



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

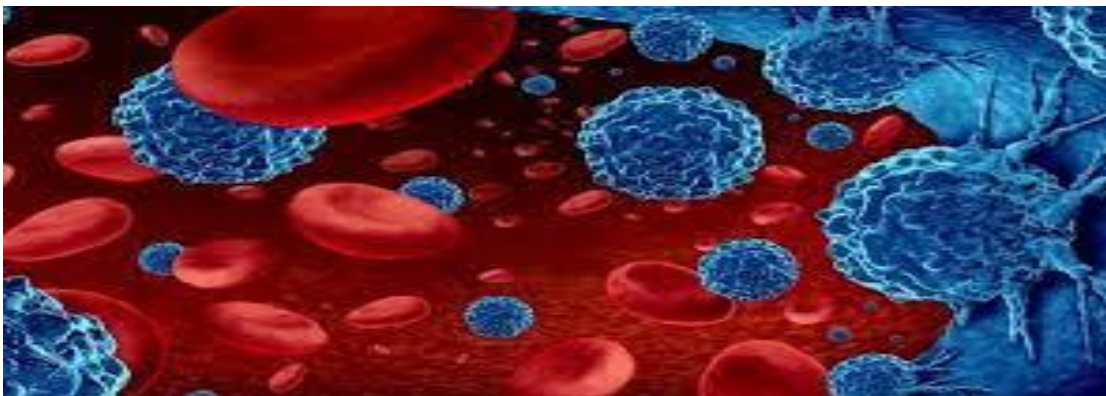


ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

## Εργαστηριακά ευρήματα στο Πολλαπλούν Μυέλωμα από την διάγνωση ως την θεραπεία

POST GRADUATE THESIS

### Laboratory findings in Multiple Myeloma from diagnosis to treatment



ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΗ/NAME OF STUDENT

**Χριστίνα Αθανασία**

Christina Athanasia

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

**Laboratory findings in Multiple Myeloma from diagnosis to treatment**

Christina Athanasia

22002

dml22002@uniwa.gr

FIRST SUPERVISOR

Anastasios Kriempardis

SECOND SUPERVISOR

Alkmini Anastasiadi

AIGALEO 2024

## Επιτροπή εξέτασης

Ημερομηνία εξέτασης: 01/10/2024

Ονόματα εξεταστών

Υπογραφή

1<sup>ος</sup> Εξεταστής Αναστάσιος Κριεμπάρδης

2<sup>ος</sup> Εξεταστής Αλκμήνη Αναστασιάδη

## **Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας**

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Αθανασία Χριστίνα του Κωνσταντίνου, με αριθμό μητρώου 22002 φοιτήτρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών Βοϊατρικές μέθοδοι και Τεχνολογία στη Διάγνωση του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

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

Η Δηλούσα

Χριστίνα Αθανασία

## Ευχαριστίες

Η ολοκλήρωση της διπλωματικής μου εργασίας αποτέλεσε μια απαιτητική αλλά και συνάμα δημιουργική διαδρομή, κατά την διάρκεια της οποίας δέχτηκα πολύτιμη βοήθεια και στήριξη από σημαντικούς ανθρώπους. Οφείλω να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου προς όλους όσους συνέλαβαν στην επιτυχή ολοκλήρωση αυτής της εργασίας.

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Α επιβλέποντα καθηγητή μου, κ. Αναστάσιο Κριεμπάρδη, για την καθοδήγηση και τις πολύτιμες συμβουλές του. Ιδιαίτερες ευχαριστίες στην Β επιβλέπων κ. Αλκμήνη Αναστασιάδη για την πολύτιμη βοήθεια της και τις ουσιαστικές παρατηρήσεις οι οποίες συνέβαλαν σημαντικά στη βελτίωση και την ολοκλήρωση της εργασίας μου.

Επίσης να ευχαριστήσω την οικογένεια μου για την αμέριστη υποστήριξη. Η αγάπη και η ενθάρρυνση τους αποτέλεσαν πολύτιμο στήριγμα σε κάθε βήμα μου.

Τέλος, ευχαριστώ την φίλη μου και συμφοιτήτρια Δέσποινα για την βοήθεια, τις συζητήσεις και την ανταλλαγή ιδεών.

Η συμβολή όλων αυτών των ανθρώπων υπήρξε ανεκτίμητη και γι' αυτό είμαι ευγνώμων.

## **Αφιερώσεις**

Τη διπλωματική μου εργασία την αφιερώνω στην αγαπημένη μου αδερφή Βασιλική! Η οποία ήταν πάντα πηγή έμπνευσης και στήριξης. Ευχαριστώ για τη δύναμη, την υπομονή και την ενθάρρυνση που μου έδωσες καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου. Χωρίς εσένα, αυτό το επίτευγμα δεν θα ήταν δυνατό. Με όλη μου την αγάπη και την ευγνωμοσύνη.

*«Η φαντασία είναι πολύ σημαντικότερη από την γνώση. Ενώ η γνώση καθορίζει αυτά που επί του παρόντος γνωρίζουμε και αντιλαμβανόμαστε, η φαντασία υπογραμμίζει όλα όσα θα μπορούσαμε να ανακαλύψουμε και να δημιουργήσουμε».*

*Albert Einstein*

## Περίληψη

**Εισαγωγή:** Το Πολλαπλό Μυέλωμα είναι ένας τύπος καρκίνου του αίματος που επηρεάζει τα πλασματοκύτταρα στον μυελό των οστών, προκαλώντας οστικές αλλοιώσεις, αναιμία και προβλήματα στα νεφρά. Τα πλασματοκύτταρα όταν υπερβαίνουν το 10% των κυττάρων του μυελού, παράγουν ένα ανώμαλο αντίσωμα, την λεγόμενη παραπρωτεΐνη. Η ασθένεια ξεκινάει ως μονοκλωνική γαμμαπάθεια απροσδιόριστης σημασίας και μπορεί να εξελιχθεί σε πολλαπλό μυέλωμα.

Η διάγνωση του γίνεται με εξετάσεις αίματος, με βιοψία μυελού των οστών και απεικονιστικές μεθόδους. Η θεραπευτική προσέγγιση έχει βελτιωθεί σημαντικά, με συνδυασμούς φαρμάκων και αυτόλογη μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων. Παρά την πρόοδο, το πολλαπλό μυέλωμα εξακολουθεί να μην είναι ιάσιμο, ωστόσο οι νέες θεραπείες παρατείνουν τη ζωή και βελτιώνουν την ποιότητα ζωής των ασθενών.

**Σκοπός:** Το βασικό πεδίο έρευνας είναι η εξεύρεση των εργαστηριακών αποτελεσμάτων ατόμων που πάσχουν από Πολλαπλό Μυέλωμα, από τη διάγνωση μέχρι τη θεραπεία.

**Μέθοδος:** Για την παρούσα εργασία χρησιμοποιήθηκαν στοιχεία από τις βάσεις δεδομένων Pubmed, Wiley και Scopus. Τα δεδομένα της έρευνας συλλέχθηκαν από το Γενικό Νοσοκομείο Καρδίτσας, όπου μελετήθηκαν 28 περιστατικά ασθενών. Αναλύθηκαν, συγκεκριμένα τα αποτελέσματα αιματολογικών, βιοχημικών και ανοσολογικών εξετάσεων. Ο εργαστηριακός έλεγχος πραγματοποιήθηκε με την χρήση ορού ή πλάσματος. Τα δεδομένα αυτά καταγράφηκαν στο λογισμικό SPSS και ακολούθησε στατιστική ανάλυση για τη σύγκριση των εργαστηριακών ευρημάτων.

**Αποτελέσματα:** Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι η μεγαλύτερη συγκέντρωση ασθενών εμφανίζεται στην ηλικία των 70 ετών. Όσο αφορά το φύλο η κατανομή είναι 50% στους άντρες και 50% στις γυναίκες και η πλειοψηφία των ασθενών της έρευνας δείχνει ότι νοσούν από παθολογική ανοσοσφαιρίνη IgG κ. Η θεραπεία είχε θετική επίδραση σε ορισμένες παραμέτρους, όπως τα επίπεδα της LDH, υποδεικνύοντας βελτίωση ή επιβράδυνση της πορείας της νόσου. Υπάρχουν επίσης οριακές βελτιώσεις στα επίπεδα Ca και Cr, που δείχνουν σταθεροποίηση του ασβεστίου και πιθανών βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας. Ωστόσο, άλλοι παράμετροι όπως ο Hct, Hb, και Ur, δεν παρουσίασαν σημαντικές αλλαγές στη θεραπεία.

Η σύγκριση των δύο φύλων δείχνει αυξήσεις στους δείκτες και στα δύο φύλα, με τους άντρες να εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα τιμών. Στους ηλικιωμένους, παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα ουρίας και κρεατινίνης, που δείχνει επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας. Επίσης, τα χαμηλά επίπεδα του Hct και της Hb σε ασθενείς άνω των 80 ετών δείχνουν αναιμία, πιθανώς λόγω της καταστολής του μυελού των οστών.

Τέλος, οι νεότεροι ασθενείς κάτω των 70 ετών παρουσιάζουν καλύτερα επίπεδα τιμών σε σχέση με τους ηλικιωμένους, αλλά εξακολουθούν να δείχνουν ενδείξεις αναιμίας και επιβάρυνσης των νεφρών, όπως και τα αυξημένα επίπεδα της LDH στους ηλικιωμένους δείχνει επιδείνωση της νόσου λόγω κυτταρικής καταστροφής.

**Συμπεράσματα:** Τα συμπεράσματα της έρευνας δείχνουν ότι η θεραπεία έχει θετική επίδραση σε επιλεγμένους παραμέτρους, όπως την LDH, το Ca και την Cr με την ανταπόκριση να διαφέρει μεταξύ των ασθενών, ανάλογα με την ηλικία και το φύλο.

Λέξεις κλειδιά: Πολλαπλό Μυέλωμα, M-πρωτεΐνη, Στατιστική ανάλυση t-test, Θεραπεία, ανοσοσφαιρίνες.



## Abstract

**Introduction:** Multiple Myeloma is a type of blood cancer that affects the plasma cells in the bone marrow, causing bone changes, anemia and kidney problems. When plasma cells exceed 10% of marrow cells, they produce an abnormal body, the so-called paraprotein. The disease begins as a monoclonal gammopathy of undetermined significance and can progress to multiple myeloma.

It is diagnosed with blood tests, bone marrow biopsy and imaging methods. the therapeutic approach has improved significantly, with drug combinations and autologous stem cell transplantation. Despite the progress, multiple myeloma is still incurable, but new treatments are prolonging life and improving the quality of life of patients.

**Purpose:** The main area of research is finding the laboratory results of people suffering from Multiple Myeloma, from diagnosis to treatment.

**Method:** Data from Pubmed, Wiley and Scopus databases were used for this work. The research data were collected from the Karditsa General Hospital, where 28 patient cases were studied. Specifically, the results of hematological, biochemical and immunological tests were analyzed. Laboratory testing was performed using serum or plasma. These data were recorded in the SPSS software followed by statistical analysis to compare the laboratory findings.

**Results:** The results of the research showed that the greatest concentration of patients appears at the age of 70. Regarding gender, the distribution is 50% in men and 50% in women and the majority of the patients in the study show that they suffer from pathological IgG k. The treatment had a positive effect on some parameters, such as LDH levels, indicating an improvement or slowing down the course of the disease. There are also marginal improvements in calcium and creatinine levels, indicating calcium stabilization and possible improvement in renal function. However, other parameters such as hematocrit, hemoglobin and urea did not show significant changes in the treatment.

The comparison of the two sexes shows increases in the indices in both sexes, with men showing higher levels of values. In the elderly, elevated levels of urea and creatinine were observed, indicating a burden on renal function. Also, low levels of hematocrit and hemoglobin in patients older than 80 years indicate anemia, possibly due to bone marrow suppression.

Finally, younger patients under the age of 70 show better values than the elderly, but still show evidence of anemia and kidney burden, just as elevated LDH levels in the elderly indicate worsening of the disease due to cellular destruction.

**Discussion:** The research conclusion show that the treatment has a positive effect on selected parameters, such as LDH, Ca and Cr with the response differing between patients, depending on age and gender.

**Key words:** Multiple Myeloma, M-protein, Statistical analysis t-test, Treatment, Immunoglobulins.

## Περιεχόμενα

.....	i
Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας.....	iv
Ευχαριστίες.....	v
Αφιερώσεις.....	vi
Περίληψη.....	vii
Abstract .....	ix
Συνομογραφίες .....	xiv
Πρόλογος.....	1
Κεφάλαιο Α. Εισαγωγή.....	2
1. Πολλαπλό Μυέλωμα - Ορισμός.....	2
1.1 Ιστορική αναδρομή.....	3
1.2 Επιδημιολογικά στοιχεία .....	4
1.2.1 Στατιστικά στοιχεία εμφάνισης θνησιμότητας στην Ευρώπη .....	7
2. Διαγνωστικά στοιχεία της νόσου .....	9
2.1 Διαφορική διάγνωση .....	10
2.2 Κατηγοριοποίηση .....	10
2.2.1 Μονοκλωνική γαμμαπάθεια απροσδιόριστης σημασίας χωρίς IgM (MGUS)	11
2.2.2 Πολλαπλό Μυέλωμα που σιγοκαίει - Smoldering (SMM) .....	11
2.2.3 Πολλαπλό μυέλωμα (Multiple Myeloma) .....	12
2.2.4 Μονοκλωνική γαμμαπάθεια IgM απροσδιόριστης σημασίας (IgM MGUS) .	13
2.2.5 Πλασματοκυτταρική λευχαιμία .....	13
2.2.6 Ελαφριά αλυσίδα MGUS.....	14
2.2.7 Μεμονωμένο πλασματοκύττωμα .....	14
2.3 Παθογένεση.....	15
2.3.1 Μοριακή ταξινόμηση – Διαστρωμάτωση κινδύνου.....	16
2.4 Γονιδιωματική (Genomics).....	17
2.5 Σταδιοποίηση της νόσου.....	17
2.6 Κλινικές Εκδηλώσεις .....	18
2.6.1 Οστική νόσος.....	18
2.6.2 Υπερασβεστιαμία .....	19
2.6.3 Αναιμία.....	19
2.6.4 Νεφρική ανεπάρκεια .....	20

2.6.5	Λοιμώξεις σε ασθενείς με Πολλαπλό Μυέλωμα .....	20
2.6.6	Σύνδρομο Υπεριξώδους .....	21
2.6.7	Αμυλοείδωση ελαφριάς αλυσίδας (AL).....	21
3.	Εργαστηριακά Ευρήματα .....	23
3.1	Εργαστηριακοί παράμετροι στον ορό .....	24
3.2	Εργαστηριακοί παράμετροι στα ούρα .....	24
3.3	Ηλεκτροφόρηση ορού (SPEP).....	24
3.4	Ανοσοκαθήλωση ορού.....	25
3.5	Ευρήματα στη βιοψία μυελού των οστών.....	26
3.6	Βαριές και ελαφριές αλυσίδες ως βιοδείκτες .....	26
3.7	Διαγνωστική απεικόνιση.....	27
3.7.1	Συμβατική σκελετική ακτινογραφία (CSS).....	27
3.7.2	Η αξονική τομογραφία χαμηλής δόσης ολόκληρου του σώματος (WB LD-CT) 27	
3.7.3	Αξονική τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων με φθοριο-δεοξυγλυκόζη (F- FDG PET/CT).....	28
3.7.4	Η Μαγνητική τομογραφία ολόκληρου του σώματος (WB-MRI) .....	29
4.	Θεραπεία .....	31
4.1	Πρώτα θεραπευτικά σχήματα.....	31
4.2	Κατηγορίες φαρμάκων - Κυτταρικές θεραπείες .....	32
4.2.1	Χημειοθεραπεία .....	32
4.2.2	Ανοσοθεραπεία .....	33
4.2.3	Θεραπεία συντήρησης.....	34
4.2.4	Θεραπεία πρώτης γραμμής .....	34
4.2.5	Υποστηρικτική θεραπεία .....	35
4.2.6	Θεραπεία υποτροπής .....	35
4.2.6.1	Υποτροπή της νόσου .....	36
4.2.7	Μεταμόσχευση αυτόλογων κυττάρων .....	37
4.2.8	Θεραπεία CAR – T κυττάρων.....	37
4.3	Ο ρόλος του οικογενειακού γιατρού .....	38
	Κεφάλαιο Β. Υλικά και Μέθοδοι .....	39
	Κεφάλαιο Γ. Αποτελέσματα .....	40
1.	Περιγραφικά χαρακτηριστικά ασθενών ως προς την ηλικία .....	40
1.1	Περιγραφικά χαρακτηριστικά ασθενών ως προς το φύλο.....	41

1.2 Περιγραφικά χαρακτηριστικά ασθενών ως προς την παρουσία ανοσοσφαιρινών IgG, IgM, IgA και ελαφρών αλύσων .....	42
2. Στατιστικά αποτελέσματα ως προς τον Μέσο όρο, την τυπική απόκλιση και το σφάλμα του 1 <sup>ου</sup> και 2 <sup>ου</sup> δείγματος .....	44
2.1 Συσχετίσεις μεταξύ του 1 <sup>ου</sup> και 2 <sup>ου</sup> δείγματος .....	45
2.2 Στατιστικά αποτελέσματα 1 <sup>ου</sup> και 2 <sup>ου</sup> δείγματος (t-test) .....	46
3. Σύγκριση παραμέτρων του 1 <sup>ου</sup> δείγματος με βάση το φύλο .....	48
3.1 Σύγκριση παραμέτρων του 2 <sup>ου</sup> δείγματος με βάση το φύλο .....	49
4. Σύγκριση παραμέτρων του 1 <sup>ου</sup> δείγματος με βάση την ηλικία.....	50
4.1 Σύγκριση παραμέτρων του 2 <sup>ου</sup> δείγματος με βάση την ηλικία .....	50
Κεφάλαιο Δ. Συζήτηση - Συμπεράσματα .....	52
Κεφάλαιο Ε. Αναφορές .....	54
Πηγές Εικόνων .....	59
Πηγές Πινάκων .....	59

