 g/dL και ελαφρές αλυσίδες ούρων >12 g/24 ώρες, κατατάσσονται στο τρίτο στάδιο.

Στο δεύτερο στάδιο θα είναι οι ασθενείς που δεν μπορούν να καταταχθούν σε κανένα από τα άλλα δύο (Durie and Salmon, 1975).

### **Βαριές και ελαφρές αλυσίδες ως διαγνωστικοί και προγνωστικοί βιοδείκτες**

Τα επίπεδα των ελεύθερων ελαφριών αλυσίδων στον ορό μετρούνται για να βοηθήσουν στη διάγνωση του πολλαπλού μυελώματος, να παρακολουθήσουν τη θεραπευτική ανταπόκριση, να καθορίσουν την πλήρη ανταπόκριση και να προαναγγείλουν την υποτροπή στο ολιγοεκκριτικό πολλαπλό μύελωμα. Επιπλέον, η μη φυσιολογική αναλογία εμπλεκόμενης προς μη εμπλεκόμενης FLC φαίνεται να αποτελεί ακριβή προγνωστικό παράγοντα εξέλιξης για ασθενείς με smoldering πολλαπλό μύελωμα, ενώ σε ασθενείς με πολλαπλό μύελωμα είναι δείκτης επιβίωσης και θεραπευτικής ανταπόκρισης. Η μέτρηση των FLC μπορεί να είναι ακόμη και καλύτερη από την πρωτεΐνη M ορού για την ενημέρωση σχετικά με την πρόγνωση. Σε σύγκριση με την υποτροπή που σχετίζεται μόνο με αύξηση της πρωτεΐνης M, η υποτροπή που ορίζεται μόνο ως αύξηση της FLC προβλέπει μικρότερο χρόνο για θεραπεία δεύτερης γραμμής, και αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης και θνησιμότητας (Wallington-Beddoe and Mynott, 2021).

### **Διαγνωστική και προγνωστική χρησιμότητα των απεικονιστικών μεθόδων**

Παρά το γεγονός ότι η αξονική τομογραφία ολοκλήρου του σώματος έχει παρόμοια πλεονεκτήματα με την PET/CT, η δεύτερη φαίνεται να είναι η προτιμότερη μέθοδος. Χρησιμοποιείται τόσο στη διάγνωση, όσο και στην μετέπειτα παρακολούθηση της οστικής νόσου. Ειδικά στο νεοδιαγνωσθέν μύελωμα με οστικές βλάβες, τα αποτελέσματα είναι πλήρως βοηθητικά. Η επιτυχία στο διαχωρισμό μεταξύ μονοκλωνικής γαμμαπάθειας, υποβόσκοτος μυελώματος και πρώτου σταδίου πολλαπλού μυελώματος είναι πολύ σημαντική, καθώς στο στάδιο αυτό μπορεί να αλλάξει η αντιμετώπιση και θα κριθεί η πιθανότητα έναρξης θεραπείας (Dispenzieri and Kyle, 2005; Wallington-Beddoe and Mynott, 2021).



### **Δείκτες οστικού κύκλου εργασιών ως διαγνωστικοί και προγνωστικοί βιοδείκτες**

Οι κλινικά χρήσιμοι βιοδείκτες θα πρέπει να είναι σημαντικοί στην εποχή αυτών των νέων θεραπειών, οι οποίες σε ορισμένες περιπτώσεις μπορούν να ξεπεράσουν την κακή πρόγνωση των ασθενών με πολλαπλό μυέλωμα που έχουν παραδοσιακά κακή προγνωστική βιολογία. Επιπλέον, για να βελτιωθεί η τεράστια πρόοδος που έχει σημειωθεί μέχρι σήμερα, οι τεχνολογίες υψηλής απόδοσης ενσωματώνονται στην έρευνα με τις μεθόδους που βασίζονται σε συστοιχίες να δίνουν τη θέση τους στις μεθόδους που βασίζονται στην αλληλούχιση. Παράλληλα, αναπτύσσονται νέες μεθοδολογίες βιοπληροφορικής για λεπτομερείς αναλύσεις του μεγάλου όγκου δεδομένων που παράγονται. Ως εκ τούτου, ο τομέας της ανάπτυξης βιοδεικτών MM εξελίσσεται με ταχείς ρυθμούς, ωθούμενος από νέες τεχνολογίες και θεραπευτικές προσεγγίσεις που βασίζονται σε βαθύτερη κατανόηση της βιολογίας του πολλαπλού μυελώματος με στόχο την εξατομικευμένη διαχείριση των ασθενών (Wallington-Beddoe and Mynott, 2021).

### **Κυτταρογενετική και FISH**

Στο πολλαπλό μυέλωμα, οι γενετικές ανωμαλίες που ανιχνεύονται με FISH έχουν χρησιμοποιηθεί εκτενώς για διαγνωστικούς και προγνωστικούς σκοπούς. Αυτές οι ανωμαλίες περιλαμβάνουν παραλλαγές του αριθμού αντιγράφων, όπως εστιακή αύξηση ή απώλεια βραχιόνων χρωμοσωμάτων, μαζί με μετατοπίσεις που αφορούν τον τόπο της βαριάς αλυσίδας της ανοσοσφαιρίνης στο χρωμόσωμα 14. Σε μελέτες FISH των πλασματοκυττάρων του μυελού των οστών, περίπου, το 40-50% των ασθενών με πολλαπλό μυέλωμα χαρακτηρίζεται από την παρουσία τρισωμιών, ενώ η πλειονότητα των υπόλοιπων περιπτώσεων έχει μετατόπιση που αφορά τον τόπο της βαριάς αλυσίδας της ανοσοσφαιρίνης.

Στην εποχή των νέων παραγόντων, η 13/del(13q) θεωρείται ενδιάμεσου κινδύνου, όπως και η t(4;14), λόγω των αποτελεσμάτων με τη θεραπεία που πλησιάζουν εκείνα της νόσου ενδιάμεσου κινδύνου. Η θέση του τόπου της βαριάς αλυσίδας της ανοσοσφαιρίνης στο χρωμόσωμα 14q32 είναι ο πιο εμπλεκόμενος χρωμοσωμικός τόπος μετατόπισης στο πολλαπλό μυέλωμα. Ένα αξιοσημείωτο ευνοϊκό προγνωστικό χαρακτηριστικό του MM είναι η μετατόπιση t(11;14), η οποία σχετίζεται με υψηλότερη έκφραση του CD20, λεμφοπλασματοκυτταρική ή μικρή μορφολογία ώριμων πλασματοκυττάρων. Αυτό το γενετικό ελάττωμα λειτουργεί ως προγνωστικός βιοδείκτης.

Η μετατόπιση t(4;14) θεωρούνταν κάποτε ότι αποτελούσε κακό χαρακτηριστικό κινδύνου, αλλά στην εποχή των αναστολέων του πρωτεασώματος έχει ευνοϊκότερη έκβαση. Οι μετατοπίσεις υψηλού κινδύνου, όπως οι t(14;20) και t(14;16), και η del(17p) που επηρεάζει το TP53, εξακολουθούν να έχουν κακή πρόγνωση παρά την πρόοδο στη θεραπευτική.

Η τρέχουσα διαστρωμάτωση κινδύνου βασίζεται σε μεμονωμένες κυτταρογενετικές ανωμαλίες χωρίς να λαμβάνεται υπόψη η ταυτόχρονη παρουσία περισσότερων από μία, καθιστώντας έτσι την πορεία της νόσου δυνητικά πιο απρόβλεπτη.

Καλή κυτταρογενετική κινδύνου έχουν γενικά θεωρηθεί ότι είναι οι τρισωμίες, ενώ οι κυτταρογενετικές κακού κινδύνου περιλάμβαναν μετατοπίσεις και μεταλλάξεις p53. Η παρουσία FISH υψηλού κινδύνου χωρίς τρισωμία μετέφερε κακή πρόγνωση. Ωστόσο, η ίδια υψηλού κινδύνου FISH με τουλάχιστον μία τρισωμία παρείχε μια τυπική πρόγνωση (Wallington-Beddoe and Mynott, 2021).

Η μονοσωμία του χρωμοσώματος 13 και del 13q είναι οι πιο συχνές δευτερογενείς κυτταρογενετικές ανωμαλίες στο MM που ανιχνεύονται σε 35-40% και 6-10% των ασθενών αντίστοιχα. Οι πρώτες αναφορές έδειξαν ότι η μονοσωμία 13 ή η del 13q σχετίζεται με χειρότερη έκβαση. Άλλες ανωμαλίες που παρατηρούνται συνήθως στο MM περιλαμβάνουν την del 1p, 1q21 gain, del 17p και μονοσωμία 17.

Ενώ υπάρχει γενική συμφωνία σχετικά με την προγνωστική επίπτωση των κυτταρογενετικών ανωμαλιών στο μυέλωμα που χρησιμοποιούνται για τον καθορισμό υψηλών κινδύνου, παραμένει ασαφές κατά πόσον οι ανωμαλίες αυτές αποτελούν προγνωστικούς βιοδείκτες. Από τις ανωμαλίες που ανιχνεύθηκαν με FISH, μόνο η t(11;14) έχει τη δυνατότητα να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός δείκτης (Castaneda and Baz, 2019; Moscinski and Ballester, 1994).

### **Πρωτεομική**

Ενώ έχει αποδειχθεί ότι πολλές μεμονωμένες πρωτεΐνες έχουν προγνωστική ή/και προγνωστική σημασία στο πολλαπλό μυέλωμα, υπάρχουν συγκριτικά λίγες πρωτεΐνες που έχουν αναπτυχθεί για το σκοπό αυτό. Η πρωτεομική σκιαγράφηση του προφίλ των πλασματοκυττάρων του μυελού των οστών από ασθενείς με υποτροπιάζον ή/και ανθεκτικό MM αποκάλυψε μια πρωτεϊνική υπογραφή που σχετίζεται με την αντίσταση στους αναστολείς του πρωτεασώματος (Wallington-Beddoe and Mynott, 2021).

## **Ηλικία, φύλο και φυλή**

Παλαιότερες μελέτες υποστηρίζουν ότι δεν υπήρχε συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας, του φύλου ή της φυλής και ενός συγκεκριμένου τύπου πρωτεΐνης μυελώματος. Μόνο μία θετική συσχέτιση βρέθηκε μεταξύ της ηλικίας, του φύλου και της φυλής των ασθενών με μυέλωμα και των παραμέτρων επιβίωσης και ύφεσης. Όλες οι άλλες διαφορές σε σχέση με την ηλικία, το φύλο και τη φυλή δεν ήταν σημαντικές (Alexanian et al., 1975).