## Συντομογραφίες

	Αγγλική ορολογία	Ελληνική ορολογία
ASCT	Autologous stem cell transplantation	Αυτόλογη Μεταμόσχευση Βλαστικών Κυττάρων
AL	Amyloidosis	Αμυλοείδωση
BMI	Body Mass Index	Δείκτης Μάζας Σώματος
CAR	Chimeric Antigen Receptor Therapy	Θεραπεία με Χιμαιρικούς Υποδοχείς Αντιγόνου
CBC	General Blood test	Γενική Εξέταση Αίματος
CRAB	Hypercalcemia, Renal Dysfunction, Anemia, Bone Disease	Υπερασβεστιαμία, Νεφρική Ανεπάρκεια, Αναιμία, Οστική Νόσος
CSS	Conventional Skeletal Radiography	Συμβατική Σκελετική Ακτινογραφία
CT	Computed Tomography	Αξονική Τομογραφία
DCE	Dynamic Contrast Enhancement	Ενίσχυση Δυναμικής Αντίθεσης
DSS	Durie Salmon Staging	Σταδιοποίηση Durie Salmon
DWI	Diffusion Weighted Imaging	Απεικόνιση Διαχυτικής Βαρύτητας
EFS	Event Free Survival	Επιβίωση χωρίς Συμβάντα
EMD	Extramedullary Disease	Εξωμυελική Νόσος
FDA	Food and Drug Administration	Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων
FDG	Fluoro-deoxyglucose	Φθοριο-δεοξυγλυκόζη
FISH	Fluorescence in situ Hybridization	Υβριδισμός Φθορισμού in situ
FLC	Free Light Chains	Ελεύθερες Ελαφριές Αλυσίδες
IFE	Serum Immunofixation	Ανοσοκαθήλωση Ορού
Ig	Immunoglobulin	Ανοσοσφαιρίνη
IMWG	International Working Group on Myeloma	Διεθνούς Ομάδα Εργασίας για το Μυέλωμα
LDH	Lactate Dehydrogenase	Γαλακτική Αφυδρογονάση
MDE	Myeloma Defining Events	Συμβάντα που καθορίζουν το Μυέλωμα
MGUS	Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance	Μονοκλωνική Γαμμαπάθεια Απροσδιόριστης Σημασίας
MM	Multiple Myeloma	Πολλαπλό Μυέλωμα
MRD	Minimal Residual Disease	Ελάχιστη Υπολειπόμενη Νόσο
MRI	Magnetic Resonance Imaging	Μαγνητική Τομογραφία
OS	Overall Survival	Συνολική Επιβίωση
PET	Positron Emission Tomography	Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων
PFS	Improved Progression-Free Survival	Βελτιωμένη Επιβίωση χωρίς Εξέλιξη
PLT	Platelets	Αιμοπετάλια
RBC	Red Blood Cells	Ερυθρά Αιμοσφαίρια
R-ISS	Revised International Staging System	Αναθεωρημένο Διεθνές Σύστημα
SMM	Smoldering Multiple Myeloma	Πολλαπλό Μυέλωμα που Σιγοκαίει
SPEP	Serum Protein Electrophoresis	Ηλεκτροφόρηση Πρωτεϊνών Ορού
UPEP	Urine Protein Electrophoresis	Ηλεκτροφόρηση Πρωτεϊνών Ούρων
WBC	White Blood Cells	Λευκά Αιμοσφαίρια
WB-CT		

WBLD-	Computed Tomography Scan of the	Αξονική Τομογραφία Ολόκληρου
CT	Whole Body	του Σώματος
WB-MRI	Whole-Body Low-Dose Computed To-	Αξονική Τομογραφία Χαμηλής
	mography	Δόσης Ολόκληρου του Σώματος
	Whole Body Magnetic Resonance Im-	Μαγνητική Τομογραφία Ολόκληρου
	aging	του Σώματος

## Πρόλογος

Η παρούσα μελέτη επικεντρώνεται στην ανάκτηση και ανάλυση των εργαστηριακών ευρημάτων ασθενών με Πολλαπλό Μυέλωμα, μια σπάνια αλλά σοβαρή μορφή καρκίνου του αίματος και του μυελού των οστών. Το Πολλαπλό Μυέλωμα επηρεάζει σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών, ενώ τα εργαστηριακά δεδομένα διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στη διάγνωση και τη θεραπεία της νόσου.

Ειδικότερα, θα διερευνήσουμε και θα αναδείξουμε τα εργαστηριακά ευρήματα που συμβάλουν στη διάγνωση και παρακολούθηση της ασθένειας, εστιάζοντας στα αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων όπως οι αιματολογικές αναλύσεις, ο βιοχημικός έλεγχος, η ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών του ορού, η 24ωρη ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών στα ούρα, οι απεικονίσεις του σκελετού και η βιοψία του μυελού των οστών. Παράλληλα, αξιολογούμε τα κλινικά συμπτώματα, τα οποία αποτελούν σημαντικούς παράγοντες για τη συνολική εκτίμηση της κατάστασης των ασθενών, καθώς αυτά είναι βασικά κριτήρια για τη διάγνωση.

Η μελέτη μας θα ασχοληθεί επίσης με τις πρόσφατες εξελίξεις στον τομέα της θεραπείας και της σταδιοποίησης της νόσου, ενώ θα αξιολογήσουμε και τις νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις. Μέσα από την ανάλυση των δεδομένων, φιλοδοξούμε να παρέχουμε μια τεκμηριωμένη εικόνα της εξέλιξης του Πολλαπλού Μυελώματος και της αποτελεσματικότητας των διαθέσιμων θεραπειών.

Για τη διεξαγωγή της έρευνας, θα χρησιμοποιηθούν στοιχεία από τις επιστημονικές βάσεις δεδομένων Pubmed, Wiley και Scopus. Τα εργαστηριακά ευρήματα λαμβάνονται από ασθενείς του τμήματος «Ειδικές Μονάδες Χημειοθεραπείας και Γαστρεντερολογίας» του Γενικού Νοσοκομείου Καρδίτσας. Στόχος της εργασίας είναι η διερεύνηση των αιματολογικών, βιοχημικών και ανοσολογικών μεταβολών σε ασθενείς με Πολλαπλό Μυέλωμα πριν και μετά τη θεραπεία, με σκοπό τη σύγκριση των αποτελεσμάτων και την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας.

Τέλος, η παρούσα εργασία φιλοδοξεί να συμβάλει στην κατανόηση του ρόλου των εργαστηριακών ευρημάτων στη διαχείριση του Πολλαπλού Μυελώματος, προσφέροντας μια ολοκληρωμένη εικόνα των εργαστηριακών και κλινικών δεδομένων που σχετίζονται με την διάγνωση και την παρακολούθηση της ασθένειας, καθώς και με την πρόοδο των θεραπευτικών προσεγγίσεων.



## Κεφάλαιο Α. Εισαγωγή

### 1. Πολλαπλό Μυέλωμα - Ορισμός

Το Πολλαπλό Μυέλωμα είναι ένας τύπος καρκίνου που προσβάλλει τα πλασματοκύτταρα στο μυελό των οστών. Τα πλασματοκύτταρα είναι ειδικευμένα λευκά αιμοσφαίρια, που προέρχονται από τα λεμφοκύτταρα και είναι υπεύθυνα για την παραγωγή αντισωμάτων. Στο μυέλωμα τα πλασματοκύτταρα αυξάνονται σε ποσοστό που ξεπερνά το 10% των κυττάρων του μυελού των οστών και παράγουν μια ανώμαλη πρωτεΐνη, γνωστή ως «παραπρωτεΐνη», η οποία λειτουργεί ως δείκτης για την ασθένεια (1).

Αρχικά, η ασθένεια εμφανίζεται ως μονοκλωνική γαμμαπάθεια απροσδιόριστη σημασίας (MGUS), μια προ-καρκινική κατάσταση χωρίς εμφανή συμπτώματα. Στη συνέχεια, μπορεί να εξελιχθεί σε πολλαπλό μυέλωμα. Στην περίπτωση του πολλαπλού μυελώματος, τα πλασματοκύτταρα πολλαπλασιάζονται ανεξέλεγκτα στον μυελό των οστών, παρεμποδίζοντας την παραγωγή υγιών ερυθρών αιμοσφαιρίων, προκαλώντας αναιμία και κόπωση. Επίσης, η υπερβολική ανάπτυξη των ανώμαλων πλασματοκυττάρων μπορεί να προκαλέσει οστικές βλάβες, υψηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα και προβλήματα στη λειτουργία των νεφρών. Οι πρωτεΐνες M που παράγονται μπορούν να συσσωρευτούν στους νεφρούς, προκαλώντας δυσλειτουργία. Παράλληλα, οι ασθενείς είναι πιο επιρρεπείς σε λοιμώξεις λόγω της αποδυνάμωσης του ανοσοποιητικού συστήματος (2).

Η διαδικασία αξιολόγησης των ασθενών με υποψία MM περιλαμβάνει την μέτρηση της αιμοσφαιρίνης, της κρεατινίνης ορού, του ασβεστίου ορού και των επιπέδων ελαφριάς αλυσίδας ελεύθερης αλύσου, καθώς και την ηλεκτροφόρηση πρωτεΐνων ορού, την 24ωρη ηλεκτροφόρηση πρωτεΐνων ούρων και την σκελετική απεικόνιση ολόκληρου του σώματος με αξονική τομογραφία (CT), τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) ή μαγνητική τομογραφία (MRI). Το Αναθεωρημένο Διεθνές Σύστημα Σταδιοποίησης (R-ISS) χρησιμοποιεί δεδομένα από τους βιοδείκτες ορού β2-μικροσφαιρίνη, αλβουμίνη και γαλακτική αφυδρογονάση (LDH), σε συνδυασμό με τα κακοήθη γονιδιωματικά χαρακτηριστικά των κυττάρων πλάσματος που εντοπίζονται με φθορισμό *in situ* υβριδισμού (FISH) (t(4;14), del(17p) και t(14;16)) για να εκτιμηθεί η πρόγνωση της νόσου (3).

Η Πολλαπλή μυελώδης νόσος (MM) μπορεί να επηρεάσει άτομα όλων των ηλικιών. Το 40% των νέων διαγνώσεων αφορά άτομα ηλικίας 75 ετών και άνω. Γενικά, οι ασθενείς με MM έχουν πρόγνωση επιβίωσης 10 ετών περίπου 30%, με την πρόοδο της θεραπείας να βελτιώνει αυτό το ποσοστό. Υπάρχουν πέντε τύποι αντισωμάτων (Ig): IgG, IgM, IgA, IgE και IgD, με την ελαφριά αλυσίδα να περιορίζεται σε κάπα ή λάμδα (4). Η μονοκλωνική πρωτεΐνη IgD είναι παρούσα σε λιγότερο από το 2% των ασθενών με MM. Επιπλέον, η M-πρωτεΐνη δεν εντοπίζεται συνήθως στον ορό ή στα ούρα, περίπου σε 3-5% των ασθενών, που πληρούν τα κριτήρια για την διάγνωση του MM (5). Η IgG κάπα είναι ο πιο συνηθισμένος τύπος παραπρωτεΐνης στο MM, όπου τα κύτταρα του μυελώματος παράγουν δύο βαριές αλυσίδες IgG συνδεδεμένες με δύο ελαφριές αλυσίδες κάπα. Οι πιο συχνοί τύποι περιλαμβάνουν το IgG-MGUS, το IgM και το IgA.

Το MM IgA συνήθως παρουσιάζει χειρότερη πρόγνωση σε σύγκριση με το MM IgG ενώ, άλλοι υπότυποι εμφανίζονται σπάνια, συμπεριλαμβανομένου του «μη εκκριτικού μυελώματος» (4).

Παρότι το Μυέλωμα είναι ασθένεια μεγάλης πολυπλοκότητας, πρόσφατες εξελίξεις στη θεραπεία προσφέρουν ελπίδα. Αναστολείς πρωτεασώματος και ανοσοθεραπείες έχουν βελτιώσει την επιβίωση των ασθενών. Οι νέες ανοσοθεραπείες, όπως η θεραπεία με χημειοθεραπευτικούς υποδοχείς αντιγόνου (CAR) T-κύτταρα, έχουν δείξει αποτελεσματικότητα. Παράλληλα, εξετάζονται συνδυαστικές θεραπείες. Παρ' όλα αυτά, η νόσος παραμένει δύσκολη, αλλά ελπίζουμε ότι η θεραπεία θα εξελιχθεί με τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών (6).

## 1.1 Ιστορική αναδρομή

Η ιστορία του Πολλαπλού Μυελώματος εκτείνεται σε αρκετούς αιώνες, με σημαντικούς προόδους στη διάγνωση και τη θεραπεία.

### Πρώτες Αναφορές

1844: Η πρώτη καλά τεκμηριωμένη περίπτωση Πολλαπλού Μυελώματος παρουσιάστηκε από τον Solly, όταν η Sarah Newbury, μια 39χρονη νοικοκυρά, παρουσίασε έντονο πόνο στην πλάτη. Τέσσερα χρόνια αργότερα, η Sarah πέθανε και η νεκροψία αποκάλυψε την αντικατάσταση του σπογγώδους τμήματος του στέρνου και των μηριαίων οστών από

κόκκινη ουσία. Κατά την νεκροψία, παρατηρήθηκαν κατάγματα σε διάφορα σημεία των οστών (7).

1845: Ο Dr. Henry Bence Jones ανακάλυψε μια πρωτεΐνη στα ούρα του Thomas Alexander McBean, η οποία αργότερα ονομάστηκε «πρωτεΐνη Bence Jones». Η ανακάλυψη αυτή ήταν σημαντική για την διάγνωση της νόσου (8), (9).

#### Αναγνώριση και Κατηγοριοποίηση

1873: Ο όρος «Πολλαπλό Μυέλωμα» εισήχθη από τον Von Rustizky κατά την διάρκεια της εργασίας του, στο ινστιτούτο του καθηγητή Von Recklinghausen. Περιέγραψε περαιτέρω την ασθένεια λόγω των πολλαπλών όγκων που βρέθηκαν στο μυελό των οστών.

1889: Μια άλλη σημαντική περίπτωση από τον Kahler, που περιέγραψε τα συμπτώματα και τα ευρήματα του MM σε έναν 46χρονο γιατρό (7).

1900: με την ανάπτυξη της μικροσκοπίας και των βιοψιών, η διάγνωση του MM έγινε πιο ακριβής και συστηματική (10).

#### Εξελίξεις στη Θεραπεία

1940 – 1950: η εισαγωγή της ακτινοθεραπείας και της χημειοθεραπείας, παρείχαν τις πρώτες αποτελεσματικές θεραπείες για το MM (11).

1960: Ανακαλύφθηκε η χρήση των κορτικοστεροειδών. Τα κορτικοστεροειδή σε συνδυασμό με την χημειοθεραπεία, βελτίωναν την επιβίωση των ασθενών.

#### Σύγχρονες Πρόοδοι

1990: Η εισαγωγή της μεταμόσχευσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων ως θεραπεία για το MM.

2000: Νέα φάρμακα όπως οι αναστολείς πρωτεασώματος και οι ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες βελτίωσαν σημαντικά την έκβαση των ασθενών (10), (9).

2010 και μετά: Η ανάπτυξη μονοκλωνικών αντισωμάτων και νέες θεραπευτικές στρατηγικές όπως CAR-T κυτταρική θεραπεία έφεραν ακόμη περισσότερες δυνατότητες και προσδοκίες για τους ασθενείς με MM (12).

## 1.2 Επιδημιολογικά στοιχεία

Το MM αποτελεί μια πάθηση των πλασματοκυττάρων που παρουσιάζει αυξητική τάση παγκοσμίως, ιδίως σε χώρες όπως οι Ηνωμένες Πολιτείες, η Αυστραλία και η Δυτική Ευρώπη (13). Παγκοσμίως, περίπου 170.000 νέα περιστατικά διαγιγνώσκονται κάθε

χρόνο, με τον κίνδυνο εμφάνισης του MM έως τα 75 έτη να εκτιμάται στο 0,25% για τους άνδρες και 0,17% για τις γυναίκες. Παρά την σημαντική πρόοδο στην θεραπεία του MM και την αύξηση του προσδόκιμου χρόνου ζωής, κάθε διαθέσιμη θεραπευτική επιλογή έχει συχνά ως αποτέλεσμα την επανεμφάνιση της νόσου ή την ανάπτυξη ανθεκτικών μορφών. Ως αποτέλεσμα, το MM θεωρείται ως μια ασθένεια με υψηλό ποσοστό δυσμενών εκβάσεων, με το πραγματικό ποσοστό 5ετούς συνολικής επιβίωσης (OS) των ασθενών με νεοδιαγνωσθέν MM να εκτιμάται στο 50-60%. Επιπλέον, είναι κοινώς αποδεκτό ότι ο πληθυσμός με χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο εμφανίζει υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης πολλαπλού μυελώματος, κυρίως λόγω επαγγελματικών κινδύνων σε αγροτικούς και βιομηχανικούς εργαζόμενους, ιδίως όταν αυτοί εκτίθενται για μεγάλο χρονικό διάστημα σε φυτοφάρμακα ή άλλες βιομηχανικές χημικές ουσίες (14).

Στις ΗΠΑ, το Πολλαπλό Μυέλωμα (MM) είναι η δεύτερη πιο συνηθισμένη αιματολογική κακοήθεια, με περίπου 34,470 νέες περιπτώσεις το 2022. Οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάζουν αναιμία, καταστροφή των οστών, υπερασβεστιαμία, λοιμώξεις και νεφρική δυσλειτουργία. Βελτιώσεις στη θεραπεία οδήγησαν σε αύξηση της ποσοστιαίας επιβίωσης από 35,9% το 2000 σε 57,9% το 2018. Διαφορές στη συχνότητα εμφάνισης και θνησιμότητα του MM παρατηρούνται ανά φυλετική ομάδα στις ΗΠΑ. Οι μη Ισπανόφωνοι Λευκοί έχουν τις μεγαλύτερες βελτιώσεις στην επιβίωση, ενώ οι μη Ισπανόφωνοι Μαύροι ακολουθούν. Οι Ισπανόφωνοι έχουν τα χειρότερα αποτελέσματα, πιθανώς λόγω διαφόρων παραγόντων όπως δομικά εμπόδια στη φροντίδα και ανομοιογένεια στην πρόσβαση στη θεραπεία. Ηλικιωμένοι, άνδρες και μαύροι έχουν αυξημένο κίνδυνο, με τις διαφορετικές ομάδες να εξετάζονται ξεχωριστά, αναδεικνύοντας τις ανισότητες που αντιμετωπίζουν (15). Στις ΗΠΑ αποτελεί περίπου το 2% των περιστατικών καρκίνου και πάνω από το 2% των θανάτων από καρκίνο, υπερβαίνοντας το διπλάσιο του παγκόσμιου μέσου όρου. Η διάγνωση του έχει αυξηθεί κατά 126% παγκοσμίως και κατά περίπου 40% στις ΗΠΑ από το 1990, ενώ οι ποσοστώσεις θνησιμότητας έχουν αυξηθεί κατά 94% παγκοσμίως και έχουν μειωθεί κατά 18% στις ΗΠΑ. Η προσδοκώμενη επιβίωση στις ΗΠΑ έχει διπλασιαστεί τις τελευταίες δεκαετίες, κυρίως λόγω νέων θεραπειών και τεχνικών μεταμόσχευσης. Οι παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης του μυελώματος περιλαμβάνουν την ηλικία, καθώς η διάγνωση γίνεται συνήθως γύρω στα 69 έτη, τη φυλή με τους Αφροαμερικανούς να έχουν διπλάσια πιθανότητα να διαγνωστούν, το φύλο αφού οι άνδρες διατρέχουν περίπου 1,5 φορά

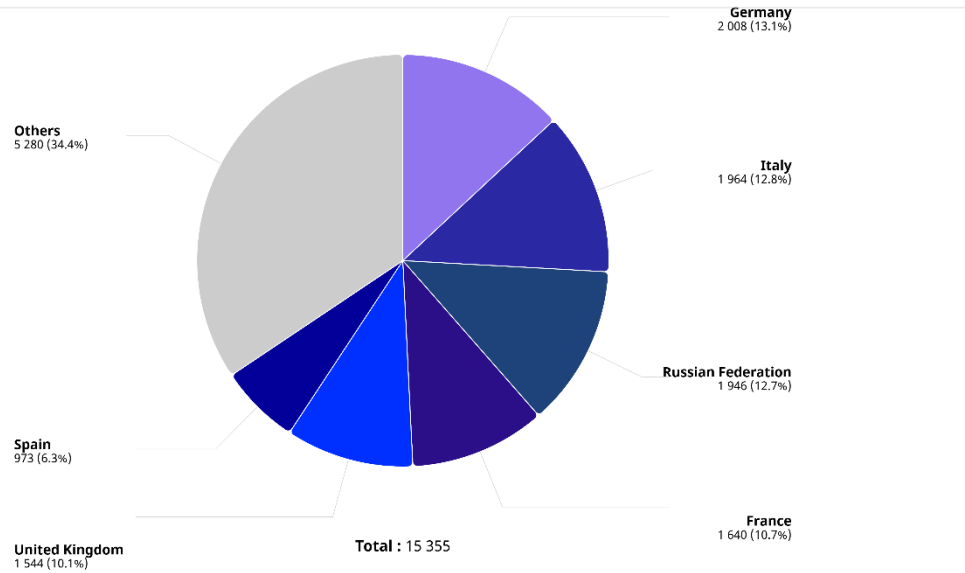
μεγαλύτερο κίνδυνο, καθώς και το οικογενειακό ιστορικό (13). Υπολογίζεται ότι η συχνότητα εμφάνισης της ασθένειας στον Αφροαμερικάνικο πληθυσμό είναι 2-3 φορές υψηλότερη σε σύγκριση με τους Καυκάσιους (16).

Επιπλέον, η παχυσαρκία θεωρείται παράγοντας κινδύνου για το MM. Έρευνες έχουν δείξει ότι ένας αυξημένος Δείκτης Μάζας Σώματος (BMI) σε νεαρή ηλικία σχετίζεται με 57% μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου σε μαύρες γυναίκες (17). Η παρατεταμένη έκθεση σε χαμηλές δόσεις ιονίζουσας ακτινοβολίας, όπως συνέβαινε παλιότερα με ακτινολόγους πριν από την ευρεία εφαρμογή προστατευτικών μέτρων, φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης MM. Παράλληλα, η επαγγελματική έκθεση σε χημικά, ιδιαίτερα σε βιομηχανίες όπως η βυρσοδεψία, και η παραγωγή χαρτιού και χαρτοπολτού, έχει επίσης συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της ασθένειας (16). Σε πρόσφατες μελέτες σκανδιναβικών χωρών σχετικά με την θεραπεία και το χρόνο επιβίωσης των ασθενών με MM, η καλύτερη θεραπεία είναι η αυτόλογη μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων (ASCT). Η επιβίωση των ασθενών που λαμβάνουν χημειοθεραπεία διαφέρει ανάλογα με τις δραστικές ουσίες οι οποίες χορηγούνται σε αυτούς. Η μελφαλάνη, η πρεδνιζολόνη και η θαλιδομίδη έδειξαν μεγαλύτερη επιβίωση σε σχέση με την λεναλιδομίδη και βορτεζομίπη (18).

## 1.2.1 Στατιστικά στοιχεία εμφάνισης θνησιμότητας στην Ευρώπη

Στις εικόνες παρακάτω παρουσιάζεται η θνησιμότητα και των δύο φύλων με Πολλαπλό Μυέλωμα στην Ευρώπη.

**Absolute numbers, Mortality, Females, in 2022**  
Multiple myeloma  
Europe

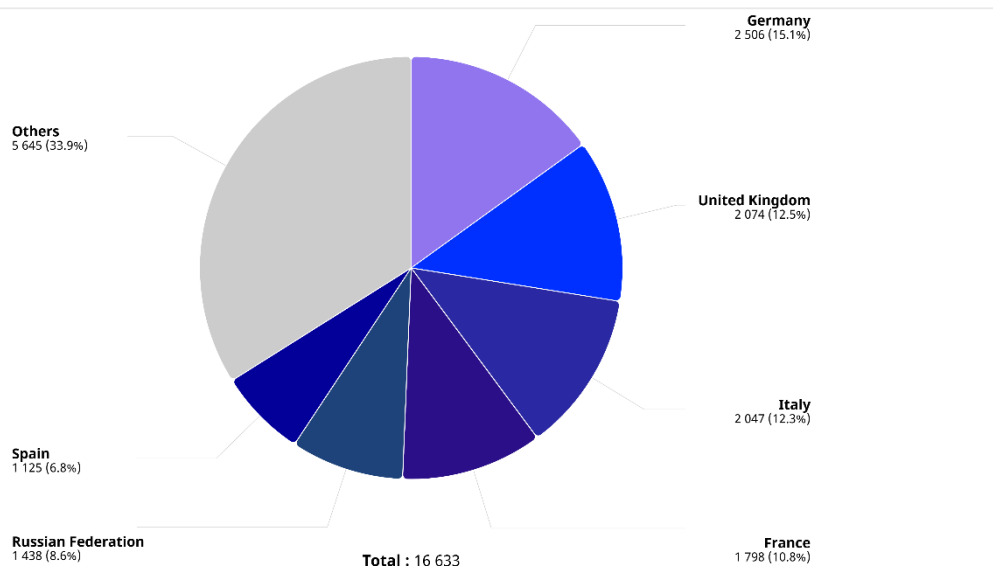


Cancer TODAY | IARC - <https://gco.iarc.who.int/today>  
Data version : Globocan 2022 (version 1.1)  
© All Rights Reserved 2024



**Εικόνα 1:** Θνησιμότητα γυναικών με Πολλαπλό Μυέλωμα στην Ευρώπη 2022. Πηγή: <https://gco.iarc.fr>

**Absolute numbers, Mortality, Males, in 2022**  
Multiple myeloma  
Europe



Cancer TODAY | IARC - <https://gco.iarc.who.int/today>  
Data version : Globocan 2022 (version 1.1)  
© All Rights Reserved 2024



**Εικόνα 2:** Θνησιμότητα ανδρών με Πολλαπλό Μυέλωμα στην Ευρώπη 2022. Πηγή: <https://gco.iarc.fr>

Στην Εικόνα 1 και 2 προκύπτουν τα συμπεράσματα. Πρώτον, όσον αφορά την Εικόνα 1, βλέπουμε το ποσοστό θνησιμότητας των γυναικών με πολλαπλό μυέλωμα στην Ευρώπη. Η Γερμανία έχει αυξημένο ποσοστό θνησιμότητας 13,1%, με δεύτερη την Ιταλία 12,8%, ακολουθεί η Ρωσία 12,7%, η Γαλλία 10,7%, το Ηνωμένο Βασίλειο 10,1% και τέλος η Ισπανία με 6,3%. Δεύτερον στην Εικόνα 2 βλέπουμε το ποσοστό θνησιμότητας των ανδρών με πολλαπλό μυέλωμα στην Ευρώπη. Σε σύγκριση με τα ποσοστά θνησιμότητας των γυναικών, η Γερμανία έρχεται πρώτη με ποσοστό 15,1%, δεύτερο το Ηνωμένο Βασίλειο με 12,5% και ακολουθεί η Ιταλία 12,3%, η Γαλλία 10,8%, η Ρωσία 8,6% και τέλος η Ισπανία με 6,8%. Από τα παραπάνω, μπορούμε να καταλήξουμε ότι η Γερμανία έχει το μεγαλύτερο ποσοστό θνησιμότητας και των δύο φύλων. Καθώς, επίσης είναι ελαφρώς πιο συχνό στους άνδρες παρά στις γυναίκες με αυξημένο ποσοστό θνησιμότητας στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες (19).

## 2. Διαγνωστικά στοιχεία της νόσου

Το Πολλαπλό Μυέλωμα είναι ένας κακοήθης όγκος που αναπτύσσεται από την διαρκή και ανεξέλεγκτη αύξηση και διαίρεση πλασματικών κυττάρων. Τα πλασματοκύτταρα είναι βλαστικά κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος που παράγουν αντισώματα, γνωστά και ως ανοσοσφαιρίνες. Αυτά τα κύτταρα, που αποτελούν τον κύριο παράγοντα της ανοσολογικής απόκρισης, συνεισφέρουν στην παραγωγή της ειδικής ανοσοσφαιρίνης, που απαιτείται για την αντίδραση ενάντια σε λοιμώξεις και παθογόνα. Οι ανοσοσφαιρίνες παράγονται από τα πλασματοκύτταρα σε απάντηση σε μολύνσεις και είναι πολυκλωνικές. Η ποικιλία των ανοσοσφαιρινών δημιουργείται μέσω γονιδιακού ανασυνδυασμού και μεταβολής, γεγονός που καθιστά τα πλασματοκύτταρα ευάλωτα σε γενετικές μεταλλάξεις κατά την διαφοροποίησή τους σε πλασματοκύτταρα. Αυτά τα ελαττωματικά πλασματοκύτταρα εμφανίζουν παρατεταμένη επιβίωση και υπερβολική ανάπτυξη λόγω γενετικών αλλαγών. Συχνά παρατηρούνται χρωμοσωμικές μετατοπίσεις σε ποσοστό 35%-50% των ασθενών, οι οποίες συνήθως περιλαμβάνουν το γονίδιο της βαριάς αλυσίδας της ανοσοσφαιρίνης στο χρωμόσωμα 14.

Σε άλλους ασθενείς παρατηρείται υπερδιπλοειδία, μια κατάσταση στην οποία παρατηρείται αύξηση του αριθμού των χρωμοσωμάτων, η οποία επίσης σχετίζεται με τον σχηματισμό των πλασματοκυττάρων. Αυτά τα γεγονότα, μαζί με τις μεταλλάξεις στα γονίδια ελέγχου του κυτταρικού κύκλου και της κανονικής κυτταρικής θνησιμότητας, οδηγούν στην υπερπαραγωγή και έκκριση της μονοκλωνικής ανοσοσφαιρίνης, γνωστή και ως πρωτεΐνη Μ ή παραπρωτεΐνη. Αυτή η πρωτεΐνη Μ μπορεί να ανιχνευθεί μέσω ηλεκτροφόρησης της πρωτεΐνης του ορού (4).

Αρχικά, αυτά τα κακοήθη πλασματοκύτταρα είναι κυρίως παρόντα στο μυελό των οστών. Ωστόσο, σε προηγμένα στάδια της ασθένειας, μπορεί να εξαπλωθούν στο περιφερικό αίμα και σε άλλα μέρη του σώματος, όπως μαλακοί ιστοί και άλλα όργανα. Στην πλειονότητα των περιστατικών, η υπεραύξηση μονοκλωνικών ανοσοσφαιρινών είναι αυτές οι οποίες μπορούν να εντοπιστούν είτε στον ορό του αίματος είτε στα ούρα.

Η ακριβής αιτία του πολλαπλού μυελώματος παραμένει άγνωστη. Παρ' όλα αυτά, διάφοροι γενετικοί, περιβαλλοντικοί και επαγγελματικοί παράγοντες, φαίνεται να συνδέονται με την εμφάνιση του (16). Τα κριτήρια για διάγνωση, το σύστημα σταδιοποίησης, οι παράμετροι που ορίζουν την απόκριση στη θεραπεία και οι



προσεγγίσεις στη διαχείριση του MM έχουν βιώσει σημαντικές αλλαγές κατά την τελευταία δεκαετία (20).

## 2.1 Διαφορική διάγνωση

Η διάκριση μεταξύ του SMM, του MGUS και του MM απαιτεί τη χρήση διαγνωστικών κριτηρίων της Διεθνούς Ομάδας Εργασίας για το Μυέλωμα. Οι βασικές εργαστηριακές εξετάσεις πρέπει να περιλαμβάνουν μια πλήρη αιματολογική ανάλυση, κρεατινίνη ορού, ασβέστιο ορού, σκελετική εικονική αναπαράσταση με αξονική τομογραφία ολόκληρου του σώματος ή αξονική τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET/CT), ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών ορού (SPEP), ανοσοκαθήλωση (IFE) ορού και ούρων, 24ωρη ηλεκτροφόρηση πρωτεΐνης ούρων (UPEP) και καθορισμός FLC ορού. Ακόμη, μια μαγνητική τομογραφία της σπονδυλικής στήλης και πυέλου (ή μαγνητική τομογραφία ολόκληρου του σώματος) θα πρέπει να ληφθεί υπόψη σε ασθενείς με ύποπτο SMM υψηλού κινδύνου, εάν η σκελετική εικόνα με CT ή PET/CT είναι αρνητική, προκειμένου να εξασφαλιστεί η μη απώλεια πληροφοριών που αναγνωρίζουν το εστιακό μυέλωμα. Επιπλέον, απαιτείται εξέταση του μυελού των οστών με μελέτες *in situ* υβριδισμού φθορισμού (FISH) για την ανίχνευση κυτταρογενετικών ανωμαλιών υψηλού κινδύνου [del17p, t (4;14), κέρδος 1q, del 13] και ανοσοφαινοτυποποίηση κυττάρων πλάσματος με πολυπαραμετρική κυτταρομετρία ροής (20).

## 2.2 Κατηγοριοποίηση

Οι περισσότεροι ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα αρχίζουν από ένα ασυμπτωματικό στάδιο, γνωστό ως Μονοκλωνική Γαμμαπάθεια απροσδιόριστης σημασίας. Το MGUS ανιχνεύεται περίπου στο 5% των ατόμων άνω των 50 ετών και η εξέλιξη του σε MM ή σε άλλη σχετική μορφή καρκίνου συμβαίνει σε περίπου 1% των περιπτώσεων κάθε χρόνο. Δεδομένου ότι το MGUS δεν προκαλεί συμπτώματα, πολλοί ασθενείς μπορεί να ζουν με αυτό για πάνω από 10 χρόνια πριν γίνει η κλινική διάγνωση. Σε ορισμένες περιπτώσεις, υπάρχει ένα ενδιάμεσο στάδιο, ασυμπτωματικό αλλά πιο προχωρημένο, το οποίο ονομάζεται Smoldering Πολλαπλό Μυέλωμα. Το SMM μπορεί να εξελιχθεί σε MM με ρυθμό περίπου 10% ετησίως για τα πρώτα 5 χρόνια και 1,5% ετησίως μετά από αυτό το διάστημα. Ο ρυθμός αυτής της μετάβασης επηρεάζεται από τον γενετικό τύπο της νόσου,

με ασθενείς που έχουν τις συγκεκριμένες γενετικές ανωμαλίες όπως t (4;14), del (17p) και κέρδος (1q) να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εξέλιξης από MGUS ή SMM σε MM (21).

Σύμφωνα με την Διεθνής Ομάδα Εργασίας για το Μυέλωμα. (IMWG), το πολλαπλό Μυέλωμα κατηγοριοποιείται με βάση τα διαγνωστικά κριτήρια και τις σχετιζόμενες διαταραχές των πλασματοκυττάρων.

### 2.2.1 Μονοκλωνική γαμμαπάθεια απροσδιόριστης σημασίας χωρίς IgM (MGUS)

Η Μονοκλωνική γαμμαπάθεια (MGUS) είναι μια διαταραχή των πλασματοκυττάρων που οδηγεί σε υπερβολική παραγωγή της πρωτεΐνης IgG, χωρίς να προκαλεί σοβαρές βλάβες στα όργανα. Πολλές φορές ανιχνεύεται τυχαία και μπορεί να εξελιχθεί σε αιματολογικές κακοήθειες, όπως το MM. Το MGUS χαρακτηρίζεται από χαμηλή συγκέντρωση μονοκλωνικής πρωτεΐνης ορού (τύπου μη IgM) <3g/dL, λιγότερο από 10% κλωνικών πλασματικών κυττάρων στον μυελό των οστών και απουσία συμπτωμάτων όπως υπερασβεστιαϊμία, νεφρική ανεπάρκεια, αναιμία και οστικές βλάβες. Επιπλέον, σε ασθενείς MGUS χαμηλού κινδύνου (τύπου IgG) με πρωτεΐνη M < 15 gm/L και φυσιολογική αναλογία ελεύθερης ελαφριάς αλυσίδας, ο μυελός των οστών μπορεί να αναβληθεί εφόσον δεν παρουσιάζουν κλινικά συμπτώματα που σχετίζονται με το μυέλωμα. Βέβαια, πρόσφατες μελέτες έχουν επισημάνει ότι ο τύπος, ο αριθμός και το μέγεθος των πρωτεϊνών M, καθώς και η πλασματοκύττωση του μυελού καθώς και η αναλογία ελεύθερης ελαφριάς αλυσίδας, μπορούν να βοηθήσουν στον εντοπισμό ασθενών με υψηλότερο κίνδυνο προόδου της πάθησης (22).

### 2.2.2 Πολλαπλό Μυέλωμα που σιγοκαίει - Smoldering (SMM)

Το SMM είναι μια διαταραχή των πλασματοκυττάρων που μπορεί να εξελιχθεί σε ενεργό Πολλαπλό Μυέλωμα. Συνήθως δεν παρουσιάζει συμπτώματα και πολλοί ασθενείς δεν γνωρίζουν ότι πάσχουν, μέχρι να ανιχνευτεί τυχαία κατά τη διάρκεια αιματολογικών εξετάσεων. Το SMM ορίζεται από αυξημένα επίπεδα της πρωτεΐνης M στον ορό (IgG ή IgA)  $\geq 3\text{gm/dL}$  ή μονοκλωνική πρωτεΐνη στα ούρα  $\geq 500\text{ mg}$  ανά 24 ώρου ή/και την παρουσία πλασματοκυττάρων στον μυελό των οστών (BMPCs) σε ποσοστό 10% ως 60%. Επιπλέον, δεν εμφανίζονται συμπτώματα που να υποδεικνύουν ενεργό μυέλωμα, όπως

υπερασβεστιαϊμία, λυτικές βλάβες των οστών, νεφρική ανεπάρκεια ή αναιμία καθώς και απουσία αμυλοείδωσης (21).