Παρόλο που οι έγχρωμοι ασθενείς έχουν ελαφρώς υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης παραπρωτεΐνης IgA, και ελαφρών αλυσίδων λάμδα, οι διαφορές αυτές δεν ήταν σημαντικές.

Αξίζει να αναφέρουμε πως το μυέλωμα εμφανίζεται σε μεγαλύτερη συχνότητα στα έγχρωμα άτομα, όμως η πρόγνωση και τα κλινικά ευρήματα δεν δείχνουν να σχετίζονται με τη φυλή αυτή. Πιο μεγάλη σημασία έχουν τα φυσικά χαρακτηριστικά, τα εργαστηριακά ευρήματα και οι κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες, αφού έχουν σημαντικό αντίκτυπο στην επιβίωση και τον τρόπο ζωής του ατόμου (Savage et al., 1984).

Δεδομένα έδειξαν ότι το πολλαπλό μυέλωμα είναι σχεδόν 1,5 φορές πιο συχνό στους άνδρες από ό,τι στις γυναίκες, παγκοσμίως. Οι προτεινόμενοι υποκείμενοι παράγοντες περιλαμβάνουν διαφορές στις συμπεριφορές κινδύνου για την υγεία, όπως το κάπνισμα και η κατανάλωση αλκοόλ, και υψηλότερα ποσοστά παχυσαρκίας μεταξύ των ανδρών, αν και κανένας από αυτούς τους παράγοντες κινδύνου δεν έχουν αποδειχθεί (Padala et al., 2021).

## **Αιμοσφαιρίνη**

Το χαρακτηριστικό που συναντάται πιο συχνά σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα είναι η αναιμία. Ποσοστό ως και 70% παρουσιάζει αιμοσφαιρίνη κοντά στα 12 g/dL στη διάγνωση της ασθένειας και μπορεί να σχετίζεται εν μέρει με την αυξημένη διήθηση του μυελού των οστών. Η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης συσχετίζεται με το ποσοστό των μυελωματικών κυττάρων στη φάση, γεγονός που υποδηλώνει ότι το περιβάλλον κυτταροκινών του μυελού των οστών που είναι επιτρεπτό για τα κύτταρα του μυελώματος δεν ευνοεί την αποτελεσματική ερυθροποίηση (Dispenzieri and Kyle, 2005; Snowden et al., 2011).

Η ερυθροποίηση μπορεί να διαταραχθεί από την υψηλή διήθηση του μυελού των οστών. Οι περισσότεροι ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα εμφανίζουν αναιμία κάποια στιγμή κατά τη διάρκεια της νόσου τους, με τη σοβαρότητα της αναιμίας να σχετίζεται με

το στάδιο της νόσου στο οποίο βρίσκονται, τον ρυθμό πολλαπλασιασμού των μυελωματικών κυττάρων και την ποσότητα των μυελωματικών κυττάρων στο μυελό. (Bouchnita et al., 2016) Άλλοι παράγοντες που μπορεί να προκαλέσουν αναιμία σε ασθενείς με λεμφοειδείς κακοήθειες ή πολλαπλό μυέλωμα είναι οι ανωμαλίες του σιδήρου, τα χαμηλά επίπεδα ερυθροποιητίνης στον ορό και η αιμόλυση (Birgegård et al., 2006; Silvestris et al., 2003).

Η τιμή της αιμοσφαιρίνης μπορεί να επηρεαστεί από την τιμή της παραπρωτεΐνης στον ορό. Μετά τον πρώτο κύκλο θεραπείας, υπάρχει μεγάλη πιθανότητα για αύξηση της αιμοσφαιρίνης, παράλληλα με την πτώση της συγκέντρωσης της παραπρωτεΐνης. Αυτό είναι πιο πιθανό να συμβεί σε ασθενή με μέτρια διήθηση του μυελού. Σε αυτή την περίπτωση, η ενίσχυση με ερυθροποιητικούς παράγοντες δεν θα ήταν τόσο αναγκαία (Bouchnita et al., 2016).

Η αναιμία είναι συχνή στο μυέλωμα και είναι παρούσα σε περίπου 75% των ασθενών σε διάγνωση (Snowden et al., 2011). Η συχνότητα της είναι αυξημένη για τους ασθενείς ηλικίας 60 ετών και άνω σε σύγκριση με εκείνους κάτω των ηλικίας 60 ετών. Η πιθανότητα να γίνει κανείς αναιμικός όταν οι μεταβλητές εξετάζονται ταυτόχρονα, δείχνει ότι οι γυναίκες με αρχική αιμοσφαιρίνη <12,7 g/dL και οι άνδρες με αρχική <13,3 g/dL, έχουν τετραπλάσιο κίνδυνο για αναιμία. Η επίμονη ή επαναλαμβανόμενη νόσος αυξάνει τον κίνδυνο αναιμίας. Το ίδιο και το γυναικείο φύλο, το οποίο αυξάνει τον κίνδυνο σχεδόν κατά τρεις φορές (Birgegård et al., 2006).

Ασθενείς με σοβαρή αναιμία (δηλαδή αιμοσφαιρίνη μικρότερη από 8,5 g/dL) πριν από τη χημειοθεραπεία είχαν μικρότερο διάμεσο χρόνο επιβίωσης από άλλους ασθενείς με πιο ήπιους βαθμούς αναιμίας. Η χαμηλή αιμοσφαιρίνη έχει συσχετιστεί με την μειωμένη διάρκεια ζωής στους ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα. Εκτός από αυτό, έχει παρατηρηθεί ότι ασθενείς με υψηλότερες τιμές αιμοσφαιρίνης τείνουν να έχουν μεγαλύτερη διάρκεια ύφεσης, καθώς έδειξαν καλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία (Alexanian et al., 1975).

Η παθοφυσιολογική βάση των συμπτωμάτων του πολλαπλού μυελώματος εντοπίστηκε σε μια ποικιλία κυτταροκινών, με πιο αξιοσημείωτες την ιντερλευκίνη 1 βήτα, τον παράγοντα νέκρωσης όγκων βήτα και την IL-6, οι οποίες παίζουν ρόλο στην προώθηση της οστεολυτικής νόσου των οστών. Παράγοντες όπως η σωματική αντικατάσταση της φυσιολογικής αιμοποίησης από τα καρκινικά κύτταρα, η νεφρική ανεπάρκεια και κυτταροκίνες

που παράγονται από τα καρκινικά και φυσιολογικά κύτταρα του ξενιστή κατά τη διαδικασία ανάπτυξης και εξέλιξης του πολλαπλού μυελώματος, συμβάλουν στην ενίσχυση της αναιμίας (Barlogie and Beck, 1993; Tucci et al., 2002).

Η αναιμία επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό την καθημερινότητα των ασθενών. Η κόπωση συμβάλει πολύ σε αυτό. Η διόρθωση της αναιμίας έχει συσχετιστεί με βελτίωση των περισσότερων παραμέτρων της ποιότητας ζωής. Επίσης, η αναιμία προκαλεί επιβάρυνση των αγγείων, ειδικά σε ασθενείς με ήδη υπάρχουσες σχετικές παθήσεις (Hassan and Cavenagh, 2015).

Το αποδεδειγμένο υψηλό ποσοστό αναιμίας σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα, ιδίως σε ηλικιωμένα άτομα, και η μη βέλτιστη θεραπεία της αναιμίας σε αυτόν τον πληθυσμό προκαλούν ανησυχία για διάφορους λόγους. Όπως και με τους καρκινοπαθείς, η αναιμία στους ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα μπορεί να οδηγήσει σε κόπωση, δύσπνοια, καρδιαγγειακές επιπλοκές, γνωστικές δυσλειτουργίες και άλλα συμπτώματα που επηρεάζουν αρνητικά την σωματική κατάσταση των ασθενών, τη λειτουργική τους ικανότητα και, στη συνέχεια, τη συνολική τους ποιότητα ζωής. Μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς που ζουν με λέμφωμα ή πολλαπλό μυέλωμα και μη διορθωμένη αναιμία έχουν κακή ποιότητα ζωής. Η κόπωση, το κύριο σύμπτωμα της αναιμίας, έχει συσχετιστεί με σημαντικές σωματικές, συναισθηματικές, κοινωνικές και οικονομικές συνέπειες που επηρεάζουν όχι μόνο τους ασθενείς, αλλά συχνά και τις οικογένειές τους ή/και τους κύριους φροντιστές τους. Η κόπωση είναι ιδιαίτερα προβληματική στον πληθυσμό των ασθενών αυτών, καθώς πολλοί από αυτούς είναι ηλικιωμένα άτομα που συνήθως έχουν μια σειρά από συννοσηρότητες που ήδη επιβαρύνουν τα σωματικά και ψυχικά τους αποθέματα και τη λειτουργική τους ικανότητα.

Η αναιμία μπορεί να συμβάλει σε χειρότερα αποτελέσματα για τους ασθενείς και τη θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της μειωμένης επιβίωσης. Έχουν βρεθεί συσχετίσεις μεταξύ χαμηλών επιπέδων αιμοσφαιρίνης και μειωμένης επιβίωσης σε ασθενείς με λέμφωμα, χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία και νόσο Waldenstrom. Αν και τα ποσοστά αναιμίας είναι υψηλά για τους ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα, δεν εμφανίζουν όλοι οι ασθενείς αναιμία. Επομένως, τα δεδομένα από ασθενείς που δεν ήταν αναιμικοί κατά την εγγραφή ούτε λάμβαναν θεραπεία αναιμίας, αναλύθηκαν με λογιστική παλινδρόμηση για να διαπιστωθεί ο κίνδυνος παραγόντων για την ανάπτυξη αναιμίας. Ο προσδιορισμός αυ-

τών των παραγόντων επιτρέπει στους κλινικούς γιατρούς να κρίνουν με μεγαλύτερη ακρίβεια ποιοι ασθενείς είναι πιο πιθανό να εμφανίσουν αναιμία, ώστε να είναι διευκολύνεται η διαχείριση της αναιμίας.