Οι ασθενείς που πάσχουν από SMM αντιμετωπίζουν επιπλέον κινδύνους για άλλες διαταραχές που δεν σχετίζονται απαραίτητα με εμφανή κακοήθεια, αλλά είναι συνδεδεμένες με μονοκλωνικές πρωτεΐνες. Αυτές περιλαμβάνουν την περιφερική νευροπάθεια που σχετίζεται με μονοκλωνική γαμμαπάθεια και την πολλαπλασιαστική σπειραματονεφρίτιδα με αποτελέσματα ανοσοσφαιρίνης. Όπως και με το MGUS, μπορεί να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος λοιμώξεων, φλεβικής και αρτηριακής θρόμβωσης, οστεοπόρωσης και καταγμάτων των οστών, ακόμη και χωρίς να υπάρχει εξέλιξη σε εμφανή κακοήθεια (20).

Ο κίνδυνος εξέλιξης από το SMM σε ενεργό MM εκτιμάται ότι φτάνει το 73% μέσα σε διάστημα 15 ετών, με τον μεγαλύτερο κίνδυνο να εντοπίζεται στα πρώτα χρόνια μετά τη διάγνωση: περίπου 10% ετησίως κατά τα πρώτα 5 χρόνια, 3% για τα επόμενα 5 χρόνια και 1% ετησίως στη διάρκεια των επόμενων 10 ετών. Ωστόσο, τα ποσοστά εξέλιξης διαφέρουν σημαντικά από ασθενή σε ασθενή. Κάποιοι μπορεί να μην παρουσιάσουν ποτέ πρόοδο προς ενεργό μυέλωμα ή να έχουν πολύ αργή εξέλιξη, ενώ άλλοι μπορεί να βιώσουν ταχεία μετάβαση σε ενεργό στάδιο (23).

### 2.2.3 Πολλαπλό μυέλωμα (Multiple Myeloma)

Η ασθένεια διακρίνεται από την ανεξέλεγκτη ανάπτυξη κακοηθών πλασματοκυττάρων εντός του μυελού, τα οποία παράγουν μια μη φυσιολογική μονοκλωνική παραπρωτεΐνη οδηγώντας σε βλάβες των ζωτικών οργάνων.

Για την διάγνωση του MM, απαιτείται η παρουσία ενός ή περισσότερων διαγνωστικών κριτηρίων (MDE), που καθορίζουν την ασθένεια. Αυτά περιλαμβάνουν είτε την παρουσία τουλάχιστον 10% κλωνικών πλασματοκυττάρων κατά την εξέταση του μυελού των οστών, είτε ανίχνευση πλασματοκυττάρων μέσω βιοψίας. Η MDE περιλαμβάνει τα καθιερωμένα χαρακτηριστικά (CRAB) τα οποία υποδεικνύουν βλάβη σε ζωτικά όργανα λόγω της πολλαπλασιαστικής διαταραχής των πλασματοκυττάρων. Αυτά περιλαμβάνουν:

- Υπερασβεστιαϊμία, με επίπεδα ασβεστίου στον ορού >1mg/dL, πάνω από το φυσιολογικό όριο ή >11mg/dL.

- Νεφρική ανεπάρκεια, με κάθαρση κρεατινίνης <40 mL / λεπτό ανά 1,73 και αυξημένη κρεατινίνη ορού >2mg/dL.
- Αναιμία, με μείωση της αιμοσφαιρίνης > 2 g/dL κάτω από το κατώτερο φυσιολογικό όριο ή τιμή αιμοσφαιρίνης < 10 g/dL.
- Νευροπάθεια ή λυτικές βλάβες των οστών, με μία ή περισσότερες οστεολυτικές βλάβες που ανιχνεύονται μέσω της σκελετικής ακτινογραφίας, αξονικής τομογραφίας ή τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (PET).

Επιπλέον, υπάρχουν τρεις νέοι βιοδείκτες που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την διάγνωση:

- Ποσοστό κλωνικών πλασματοκυττάρων στον μυελό των οστών  $\geq 60\%$ .
- Αναλογία ελεύθερης ελαφριάς αλυσίδας ορού (FLC)  $\geq 100$ , υπό την προϋπόθεση ότι το εμπλεκόμενο επίπεδο FLC είναι  $\geq 100\text{mg/L}$ .
- Περισσότερες από μια εστιακές αλλοιώσεις στη μαγνητική τομογραφία (μεγέθους  $\geq 5\text{ mm}$ ).

Κάθε ένας από αυτούς τους νέους βιοδείκτες συνδέεται με περίπου 80% κίνδυνο εξέλιξης σε συμπτωματική νόσο με βλάβες ζωτικών οργάνων. Τα επικαιροποιημένα κριτήρια επιτρέπουν την έγκαιρη διάγνωση και την έναρξη θεραπείας πριν εμφανιστούν σοβαρές βλάβες στα όργανα (24), (21).

## 2.2.4 Μονοκλωνική γαμμαπάθεια IgM απροσδιόριστης σημασίας (IgM MGUS)

Η IgM MGUS διαγιγνώσκεται όταν πληρούνται τα εξής κριτήρια: Μονοκλωνική πρωτεΐνη ορού IgM <3gm/dL, η λεμφοπλασματοκυτταρική διήθηση στον μυελό των οστών να είναι μικρότερη από 10% και να μην υπάρχουν ενδείξεις αναιμίας, υπερξώδους, λεμφαδενοπάθειας ή ηπατοσπληνομεγαλίας όπου σχετίζονται με λεμφοπλασματοκυτταρική διαταραχή (21).

## 2.2.5 Πλασματοκυτταρική λευχαιμία

Η πλασματοκυτταρική λευχαιμία είναι μια σπάνια και επιθετική μορφή πλασματοκυτταρικού νεοπλάσματος που χαρακτηρίζεται από ταχεία εξέλιξη. Συχνά εκδηλώνεται με υπερβολική παραγωγή πρωτεϊνών, παρουσία πλασματοκυττάρων στο

περιφερικό αίμα, εξωμυελικές διηθήσεις, αυξημένα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα, καθώς και σοβαρές επιπλοκές όπως νεφρική ανεπάρκεια και σημαντική καταστολή της αιμοποίησης (25). Για τη διάγνωση της νόσου, απαιτείται να πληρούνται τα διαγνωστικά κριτήρια του πολλαπλού μυελώματος, καθώς και να υπάρχει παρουσία τουλάχιστον 5% πλασματοκυττάρων στον διαφορικό αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων κατά την εξέταση συμβατικού επιχρίσματος περιφερικού αίματος (21).

### 2.2.6 Ελαφριά αλυσίδα MGUS

Η διάγνωση της MGUS ελαφρών αλυσων, πρέπει να πληροί τα εξής κριτήρια: η μη φυσιολογική αναλογία FLC να είναι κάτω από 0,26 ή πάνω από 1,65 σε συνδυασμό με αυξημένα επίπεδα της αντίστοιχης εμπλεκόμενης ελαφριάς αλυσίδας. Αυτό σημαίνει ότι σε ασθενείς με αναλογία FLC κάπα μεγαλύτερη από 1,65 παρατηρείται αύξηση της FLC κάπα, ενώ σε ασθενείς με αναλογία FLC λάμδα κάτω από 0,26 παρατηρείται αύξηση της FLC λάμδα. Επιπρόσθετα, η απουσία βαριάς αλυσίδας ανοσοσφαιρίνης στην ανοσοκαθήλωση, καθώς και η έλλειψη βλάβης σε τελικά όργανα που θα μπορούσε να σχετίζεται με την υπερπλασία των πλασματοκυττάρων, αποτελούν σημαντικά διαγνωστικά στοιχεία. Τέλος, το ποσοστό των κλωνικών πλασματοκυττάρων στον μυελό πρέπει να είναι κάτω από 10%, ενώ η ποσότητα της μονοκλωνικής πρωτεΐνης στα ούρα πρέπει να είναι μικρότερη από 500 mg σε διάστημα 24 ωρών (21).

### 2.2.7 Μεμονωμένο πλασματοκύττωμα

Το μεμονωμένο πλασματοκύττωμα αποτελεί μια σπάνια μορφή δυσκρασίας των πλασματοκυττάρων, η οποία εμφανίζεται ως μονοκλωνική μάζα πλασματοκυττάρων, που εντοπίζεται είτε σε εξωμυελικές περιοχές είτε εντός των οστών. Η διάγνωση στηρίζεται στην ταυτοποίηση ενός πληθυσμού μονοκλωνικών πλασματοκυττάρων μέσω βιοψίας από μια απομονωμένη βλάβη σε οστό ή μαλακό ιστό. Ο μυελός των οστών μπορεί να είναι φυσιολογικός χωρίς οποιαδήποτε ένδειξη κλωνικών πλασματοκυττάρων. Σε ορισμένους όμως ασθενείς, η βιοψία του μυελού των οστών μπορεί να αποκαλύψει χαμηλή συγκέντρωση μονοκλωνικών πλασματοκυττάρων < 10%, προειδοποιώντας για υψηλό κίνδυνο μετάβασης σε εμφανή μυελωματική νόσο. Η ακτινοθεραπεία είναι η μόνη θεραπεία που συνιστάται, αν και πολλοί είναι οι παράγοντες κινδύνου για πρώιμη εξέλιξη

σε MM. Ακόμη, η σκελετική εξέταση με MRI ή CT της σπονδυλικής στήλης και της πυέλου είναι φυσιολογική, εκτός αν υπάρχει πρωτοπαθής μονήρη βλάβη. Επίσης, οι ασθενείς δεν εμφανίζουν συμπτώματα βλάβης στα τελικά όργανα όπως υπερασβεστιαμία, νεφρική ανεπάρκεια, αναιμία ή βλάβη ενός CRAB, που μπορεί να αποδοθεί σε διαταραχή πολλαπλασιασμού των λεμφοπλασματοκυττάρων (21).

## 2.3 Παθογένεση

Η Παθογένεση του Πολλαπλού Μυελώματος είναι μια πολύπλοκη διαδικασία με μεγάλη ποικιλομορφία η οποία εξελίσσεται μέσω πολλών σταδίων. Χρωμοσωμικές μεταθέσεις, γονιδιακές αλληλουχίες, γενετικές μεταλλάξεις και επιγενετικές τροποποιήσεις παίζουν κρίσιμο ρόλο τόσο στην έναρξη όσο και στην εξέλιξη της νόσου. Θεωρείται ότι η αρχή της νόσου βρίσκεται στον πληθυσμό των βλαστικών κυττάρων, όπου συμβαίνουν μεταλλάξεις κατά τη διάρκεια της ταξινόμησης και της σωματικής υπερμετάλλαξης. Το DNA διπλής αλυσίδας υφίσταται θραύσεις, οι οποίες επιδιορθώνονται με επιπλέον ρήξεις στο γονιδίωμα, οδηγώντας σε μη φυσιολογικές συνενώσεις και χρωμοσωμικές μεταθέσεις. Οι μεταθέσεις που εμπλέκουν ογκογονίδια μπορούν να προκαλέσουν παθολογικές καταστάσεις, όπως μονοκλωνική γαμμαπάθεια απροσδιόριστης σημασίας (MGUS), Πολλαπλό Μυέλωμα που σιγοκαίει (SMM) και Πολλαπλό Μυέλωμα (MM) (26).

Σε μελέτες FISH περίπου το 40% των περιπτώσεων με MM παρουσιάζουν τρισωμίες στα νεοπλασματικά κύτταρα του πλάσματος, ενώ οι περισσότερες από τις υπόλοιπες περιπτώσεις εμφανίζουν εντοπισμένες μετατοπίσεις σε γονίδια της βαριάς αλυσίδας της ανοσοσφαιρίνης (IgH) στο χρωμόσωμα 14q32. Ασθενείς σε μικρότερο ποσοστό έχουν τρισωμίες και μετατοπίσεις IgH. Οι τρισωμίες και οι μετατοπίσεις IgH που εμφανίζονται κατά την ανάπτυξη της MGUS κρίνονται πρωτογενείς κυτταρογενετικές ανωμαλίες. Επίσης, υπάρχουν και οι δευτερογενείς κυτταρογενετικές ανωμαλίες, που προκύπτουν κατά την πορεία της νόσου, όπως το κέδρος (1q), del (1p), del (17p), del (13q), μεταλλάξεις RAS και δευτερογενείς μετατοπίσεις που περιλαμβάνουν το γονίδιο MYC.(27). Η μετατόπιση t (11;14) προκαλεί υψηλή έκφραση του CCND1, το οποίο κωδικοποιεί την κυκλίνη D1 και είναι απαραίτητο για την πρόοδο του κυτταρικού κύκλου. Η μετατόπιση t (4;14) επίσης οδηγεί σε αυξημένη έκφραση των NSD2 και FGFR3 και εντοπίζεται σε περίπου 10% έως 15% των ασθενών με MM. Η συνολική επιβίωση (OS) των

ασθενών με τη μετατόπιση t (4;14) είναι σημαντικά χαμηλή, με διάμεση OS περίπου 41

Κυτταρογενετική ανωμαλία	Επηρεασμένο γονίδιο-χρωμόσωμα	Διαστρωμάτωση κινδύνου
Πρωτοπαθής κυτταρογενετική ανωμαλία		
Τρισωμικό MM	Τρισωμίες ενός ή περισσότερων περιττών χρωμοσωμάτων	Τυπικός κίνδυνος
t (11;14) MM	CCND1	Τυπικός κίνδυνος
t (4;14) MM	FGFR3 & MMSET	Υψηλού κινδύνου
MAF MM		Υψηλού κινδύνου
t (14;16)	C-MAF	
t (14;20)	MAF-B	
Δευτεροπαθής κυτταρογενετική ανωμαλία		
Κέρδος (1q)	1q	Υψηλού κινδύνου
Del (17p)		Υψηλού κινδύνου
Μετάλλαξη p53		Υψηλού κινδύνου

μήνες (26).

**Πίνακας 1:** Χρωμοσωμικές μεταθέσεις στο χρωμόσωμα 14q32. Πηγή:

<https://doi.org/10.1002%2Fmco.2.146>

Κυτταρογενετική ανωμαλία	Επηρεασμένα γονίδια	Κατά προσέγγιση συχνότητα %
t (11;14)	CCND1	14-21
t (4;14)	NSD2, FGFR3	10-15
t (14;16)	MAF	3-5
t (14;20)	MAFB	1-2
t (6;14)	CCND3	1-4

### 2.3.1 Μοριακή ταξινόμηση – Διαστρωμάτωση κινδύνου

Υπάρχουν τέσσερις κύριοι υποτύποι MM που επηρεάζουν περισσότερο από το 80% των ασθενών με την νόσο. Αυτοί περιλαμβάνουν το τρισωμικό MM, το Μυέλωμα με μετάθεση t (11;14), το Μυέλωμα με μετάθεση t (4;14) και το Μυέλωμα με μετατοπίσεις t (14;16) ή (14;20) γνωστό ως MAF Μυέλωμα. Δευτερογενείς κυτταρογενετικές ανωμαλίες, όπως η διαγραφή 17p, το κέρδος 1q, η διαγραφή 1p, η διαγραφή 13q ή η μονοσωμία 13, μπορεί να παρουσιαστούν σε οποιονδήποτε από αυτούς τους πρωτογενείς κυτταρογενετικούς τύπους μυελώματος και μπορεί να επηρεάσουν περαιτέρω την εξέλιξη της νόσου, την ανταπόκριση στη θεραπεία και την πρόγνωση (28). Σημαντικό είναι ότι η ερμηνεία και η σημασία των κυτταρογενετικών ανωμαλιών στο MM ποικίλουν ανάλογα με την φάση της νόσου στην οποία ανιχνεύονται (27).

**Πίνακας 2:** Μοριακή ταξινόμηση και διαστρωμάτωση κινδύνου του MM. Πηγή:  
<https://www.nature.com/articles/s41408-020-00359-2>

## 2.4 Γονιδιωματική (Genomics)

Η εισαγωγή πιο προσιτών και αποδοτικών γενωμικών εργαλείων έχει οδηγήσει σε καλύτερη κατανόηση του γενετικού προφίλ του MM. Παρόλο που η πολυπλοκότητα και η ετερογένεια της νόσου συνεχίζουν να δυσχεραίνουν την εξατομικευμένη ιατρική για τους ασθενείς με μυέλωμα, πιστεύουμε ότι η γενωμική επανάσταση θα επιτρέψει σύντομα την ιατρική ακρίβειας στο πεδίο αυτό. Σημαντικό είναι ότι, πέρα από την κατανόηση της γενετικής του όγκου, απαιτείται και η λεπτομερής αξιολόγηση του μικροπεριβάλλοντος του όγκου, του ανοσολογικού μικροπεριβάλλοντος και του οργανισμού του ασθενούς για να χαρακτηριστεί πλήρως η νόσος, να εντοπιστούν νέοι στόχοι και να αναπτυχθούν πιο αποτελεσματικές θεραπείες για τους ασθενείς με μυέλωμα (29).

## 2.5 Σταδιοποίηση της νόσου

Υπάρχουν δύο βασικά συστήματα σταδιοποίησης που χρησιμοποιούνται για το MM το Durie-Salmon Staging System και το Revised International Staging System (R-ISS).

Για μεγάλο χρονικό διάστημα, το σύστημα σταδιοποίησης Durie Salmon ήταν το κυρίαρχο πρότυπο για την διαστρωμάτωση κινδύνου. Στηρίζεται σε παραμέτρους όπως η μάζα των καρκινικών κυττάρων, στα επίπεδα αιμοσφαιρίνης και ασβεστίου, στις ανοσοσφαιρίνες IgA και IgG, στα επίπεδα μονοκλωνικής πρωτεΐνης στα ούρα και στην έκταση της οστικής βλάβης, στις ακτίνες X. Διαχωρίζει τους ασθενείς σε τρία στάδια (I, II, III) και τους ταξινομεί σε ομάδες A και B με βάση τα επίπεδα κρεατινίνης ορού. Ωστόσο, λόγω της, δυσκολίας ως προς την ακρίβεια, την επαναληψιμότητα και την μεροληψία. Σήμερα, το Αναθεωρημένο Διεθνές Σύστημα Σταδιοποίησης (R-ISS) είναι το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο, καθώς προσφέρει μεγαλύτερη ακρίβεια και ισχυρότερες προγνωστικές πληροφορίες. Η σταδιοποίηση σύμφωνα με το R-ISS διακρίνεται σε τρία στάδια. Το 1<sup>ο</sup> στάδιο, τα επίπεδα της β2-μικροσφαιρίνης στον ορό είναι κάτω από 3,5mg/L, τα επίπεδα λευκωματίνης στον ορό είναι ίσα ή μεγαλύτερα από 3,5g/dL, η LDH βρίσκεται σε φυσιολογικά επίπεδα και δεν υπάρχουν κυτταρογενετικά ευρήματα υψηλού κινδύνου. Στο 2<sup>ο</sup> στάδιο, οι ασθενείς δεν πληρούν τα κριτήρια για το 1<sup>ο</sup> ή το 3<sup>ο</sup> στάδιο. Στο 3<sup>ο</sup> στάδιο,



τα επίπεδα β2-μικροσφαιρίνης στον ορό ξεπερνούν τα 5,5mg/L, ενώ υπάρχουν κυτταρογενετικές ανωμαλίες υψηλού κινδύνου [όπως t (4;14), t (14;16) ή del (17p) ] ή αυξημένα επίπεδα LDH (30).

## 2.6 Κλινικές Εκδηλώσεις

Το πολλαπλό μύελωμα είναι μια σύνθετη νόσος που επηρεάζει πολλά συστήματα του σώματος και απαιτεί την τακτική συνεργασία διάφορων ιατρικών ειδικοτήτων για την αποτελεσματική αντιμετώπισή της. Συχνά, οι ασθενείς με MM επισκέπτονται πρώτα ορθοπεδικούς λόγω πόνων ή παθολογικών καταγμάτων, πριν καν διαγνωστεί η ασθένεια, γεγονός που καθιστά κρίσιμη την έγκαιρη αναγνώριση της. Στη συνέχεια, ο αιματολόγος αναλαμβάνει την διάγνωση μέσω αιματολογικών εξετάσεων, ηλεκτροφόρησης πρωτεϊνών και βιοψίας μυελού των οστών για τον εντοπισμό των πλασματοκυττάρων. Επίσης, νεφρολόγοι μπορεί να εμπλακούν για τη διαχείριση νεφρικής ανεπάρκειας, ενώ οι ακτινολόγοι παίζουν σημαντικό ρόλο στην απεικόνιση και την ανίχνευση λυτικών αλλοιώσεων (30).

Κύριες κλινικές εκδηλώσεις της νόσου περιλαμβάνουν αναιμία, υπερασβεστιαμία, νεφρική δυσλειτουργία και αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων. Σε ορισμένες περιπτώσεις, παρατηρούνται πιο σπάνιες καταστάσεις, όπως η αμυλοείδωση και το σύνδρομο υπεριξώδους. Εξωμυελική νόσος (EMD) εντοπίζεται στο 1%-2% των ασθενών κατά την αρχική διάγνωση, ενώ περίπου το 8% των ασθενών την αναπτύσσει αργότερα, κατά την εξέλιξη της νόσου (21), (31).

### 2.6.1 Οστική νόσος

Η οστική νόσος αποτελεί την κύρια αιτία νοσηρότητας στους ασθενείς με MM και μπορεί να ανιχνευθεί πιο αποτελεσματικά με τη χρήση αξονικής τομογραφίας χαμηλής δόσης (WB-CT), τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων με φθοριοδεοξυγλυκόζη (PET/CT), ή μαγνητικής τομογραφίας (MRI) (21). Οι περισσότεροι ασθενείς με MM εμφανίζουν οστεολυτικές βλάβες, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε παθολογικά κατάγματα, συμπίεση του νωτιαίου μυελού και έντονο πόνο. Αυτά τα συμπτώματα μειώνουν σημαντικά τόσο την ποιότητα ζωής όσο και την διάρκεια επιβίωσης των ασθενών.

Οι οστεολυτικές βλάβες προκαλούνται από αυξημένη οστική απορρόφηση, η οποία προκύπτει λόγω της ενισχυμένης δραστηριότητας των οστεοκλαστών που επάγεται από τα μυελωματικά κύτταρα. Οι οστεοβλάστες εκκρίνουν την κυτοκίνη IL-6, η οποία στο μικροπεριβάλλον του μυελού των οστών συμβάλλει στην υποστήριξη της ανάπτυξης των κυττάρων του MM. Η σχέση μεταξύ των κυττάρων του MM και των οστεοβλαστών είναι πολύπλοκη και πολυπαραγοντική. Μελέτες έχουν δείξει ότι τα οστεοβλαστικά κύτταρα ενδέχεται να συμμετέχουν στη ρύθμιση της ανάπτυξης και επιβίωσης των κυττάρων του MM (32), (33).

## 2.6.2 Υπερασβεστιαμία

Η υπερασβεστιαμία είναι μια επιπλοκή της νόσου που εμφανίζεται περίπου σε 15-30% των ασθενών και συνδέεται με δυσμενή πρόγνωση. Προκαλείται κυρίως από την δράση των κακοήθων κυττάρων του πλάσματος, τα οποία αυξάνουν την οστική απορρόφηση, απελευθερώνοντας μεγάλες ποσότητες ασβεστίου στην κυκλοφορία του αίματος. Επιπλέον, μπορεί να σχετίζεται με αυξημένη παραγωγή πρωτεΐνης σχετιζόμενης με την παραθορμόνη (PTH) και κυτοκίνες, που επιταχύνουν την οστική αποδόμηση. Η διάγνωση γίνεται με τη μέτρηση των επιπέδων ασβεστίου στον ορό, απεικονιστικές εξετάσεις για την αξιολόγηση της οστικής κατάστασης και έλεγχο της νεφρικής λειτουργίας. Έρευνες δείχνουν ότι οι ασθενείς που αναπτύσσουν υπερασβεστιαμία έχουν πιο επιθετική εξέλιξη της ασθένειας και απαιτούν άμεση θεραπευτική παρέμβαση (34), (35), (36).

## 2.6.3 Αναιμία

Η αναιμία παρατηρείται περίπου στο 70% των ασθενών που έχουν διαγνωστεί πρόσφατα με πολλαπλό μύελωμα. Οι ασθενείς με σοβαρή αναιμία μπορεί να εμφανίσουν συμπτώματα όπως έντονη κόπωση, δυσκολία στην αναπνοή κατά τη σωματική δραστηριότητα ή ακόμη και στηθάγχη. Σε άλλες περιπτώσεις, η αναιμία μπορεί να μην προκαλεί εμφανή συμπτώματα, αλλά να εντοπίζεται σε μια τυπική εξέταση αίματος, παραμένοντας όμως σταθερή και επίμονη (37).

Η αναιμία που σχετίζεται με το πολλαπλό μύελωμα είναι συνήθως νορμοχρωμική και νορμοκυτταρική, αν και σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να παρατηρηθεί ήπια μακροκυττάρωση. Τα αποτελέσματα των αιματολογικών εξετάσεων, τείνουν να είναι

γενικά φυσιολογικά, αλλά στο επίχρισμα αίματος συχνά εμφανίζονται σχηματισμοί rouleaux, όπου τα ερυθρά αιμοσφαίρια κολλούν μεταξύ τους σχηματίζοντας στοιβάδες. Αυτοί οι σχηματισμοί συνδέονται συνήθως με αυξημένα επίπεδα πρωτεϊνών στο πλάσμα, όπως το ινωδογόνο και οι ανοσοσφαιρίνες και μπορούν να υποδείξουν συγκεκριμένες παθήσεις, όπως το πολλαπλό μυέλωμα (31).

#### 2.6.4 Νεφρική ανεπάρκεια

Η νεφρική ανεπάρκεια αποτελεί επίσης επιπλοκή του πολλαπλού μυελώματος (MM), επηρεάζοντας το 20-50% των ασθενών. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε αξιολόγηση για την ανίχνευση και τον προσδιορισμό της σοβαρότητας της νεφρικής δυσλειτουργίας. Η διαγνωστική διαδικασία περιλαμβάνει τη μέτρηση των επιπέδων κρεατινίνης στον ορό, τον έλεγχο των ηλεκτρολύτων, την εκτίμηση του eGFR, την 24ωρη ηλεκτροφόρηση ούρων, την ηλεκτροφόρηση ορού και τη μέτρηση ελαφρών αλύσων στο αίμα.

Η νεφροπάθεια συχνά μπορεί να διαγνωστεί βάσει κλινικών ευρημάτων, όπως η παρουσία πρωτεϊνουρίας στα ούρα, χωρίς να απαιτείται νεφρική βιοψία. Η αντιμετώπιση περιλαμβάνει παροχή υποστηρικτικής φροντίδας, με βασικό μέτρο την κατάλληλη ενυδάτωση και προσαρμογή της δοσολογίας των φαρμάκων που χορηγούνται για τη θεραπεία του MM σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Οι θεραπείες περιλαμβάνουν αναστολείς πρωτεασώματος, ανοσοτροποποιητικά φάρμακα, μονοκλωνικά αντισώματα, μικρά μόρια αναστολέων, αλκυλιωτικούς παράγοντες και φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αυτόλογη μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων. Επιπλέον, η ανοσοθεραπεία με υποδοχείς T-κυττάρων έχει αποδειχτεί εξαιρετικά χρήσιμη σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (38), (35).

#### 2.6.5 Λοιμώξεις σε ασθενείς με Πολλαπλό Μυέλωμα

Οι ασθενείς με μυέλωμα εμφανίζουν ανοσοκαταστολή, καθώς οι ανοσοσφαιρίνες που παράγονται από τα κλωνικά κύτταρα του πλάσματος είναι πανομοιότυπες και δεν μπορούν να εκτελέσουν τις απαραίτητες ανοσολογικές λειτουργίες. Επιπλέον, παρατηρείται δυσλειτουργία των T – κυττάρων, των δενδρικών κυττάρων και των φυσικών φονικών κυττάρων (NK). Τα ακριβή αίτια αυτής της δυσλειτουργίας δεν είναι πλήρως

κατανοητά, αλλά ενδέχεται να σχετίζονται με το ανταγωνιστικό μικροπεριβάλλον του μυελού των οστών, το οποίο επηρεάζεται από τα μυελωματικά κύτταρα μέσω της παραγωγής κυτοκινών.

Η νόσος επηρεάζει συνήθως μεγαλύτερους σε ηλικία ασθενείς, οι οποίοι έχουν ήδη εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα, κάνοντάς τους πιο ευάλωτους στις λοιμώξεις. Η ευαισθησία αυτή επιδεινώνεται περαιτέρω από τη χημειοθεραπεία, ιδιαίτερα κατά τους πρώτους τρεις μήνες της θεραπείας, όπου ο κίνδυνος μόλυνσης αυξάνεται σημαντικά. Περισσότερο από το 50% αυτών των λοιμώξεων συμβάλλει στον πρόωρο θάνατο των ασθενών. Οι πιο κοινές λοιμώξεις περιλαμβάνουν την πνευμονία και τη βακτηραιμία, με κύριους παθογόνους παράγοντες τα *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* και *Escherichia coli* (39).

## 2.6.6 Σύνδρομο Υπεριξώδους

Το Σύνδρομο υπερικξώδους είναι μια επιπλοκή που μπορεί να προκύψει από υψηλά επίπεδα μονοκλωνικής πρωτεΐνης στο αίμα, που το κάνουν πιο παχύρρευστο, εμποδίζοντας τη φυσιολογική ροή του μέσα από τα μικρά αιμοφόρα αγγεία. Αυτό οδηγεί σε συμπτώματα λόγω μειωμένη παροχή αίματος στα όργανα, όπως αιμορραγία, πόνο στο στήθος, δύσπνοια, πονοκέφαλο, οπτικές διαταραχές και επιληπτικές κρίσεις. Το υπερικξώδες αυξάνει επίσης τον κίνδυνο θρόμβωσης, με αποτέλεσμα οι ασθενείς να κινδυνεύουν από εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή και εγκεφαλικό. Το σύνδρομο υπερικξώδους εκτός από ασθενείς με MM, είναι ιδιαίτερα συχνό στη μακροφαιριναιμία Waldenstrom, η οποία σχετίζεται με μονοκλωνική πρωτεΐνη IgM (40).

## 2.6.7 Αμυλοείδωση ελαφριάς αλυσίδας (AL)

Η AL χαρακτηρίζεται από την εναπόθεση ανώμαλων πρωτεϊνών σε διάφορα όργανα του σώματος όπως το ήπαρ, ο σπλήνας, τα νεφρά η καρδιά, τα αιμοφόρα αγγεία και τις αρθρώσεις. Οι πρωτεΐνες αυτές συσσωρεύονται και σχηματίζουν ινώδεις εναποθέσεις που μπορούν να διαταράξουν την λειτουργία των οργάνων όπου εναποτίθενται. Η αμυλοείδωση, ανάλογα με το όργανο που επηρεάζεται, μπορεί να προκαλέσει διάφορες επιπλοκές όπως ηπατοσπληνομεγαλία, οξεία ηπατική ανεπάρκεια, ρήξη σπλήνας, νεφρική ανεπάρκεια, αρρυθμίες, μυοκαρδιοπάθεια κ.α. Η διάγνωση αμυλοειδούς μπορεί να

ανιχνευθεί μέσω βιοψίας του προσβεβλημένου οργάνου. Ιστολογικά το δείγμα χρωματίζεται με ειδικές χρώσεις και παρατηρείται υπό πολωμένο φως (41), (42).

### 3. Εργαστηριακά Ευρήματα

Η αξιολόγηση ενός ατόμου με υποψία πολλαπλού μυελώματος περιλαμβάνει την ανίχνευση μονοκλωνικής παραπρωτεΐνης μέσω της ανοσοκαθήλωσης και ηλεκτροφόρησης ορού, σε συνδυασμό με την ανάλυση των ελεύθερων ελαφρών αλύσων (FLC). Η ηλεκτροφόρηση ορού ανιχνεύει την παρουσία μιας μονοκλωνικής ζώνης, ενώ η ανοσοκαθήλωση αυξάνει τη διαγνωστική ακρίβεια στο 93% και προσδιορίζει τον τύπο της παραπρωτεΐνης όπως αν πρόκειται για IgA ή IgG, καθώς και αν οι ελαφριές αλυσίδες είναι κάπα ή λάμδα.

Η παρουσία παραπρωτεΐνης IgM μπορεί να υποδείξει την ασθένεια μακροσφαιριναιμίας/λεμφοπλασμακυτταρικού λεμφώματος Waldenstrom. Η ανάλυση FLC ορού είναι απαραίτητη, καθώς μια μικρή ομάδα ασθενών δεν έχει μετρήσιμη νόσο μέσω ηλεκτροφόρησης ορού και ανοσοκαθήλωσης και θα έμεναν απαρατήρητοι. Η συνδυασμένη χρήση αυτών των τριών αναλύσεων έχει διαγνωστική ευαισθησία 97-98%. Η πλήρης αιματολογική εξέταση, καθώς και οι μετρήσεις ηλεκτρολυτών, ουρίας και φωσφορικών αλάτων, είναι απαραίτητη για τον εντοπισμό τυχόν ενδείξεων δυσλειτουργίας των τελικών οργάνων. Για προγνωστικούς σκοπούς, είναι σημαντικό να αξιολογούνται επίσης τα επίπεδα της β2-μικροσφαιρίνης, της λευκωματίνης, και τα επίπεδα LDH στον ορό (43). Η LDH αποτελεί έναν κρίσιμο βιοδείκτη για το MM, καθώς τα αυξημένα επίπεδα της υποδεικνύουν μεγαλύτερη επιθετικότητα της νόσου και υψηλότερο ρυθμό ανάπτυξης του όγκου, ειδικά σε περιπτώσεις εξωμυελικής ή εξωοστικής νόσου. Προηγούμενες έρευνες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με υψηλά επίπεδα LDH έχουν μειωμένο προσδόκιμο επιβίωσης (44).

Αιματολογικές εξετάσεις, όπως η ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών στον ορό, η ανάλυση των ελαφρών αλύσων, καθώς και η ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών στα ούρα, μπορούν να εντοπίσουν τις M πρωτεΐνες, που παράγονται από τα κύτταρα του μυελώματος. Επιπλέον, συνιστάται βιοψία μυελού των οστών, συνήθως από την περιοχή του ισχίου, για ασθενείς με πιθανή διάγνωση MM. Η ανάλυση του δείγματος βιοψίας επιβεβαιώνει τη διάγνωση, ενώ ο μοριακός και γενετικός έλεγχος μπορεί να συμβάλει στην πρόβλεψη της ανταπόκρισης στη θεραπεία και στην εκτίμηση του χρόνου επιβίωσης.

Μέθοδοι απεικόνισης όπως η MRI, η CT και η PET χρησιμοποιούνται συχνά για την εκτίμηση της οστικής βλάβης που οφείλεται στο πολλαπλό μύελωμα, καθώς και για

την ανίχνευση πλασματοκυτταρικών όγκων εκτός μυελού των οστών, γνωστών ως πλασματοκυτταρώματα (2).

### 3.1 Εργαστηριακοί παράμετροι στον ορό

Οι αιματολογικές εξετάσεις επίσης περιλαμβάνουν τη μέτρηση των αιμοπεταλίων (PLT), των λευκοκυττάρων (WBC) και των ερυθροκυττάρων (RBC), προκειμένου να αξιολογηθεί ο βαθμός στον οποίο το μυέλωμα επηρεάζει τη φυσιολογική παραγωγή αιμοποιητικών κυττάρων. Ένας μειωμένος αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων μπορεί να υποδεικνύει την παρουσία αναιμίας, ενώ ένας χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων να υποδεικνύει αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων. Επίσης, τα χαμηλά αιμοπετάλια μπορεί να υποδηλώνουν διαταραχές στην πήξη του αίματος. Η χημεία του αίματος, συμπεριλαμβανομένων των επιπέδων λευκωματίνης, ασβεστίου, LDH, αζώτου ουρίας και κρεατινίνης, παρέχει πληροφορίες για την αξιολόγηση της λειτουργίας του ήπατος, των νεφρών και του οστικού ιστού, καθώς και για τον προσδιορισμό της σοβαρότητας της νόσου (45).

### 3.2 Εργαστηριακοί παράμετροι στα ούρα

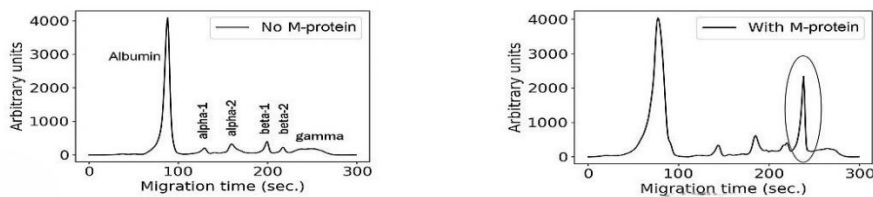
Ο έλεγχος των ούρων είναι μια βασική διαγνωστική μέθοδος και το πρώτο βήμα για τη διερεύνηση της νεφρικής λειτουργίας. Τυχόν μη φυσιολογικά ευρήματα μπορεί να υποδηλώνουν νεφρική ανεπάρκεια. Η συγκέντρωση και η ποσότητα των πρωτεϊνών Bence Jones μπορούν να εκτιμηθούν μέσω ανάλυσης δείγματος ούρων 24 ώρου. Επίσης, η ηλεκτροφόρηση των πρωτεϊνών στα ούρα βοηθά στην επιβεβαίωση της παρουσίας και της ποσότητας των πρωτεϊνών που εκκρίνονται στα ούρα (45).

### 3.3 Ηλεκτροφόρηση ορού (SPEP)

Η ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών είναι μια μέθοδος που χρησιμοποιείται για να αναλυθεί η κατανομή των κύριων πρωτεϊνών στο αίμα. Η εξέταση των κλασματικών πρωτεϊνών στον ορό (SPEP) και στα ούρα (UPEP) αποτελεί βασικό κομμάτι της διαγνωστικής διαδικασίας όταν υπάρχει υποψία αιματολογικής κακοήθειας, όπως το MM. Η ακριβής διάγνωση είναι ζωτικής σημασίας για την εξασφάλιση της καλύτερης δυνατής φροντίδας και θεραπείας του καρκίνου.