Ένας από τους τέσσερις παράγοντες κινδύνου που εντοπίστηκαν ήταν το χαμηλό αρχικό επίπεδο αιμοσφαιρίνης (<13,3 g/dL για τους άνδρες, <12,7 g/dL για τις γυναίκες), το ανώτερο όριο του οποίου ήταν εντός του φυσιολογικού εύρους αναφοράς (Birgegård et al., 2006).

Έχει αποδειχτεί ότι ασθενείς με υποξία η οποία σχετίζεται με την αναιμία, έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν όγκο, καθώς τα καρκινικά κύτταρα έχουν μεγαλύτερη αντίσταση στη χημειοθεραπεία και την ακτινοθεραπεία (Durie and Salmon, 1975).

Τόσο ο επιπολασμός, όσο και οι επιπτώσεις της αναιμίας είναι υψηλοί. Η αναιμία είναι σχετικά σοβαρή, με επίπεδο αιμοσφαιρίνης <10,0 g/dL, σε περισσότερους από τους μισούς ασθενείς που πάσχουν. Επιπλέον, οι ασθενείς με οποιαδήποτε από αυτές τις κακοήθειες που αναγνωρίζονται ως υψηλού κινδύνου, θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για να διασφαλίζεται η έγκαιρη παρέμβαση και η βέλτιστη διαχείριση της αναιμίας. Οι προγνωστικοί παράγοντες και τα πρότυπα αντιμετώπισης της αναιμίας αποτελούν σημαντικούς πόρους που μπορούν να βοηθήσουν κλινικούς ιατρούς να αναπτύξουν βέλτιστες στρατηγικές θεραπείας (Birgegård et al., 2006).

### **Άζωτο ουρίας αίματος (BUN)**

Οι ασθενείς με BUN μεγαλύτερη από 40 mg/100 ml είχαν υψηλότερη συχνότητα πρόωρου θανάτου και μικρότερο διάμεσο χρόνο επιβίωσης από τους ασθενείς με χαμηλότερες τιμές BUN. Το ποσοστό ανταπόκρισης και η διάρκεια ύφεσης σε ασθενείς με αυξημένο BUN δεν ήταν σημαντικά διαφορετικό από αυτό που βρέθηκε σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Ασθενείς με που παρουσιάζουν μόνο πρωτεΐνη Bence Jones, είχαν μεγαλύτερα ποσοστά υψηλής αζωθαιμίας. Το επίπεδο πρωτεϊνουρίας τους ήταν 1,0 g/ημέρα (Dispenzieri and Kyle, 2005).

### **Υπερασβεστιαμία**

Τα ποσοστά υπερασβεστιαμίας κατά την παρουσίαση της ασθένειας έχουν μειωθεί τις τελευταίες δεκαετίες, γεγονός που υποδηλώνει ότι η διάγνωση γίνεται νωρίτερα. Τα πο-

σοστά εμφάνισης υπερασβεστιαμίας κατά τη διάγνωση είναι 18-30%, και το 13% είχε συγκεντρώσεις >11 mg/dL. Ιδιαίτερα συχνή κατά τη διάγνωση είναι η αυξημένη τιμή της κρεατινίνης, >2 mg/dL, σε ποσοστό 25% των ασθενών με μυέλωμα. Αυτή η νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να είναι συνέπεια της υπερασβεστιαμίας. Ένα άλλο 25% έχει ήπια αυξημένη τιμή κρεατινίνης. Παράγοντες που συμβάλλουν στην νεφρική ανεπάρκεια περιλαμβάνουν την υπερασβεστιαμία, την πρωτεϊνουρία ελεύθερης ελαφριάς αλυσίδας, την αφυδάτωση και τα νεφροτοξικά φάρμακα (Landgren and Rajkumar, 2016; Mohty and Harousseau, 2015). Ένα αυξημένο επίπεδο ασβεστίου στον ορό δεν συσχετίστηκε ούτε με σημαντικά υψηλότερη συχνότητα «πρώιμων θανάτων». Ωστόσο, υπήρξε μια αξιοσημείωτη συντόμευση της διάρκειας ζωής της ύφεσης. Οι υπερασβεστιαμικοί ασθενείς με τιμή αζώτου ουρίας αίματος μικρότερη από 40 mg/100 ml εμφάνισαν τον ίδιο βαθμό μείωσης της ζωής με άλλους υπερασβεστιαμικούς ασθενείς με πιο σοβαρή αζωθαιμία. Έτσι, όπως σε ασθενείς με σοβαρή αναιμία, μια σύντομη διάρκεια ύφεσης για τους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν συνέβαλε στη σύντομη επιβίωση των ασθενών με υπερασβεστιαμία (Dispenzieri and Kyle, 2005).

### **Επίπεδο πρωτεΐνης μυελώματος και λευκώματος ορού**

Η πρωτεΐνη M (συστατικό M, μονοκλωνική πρωτεΐνη, πρωτεΐνη μυελώματος) είναι ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα της νόσου. Οι πρωτεΐνες M είναι ένα από τα πιο σημαντικά χαρακτηριστικά της συγκεκριμένης πάθησης, καθώς χρησιμοποιούνται για την αναγνώριση της νόσου, τη σταδιοποίηση των ασθενών και την τεκμηρίωση της ανταπόκρισής τους στη θεραπεία (Dispenzieri and Kyle, 2005).

Σύμφωνα με έρευνες, ένας από τους παράγοντες που έχουν συσχετιστεί άμεσα με την πρόγνωση του πολλαπλού μυελώματος είναι το επίπεδο των πρωτεϊνών του μυελώματος πριν από τη θεραπεία. Συγκεκριμένα, έχει παρατηρηθεί πως η διάρκεια ύφεσης των ασθενών με χαμηλότερη τιμή πρωτεΐνης κατά τη διάγνωση είναι μικρότερη από τους ασθενείς που είχαν αυξημένο ποσοστό πρωτεΐνης στον ορό. Ωστόσο, δεν μπορούμε να πούμε πως ισχύει το ίδιο για την τιμή της πρωτεΐνης των ούρων. Καμία συσχέτισή της δεν έχει επιβεβαιωθεί με την πρόγνωση της νόσου. Η πρόγνωση του σύντομου χρόνου επιβίωσης έχει συσχετιστεί με τα χαμηλά επίπεδα λευκωματίνης ορού, <3,0 g/100 ml (Alexanian et al., 1975; Gertz and Rajkumar, n.d.).

### **Τύπος πρωτεΐνης**

Σύμφωνα με μελέτες, βασική διαφορά μεταξύ των ασθενών IgA και IgG μυελώματος είναι ο χρόνος επιβίωσης και υποτροπής της νόσου. Στους ασθενείς με IgA φάνηκε πως είχαν μικρότερη διάρκεια μέχρι την υποτροπή τους, απ' ότι είχαν οι ασθενείς με IgG. Το ποσοστό ανταπόκρισής τους ωστόσο, δεν είχε μεγάλες διαφορές. Το μικρό προσδόκιμο ζωής αποδόθηκε στις σοβαρές επιπλοκές και στη συχνότητά τους. Τέτοιες επιπλοκές αποτελούν η αναιμία, υπερασβεστιαμία και η αζωθαιμία. Η συχνότερη εμφάνιση των επιπλοκών αυτών σε ασθενείς με IgA, δίνει σημαντική ώθηση στην πρόοδο της πρόγνωσης για τους ασθενείς αυτούς. Όσον αφορά στους ασθενείς που εμφάνισαν μόνο πρωτεΐνη Bence Jones, ο χρόνος επιβίωσης τους ήταν παρόμοιος, ενώ η διάρκεια ύφεσης το νοσήματος ήταν μεγαλύτερη, σε σχέση με αυτή που βρέθηκε σε ασθενείς με IgG. Αυτό οφείλεται στην ταχύτερη εξαφάνιση των πρωτεϊνών Bence Jones κατά τη διάρκεια της ύφεσης. Πιθανότατα να είναι σχετική και η μεταγενέστερη επανεμφάνιση κατά τη διάρκεια της κλινικής υποτροπής, σε σύγκριση με τις βαριές αλυσίδες μυελώματος. Η διάρκεια επιβίωσης και ύφεσης των ασθενών με μόνο ελαφριές αλυσίδες λάμδα ήταν μεγαλύτερη από αυτή των ασθενών με μόνο ελαφριές αλυσίδες κάπα, αλλά οι διαφορές δεν ήταν σημαντικές. Οι χρόνοι επιβίωσης και ύφεσης ήταν κατά λίγο μεγαλύτεροι για ασθενείς με ελαφριές αλυσίδες μόνο λάμδα σε σύγκριση με ασθενείς που παράγουν μόνο ελαφριές κάππα αλυσίδες (Alexanian et al., 1975; Dispenzieri and Kyle, 2005).

### **Μάζα όγκου**

Σημαντική ένδειξη πολλαπλού μυελώματος είναι η εμφάνιση οστικού πλασματοκυττώματος για πρώτη φορά, σε αντίθεση με το πρωτοπαθές εξωμυελικό πλασματοκύττωμα, το οποίο δεν έχει τόσο μεγάλη συσχέτιση με τη συγκεκριμένη ασθένεια. Προκειμένου να έχουμε μια πιο καθαρή εικόνα της νόσου, με αξονική τομογραφία ολόκληρου του σώματος ή PET/CT, μπορεί να αποκλειστεί η παρουσία οστεολυτικών αλλοιώσεων. Επιπλέον, η μαγνητική τομογραφία ή το PET/CT, η οποία είναι επίσης κατάλληλη για την απεικόνιση εξωμυελικών και μη οστεολυτικών αλλοιώσεων, μπορεί να ανιχνεύσει πρόσθετες αλλοιώσεις σε ποσοστό έως και ένα τρίτο όλων των ασθενών με αποτέλεσμα την αλλαγή της θεραπευτικής προσέγγισης, γι' αυτό και θα πρέπει να προτιμάται (Kosmala et al., 2019).



Η εξέλιξη της νόσου στο πολλαπλό μυέλωμα επηρεάζεται από τα χαρακτηριστικά του ξενιστή, το φορτίο της μάζας, τη βιολογία και την ανταπόκριση στη θεραπεία. Το ίδιο ισχύει και σε άλλες μορφές καρκίνων. Ο όγκος στο πολλαπλό μυέλωμα εκτιμάται με τη σταδιοποίηση Durie-Salmon (DSS) και τη διεθνές σύστημα σταδιοποίησης (ISS) (Rajkumar, 2022).