Η πρωτεΐνη M, επίσης γνωστή ως πρωτεΐνη μυελώματος ή παραπρωτεΐνη, δείχνει την ύπαρξη αντισωμάτων ή αντισωματικών κατακερματισμών που παράγονται σε

μη φυσιολογικές ποσότητες από ένα κακοήθη ή προ κακοήθη πλασματοκύτταρο, χρησιμοποιώντας την ως δείκτη για αιματολογικές κακοήθειες όπως το μυέλωμα, καθώς και για μη συμπτωματικές καταστάσεις όπως η μονοκλωνική γαμμαπάθεια απροσδιόριστης σημασίας (MGUS). Το μέγεθος του πλάσματος της πρωτεΐνης M αντανακλά τον βαθμό σοβαρότητας της νόσου, ενώ η εξέταση παρακολούθησης παρέχει πληροφορίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Η SPEP διαχωρίζει τις πρωτεΐνες του ορού με βάση τις φυσικές τους ιδιότητες και είναι χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο για την ανίχνευση της M-πρωτεΐνης σε περιπτώσεις κακοήθειας. Σε τέτοιες περιπτώσεις, η φυσιολογική παραγωγή πολυκλωνικών ανοσοσφαιρινών (Ig) συχνά μειώνεται, ενώ η M-πρωτεΐνη εμφανίζεται ως χαρακτηριστική κορυφή ή ασυνήθιστη καμπύλη στο κλάσμα των γαμμα σφαιρίνων ή των βήτα σφαιρίνων, ανάλογα με την ποσότητα και τον τύπο της παρούσας M-πρωτεΐνης (46).



**Εικόνα 3:** Ηλεκτροφόρηση περιγράφει τα διαφορετικά κλάσματα πρωτεΐνης ορού σε ένα κανονικό δείγμα και σε ένα δείγμα που περιέχει πρωτεΐνη M. Πηγή: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0299600.s001>

### 3.4 Ανοσοκαθήλωση ορού

Η ανοσοκαθήλωση (IFE) είναι η μέθοδος που εφαρμόζεται για την ανίχνευση μη φυσιολογικών πρωτεϊνών στο αίμα και συμβάλει στην σταδιοποίηση της νόσου. Η τεχνική αυτή επιτρέπει την ταυτοποίηση των μη φυσιολογικών αντισωμάτων που βρίσκονται στον ορό, παρέχοντας πληροφορίες για την πρόγνωση και την κατάσταση της νόσου (45).



### 3.5 Ευρήματα στη βιοψία μυελού των οστών

Η αναρρόφηση μυελού των οστών αποκαλύπτει αυξημένο ποσοστό πλασματοκυττάρων, μεγαλύτερο από το φυσιολογικό. Η βιοψία μυελού των οστών δείχνει επίσης σημαντική αύξηση στον αριθμό των πλασματοκυττάρων, τα οποία αποτελούν τουλάχιστον το 10% του συνολικού κυτταρικού πληθυσμού του μυελού. Αυτό επιβεβαιώνεται από την ανοσοαντιδραστικότητα τους στο CD138, έναν ειδικό δείκτη για τα κύτταρα πλάσματος, καθώς και από τη χαρακτηριστική μορφολογία τους.

Στη γενική εξέταση αίματος (CBC) των ασθενών, παρατηρείται συνήθως χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων, γεγονός που οφείλεται στην υπερβολική παρουσία μονοκλωνικών πλασματοκυττάρων που καταλαμβάνουν τον μυελό των οστών και παρεμποδίζουν την παραγωγή άλλων τύπων αιμοποιητικών κυττάρων. Επιπλέον, το MM διεγείρει τους οστεοκλάστες μέσω κυταροκίνων και άλλων μορίων σηματοδότησης, οδηγώντας σε αυξημένη οστική καταστροφή. Η αυξημένη δραστηριότητα των οστεοκλαστών προκαλεί τις λυτικές βλάβες στα οστά κάτι που εξηγεί τα ευρήματα στις ακτινογραφίες και την υπερασβεστιαμία στους ασθενείς (31).

### 3.6 Βαριές και ελαφριές αλυσίδες ως βιοδείκτες

Η μέτρηση των επιπέδων FLC στον ορό είναι ένα σημαντικό εργαλείο για τη διάγνωση, την ανταπόκριση και παρακολούθηση της θεραπείας αλλά και για την πρόβλεψη υποτροπής στο ολιγοεκκριτικό μύελωμα. Η αναλογία FLC εμπλεκόμενης προς τη μη εμπλεκόμενη FLC φαίνεται να είναι ένας αξιόπιστος προγνωστικός δείκτης για την έκβαση της νόσου σε ασθενείς με SMM, ενώ για τους ασθενείς με πολλαπλό μύελωμα αποτελεί δείκτη επιβίωσης και θεραπευτικής ανταπόκρισης. Επίσης, η αύξηση των επιπέδων FLC πριν από τη μεταμόσχευση και η μείωσή τους μετά τη μεταμόσχευση μπορούν να προβλέπουν την εξέλιξη της νόσου και τη πρόγνωση. Η ανάλυση της FLC επίσης παρέχει πιο αξιόπιστες πληροφορίες σε σχέση με την παρακολούθηση της M-πρωτεΐνης στον ορό, ειδικά όσον αφορά την πρόβλεψη της εξέλιξης της νόσου. Τέλος, η αύξηση των επιπέδων FLC που σηματοδοτεί υποτροπή συνδέεται με μικρότερο χρόνο μέχρι τη θεραπεία δεύτερης γραμμής, καθώς και με αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης και θνησιμότητα (47).

### 3.7 Διαγνωστική απεικόνιση

Η απεικόνιση έχει καθοριστικό ρόλο στη διάγνωση και στην κατάταξη της νόσου. Στο παρελθόν, μια σκελετική εξέταση με ακτίνες X ήταν η κύρια μέθοδος απεικόνισης για την ανίχνευση λυτικών οστικών βλαβών σε ασθενείς με MM (48). Σήμερα, οι μέθοδοι απεικόνισης όπως η ακτινογραφία ολόκληρου του σώματος, η αξονική τομογραφία ολόκληρου του σώματος (WBLD-CT), ο συνδυασμός της υβριδικής τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων / CT (PET-CT) με την χρήση του αντίστοιχου ραδιοϊχνηλάτη γλυκόζης 18 F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) που αυξάνεται διαρκώς και η μαγνητική τομογραφία ολόκληρου του σώματος (WB-MRI), θεωρούνται αναπόσπαστα μέρη της διαδικασίας για την διάγνωση και την εκτίμηση της συνολικής κατάστασης της νόσου. Αυτό βοηθά τους κλινικούς ιατρούς να καθορίσουν την πρόγνωση του ασθενούς και να επιλέξουν την καταλληλότερη θεραπεία (49).

#### 3.7.1 Συμβατική σκελετική ακτινογραφία (CSS)

Η CSS ήταν για πολλά χρόνια, η κύρια μέθοδος απεικόνισης για την ανίχνευση οστικών βλαβών που σχετίζονται με την νόσο του μυελώματος. Αυτή η μέθοδος περιλάμβανε τη λήψη ακτινογραφιών από διάφορα σημεία του σκελετού, όπως το κρανίο, τη σπονδυλική στήλη, τη λεκάνη, τον θώρακα, καθώς και τα μικρά οστά όπως ο μηριαίος και ο βραχίονας.

Η CSS αποτέλεσε τη βάση για το σύστημα σταδιοποίησης Durie/Salmon και για τις κατευθυντήριες οδηγίες της Διεθνούς Ομάδας Εργασίας για το Μυέλωμα (IMWG) από το 2003. Ωστόσο, μελέτες έδειξαν ότι η ευαισθησία των συμβατικών ακτινογραφιών είναι περιορισμένη στην ανίχνευση οστικών βλαβών, καθώς οι ακτινολογικές αλλοιώσεις γινόταν ορατές μόνο όταν ήδη καταστρέφονταν το 30-50% της οστικής μάζας (50).

#### 3.7.2 Η αξονική τομογραφία χαμηλής δόσης ολόκληρου του σώματος (WBLD-CT)

Η WBLD-CT είναι η απεικονιστική μέθοδος που συνιστάται ως πρώτη επιλογή, λόγω της ευρείας διαθεσιμότητάς της, της ταχύτητας εκτέλεσης και του χαμηλού κόστους. Η εξέταση πραγματοποιείται χωρίς προετοιμασία ή χορήγηση σκιαγραφικού.

Επίσης, η WBLD CT είναι εξαιρετικά αποτελεσματική στην ανίχνευση οστεολυτικών βλαβών, επιτρέποντας τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων ακόμη και σε ασθενείς χωρίς συμπτώματα. Επιπλέον, παρέχει τη δυνατότητα αξιολόγησης επιπλοκών της νόσου, όπως παθολογικά κατάγματα και συμβάλλει στην παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Είναι ουσιώδες να διατηρηθεί η ακτινοβολιακή έκθεση σε χαμηλά επίπεδα, ενώ παράλληλα διασφαλίζεται η ποιότητα των εικόνων. Η χρήση δομημένων αναφορών CT διευκολύνει την αποτελεσματική ανάλυση των ευρημάτων και τη διαχείριση των περιστατικών (51).

### 3.7.3 Αξονική τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων με φθοριο-δεοξυγλυκόζη (F-FDG PET/CT)

Το 18 F-FDG PET/CT αποτελεί ένα σημαντικό εργαλείο στη διαχείριση ασθενών με νεοδιαγνωσμένο, υποτροπιάζον ή ανθεκτικό MM, καθώς προσφέρει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα στην ανίχνευση οστικών βλαβών, ενώ παράλληλα εντοπίζει εξωμυελικές εστίες καρκινικών κυττάρων, παρέχοντας κρίσιμες πληροφορίες για την πρόγνωση. Η χρήση του είναι ιδιαίτερα σημαντική στην επιβεβαίωση ύποπτων περιπτώσεων μονήρους πλασματοκυτώματος, ειδικά όταν η ολόσωμη MRI δεν είναι διαθέσιμη, καθώς και για τη διάκριση μεταξύ SMM και ενεργού MM σε περιπτώσεις αρνητικών ευρημάτων στην ολόσωμη ακτινογραφία και απουσίας MRI. Επιπλέον, το 18F-FDG PET/CT διακρίνεται για την ικανότητά του να ξεχωρίζει μεταβολικά ενεργό από ανενεργό νόσο, γεγονός που το καθιστά την προτεινόμενη μέθοδο λειτουργικής απεικόνισης για την αξιολόγηση και παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία, προβλέποντας εγκαίρως τα θεραπευτικά αποτελέσματα. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε αυτόλογη μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων.

Τέλος, μπορεί να συνδυαστεί με ευαίσθητες τεχνικές που βασίζονται στον έλεγχο του μυελού των οστών για τον εντοπισμό ελάχιστης υπολειπόμενης νόσου (MRD), προσφέροντας έτσι περαιτέρω οδηγίες για τη διαχείριση των ασθενών (52). Παρόλα αυτά, περιορισμοί όπως η διαθεσιμότητα και το κόστος του PET/CT περιορίζουν την ευρεία χρήση του. Η ερμηνεία των εικόνων PET/CT επηρεάζεται από την υψηλή συχνότητα ψευδώς αρνητικών και των σπάνια ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων, καθώς και από την ετερογένεια της παρουσίασης του MM, κάτι που καθιστά την ερμηνεία του δύσκολη.

Ωστόσο, το PET/CT παραμένει υψηλά εκτιμημένο για την διάγνωση, την πρόγνωση και την εκτίμηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία των ασθενών με MM, προβλέποντας έτσι μια αυξημένη χρήση του στο μέλλον.

**Το 18 F-FDG**, που χρησιμοποιείται στην PET, λειτουργεί ως ένας δείκτης του μεταβολισμού της γλυκόζης εντός του κυττάρου. Αυτός ο ιχνηθέτης μεταφέρεται ενεργά στα κύτταρα από πρωτεΐνες μεταφοράς γλυκόζης (GLUT), οι οποίες εκφράζονται έντονα στα καρκινικά κύτταρα λόγω της υψηλής τους ανάγκης για γλυκόζη. Έπειτα, απορροφάτε από τα καρκινικά κύτταρα, καθώς, υφίσταται μια διαδικασία φωσφορυλίωσης και στη συνέχεια παγιδεύεται μέσα στο κύτταρο. Έτσι, μπορεί να παρέχει πληροφορίες σχετικά με τον βαθμό διασποράς της νόσου, καθώς και το πιθανό προγνωστικό της δυναμικό. Αυτός ο προσδιορισμός του βαθμού και της εκτάσεως της νόσου μπορεί να είναι χρήσιμος για την αντιμετώπιση του μυελώματος και τον καθορισμό της κατάλληλης θεραπείας (49).

### 3.7.4 Η Μαγνητική τομογραφία ολόκληρου του σώματος (WB-MRI)

Η WB-MRI έχει καθιερωθεί ως ιδιαίτερη αποτελεσματική μέθοδος απεικόνισης για τον εντοπισμό οστικών βλαβών της νόσου, με υψηλή ευαισθησία, πριν ακόμη εμφανιστούν σημάδια καταστροφής του μεταλλοποιημένου οστού. Έρευνες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με εστιακές βλάβες που ανιχνεύονται μέσω MRI έχουν χειρότερη πρόγνωση.

Η IMWG συστήνει ότι όλοι οι ασθενείς με SMM θα πρέπει να υποβάλλονται σε WB-MRI (ή τουλάχιστον σε MRI της σπονδυλικής στήλης) για να αποκλειστεί η παρουσία δύο ή περισσότερων εστιακών βλαβών, η οποία θα καθιστούσε απαραίτητη την άμεση έναρξη της θεραπείας (53). Αυτό καθιστά τη MRI πρώτης γραμμής μέθοδο για την εκτίμηση του μυελώματος, την παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία, καθώς και για την ανίχνευση πιθανής υποτροπής σε ασθενείς με ήδη διαγνωσμένη νόσο. Επίσης, η απεικόνιση με 18F-fluoro-2-deoxyglucose είναι χρήσιμη για την ανίχνευση βλαβών εκτός του οστικού ιστού. Η συμβατική CT συνιστάται σε περιπτώσεις όπου η MRI δεν είναι κατάλληλη ή διαθέσιμη.

Επιπλέον, οι σκελετικές έρευνες αποτελούν μια επιλογή μόνο όταν κανένας άλλος τύπος απεικόνισης δεν είναι κατάλληλος. Η χρήση λειτουργικών τεχνικών όπως η απεικόνιση διαχυτικής βαρύτητας (DWI) και η ενίσχυση δυναμικής αντίθεσης (DCE) ενισχύει τη διαγνωστική αξία της μαγνητικής τομογραφίας ολόκληρου του σώματος,

παρέχοντας πολύτιμες πληροφορίες για το μυελό των οστών χωρίς την έκθεσή τους σε ακτινοβολία και ενισχύοντας την ακρίβεια της διάγνωσης. Αυτές οι μέθοδοι μπορούν να προσφέρουν νέες ευκαιρίες για πρόωμη διάγνωση και καλύτερη κατανόηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία, προσφέροντας έτσι έναν πιο αποτελεσματικό τρόπο διαχείρισης της νόσου (54).

## 4. Θεραπεία

Η διαχείριση ασθενών με πολλαπλό μυέλωμα έχει βελτιωθεί τα τελευταία χρόνια. Η επιβίωση τους έχει αυξηθεί με την εφαρμογή νέων θεραπευτικών μεθόδων που βασίζεται σε νέους μηχανισμούς δράσης, καθώς και λόγω της προόδου στις διαγνωστικές διαδικασίες και στη βελτιωμένη υποστηρικτική φροντίδα. Όμως παρόλο αυτά η ασθένεια παραμένει ανίατη (55).

Οι πρόσφατες εξελίξεις στον τομέα του μυελώματος έχουν προχωρήσει ραγδαία με την εισαγωγή πολλών νέων φαρμάκων στην αγορά. Ο συνδυασμός αυτών των φαρμάκων, καθένα από τα οποία δρα με διαφορετικό μηχανισμό, δίνει στους ιατρούς τη δυνατότητα να αναπτύξουν κλινικά βιώσιμες στρατηγικές, με στόχο την επίτευξη μεγαλύτερων θεραπευτικών ανταποκρίσεων, όπως και για την αντιμετώπιση της ανοχής στα φάρμακα. Η έρευνα και η κλινική εφαρμογή αυτών των θεραπειών απαιτούν εξειδικευμένη γνώση, εμπειρία και συνεργασία με τους ασθενείς για τη διαχείριση της νόσου. Η δυσκολία που παρουσιάζεται είναι η πρόσβαση σε αυτές τις νέες θεραπείες και η οικονομική τους επιβεβαίωση, ιδίως όταν απαιτείται μακροχρόνια χρήση πολλαπλών φαρμάκων και διαρκής παρακολούθηση των ασθενών. Επιπλέον, μελέτες έρευνας αποτελούν ουσιαστικό μέσο για να βελτιωθεί η επιβίωση των ασθενών (56).

### 4.1 Πρώτα θεραπευτικά σχήματα

Τα πρώτα θεραπευτικά σχήματα για το MM περιλάμβαναν τη χρήση αλκυλιωτικών παραγόντων όπως η μελφαλάνη σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή όπως η πρεδνιζόλη. Τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνταν για την καταστολή της ανάπτυξης των καρκινικών κυττάρων και την ανακούφιση των συμπτωμάτων της νόσου.

Έπειτα η εισαγωγή της αυτόλογης μεταμόσχευσης αρχέγονων κυττάρων (ASCT) σηματοδότησε την αύξηση της επιβίωσης των ασθενών. Αυτή η διαδικασία περιλαμβάνει τη συλλογή των αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων, κατόπιν την εφαρμογή υψηλής δόσης χημειοθεραπείας για την εξάλειψη των μυελωματικών κυττάρων και στη συνέχεια την επανέγχυση των βλαστοκυττάρων για την αποκατάσταση του μυελού των οστών. Η στοχευμένη θεραπεία για το MM άρχισε να αναπτύσσεται με την έγκριση των αναστολέων του πρωτεασώματος (PIs), όπως η βορτεζομίμη, καθώς και των ανοσορυθμιστικών παραγόντων (IMiDs), όπως η λεναλιδομίδη. Ο συνδυασμός PIs και IMiDs συν τα στεροειδή

έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως ως θεραπεία επαγωγής. Τα φάρμακα αυτά στοχεύουν συγκεκριμένα μονοπάτια και μηχανισμούς, βελτιώνοντας σημαντικά τα αποτελέσματα της θεραπείας (57).

## 4.2 Κατηγορίες φαρμάκων - Κυτταρικές θεραπείες

Πολλά φάρμακα έχουν αποδεχθεί αποτελεσματικά στο MM και είναι διαθέσιμα για κλινική χρήση, με συνέπεια, διάφορα θεραπευτικά σχήματα να συνδυάζουν δύο ή περισσότερα από αυτά τα αποτελεσματικά φάρμακα για τη θεραπεία του MM. Οι κατηγορίες φαρμάκων και κυτταρικές θεραπείες οι οποίες χρησιμοποιούνται σήμερα είναι στον παρακάτω πίνακα:

**Πίνακας 3:** Κατηγορίες φαρμάκων – Κυτταρικές θεραπείες

Ανοσοτροποποιητικά (IMiDs)	Αναστολείς πρωτεασώματος (PIs)	Μονοκλωνικά αντισώματα	Χημειοθεραπευτικά	Κυτταρικές Θεραπείες
Θαλιδομίδη	Βορτεζομίδη	Νταρατούμουμαμπ	Κυκλοφωσφαμίδη	Αυτόλογη μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων
Λεναλιδιμίδη	Καρφιλοζομίδη	Ισατούξιμαμπ	Δοξορουμπικίνη	Αλλογενής μεταμόσχευση
Πομαλιδομίδη	Ιξαζομίδη	Ελοτούζουμαμπ	Μπενταμουστίνη	CAR – T κύτταρα
		Μπελάνταμαμπ	Μελφαλάνη	

Όλα τα παραπάνω φάρμακα αποτελούν φάρμακα «στοχευμένης θεραπείας» και πάντα μεταξύ αυτών των συνδυασμών εντάσσεται και η κορτιζόνη (58), (59).

### 4.2.1 Χημειοθεραπεία

Η χημειοθεραπεία εξακολουθεί να αποτελεί μια κύρια θεραπευτική επιλογή για τη διαχείριση του MM, ιδιαίτερα σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες. Η χρησιμότητα της χημειοθεραπείας σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή και νέους παράγοντες όπως οι αναστολείς πρωτεασώματος και τα ανοσοτροποποιητικά φάρμακα έχει βελτιώσει σε μεγάλο βαθμό την πρόγνωση των ασθενών. Οι συνδυαστικές θεραπείες μπορούν να

πετύχουν υψηλά ποσοστά ύφεσης και να παρατείνουν την επιβίωση των ασθενών χωρίς εξέλιξη της νόσου.

Επίσης, η χημειοθεραπεία είναι βασικό κομμάτι στην προετοιμασία των ασθενών για μεταμόσχευση μυελού των οστών, καθώς και σε περιπτώσεις όπως οι εξωμυελικές εκδηλώσεις, όπου απαιτείται άμεση μείωση της μάζας του όγκου. Οι νέοι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες με καινοτόμους μηχανισμούς δράσης, όπως το melflufen βρίσκονται σε πρώιμα στάδια κλινικών δοκιμών και δείχνουν υποσχόμενα αποτελέσματα, ιδιαίτερα για ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική νόσο (60). Μελέτη έδειξε ότι η χρήση melflufen σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόλη προσφέρει πολλά υποσχόμενη θεραπευτική επιλογή για ασθενείς που έχουν εξαντλήσει άλλες θεραπευτικές επιλογές με στόχο την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του στη μέγιστη ανεκτή δόση (61).

#### 4.2.2 Ανοσοθεραπεία

Η ανοσοθεραπεία αποτελεί μια καινοτόμο προσέγγιση στη θεραπεία της νόσου, στοχεύοντας στην ενδυνάμωση της φυσικής ικανότητας του ανοσοποιητικού συστήματος να αναγνωρίζει και να εξουδετερώνει τα καρκινικά κύτταρα. Η ανοσοθεραπεία εξελίσσεται ραγδαία και περιλαμβάνει την ανάπτυξη μονοκλωνικών αντισωμάτων.

Τα μονοκλωνικά αντισώματα στοχεύουν συγκεκριμένα μόρια στην επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων, όπως το CD38, το οποίο αποτελεί τον στόχο του daratumumab. Το daratumumab ήταν το πρώτο μονοκλωνικό αντίσωμα που εγκρίθηκε από τον FDA για τη θεραπεία του MM, έκτοτε ακολούθησαν κι άλλα όπως, το elotuzumab και το isatuximab. Αυτά τα αντισώματα βοηθούν το ανοσοποιητικό σύστημα να αναγνωρίζει και να καταστρέφει τα καρκινικά κύτταρα. Επίσης, η ανοσοθεραπεία συχνά συνδυάζεται και με άλλες θεραπείες, όπως η χημειοθεραπεία και οι αναστολείς πρωτεασώματος, με στόχο την ενίσχυση της ανοσολογικής απόκρισης και την αύξηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας. Τέλος, η ανοσοθεραπεία προσφέρει νέες ελπίδες και βελτιωμένες προοπτικές επιβίωσης μέσα από συνεχιζόμενες έρευνες και κλινικές δοκιμές για τη βελτίωση των θεραπευτικών επιλογών, για τους ασθενείς με MM (62).



### 4.2.3 Θεραπεία συντήρησης

Η λεναλιδομίδη έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) καθώς και τη συνολική επιβίωση μετά από ASCT αποτελώντας την προτεινόμενη θεραπεία συντήρησης για τους περισσότερους ασθενείς. Επίσης, συνιστάται για ασθενείς που δεν έχουν υποβληθεί σε ASCT αλλά, ολοκλήρωσαν την αρχική θεραπεία με VRd (βορτεζομίμη, λεναλιδομίδη, δεξαμεθαζόλη).

Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, η συντήρηση με βορτεζομίμη είναι προτιμότερη. Μελέτη έδειξε ότι, η χορήγηση βορτεζομίμη κάθε δύο εβδομάδες μετά τη μεταμόσχευση έχει καλύτερη OS. Ωστόσο, δεν υπάρχουν δεδομένα για την καλύτερη διάρκεια συντήρησης. Καθώς η μακροχρόνια συντήρηση έχει κόστος, τοξικότητα και ταλαιπωρία (24). Οι βασικές τοξικότητες που συνδέονται με τη λεναλιδομίδη είναι οι κυτταροπενίες, η κόπωση και η διάρροια. Ένας πιθανός κίνδυνος σε όλα τα ανοσοτροποποιητικά φάρμακα είναι η θρόμβωση. Έτσι για όλους τους ασθενείς είναι απαραίτητο να λαμβάνουν θρομβοπροφύλαξη κατά την διάρκεια της θεραπείας με αυτούς τους παράγοντες (63).

Επίσης, η τοξικότητα και το φορτίο της θεραπείας μπορούν να περιορίσουν τη διάρκειά της και να υπάρχουν περιόδους που οι ασθενείς να είναι χωρίς θεραπεία. Συνεπώς, η ανεκτικότητα, η ελαχιστοποίηση του θεραπευτικού φορτίου, η απουσία μακροχρόνιας τοξικότητας και η μη επιδείνωση της ποιότητας ζωής να αποτελούν σημαντικούς παράγοντες για ασθενείς που υφίστανται διαρκή θεραπεία ή συντήρηση, σε αντίθεση με θεραπεία συγκεκριμένης διάρκειας (64).

### 4.2.4 Θεραπεία πρώτης γραμμής

Η τυπική θεραπεία «πρώτης γραμμής» αποτελείται από έναν συνδυασμό ενός αναστολέα πρωτεασώματος, όπως η βορτεζομίμη, που χορηγείται υποδόρια, ενός ανοσοτροποποιητικού παράγοντα, όπως η λεναλιδομίδη, που λαμβάνεται από το στόμα και της δεξαμεθαζόλης, ο συνδυασμός αυτός προσφέρει μια μέση επιβίωση 41 μηνών χωρίς πρόοδο της νόσου σε σύγκριση χωρίς θεραπεία (65).

Η ASCT επίσης, παραμένει θεραπεία πρώτης γραμμής των επιλέξιμων ασθενών, χωρίς όμως να προκαλεί ίαση, αλλά αυξάνει την επιβίωση κατά 12 μήνες. Το θεραπευτικό

σχήμα δαρατουμουάμπη, λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (DRd) έχει αποδειχθεί εξαιρετικά αποτελεσματικό σε ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση

Επίσης, η θεραπευτική προσέγγιση για την αρχική θεραπεία είναι τα σχήματα τριπλής θεραπείας όπως η βορτεζομίμη, η λεναλιδομίδη, και η δεξαμεθαζόλη (VRd), που χρησιμοποιούνται για την υποτροπή της νόσου. Στη περίπτωση της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, μπορούν να χρησιμοποιηθούν εναλλακτικά σχήματα, όπως ο συνδυασμός βορτέζομίμη, θαλιδομίδη, δεξαμεθαζόνη (VTd) ή βορτεζομίμη, κυκλοφωσφαμίδη και δεξαμεθαζόνη (VCd) αντί για το VRd. Σε όλα τα σχήματα, προτιμάται η χρήση χαμηλής δόσης δεξαμεθαζόλης για να ελαχιστοποιηθεί η τοξικότητα. Έρευνες έχουν δείξει ότι η χαμηλή δόση δεξαμεθαζόλης σχετίζεται με μειωμένη τοξικότητα και καλύτερη επιβίωση (66).

#### 4.2.5 Υποστηρικτική Θεραπεία

Η υποστηρικτική θεραπεία λαμβάνεται σε υποτροπιάζον MM, που περιλαμβάνει αντιμικροβιακά φάρμακα για προφύλαξη από μύκητες όταν χορηγούνται υψηλές δόσεις γλυκοκορτικοστεροειδών, επαρκή ποσότητα αναλγησία για τον πόνο, διφωσφονικά μαζί με συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D για οστικές αλλοιώσεις, υποστήριξη με μεταγγίσεις αίματος σε περιπτώσεις αναιμίας και ανοσοποιήσεις όπως εμβόλια για την εποχική γρίπη, τον πνευμονιόκοκκο και τον έρπητα ζωστήρα. Ακόμη, οι ασθενείς θα πρέπει να εξετάζονται για σπονδυλικά συμπιεστικά κατάγματα και να παραπέμπεται σε ορθοπεδικό για εκτίμηση του πόνου και πιθανή λειτουργική βελτίωση (63).

#### 4.2.6 Θεραπεία υποτροπής

Πριν την έναρξη της θεραπείας για το υποτροπιάζον MM είναι απαραίτητη η αξιολόγηση της νόσου, λαμβάνοντας υπόψιν το πλήρες ιστορικό του ασθενούς, τη φυσική του κατάσταση, καθώς κι αν πρόκειται για επιθετική ή βιοχημική υποτροπή. Πολλοί ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία συντήρησης, πρέπει να έχουν τακτική παρακολούθηση, η οποία περιλαμβάνει μετρήσεις μονοκλωνικών πρωτεϊνών στον ορό και στα ούρα, πλήρεις αιματολογικές εξετάσεις και έλεγχο των επιπέδων ασβεστίου και κρεατινίνης, τουλάχιστον κάθε τρεις μήνες. Ακόμη, συνιστάται ετήσια σκελετική απεικόνιση, CT ή MRI ανάλογα με τα συμπτώματα.

Όταν υπάρχει υποψία υποτροπής, θα πρέπει να γίνεται βιοψία μυελού και έλεγχος FISH για τυχόν γενετικές μεταλλάξεις, όπως διαγραφή 17p, η οποία προκαλεί απώλεια του γονιδίου TP53 και άλλων σημαντικών γονιδίων. Επιπρόσθετα, ο έλεγχος για την παρουσία κυκλοφορούντων κλωνικών πλασματοκυττάρων μέσω κυτταρομετρία ροής είναι απαραίτητος, καθώς αυτή η μέθοδος είναι πιο ευαίσθητη από τη μορφολογική αξιολόγηση του αίματος. Με βάση τα παραπάνω οι ασθενείς κατατάσσονται σε κατηγορίες χαμηλού, ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου.

Οι ασθενείς που παρουσιάζουν υποτροπή κατά τη θεραπεία θα πρέπει να χορηγείται ένας τριπλός συνδυασμός φαρμάκων, όπως DRd, DVd. Σε ασθενείς με καλή φυσική κατάσταση, η θεραπεία πρέπει να περιλαμβάνει daratumumab ή carfilzomib. Οι πιο ευαίσθητοι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν daratumumab ή ixazomib. Επίσης, οι ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια μπορούν να υποβληθούν σε δεύτερη ASCT. Ασθενείς με υποτροπιάζουσα νόσο, που δεν έλαβαν θεραπεία συντήρησης, μπορούν επίσης να αντιμετωπιστούν με τριπλούς συνδυασμούς φαρμάκων. Οι ασθενείς που εξελίσσονται σε δευτεροπαθή πλασματοκυτταρική λευχαιμία ή αναπτύσσουν εκτεταμένο εξωμυελικό μύελωμα έχουν κακή πρόγνωση, καθώς και αυτοί με τετραπλά ανθεκτική νόσο, οι οποίοι έχουν περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές. Τέλος, οι υγιείς ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν εντατική χημειοθεραπεία και να υποβάλλονται σε ενοποίηση με ASCT (63).

#### 4.2.6.1 Υποτροπή της νόσου

Η νόσος παρουσιάζει συχνές υποτροπές καθώς και επανεμφάνιση των συμπτωμάτων μετά από περιόδους ανάκαμψης. Με την σημερινή θεραπεία, η πρώτη υποτροπή συνήθως εμφανίζεται περίπου 3-4 χρόνια μετά την αρχική διάγνωση, με τις επόμενες να είναι μικρότερης διάρκειας. Οι περισσότεροι ασθενείς που νοσούν συχνά βιώνουν υποτροπές. Πολλοί ασθενείς λαμβάνουν πέντε ή περισσότερους κύκλους θεραπείας για αρκετά χρόνια. Η διάρκεια της υποτροπής μειώνεται με κάθε νέο σχήμα θεραπείας. Η επιλέξιμη θεραπεία σε κάθε υποτροπή επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες, όπως το χρονικό διάστημα από την προηγούμενη υποτροπή, η ανταπόκριση στην προηγούμενη θεραπεία, η επιθετικότητα της νόσου και η γενική κατάσταση του ασθενούς (24).

#### 4.2.7 Μεταμόσχευση αυτόλογων κυττάρων

Οι νεοδιαγνωσθέν ασθενείς που είναι κατάλληλη για μεταμόσχευση λαμβάνουν 3-4 κύκλους θεραπείας, για να μειωθεί το φορτίο της νόσου. Στη συνέχεια, γίνεται συλλογή βλαστικών κυττάρων και κρυοκατάψυξη. Έπειτα, χορηγούνται χημειοθεραπευτικά σχήματα με αποτέλεσμα την ύφεση της νόσου και επαναφορά του αιμοποιητικού μικροπεριβάλλον του μυελού, στη συνέχεια γίνεται επανέγχυση του αυτόλογου μοσχεύματος που αναγεννά τον μυελό.

Επίσης, να τονίσουμε ότι μετά τη συλλογή κυττάρων μπορούν είτε να προχωρήσουν άμεσα σε μεταμόσχευση είτε να συνεχίσουν την αρχική θεραπεία, καθυστερώντας την ASCT μέχρι την πρώτη υποτροπή. Μετά την μεταμόσχευση πάντα χορηγείται λεναλιδομίδη (66). Επιπλοκές από την ASCT περιλαμβάνουν κυτταροπενίες, λοίμωξη και βλεννογονίτιδα. Το ποσοστό θνησιμότητας είναι 1-5%. Η ανάρρωση του ασθενούς διαρκεί 3-6 μήνες και απαιτεί ιατρική τακτική παρακολούθηση (67). Επιπλέον, με την εισαγωγή νέων θεραπειών μελέτες έδειξαν ότι στο πρώτο στάδιο της εξέλιξης της νόσου η ASCT εμφανίζει μεγαλύτερη επιβίωση χωρίς συμβάντα (EFS) σε σχέση με την καθυστερημένη ASCT (68).

Επίσης, υπάρχουν ασθενείς νεοδιαγνωσθέν που δεν είναι κατάλληλοι για ASCT, αυτοί είναι λόγω ηλικίας, της κατάστασης απόδοσης του ασθενούς και αν υπάρχουν συννοσηρότητες. Συγκεκριμένα, η αρχική θεραπεία αυτών των ασθενών είναι τα σχήματα τριπλής θεραπείας VRd όπου χορηγείται σε 8-12 κύκλους και τα σχήματα τετραπλής θεραπείας που περιλαμβάνουν ένα μονοκλωνικό αντίσωμα (daratumumab) στοχεύοντας σε CD38 κύτταρα, με συνδυασμό τριπλής θεραπείας (VRd). Μελέτη έδειξε ότι η προσθήκη μονοκλωνικού αντισώματος στο σχήμα VRd αυξάνει τόσο το ποσοστό επιβίωσης όσο και την θεραπευτική ανταπόκριση (66).

#### 4.2.8 Θεραπεία CAR – T κυττάρων

Η θεραπεία με χημειοθεραπευτικούς υποδοχείς αντιγόνου (CAR-T κύτταρα) έχει αναδειχθεί σε κορυφαία και επαναστατική προσέγγιση για την θεραπεία των αιματολογικών κακοηθειών. Τα αυτόλογα T-κύτταρα από ασθενείς με MM τροποποιούνται με CAR για να αναγνωρίζουν συγκεκριμένα αντιγόνα και στη συνέχεια επαναχορηγούνται στους ασθενείς. Τα CAR αποτελούνται από μια περιοχή δέσμησης αντιγόνου, μια άρθρωση και

μια διαμεμβρανική περιοχή, καθώς και περιοχές σηματοδότησης, που γίνεται ενεργοποίηση για την παραγωγή κυτοκινών και την κυτταρολυτική δράση. Σημαντικοί στόχοι στο MM είναι τα αντιγόνα BCMA, CD38 και CD19. Έρευνες έδειξαν ότι 80% των ασθενών ανταποκρίνεται στη θεραπεία, με διάμεση διάρκεια περίπου 12 μήνες (69), (26).

### 4.3 Ο ρόλος του οικογενειακού γιατρού

Οι ασθενείς με MGUS και SMM πρέπει να παρακολουθούν τακτικά τα επίπεδα παραπρωτεΐνης και ελαφριάς αλυσίδας στον ορό, καθώς και για επιπλοκές όπως οστικός πόνος, νευροπάθεια, λοιμώξεις, θρομβοεμβολικά επεισόδια, απώλεια βάρους, κόπωση και τοξικότητα της θεραπείας όπως κυτταροπενίες και γαστρεντερικά προβλήματα. Η αντιμετώπιση των διατροφικών θεμάτων και η διαχείριση του πόνου είναι κρίσιμα ζητήματα. Η ανακούφιση του πόνου περιλαμβάνει αναλγητικά φάρμακα για νευροπαθητικό πόνο, ακτινοθεραπεία και ψυχολογική υποστήριξη. Ένα τακτικό πρόγραμμα άσκησης έχει αποδεχτεί ότι βελτιώνει την ποιότητα ζωής των ασθενών. Η φροντίδα στο τέλος της ζωής είναι σημαντική αρμοδιότητα των οικογενειακών γιατρών και περιλαμβάνει τη διαχείριση των συμπτωμάτων, την αντιμετώπιση των ολιστικών αναγκών και την υποστήριξη των φροντιστών (70).