### **Συνδυασμοί ανωμαλιών**

Όταν δύο ή περισσότερα από τα επιβλαβή χαρακτηριστικά της νόσου που περιγράφονται παραπάνω συνέβησαν σε συνδυασμό, η επίδραση στην πρόγνωση δεν επιδεινώθηκε.

Πολλά συμπτώματα μπορούν να προκαλέσουν επιπλοκές, οι οποίες θα επιβαρύνουν τη διάρκεια ζωής και ύφεσης. Έχει παρατηρηθεί πως υψηλότερος αριθμό κυττάρων πλάσματος σε ασθενείς σχετίζεται με την αναιμία, την υπερασβεσταιμία και τις πολύ υψηλές πρωτεΐνες μυελώματος ορού.

Ασθενείς με υπερασβεσταιμία, σοβαρή αναιμία ή πολύ υψηλά ποσοστά παραγωγής πρωτεΐνης μυελώματος ορού θεωρήθηκε ότι είχαν περισσότερα κύτταρα πλάσματος από ότι οι ασθενείς χωρίς αυτά τα χαρακτηριστικά. Οι ασθενείς με χαμηλότερη μάζα όγκου αναγνωρίστηκαν όταν η αναιμία ήταν ήπια, η υπερασβεσταιμία απουσίαζε και οι ρυθμοί παραγωγής πρωτεΐνης μυελώματος ορού δεν ήταν σημαντικά αυξημένοι (Alexanian et al., 1975).

Ήταν προφανές από την καταγραφή των κλινικών χαρακτηριστικών σε σύγκριση με την μετρούμενη κυτταρική μάζα ότι μια τιμή αιμοσφαιρίνης  $< 8,5$  g/100 ml, την τιμή ασβεστίου του ορού  $> 12$  mg/100 ml, προχωρημένες λυτικές οστικές αλλοιώσεις, υψηλά επίπεδα πρωτεΐνης M (ορού και ούρων) και την τιμή κρεατινίνης ορού  $> 2$  mg/100 ml, ότι σχετίζονταν με υψηλή κυτταρική μάζα μυελώματος. Ωστόσο, σε περίπτωση που έχουμε παρουσία μάζας μυελώδους ιστού, η συσχέτιση με την κρεατινίνη δεν έχει σχεδόν καθόλου σημασία συγκριτικά με τις άλλες παραμέτρους, και δεν ισχύει στην περίπτωση πρωτεϊνουρίας Bence Jones. Η στατιστική εγκυρότητα των διαχωρισμού των ασθενών με αυτά τα κλινικά χαρακτηριστικά από ασθενείς χωρίς αυτά, π.χ. αιμοσφαιρίνη τιμή  $< 8,5$  g/100 ml έναντι τιμής αιμοσφαιρίνης  $> 8,5$  g/100 ml, εκτιμήθηκε από τη μέση κυτταρική μάζα και την κατανομή της κυτταρικής μάζας μεταξύ υψηλών τιμών, ενδιάμεση και χαμηλή σε κάθε κατηγορία (Durie and Salmon, 1975).

Η πρωτεΐνη Μ στον ορό σχετίζεται άμεσα με την αύξηση των πλασματοκυττάρων στο μυελό των οστών. Ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για το μυέλωμα επί σειρά ετών μπορεί να αναπτύξουν εξωμυελική νόσο. Περιοδικές μετρήσεις των πρωτεϊνών στα ούρα και αξιολογήσεις των σκελετικών ακτινογραφιών είναι επιβεβλημένες.

Υπάρχει μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ του κακοήθους κλώνου και των υπόλοιπων ανοσοποιητικών κυττάρων, αλλά με βάση τη συνήθη μορφολογική αξιολόγηση αξιολογούνται τα κύτταρα του μυελώματος. Τα κύτταρα του μυελώματος συχνά μοιάζουν με τα φυσιολογικά κύτταρα του πλάσματος, αλλά ο μορφολογικός και ο ανοσολογικός τους φαινότυπος μπορεί να ποικίλλει. Η ποσότητα, η ανάπτυξη και τα μορφολογικά χαρακτηριστικά των πλασματοκυττάρων του μυελού των οστών είναι μεταβλητά και η επιπτώσεις αυτών των διαφορών δεν έχουν αποδειχθεί σταθερά προγνωστικές (Dispenzieri and Kyle, 2005).

## **Κεφάλαιο 4: Υποτροπή και Θεραπεία Πολλαπλού Μυελώματος**

### **Υποτροπή**

Για να επιβεβαιωθεί η υποτροπή ενός ασθενή, είτε λαμβάνει κάποια θεραπεία είτε όχι, θα πρέπει να τηρεί κάποια κριτήρια. Σύμφωνα με το IMWG θα πρέπει να υπάρχει αύξηση του ποσοστού των τιμών πάνω από 25% για τα ευρήματα του ορού, συγκριτικά με την χαμηλότερη επιβεβαιωμένη που είχε προηγουμένως, οποιαδήποτε στιγμή. Υποτροπή από την πρωτεΐνη των ούρων θα ισχύει στην περίπτωση που η τιμή της θα αυξηθεί >200 mg/24h από την χαμηλότερη, ενώ η αύξηση των πλασματοκυττάρων στο μυελό των οστών >50% είναι επίσης κλινικά σημαντική. Επιπλέον, υποτροπή του πολλαπλού μυελώματος μπορούμε να έχουμε από την εμφάνιση νέας ή νέων λυτικών αλλοιώσεων στα οστά, ή και αύξησης έστω μίας σε ποσοστό >50% (Durie, 2018).

### **Θεραπεία**

Δεν υπάρχει γνωστή, μόνιμη θεραπεία για το μυέλωμα, αλλά τα τελευταία χρόνια έχει υπάρξει βελτίωση στην ανεύρεση νέων τρόπων αντιμετώπισης της νόσου. Πολλοί ασθενείς μπορούν πλέον να επιτύχουν σταθερή ύφεση, η οποία διαρκεί αρκετά χρόνια. Η αυτόλογη μεταμόσχευση σε συνδυασμό με την κατάλληλη χημειοθεραπεία καθιστά εφικτή

αυτή την παράταση. Οι περισσότεροι αιματολόγοι συμμετέχουν σε δοκιμές, εξασφαλίζοντας την καθιερωμένη θεραπεία για τους ασθενείς και την πρόσβαση σε φάρμακα που διαφορετικά μπορεί να μην είναι διαθέσιμα.

Παρόλα αυτά, οι προοπτικές επιβίωσης έχουν μεταβληθεί αισθητά τις τελευταίες δεκαετίες. Αυτό οφείλεται στη σημαντική εξέλιξη των θεραπειών για το πολλαπλό μύελωμα. Μεγάλη προσφορά στη βελτίωση των θεραπειών είναι η ανάπτυξη των αναστολέων του πρωτεασώματος, των ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων και των μονοκλωνικών αντισωμάτων. Ιδιαίτερα σημαντική είναι η πρόοδος που έχει σημειωθεί στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της οστικής νόσου. Μάλιστα, ορισμένοι ασθενείς καταφέρνουν την καλύτερη ποιότητα και μακροχρόνια ζωή, αφού η συνολική επιβίωση έχει αυξηθεί ως και επτά με οκτώ έτη (Michels and Petersen, 2017).

Στοιχεία έχουν δείξει ότι, η ποιότητα ζωής είναι καλύτερη όταν οι ασθενείς δεν λαμβάνουν θεραπεία, αφού αποφεύγονται πιθανές παρενέργειες που μπορεί να προκληθούν από τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα. Ωστόσο, μια ρεαλιστική εκτίμηση της κατάστασης του ασθενή μπορεί να είναι δύσκολη. Τα νέα στοιχεία που παρέχουν οι έρευνες σχετικά με τη διάρκεια της θεραπείας, αλλά και τα χρονικά διαστήματα που μπορεί να μείνει κάποιος χωρίς θεραπεία είναι ιδιαίτερα βοηθητικά στην επιλογή του πλάνου που θα ακολουθηθεί για την αντιμετώπιση της ασθένειας. Η δυνατότητα επίγνωσης της διάρκειας που χρόνου που θα λαμβάνει ένας ασθενής θεραπεία και του χρόνου που θα μείνει χωρίς, είναι χρήσιμη κατά την συζήτηση με τον ασθενή, ώστε να παρέχεται σωστή ενημέρωση των επιλογών του. Συνήθως, τα διαστήματα που διαρκεί μια γραμμή θεραπείας, αλλά και ο ενδιάμεσος χρόνος ξεκινούν να μειώνονται από τη δεύτερη γραμμή και μετά (Yong et al., 2016).

Κατά τη λήψη απόφασης σχετικά με τις θεραπευτικές επιλογές, οι ογκολόγοι λαμβάνουν υπόψη παραμέτρους που αφορούν την ασθένεια, όπως το στάδιο και το προφίλ γονιδιακής έκφρασης των κλωνικών πλασματοκυττάρων, καθώς και παράγοντες του ασθενούς, συμπεριλαμβανομένων των συνυπαρχόντων ασθενειών και της λειτουργικής κατάστασης (Gertz and Rajkumar, n.d.).

## **Χημειοθεραπεία**

Τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί πολλές νέες θεραπείες. Η χημειοθεραπεία χρησιμοποιείται κυρίως σε νεοδιαγνωσθέντα περιστατικά. Δυστυχώς οι τοξικότητες που προκαλούν είναι αρκετές, γι' αυτό χορηγούνται σε συνδυασμό με κορτιζόνη. Αυτές μπορεί να περιλαμβάνουν θρομβοεμβολικά επεισόδια και περιφερική νευροπάθεια. Τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα χορηγούνται συνήθως είτε από το στόμα είτε ως υποδόριες ενέσεις, και πολλές φορές ο ρυθμός χορήγησης τους είναι επαναλαμβανόμενος σε τακτά χρονικά διαστήματα. Γενικά, όλοι ασθενείς θα υποτροπιάσουν και το χρονικό διάστημα που θα συμβεί αυτό ποικίλει. Πριν από αυτό όμως, οι περισσότεροι παραμένουν για αρκετό καιρό σε σταθερά επίπεδα παραπρωτεΐνης, ενώ άλλοι καταφέρνουν μια πολύ καλή ανταπόκριση άμεσα. Και στις δύο περιπτώσεις το αποτέλεσμα είναι θετικό. Σχήματα εντατικής θεραπείας συνήθως χρησιμοποιούνται για άμεσο αποτέλεσμα πριν από την αυτόλογη μεταμόσχευση, σε ασθενείς που βρίσκονται σε καλή σωματική κατάσταση και νεότερης ηλικίας (Michels and Petersen, 2017).

## **Αυτόλογη μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων**

Σύμφωνα με δημοσιευμένες αναφορές, οι ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση είχαν περισσότερες πιθανότητες να επιτύχουν πλήρη ύφεση της νόσου, από εκείνους που δεν είχαν υποβληθεί (Yong et al., 2016).

Πλέον μπορούν να εφαρμοστούν σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών. Πολλοί αιματολόγοι θα θεωρούσαν ότι οι ασθενείς ηλικίας έως εβδομήντα ετών είναι επιλέξιμοι για αυτόλογη μεταμόσχευση ως μέρος της πρώτης γραμμής θεραπείας τους, δηλαδή πρώτα θα αποσυμφορηθούν με χημειοθεραπεία, αλλά στη συνέχεια θα προχωρήσουν απευθείας στη μεταμόσχευση. Η φυσική κατάσταση και τα επιπλέον προβλήματα υγείας που μπορεί να έχει ένας ασθενής μπορούν να επηρεάσουν την επιλογή για μεταμόσχευση. Το ίδιο ισχύει και για την ανταπόκριση που θα έχει στην πρώτη γραμμή θεραπείας. Μια δεύτερη αυτόλογη μεταμόσχευση πραγματοποιείται πολλές φορές, τα αποτελέσματα της οποίας είναι συνήθως αρκετά καλά.

Η αλλογενής μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων είναι μια ακόμα επιλογή για την αντιμετώπιση του πολλαπλού μυελώματος. Απαραίτητες προϋποθέσεις για να θεωρηθεί κάποιος κατάλληλος είναι να είναι νέος σε ηλικία, υγιείς και να έχουν έναν συμβατό με το

ανθρώπινο λευκοκυτταρικό αντιγόνο δότη. Αυτό είναι εφικτό μόνο για μια μειοψηφία ασθενών. Τα ποσοστά ανταπόκρισης είναι υψηλά, αλλά δυστυχώς η υποτροπή είναι συχνή (Ricciuti et al., 2020).

Πολλοί συμφωνούν ότι τα βέλτιστα αποτελέσματα στην αντιμετώπιση του πολλαπλού μυελώματος επιτυγχάνονται με την χημειοθεραπεία συνδυασμού φαρμάκων, ακολουθούμενη από αυτόλογη μεταμόσχευση. Η ASCT μπορεί να οδηγήσει σε μεγάλη αύξηση της διάρκειας ζωής, ακόμα και κατά ένα χρόνο, ενώ ταυτόχρονα προσφέρει τη δυνατότητα «διαλείμματος» από τις χημειοθεραπείες. Ωστόσο, στους ασθενείς που βρίσκονται σε προχωρημένη ηλικία και αυτούς που έχουν πολλές συννοσηρότητες προτιμάται κάποια εναλλακτική θεραπεία αντί για την αυτόλογη μεταμόσχευση. Ακόμα και αυτοί οι ασθενείς, δεν αποκλείεται να έχουν θετικά αποτελέσματα από μια ASCT, αλλά συνήθως δεν επιλέγονται για μια τέτοια δύσκολη διαδικασία. Σε κάποιες περιπτώσεις, όταν υπάρχει επιβίωση πολύ χαμηλού ρίσκου, ορισμένοι ιατροί μπορεί να επιλέξουν αυτή την αντιμετώπιση για άτομα άνω των εβδομήντα ετών, καθώς το όφελος είναι μεγάλο. Ως συμπέρασμα, η δυνατότητα ή αδυναμία των ασθενών για αυτόλογη μεταμόσχευση μπορεί να θεωρηθεί προγνωστικό κριτήριο για την διάρκεια ζωής και τη διακοπή της θεραπείας (Michels and Petersen, 2017).

### **Θεραπεία συντήρησης**

Πιο συνηθισμένη θεραπεία συντήρησης είναι η λεναλιδομίδη, η οποία χρησιμοποιείται για να αποτρέψει την άμεση υποτροπή. Οι τοξικότητες περιλαμβάνουν φλεβική θρομβοεμβολή, κράμπες και κυτταροπενίες (Alexanian and Dreicer, 1984).

### **Πλασμαφαίρεση**

Το ιξώδες του πλάσματος μπορεί να αποτελέσει ένδειξη για πλασμαφαίρεση, αλλά τα κλινικά χαρακτηριστικά είναι πολύ πιο σημαντικά. Με τη μέθοδο αυτή, επιδιώκεται η μείωση της συγκέντρωσης των παραπρωτεϊνών, γι' αυτό χρησιμοποιείται και σε ασθενείς με νεφροπάθεια. Καθώς τα νεφρά έχουν σημαντικό ρόλο στο μυέλωμα και σε άλλες σχετικές παθήσεις, η χρήση της πλασμαφαίρεσης έχει αποδειχτεί ιδιαίτερα αποτελεσματική. Ως μια χρόνια νόσος, η αντιμετώπιση του πολλαπλού μυελώματος απαιτεί την πρόληψη της μόνιμης βλάβης των τελικών οργάνων, κάτι το οποίο επιτυγχάνεται με τη συγκεκριμένη μέθοδο. Παρ' όλα αυτά δεν έχει αποδειχτεί η επίτευξη παράτασης του χρόνου ζωής μέσω

της πλασμαφαίρεσης, όπως και δεν έχει τεκμηριωθεί πλήρως η αποτελεσματικότητά της. Μεγάλο όφελος κερδίζουν οι ασθενείς με υπερχολερυθριναιμία (Padala et al., 2021).

### **Θεραπεία πρώτης γραμμής**

Ένα υψηλό ποσοστό ασθενών στις πρώτες γραμμές «τερμάτισε» τη θεραπεία όπως είχε προγραμματιστεί, υποδεικνύοντας ότι ο ιατρός δεν σκόπευε να θεραπεύσει τον ασθενή μέχρι την εξέλιξη της νόσου. Ο γιατρός μπορεί να κάνει αυτή την επιλογή λόγω της καλύτερης ποιότητας ζωής που συσχετίζεται με τα μεγαλύτερα διαστήματα χωρίς θεραπεία. Καθώς οι ασθενείς προχωρούν σε μεταγενέστερες σειρές, είναι πιο πιθανό να διακόψουν λόγω εξέλιξης της νόσου, κακής φυσικής κατάστασης ή τοξικότητας. Όπως αναμενόταν, οι ασθενείς που παρουσίασαν τοξικότητα ή συννοσηρότητες είχαν σημαντικά λιγότερες πιθανότητες να συνεχίσουν στην επόμενη γραμμή θεραπείας από εκείνους που δεν παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες. Η αναιμία συσχετίστηκε ιδιαίτερα έντονα με τη διακοπή της θεραπείας. Ωστόσο, πρόκειται για μια θεραπεύσιμη κατάσταση, οπότε υπάρχει η ευκαιρία να μειωθούν τα ποσοστά διακοπής μέσω της καλύτερης διαχείρισης της αναιμίας (Yong et al., 2016).

Η συστηματική θεραπεία είναι απαραίτητη τόσο για τους ασθενείς με αυξημένα πλασματοκύτταρα, όσο και για εκείνους που έχουν παρουσιάσει κάποια σημαντική οργανική βλάβη. Οι κύριες δραστικές ουσίες που χρησιμοποιούνται είναι οι αναστολείς πρωτεασώματος (βορτεζομίμη) και η δεξαμεθαζόνη. Με αυτό ξεκινάει η επαγωγική θεραπεία. Το ποσοστό πενταετούς επιβίωσης έχει αυξηθεί, παρά το γεγονός ότι δεν οδηγεί στην ίαση. Ακόμα και για τους ασθενείς με ηλικίας άνω των 75 ετών, ποσοστό ανώτερο του 50% έχει καταφέρει να επιβιώσει για πάνω από πέντε χρόνια. Επιπλέον, πλήρης ανταπόκριση στη θεραπεία πρώτης γραμμής έχει καταφέρει ένα μεγάλο ποσοστό, ενώ παράλληλα το διατήρησε για χρόνια (Schwartz and Vozniak, 2008; Usmani and Nooka, n.d.).

### **Θεραπεία των υποτροπών**

Η θεραπεία του υποτροπιάζοντος/ανθεκτικού πολλαπλού μυελώματος εξαρτάται από την ηλικία, τις συνοριακές καταστάσεις και την προηγούμενη θεραπεία. Ο καλύτερος χρόνος έναρξης της θεραπείας συζητείται έντονα. Εάν η παραπρωτεΐνη αυξάνεται αργά, η έναρξη της θεραπείας μπορεί να καθυστερήσει, αλλά η θεραπεία θα πρέπει να αρχίσει αμέσως

με την παρουσία νέας βλάβης οργάνων που σχετίζεται με το μυέλωμα ή ταχείας αύξησης της παραπρωτεΐνης.

Οι αναστολείς του πρωτεασώματος, οι ανοσοτροποποιητικές ουσίες και οι κλασικοί χημειοθεραπευτικοί παράγοντες διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στη θεραπεία του υποτροπιάζοντος πολλαπλού μυελώματος.

Ο αναστολέας του πρωτεασώματος βορτεζομίμη συγκαταλέγεται μεταξύ των ουσιών που χρησιμοποιούνται συχνότερα σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή επιθετικό πολλαπλό μυέλωμα.

Η λεναλιδομίδη και η πομαλιδομίδη συγκαταλέγονται μεταξύ των ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων που έχουν εγκριθεί για χρήση στο πολλαπλό μυέλωμα. Δύο μεγάλες τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες απέδειξαν ότι η θεραπεία με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη είναι πολύ αποτελεσματική, επιτυγχάνοντας σημαντικά καλύτερη συνολική επιβίωση από ό,τι η δεξαμεθαζόνη μόνη της σε ασθενείς με υποτροπιάζον πολλαπλό μυέλωμα (Gerecke et al., 2016).

Έρευνα έδειξε ότι σχεδόν όλοι οι ασθενείς που διαγνώστηκαν με συμπτωματικό MM και έλαβαν θεραπεία από αιματολόγους έλαβαν τουλάχιστον μία γραμμή ενεργού θεραπείας, ενώ μόνο το 15% έλαβε τέταρτη ή περαιτέρω γραμμή. Δεδομένης της διαθεσιμότητας παραγόντων που είναι αποτελεσματικοί στο υποτροπιάζον και ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα αποτελεί ίσως έκπληξη το γεγονός ότι σχετικά λίγοι ασθενείς λαμβάνουν πολλαπλές γραμμές θεραπείας.

Απαιτείται καλύτερη κατανόηση των λόγων για το ολοένα και μικρότερο ποσοστό ασθενών που φθάνουν σε μεταγενέστερες γραμμές θεραπείας, δεδομένου ότι πρόσφατα εγκρίθηκαν πολυάριθμοι νέοι παράγοντες για τη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος. Ένας παράγοντας που μπορεί να συμβάλει είναι η μεγάλη ηλικία πολλών από αυτούς τους ασθενείς, οι οποίοι θα συσσωρεύσουν συννοσηρότητες που δεν σχετίζονται με τη νόσο. Έτσι, οι ασθενείς που είναι νεότεροι κατά τη διάγνωση, δηλαδή εκείνοι που ήταν επιλέξιμοι για μεταμόσχευση, μπορεί να είναι πιο πιθανό να φτάσουν σε μεταγενέστερες γραμμές και έτσι να αποκομίσουν το μεγαλύτερο όφελος από την αύξηση των θεραπευτικών επιλογών σε επαναλαμβανόμενες υποτροπές. Αυτό επιβεβαιώνεται από το γεγονός ότι, παρά το μεγαλύτερο χρονικό διάστημα από τη διάγνωση, η ηλικιακή κατανομή των ασθενών κατά τη θεραπεία τρίτης γραμμής ήταν παρόμοια με εκείνη κατά τη θεραπεία πρώτης γραμμής (Yong et al., 2016).

Σε αντίθεση με την τοξικότητα, η κακή κατάσταση απόδοσης, η οποία μπορεί να σχετίζεται τόσο με την ασθένεια όσο και με τις ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας, ήταν σημαντικός παράγοντας για τη διακοπή της θεραπείας σε μεταγενέστερες γραμμές. Οι τοξικότητες και η κακή κατάσταση απόδοσης μπορούν επίσης να θέσουν σε κίνδυνο τα αποτελέσματα της θεραπείας έμμεσα, προκαλώντας καθυστερήσεις και διακοπές της θεραπείας, με αποτέλεσμα την πρόωμη υποτροπή. Η συνδυασμένη αυτόλογη/αλλογενής μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων έχει αποδειχθεί ότι είναι πλεονεκτική σε ασθενείς πολύ υψηλού κινδύνου (Schwartz and Vozniak, 2008).

### **Υποστηρικτική θεραπεία**

Για την καλύτερη διαχείριση των επιπλοκών και των ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων, χρησιμοποιείται υποστηρικτική θεραπεία. Οι επιπλοκές μπορεί να περιλαμβάνουν πόνο ως αποτέλεσμα σκελετικών αλλοιώσεων, περιφερική νευροπάθεια, λοίμωξη ως συνέπεια ουδετεροπενίας ή/και ανεπάρκειας αντισωμάτων, υπερασβεστιαϊμία και φλεβική θρομβοεμβολή.

Συμπτώματα που προκαλούνται από περιφερική νευροπάθεια μπορεί να εμφανιστούν ως ανεπιθύμητη ενέργεια της θεραπείας με βορτεζομίμη, καθιστώντας αναγκαία τη μείωση της δόσης ή την τροποποίηση της θεραπείας (Gerecke et al., 2016).

Η υπερασβεστιαϊμία πρέπει να αντιμετωπίζεται αρχικά με υγρά και διφωσφονικά. Τα διφωσφονικά θα πρέπει να συνεχίζονται σε μηνιαία βάση, ακόμη και με φυσιολογικά επίπεδα ασβεστίου, καθώς υπάρχει η υπόνοια ότι μπορούν να μειώσουν την οστική νόσο και να ρυθμίσουν τη διαταραχή.

Ο πόνος είναι συχνός στο μύελωμα και συχνά απαιτεί οπιούχο αναλγησία. Η ραδιοθεραπεία μπορεί να είναι χρήσιμη στον έλεγχο του πόνου που οφείλεται σε εντοπισμένες οστικές αλλοιώσεις. Μπορεί να απαιτούνται επαναλαμβανόμενες μεταγγίσεις αίματος και αντιβιοτικά ως αποτέλεσμα τόσο της νόσου όσο και της θεραπείας. Σε ασθενείς με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο προληπτικής έγχυσης ενδοφλέβιων ανοσοσφαιρινών.

Η αναιμία μπορεί να αντιμετωπιστεί με μετάγγιση αίματος ή θεραπεία με παράγοντες διέγερσης της ερυθροποίησης. Η μετάγγιση αίματος μπορεί να είναι πολύ χρήσιμη για τη βραχυπρόθεσμη διόρθωση της μέτριας έως σοβαρής αναιμίας σε ένα συμπτωμα-



τικό άτομο. Σε ελάχιστα ή ασυμπτωματικά άτομα με ήπια ή μέτρια αναιμία μπορεί να παρατηρηθεί, και ορισμένα θα γίνουν λιγότερο αναιμικά καθώς το μύελωμα ελέγχεται με χημειοθεραπεία. Η θεραπεία με τους παράγοντες διέγερσης της ερυθροποίησης συνιστάται σε αναιμικούς ασθενείς με μύελωμα με συνοδό νεφρική δυσλειτουργία (Coleman and Berenson, 2006; Snowden et al., 2011).

### **Συννοσηρότητα**

Το μύελωμα μπορεί να παρουσιαστεί ως οξεία επείγουσα κατάσταση. Συγκεκριμένα, μια οξεία νεφρική βλάβη μπορεί να σχετίζεται άμεσα με το πολλαπλό μύελωμα. Η άμεση αντιμετώπιση της εξάντλησης του όγκου είναι κρίσιμη. Ακόμα, η υπερασβεστιαϊμία, η υπερχοληρυθρότητα και η συμπίεση του νωτιαίου μυελού θεωρούνται σχετιζόμενες επείγουσες καταστάσεις.

Οι λοιμώξεις αποτελούν την κύρια αιτία θανάτου μεταξύ των ασθενών με πολλαπλό μύελωμα. Παρά τον αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης, δεν συνιστάται η συνήθης χορήγηση προφυλακτικών αντιβιοτικών. Μπορούν, ωστόσο, να χορηγηθούν σε ατομική βάση σε συγκεκριμένες καταστάσεις, όπως παρατεταμένη ουδετεροπενία και επανειλημμένες λοιμώξεις επιπλοκές.

Υψηλός αριθμός λοιμώξεων έχει επίσης παρατηρηθεί κατά την αρχική φάση της θεραπείας με μονορυθμιστικές ουσίες και οι ασθενείς αυτοί θα μπορούσαν επίσης να επωφεληθούν από τη χορήγηση προφυλακτικών αντιμικροβιακών θεραπειών. Σε περίπτωση παρατεταμένης ουδετεροπενίας ή επαναλαμβανόμενων βακτηριακών λοιμώξεων, μπορούν να συνταγογραφηθούν παράγοντες διέγερσης των κοκκιοκυττάρων (G-CSF) και ενδοφλέβιες ανοσοσφαιρίνες (Gerecke et al., 2016).

### **Επιπλοκές**

Οι λοιμώξεις είναι από τις συχνότερες αιτίες θανάτου και ευθύνονται για το ήμισυ όλων των θανάτων που σχετίζονται με το μύελωμα. Κατά τη διάρκεια των πρώτων δυο μηνών μετά την έναρξη της χημειοθεραπείας οι επιπτώσεις αυξάνονται σημαντικά. Η νεφρική ανεπάρκεια και η υπογαμμασφαιριναιμία αποτελούν επίσης παράγοντες κινδύνου για λοιμώξεις (Dispenzieri and Kyle, 2005).

Το πολλαπλό μύελωμα μπορεί να σχετίζεται με αιμοστατικές ανωμαλίες, είτε αιμορραγία είτε θρόμβωση. Η αιμορραγία ως επιπλοκή του μυελώματος μπορεί να είναι

παρούσα σε έως και ένα τρίτο των ασθενών και σχετίζεται με τη θρομβοπενία, την ουραιμία και την υπερχοληρυθριναιμία (Dispenzieri and Kyle, 2005; Gupta et al., 2000).

Οι ασθενείς με πολλαπλό μύελωμα διατρέχουν υψηλό κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων. Η έγκαιρη αναγνώριση και θεραπεία είναι ζωτικής σημασίας. Σε ορισμένες περιπτώσεις συνιστώνται προφυλακτικά αντιβιοτικά. Συνιστάται προφυλακτική αντιική αγωγή για τους ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς πρωτεασώματος λόγω του κινδύνου επανενεργοποίησης του ιού της ανεμευλογιάς και του έρπη ζωστήρα. Συνιστάται η ανοσοποίηση κατά της πνευμονιοκοκκικής πνευμονίας και των ιών της γρίπης, ιδιαίτερα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ASCT. Ο εμβολιασμός θα πρέπει να χορηγείται κατά τη στιγμή της διάγνωσης, μετά από αξιολόγηση της ανοσολογικής κατάστασης του ασθενούς ή τουλάχιστον δύο εβδομάδες πριν ή αρκετούς μήνες μετά τη μεταμόσχευση (Michels and Petersen, 2017).

Από τις πιο συχνές επιπλοκές σε ασθενείς με πολλαπλό μύελωμα είναι η αναιμία. Οι υψηλές συγκεντρώσεις παραπρωτεϊνών στον ορό προκαλούν σύνδρομο υπερχοληρυθροποίησης, το οποίο αντιμετωπίζεται με επείγουσα ανταλλαγή πλάσματος και αντιμυελωματική χημειοθεραπεία (Michels and Petersen, 2017; Mohty and Harousseau, 2015).

Η υπερασβεστιαμία ανταποκρίνεται στην επιθετική ενυδάτωση με ενδοφλέβιο φυσιολογικό ορό και κορτικοστεροειδή. Η αιμοκάθαρση διενεργείται όταν ενδείκνυται, αν και το όφελος της ανταλλαγής πλάσματος είναι αμφισβητήσιμο. Η πλασμαφαίρεση μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία του συνδρόμου υπεραϊμάτωσης με αρτηριακή ή φλεβική θρόμβωση.

Η αναιμία είναι συχνή κατά την έναρξη και την εξέλιξη της νόσου. Η αναιμία συχνά ανταποκρίνεται στη θεραπεία του μυελώματος. Η συμπτωματική αναιμία μπορεί να αντιμετωπιστεί με μετάγγιση και θεραπεία ερυθροποιητίνης, η οποία βελτιώνει τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης και μειώνει τα ποσοστά μετάγγισης σε ασθενείς με πολλαπλό μύελωμα, αν και η επίδραση της ερυθροποιητίνης στην ποιότητα ζωής μπορεί να υπερεκτιμηθεί. Θα πρέπει να ληφθούν υπόψη και άλλες αιτίες αναιμίας, όπως η αιμορραγία, η έλλειψη σιδήρου, βιταμίνης B12 ή φυλλικού οξέος και η αιμόλυση (Nau and LeWis, 2008).

Το πολλαπλό μύελωμα είναι μια από τις συχνές αιτίες υπερασβεστιαμίας δευτερογενούς κακοήθειας. Οι νευρολογικές επιπλοκές περιλαμβάνουν περιφερική νευροπάθεια και γνωστικά προβλήματα δευτερεύοντα στη θεραπεία. Γνωστικά ελλείμματα μπορεί να εμφανιστούν σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ανοσοτροποποιητές. Υπάρχει

αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης δευτερογενών αιματολογικών κακοηθειών και κακοηθειών συμπαγών οργάνων, ιδιαίτερα όταν η λεναλιδομίδη χρησιμοποιείται για θεραπεία συντήρησης μετά τη μεταμόσχευση. Η συχνότητα της φλεβικής θρομβοεμβολής είναι επίσης αυξημένη σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό (Padala et al., 2021).

## **Συμπεράσματα**

Στους περισσότερους ασθενείς το πολλαπλό μύελωμα ξεκινά ως μονοκλωνική γαμμαπάθεια αβέβαιης σημασίας, η οποία διαγιγνώσκεται, στο 3-5% των ατόμων ηλικίας άνω των 50 ετών, συνήθως τυχαία. Περίπου 1% του πληθυσμού αυτού αναπτύσσεται στη συνέχεια πολλαπλό μύελωμα ετησίως. Μια άλλη μεταβατική φάση στο δρόμο προς το συμπτωματικό πολλαπλό μύελωμα είναι το ασυμπτωματικό μύελωμα, το οποίο, όπως και η μονοκλωνική γαμμαπάθεια αβέβαιης σημασίας, χαρακτηρίζεται από την απουσία βλάβης οργάνων (κριτήρια CRAB). Το ασυμπτωματικό μύελωμα διαφέρει από τη μονοκλωνική γαμμαπάθεια αβέβαιης σημασίας, ωστόσο έχει υψηλότερο κίνδυνο εξέλιξης σε πολλαπλό μύελωμα. Μετά τη διάγνωση και για πέντε χρόνια, ο κίνδυνος εξέλιξης είναι 10% ετησίως (Gerecke et al., 2016; Rajkumar, 2016).

Όσον αφορά στην κατανόηση της νόσου του πολλαπλού μυελώματος και της βιολογίας του, αναμένονται ακόμα να επιτευχθούν σημαντικές ανακαλύψεις. Αυτό θα ενισχύσει σημαντικά την αντιμετώπισή του, η οποία επίσης βρίσκεται ακόμα μερικά βήματα πίσω. Αναδυόμενα δεδομένα αλληλούχισης του DNA δείχνουν τεράστια γενετική ετερογένεια σε συγκεκριμένων ασθενών με πολλαπλό μύελωμα.

Καθώς οι νεότερες θεραπείες γίνονται όλο και καλύτερες, πρόκειται να υπάρξει μετατόπιση της ομάδας ασθενών που μέχρι τώρα θεωρούνται υψηλού κινδύνου σε ήπιου κινδύνου. Από την άλλη πλευρά, είναι απογοητευτικό το γεγονός ότι ένα μη αμελητέο ποσοστό ασθενών με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μύελωμα εξακολουθεί να παρουσιάζει αποτυχία της θεραπείας. Πέρα από τον καλύτερο μοριακό ορισμό των ασθενών με πολλαπλό μύελωμα με βάση την αλληλούχιση του DNA, η ανάλυση γονιδιακής έκφρασης με βάση την έκφραση RNA διαθέτει πληροφορίες σχετικά με την ενεργοποίηση γονιδίων και μονοπατιών που περιλαμβάνουν διάφορα γονίδια ανεξάρτητα από τη μεταλλακτική κατά-

σταση. Οι μελλοντικές ολοκληρωμένες αναλύσεις των υπογραφών DNA και RNA θα επιτρέψουν τον περαιτέρω χαρακτηρισμό της βιολογίας και της πρόγνωσης σε σχέση με τις συγκεκριμένες θεραπείες (Landgren and Rajkumar, 2016).

Ο χρόνος που οι ασθενείς διατηρούνται ενώ λαμβάνουν χημειοθεραπεία είναι φτάνουν συχνά τα 5 έτη. Ένα υψηλό στάδιο ISS συσχετίζεται με κακή πρόγνωση, καθώς ένας ασθενής που βρίσκεται σε ήδη προχωρημένο στάδιο της νόσου θα αντιμετωπίσει μεγαλύτερη δυσκολία στη καταπολέμησή και τη θεραπεία της.

Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων στην πραγματική κλινική πρακτική μπορεί να μην είναι τόσο αυστηρές όσο εκείνες που χρησιμοποιούνται σε περιβάλλον κλινικών δοκιμών. Τα δεδομένα δείχνουν την αξία του επιπέδου ανταπόκρισης που αξιολογείται από τον ιατρό και τις πληροφορίες που χρησιμοποιούν οι ιατροί για να λαμβάνουν καθημερινές αποφάσεις σχετικά με τη διαχείριση των ασθενών. Παρόλο που η επιβάρυνση των συμπτωμάτων και οι συνοσηρότητες αυξάνονται με τις επόμενες γραμμές θεραπείας και το βάθος της ανταπόκρισης και η διάρκεια του διαστήματος χωρίς θεραπεία μειώνονται, είναι ενθαρρυντικό να σημειωθεί ότι οι ασθενείς επωφελούνται από αποτελεσματικές θεραπείες ακόμη και σε προχωρημένες γραμμές θεραπείας.

Οι τοξικότητες παίζουν ρόλο στις αποφάσεις σχετικά με την επόμενη γραμμή θεραπείας και παραμένει μια ανεκπλήρωτη ανάγκη για θεραπείες που είναι καλύτερα ανεκτές, μαζί με αποτελεσματικότητα σε μεταγενέστερες γραμμές θεραπείας και βελτιωμένη ποιότητα ανταπόκρισης. Τέλος, η βελτίωση της εκπαίδευσης των ασθενών και των φυσικοθεραπευτών σχετικά με το προφίλ κινδύνου και οφέλους των νέων θεραπευτικών σχημάτων, μπορεί να βελτιώσει τα αποτελέσματα της θεραπείας σε όλα τα στάδια, ελαχιστοποιώντας την επιβάρυνση των συμπτωμάτων και τις καθυστερήσεις της θεραπείας, αυξάνοντας έτσι τον αριθμό των ασθενών που μπορούν να επωφεληθούν από πολλαπλές γραμμές θεραπείας (Yong et al., 2016).

Είναι σημαντικό να αναφέρουμε πως στην περίπτωση του πολλαπλού μυελώματος σημαντικό ρόλο για την πρόγνωση παίζει η σταδιοποίηση σύμφωνα με τα πρότυπα, και η σωστή καταγραφή των κλινικών και εργαστηριακών ευρημάτων. Συγκεκριμένα, η αναιμία σε συνδυασμό με την υπερασβεστιαμία και τη δυσλειτουργία των νεφρών είναι ενδείξεις που μπορούν να αναδειχθούν από απλές εργαστηριακές εξετάσεις, και να παρέμψουν σε περεταίρω έλεγχο. Φυσικά, η διάγνωση δεν είναι πάντα εύκολη. Δεδομένου

ότι τα ευρήματα αυτά μπορούν να εμφανιστούν σε ποικίλες παθήσεις μπορεί να οδηγήσει σε λάθος κατεύθυνση. Ειδικά στα πρώτα στάδια της νόσου, οι παράγοντες πρόγνωσης και διάγνωσης πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν. Η σωστή αξιολόγηση του κάθε περιστατικού παίζει μεγάλο ρόλο. Με αυτό τον τρόπο επιτυγχάνεται η επιλογή του κατάλληλου πλάνου θεραπείας, το οποίο πολλές φορές μπορεί να διαφέρει ανά περίπτωση. Δεν είναι ασυνήθιστη η αντιμετώπιση κάθε περιστατικού με διαφορετικό σύστημα και αγωγή, προσαρμόζοντας το θεραπευτικό πρόγραμμα στις ανάγκες του. Ωστόσο, πρέπει να αναγνωρίσουμε πως ο τομέας του πολλαπλού μυελώματος έχει ακόμα περιθώρια εξέλιξης.

Όσο αφορά στην αντιμετώπιση της ασθένειας, υπάρχει ακόμα μεγάλη έλλειψη επιβεβαιωμένων στοιχείων. Τα διαθέσιμα φάρμακα δεν είναι πάντα αποτελεσματικά, καθώς υπάρχουν πιθανότητες εμφάνισης τοξικότητας, με αποτέλεσμα την αναγκαστική διακοπή, είτε μόνιμη, είτε προσωρινή της θεραπείας. Οι ιατροί καλούνται να επιλέξουν την θεραπεία που θα οδηγήσει σε καλύτερη αναλογία τοξικότητας και δράσης ενάντια στο νόσημα, ώστε να διατηρείται η ποιότητα ζωής ταυτόχρονα με την καταπολέμηση του πολλαπλού μυελώματος.

## Αναφορές

- Adams, L., Marshall, L., 2017. Multiple myeloma. *Nat Rev Dis Primers* 3, 17047.  
<https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.47>
- Alexanian, R., Balcerzak, S., Bonnet, J.D., Gehan, E.A., Haut, A., Hewlett, J.S., Monto, R.W., 1975. Prognostic factors in multiple myeloma. *Cancer* 36, 1192–1201.  
[https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197510\)36:4<1192::AID-CNCR2820360403>3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197510)36:4<1192::AID-CNCR2820360403>3.0.CO;2-I)
- Alexanian, R., Dreicer, R., 1984. Chemotherapy for multiple myeloma. *Cancer* 53, 583–588. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19840201\)53:3<583::AID-CNCR2820530336>3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19840201)53:3<583::AID-CNCR2820530336>3.0.CO;2-1)
- Asif, N., Hassan, K., 2013. Multiple Myeloma, *Journal of Islamabad Medical & Dental College (JIMDC)*.
- Atrash, S., Robinson, M., Slaughter, D., Aneralla, A., Brown, T., Robinson, J., Ndiaye, A., Sprouse, C., Zhang, Q., Symanowski, J.T., Friend, R., Voorhees, P.M., Usmani, S.Z., Bhutani, M., 2018. Evolving changes in M-protein and hemoglobin as predictors for progression of smoldering multiple myeloma. *Blood Cancer J*.  
<https://doi.org/10.1038/s41408-018-0144-x>
- Barlogie, B., Beck, T., 1993. Recombinant human erythropoietin and the anemia of multiple myeloma. *Stem Cells* 11, 88–94. <https://doi.org/10.1002/stem.5530110203>
- Birgegård, G., 2008. Managing anemia in lymphoma and multiple myeloma. *Ther Clin Risk Manag*. <https://doi.org/10.2147/tcrm.s1351>
- Birgegård, G., Gascón, P., Ludwig, H., 2006. Evaluation of anaemia in patients with multiple myeloma and lymphoma: Findings of the European Cancer Anaemia Survey. *Eur J Haematol* 77, 378–386. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2006.00739.x>
- Bouchnita, A., Eymard, N., Moyo, T.K., Koury, M.J., Volpert, V., 2016. Bone marrow infiltration by multiple myeloma causes anemia by reversible disruption of erythropoiesis. *Am J Hematol* 91, 371–378. <https://doi.org/10.1002/ajh.24291>
- Brown, M., 2013. Multiple Myeloma: Pathophysiology, Care and Management, in: *Haematology Nursing*. John Wiley and Sons, pp. 203–216.  
<https://doi.org/10.1002/9781118702949.ch15>

- Castaneda, O., Baz, R., 2019. Multiple Myeloma Genomics - A Concise Review. *Acta Med Acad.* <https://doi.org/10.5644/ama2006-124.242>
- Coia, L.R., Kyle, R.A., 2006. Multiple Myeloma, in: *Textbook of Bone Metastases*. John Wiley & Sons, Ltd, pp. 505–512. <https://doi.org/10.1002/0470011610.ch40>
- Coleman, R.E., Berenson, J.R., 2006. Use in Multiple Myeloma, in: *Textbook of Bone Metastases*. John Wiley & Sons, Ltd, pp. 369–376. <https://doi.org/10.1002/0470011610.ch29>
- Dispenzieri, A., Kyle, R.A., 2005. Multiple myeloma: Clinical features and indications for therapy. *Best Pract Res Clin Haematol.* <https://doi.org/10.1016/j.beha.2005.01.008>
- Dreicer, R., Alexanian, R., 1982. Nonsecretory multiple myeloma. *Am J Hematol* 13, 313–318. <https://doi.org/10.1002/ajh.2830130406>
- Durie, B.G.M., 2018. A publication of the International Myeloma Foundation Concise Review of the Disease and Treatment Options 2018 Edition | Prepared.
- Durie, B.G.M., Salmon, S.E., 1975. A clinical staging system for multiple myeloma correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 36, 842–854. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197509\)36:3<842::AID-CNCR2820360303>3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197509)36:3<842::AID-CNCR2820360303>3.0.CO;2-U)
- Dvorak, C., 2006. Common complaints, difficult diagnosis: Multiple myeloma. *J Am Acad Nurse Pract* 18, 190–194. <https://doi.org/10.1111/j.1745-7599.2006.00122.x>
- Gerecke, C., Fuhrmann, S., Striffler, S., Schmidt-Hieber, M., Einsele, H., Knop, S., 2016. Diagnostik und Therapie des Multiplen Myeloms. *Dtsch Arztebl Int* 113, 470–476. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0470>
- Gertz, M.A., Rajkumar, S.V., n.d. *Multiple Myeloma Diagnosis and Treatment*.
- Gupta, V., Hegde, U.M., Parameswaran, R., Newland, A.C., 2000. Multiple myeloma and immune thrombocytopenia. *Clin Lab Haematol* 22, 239–242. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2257.2000.00125.x>
- Hassan, S., Cavenagh, J., 2015. Multiple myeloma. *Trends in Urology & Men's Health* 6, 31–34. <https://doi.org/10.1002/tre.438>
- Kaur, P., Shah, B.S., Bajaj, P., 2014. Multiple myeloma: A clinical and pathological profile.
- Kosmala, A., Bley, T., Petritsch, B., 2019. Imaging of Multiple Myeloma. *RoFo Fortschritte auf dem Gebiet der Rontgenstrahlen und der Bildgebenden Verfahren* 191, 805–816. <https://doi.org/10.1055/a-0864-2084>

- Landgren, O., Rajkumar, S.V., 2016. New developments in diagnosis, prognosis, and assessment of response in multiple myeloma. *Clinical Cancer Research*.  
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-0866>
- Michels, T.C., Petersen, K.E., 2017. *Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment* 95.
- Mohty, M., Harousseau, J.-L., 2015. *Handbook of Multiple Myeloma*.
- Moscinski, L.C., Ballester, O.F., 1994. RECENT PROGRESS IN MULTIPLE MYELOMA, HEMATOLOGICAL ONCOLOGY. VOL.
- Nau, K.C., LeWis, W., 2008. *Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment*. *Am Fam Physician* 78.
- Padala, S.A., Barsouk, Adam, Barsouk, Alexander, Rawla, P., Vakiti, A., Kolhe, R., Kota, V., Ajebo, G.H., 2021. Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. *Med Sci (Basel)*. <https://doi.org/10.3390/medsci9010003>
- Rago, A., Grammatico, S., Za, T., Levi, A., Mecarocci, S., Siniscalchi, A., De Rosa, L., Felici, S., Bongarzoni, V., Piccioni, A.L., La Verde, G., Pisani, F., Franceschini, L., Paviglianiti, A.L., Caravita, T., Petrucci, M.T., De Stefano, V., Cimino, G., 2012. Prognostic factors associated with progression of smoldering multiple myeloma to symptomatic form. *Cancer* 118, 5544–5549. <https://doi.org/10.1002/cncr.27657>
- Rajkumar, S.V., 2022. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 97, 1086–1107. <https://doi.org/10.1002/ajh.26590>
- Rajkumar, S.V., 2016. Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma.
- Ramsenthaler, C., Kane, P., Gao, W., Siegert, R.J., Edmonds, P.M., Schey, S.A., Higginson, I.J., 2016. Prevalence of symptoms in patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Haematol*. <https://doi.org/10.1111/ejh.12790>
- Ricciuti, G., Falcone, A., Cascavilla, N., Martinelli, G., Cerchione, C., 2020. Autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Panminerva Med*.  
<https://doi.org/10.23736/S0031-0808.20.04114-2>
- Rodriguez-Otero, P., Paiva, B., San-Miguel, J.F., 2021. Roadmap to cure multiple myeloma. *Cancer Treat Rev*. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2021.102284>
- Savage, D., Lindenbaum, J., van Ryzin, J., Struening, E., Garrett, T.J., 1984. Race, poverty, and survival in multiple myeloma. *Cancer* 54, 3085–3094.



[https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19841215\)54:12<3085::AID-CNCR2820541246>3.0.CO;2-Z](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19841215)54:12<3085::AID-CNCR2820541246>3.0.CO;2-Z)

- Schwartz, R.N., Vozniak, M., 2008. Current and Emerging Treatments for Multiple Myeloma.
- Silvestris, F., Tucci, M., Quatraro, C., Dammacco, F., 2003. Recent Advances in Understanding the Pathogenesis of Anemia in Multiple Myeloma. *International Journal of Hematology*.
- Snowden, J.A., Ahmedzai, S.H., Ashcroft, J., D'Sa, S., Littlewood, T., Low, E., Lucraft, H., Maclean, R., Feyler, S., Pratt, G., Bird, J.M., 2011. Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011. *Br J Haematol* 154, 76–103. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08574.x>
- Solmaz, S., Uzun, O., Sevindik, O.G., Demirkan, F., Ozcan, M.A., Ozsan, G.H., Alacacioglu, I., 2023. The effect of haemoglobin, albumin, lymphocyte and platelet score on the prognosis in patients with multiple myeloma. *Int J Lab Hematol* 45, 13–19. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13958>
- Tucci, M., Grinello, D., Cafforio, P., Silvestris, F., Dammacco, F., 2002. Anemia in multiple myeloma: Role of deregulated plasma cell apoptosis. *Leuk Lymphoma* 43, 1527–1533. <https://doi.org/10.1080/1042819021000002848>
- Usmani, S.Z., Nooka, A.K., n.d. Personalized Therapy for Multiple Myeloma.
- Wallington-Beddoe, C.T., Mynott, R.L., 2021. Prognostic and predictive biomarker developments in multiple myeloma. *J Hematol Oncol*. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01162-7>
- Weber, D.M., Dimopoulos, M.A., Moulopoulos, L.A., Delasalle, K.B., Smith, T., Alexanian, R., 1997. Prognostic features of asymptomatic multiple myeloma. *Br J Haematol* 97, 810–814. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.1997.1122939.x>
- Wisloff, F., Eika, S., Hippe, E., Hjorth, M., Holmberg, E., Kaasa, S., Palva, I., Westin, J., 1996. Measurement of health-related quality of life in multiple myeloma. *Br J Haematol* 92, 604–613. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.1996.352889.x>
- Yang, P., Qu, Y., Wang, M., Chu, B., Chen, W., Zheng, Y., Niu, T., Qian, Z., 2022. Pathogenesis and treatment of multiple myeloma. *MedComm (Beijing)*. <https://doi.org/10.1002/mco2.146>

Yong, K., Delforge, M., Driessen, C., Fink, L., Flinois, A., Gonzalez-McQuire, S., Safaei, R., Karlin, L., Mateos, M.V., Raab, M.S., Schoen, P., Cavo, M., 2016. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. *Br J Haematol* 175, 252–264.  
<https://doi.org/10.1111/bjh.14213>

## Πηγές Εικόνων

Εικόνα 1: Royal College of Physicians, 2019. <https://www.rcpjournals.org/content/clinmedicine/19/1/58>