## Κεφάλαιο Β. Υλικά και Μέθοδοι

Στα πλαίσια της διπλωματικής εργασίας και σύμφωνα με το πρακτικό 14<sup>ης</sup>/25-06-2024, Τακτικής Συνεδρίασης του Επιστημονικού Συμβουλίου του Γ. Ν. Καρδίτσας τηρώντας τον κανονισμό Ηθικής και Δεοντολογίας (27<sup>ης</sup> Απριλίου 2016 ΕΕ 2016/679 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου για την προστασία των φυσικών προσώπων έναντι της επεξεργασίας των δεδομένων προσωπικού χαρακτήρα) πραγματοποιήθηκε η συλλογή δεδομένων από τις Ειδικές Μονάδες Χημειοθεραπείας και Γαστρεντερολογίας του νοσοκομείου Καρδίτσας. Η συλλογή δεδομένων αφορά περιστατικά είκοσι οκτώ (28) ασθενών με Πολλαπλό Μυέλωμα, που έχουν καταγραφεί κατά την χρονική περίοδο 2018 – 2024 από τα συγκεκριμένα περιστατικά, οι είκοσι δύο (22) ασθενείς είναι εν ζωή και οι έξι (6) θανόντες. Οι πληροφορίες που συλλέχθηκαν αφορούν αιματολογικές, βιοχημικές και ανοσολογικές εξετάσεις, όπου ο εργαστηριακός έλεγχος πραγματοποιήθηκε με την χρήση ορού ή πλάσματος. Επίσης, καταγράφηκαν δεδομένα όσον αφορά το φύλο, την ηλικία, βαριές και ελαφριές αλυσίδες και Μ-πρωτεΐνη.

Στόχος της εργασίας είναι η διερεύνηση των αιματολογικών, βιοχημικών και ανοσολογικών μεταβολών σε ασθενείς με Πολλαπλό Μυέλωμα πριν και μετά τη θεραπεία. Η ανάλυση αποσκοπεί στη σύγκριση των αποτελεσμάτων μεταξύ του πρώτου και του δεύτερου δείγματος ασθενών, με σκοπό την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με την αποτελεσματικότητα της θεραπείας και την επίδραση της στις παραμέτρους που μελετήθηκαν.

Τα δεδομένα καταχωρήθηκαν στο πρόγραμμα SPSS, όπου έγινε στατιστική ανάλυση δεδομένων για την σύγκριση 1<sup>ου</sup> και 2<sup>ου</sup> δείγματος 28 περιστατικών ασθενών του Γενικού Νοσοκομείου Καρδίτσας. Το 1<sup>ο</sup> δείγμα αφορά ασθενείς πριν την θεραπεία και το 2<sup>ο</sup> δείγμα ασθενείς μετά την θεραπεία. Συγκεκριμένα, αφορούν περιστατικά ασθενών που νοσούν από Πολλαπλό Μυέλωμα.

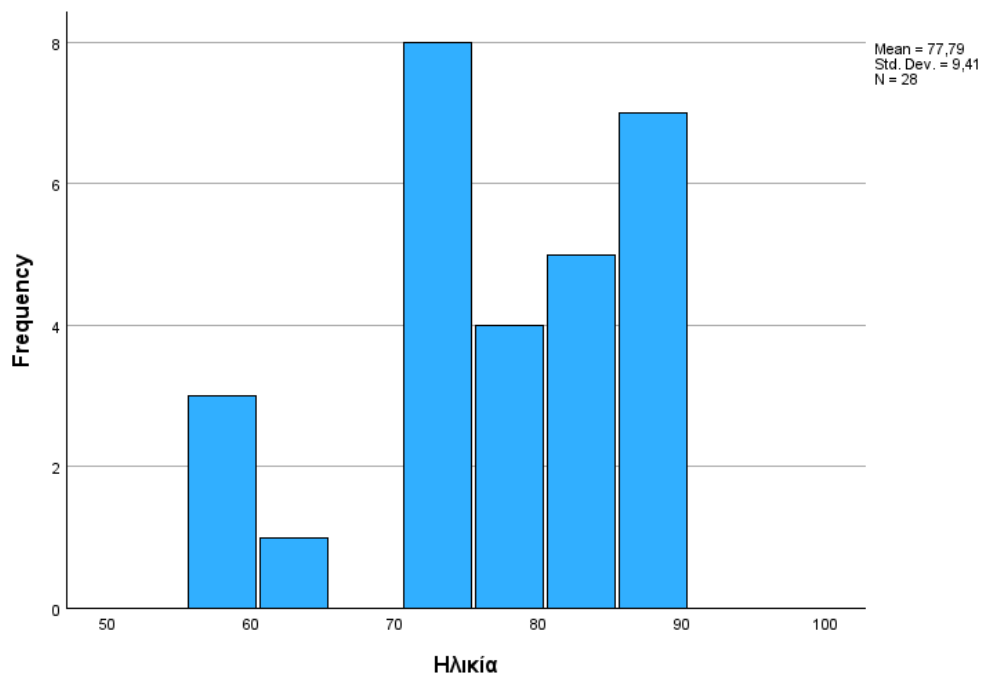
## Κεφάλαιο Γ. Αποτελέσματα

### 1. Περιγραφικά χαρακτηριστικά ασθενών ως προς την ηλικία

Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζω ένα ευρύ φάσμα ηλικιών, από 58 έως 90 ετών, με την μέση ηλικία να βρίσκεται στα 77,79 έτη. Το εύρος των ηλικιών είναι 32 έτη, δηλ. η διαφορά μεταξύ της μικρότερης και της μεγαλύτερης ηλικίας είναι τα 32 έτη. Η μικρότερη ηλικία είναι 58 έτη και η μεγαλύτερη είναι 90 έτη. Η τυπική απόκλιση είναι 9,410 έτη, που δείχνει τη διασπορά των ηλικιών γύρω από τη μέση τιμή.

	N	Range	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Ηλικία	28	32	58	90	77,79	9,410
Valid N (listwise)	28					

**Εικόνα 4.** Περιγραφική ανάλυση των ασθενών ως προς την ηλικία



**Εικόνα 5.** Κατανομή των ηλικιών στα περιστατικά των ασθενών

Στο παραπάνω ιστόγραμμα περιγράφεται η κατανομή των ασθενών ως προς την ηλικία αυτών, που περιλαμβάνει ασθενείς ηλικίας από 50 – 90 ετών. Η πλειοψηφία των ασθενών συγκεντρώνεται στην ηλικιακή ομάδα των 70 ετών, με 8 ασθενείς. Η συχνότητα μειώνεται

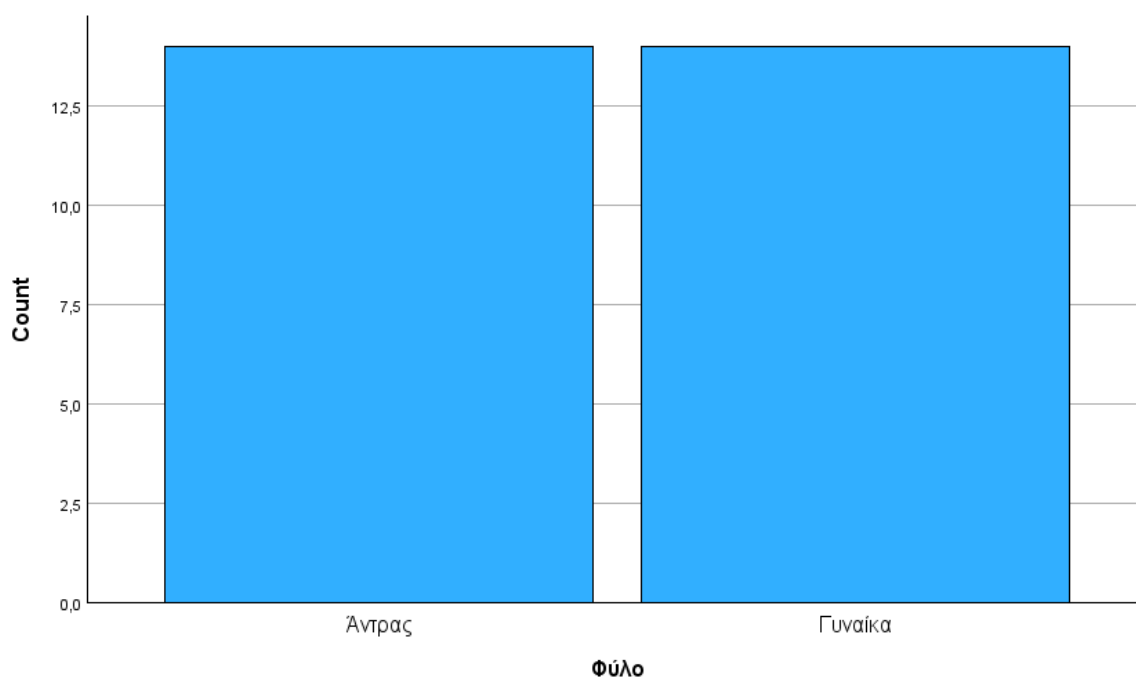
ελαφρώς στις ηλικίες των 80 και 90 ετών. Επίσης, υπάρχουν λιγότεροι ασθενείς στις ηλικίες των 50 και 60 ετών, με την μικρότερη συχνότητα να παρατηρείται στην ηλικία των 60 ετών.

## 1.1 Περιγραφικά χαρακτηριστικά ασθενών ως προς το φύλο

Ο παρακάτω πίνακας περιγράφει την συχνότητα των ατόμων ανά φύλο, σε 28 περιστατικά ασθενών με MM. Το σύνολο των περιστατικών περιλαμβάνει 28 ασθενείς. Η συχνότητα στους άνδρες αποτελεί το 50% των περιστατικών με MM, ενώ το ποσοστό των γυναικών αντιπροσωπεύει το υπόλοιπο 50% των ασθενών.

Φύλο					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Άντρας	14	50,0	50,0	50,0
	Γυναίκα	14	50,0	50,0	100,0
	Total	28	100,0	100,0	

**Εικόνα 6.** Συχνότητα των ασθενών ανά φύλο



**Εικόνα 7.** Κατανομή των ασθενών ανά φύλο



Στο ραβδόγραμμα απεικονίζεται ο αριθμός των ασθενών για κάθε φύλο. Στην ανάλυση που έγινε ο αριθμός των ανδρών και των γυναικών είναι ίσος, με 14 ασθενείς σε κάθε φύλο.

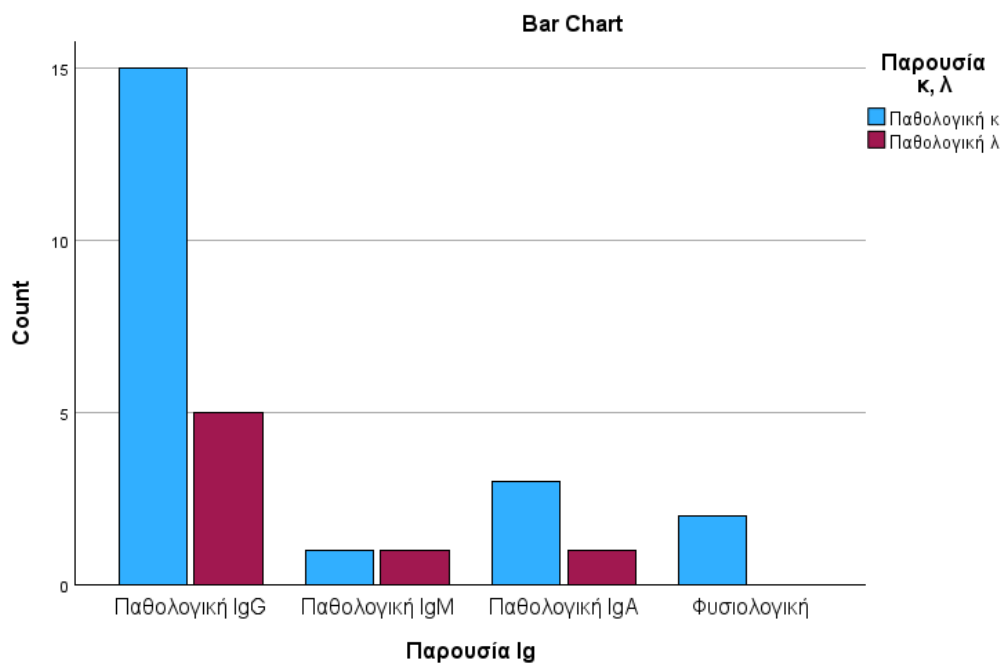
## 1.2 Περιγραφικά χαρακτηριστικά ασθενών ως προς την παρουσία ανοσοσφαιρινών IgG, IgM, IgA και ελαφρών αλύσων

Στο παρακάτω πίνακα παρουσιάζεται μια διασταυρούμενη ανάλυση (crosstabulation) της παρουσίας ανοσοσφαιρινών (IgG, IgM, IgA) με την παρουσία κάπα και λάμδα ελαφρών αλύσων (κ, λ). Από τα 28 περιστατικά ασθενών οι 20 ασθενείς παρουσίασαν παθολογική ανοσοσφαιρίνη IgG, οι 2 ασθενείς παθολογική ανοσοσφαιρίνη IgM, οι 4 ασθενείς παθολογική ανοσοσφαιρίνη IgA και 2 ασθενείς δεν παρουσίασαν καθόλου παθολογικές ανοσοσφαιρίνες Ig. Ενώ ως προς τις (κ) και (λ) αλυσίδες, οι 21 ασθενείς παρουσίασαν παθολογική κ αλυσίδα και οι 7 ασθενείς παρουσίασαν παθολογική λ αλυσίδα. Αναλυτικότερα: Συνολικά, 20 ασθενείς το (71,4%) είχαν παθολογική ανοσοσφαιρίνη IgG, οι οποίοι από αυτούς οι 15 ασθενείς είχαν παθολογική κ αλυσίδα και οι υπόλοιποι 5 ασθενείς παθολογική λ αλυσίδα. Ως προς την παθολογική IgM συνολικά είχαν μόνο 2 ασθενείς δηλ. το (7,1%) των ασθενών, όπου ένας ασθενής είχε παθολογική κάπα αλυσίδα και ένας παθολογική λ αλυσίδα. Η παθολογική ανοσοσφαιρίνη IgA συνολικά είχαν 4 ασθενείς, το (14,3%), από τους οποίους οι 3 ασθενείς είχαν παθολογική κ αλυσίδα και ένας ασθενής παθολογική λ αλυσίδα. Από τους ασθενείς με φυσιολογικές ανοσοσφαιρίνες (Ig), 2 ασθενείς το (9,5%) παρουσίασαν παθολογική κ αλυσίδα. Επίσης, κανένας ασθενής δεν εμφάνισε παθολογική λ αλυσίδα σε αυτή την ομάδα. Συνολικά, 2 ασθενείς είχαν φυσιολογικές τιμές στις ανοσοσφαιρίνες Ig.

### Παρουσία Ig \* Παρουσία κ, λ Crosstabulation

		Παρουσία κ, λ		Total	
		Παθολογική κ	Παθολογική λ		
Παρουσία Ig	Παθολογική IgG	Count	15	5	20
		% within Παρουσία κ, λ	71,4%	71,4%	71,4%
	Παθολογική IgM	Count	1	1	2
		% within Παρουσία κ, λ	4,8%	14,3%	7,1%
	Παθολογική IgA	Count	3	1	4
		% within Παρουσία κ, λ	14,3%	14,3%	14,3%
	Φυσιολογική	Count	2	0	2
		% within Παρουσία κ, λ	9,5%	0,0%	7,1%
Total		Count	21	7	28
		% within Παρουσία κ, λ	100,0%	100,0%	100,0%

Εικόνα 8. Παρουσία Ig και κ, λ αλύσων



Εικόνα 9. Κατανομή ανοσοσφαιρινών Ig και ελαφρών αλύσων κ, λ

Στο παραπάνω γράφημα, βλέπουμε την κατανομή της παρουσίας ανοσοσφαιρινών (IgG, IgM, IgA) σε συνδυασμό με τις παθολογικές ελαφρές αλυσίδες κ, λ. Παρατηρούμε ότι η πλειοψηφία των ασθενών (15 άτομα) με παθολογική IgG έχουν παθολογική κ αλυσίδα (μπλε χρώμα) και ένα μικρότερο ποσοστό (5 ασθενών) έχουν παθολογική λ αλυσίδα (μπορντό χρώμα). Με παθολογική IgM και παθολογική κ αλυσίδα υπάρχει 1 ασθενής,

καθώς και 1 ασθενής με λ παθολογική αλυσίδα. Επίσης, με παθολογική IgA και κ παθολογική αλυσίδα υπάρχουν 3 ασθενείς, ενώ ένας ασθενής παρουσιάζει παθολογική λ αλυσίδα. Τέλος, υπάρχουν 2 ασθενείς με φυσιολογικές ανοσοσφαιρίνες (Ig), που από αυτούς, μόνο αυτοί με παθολογική κ αλυσίδα εμφανίζονται στο γράφημα (2 ασθενείς).

## 2. Στατιστικά αποτελέσματα ως προς τον Μέσο όρο, την τυπική απόκλιση και το σφάλμα του 1<sup>ου</sup> και 2<sup>ου</sup> δείγματος

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	Επίπεδα Αιματοκρίτη	32,0286	28	4,17912	,78978
	Επίπεδα Αιματοκρίτη 2ο Δείγμα	31,2239	28	5,61907	1,06190
Pair 2	Επίπεδα Αιμοσφαιρίνης 1ο Δείγμα	10,3821	28	1,41632	,26766
	Επίπεδα Αιμοσφαιρίνης	10,5250	28	1,90703	,36039
Pair 3	Επίπεδα Ασβεστίου 1ο Δείγμα	9,2875	28	,99338	,18773
	Επίπεδα Ασβεστίου	8,8732	28	,88715	,16766
Pair 4	Επίπεδα Κρεατινίνης 1ο Δείγμα	1,1546	28	,52233	,09871
	Επίπεδα Κρεατινίνης	1,4621	28	1,06472	,20121
Pair 5	Επίπεδα Ουρίας 1ο Δείγμα	51,1714	28	22,41539	4,23611
	Επίπεδα Ουρίας	58,3536	28	35,66678	6,74039
Pair 6	Επίπεδα Γαλακτική Αφυδρογονάση 1ο Δείγμα	188,1786	28	49,31685	9,32001
	Επίπεδα Γαλακτική Αφυδρογονάση	227,0357	28	94,52708	17,86394

**Εικόνα 10.** Στατιστικά αποτελέσματα του μέσου όρου, της τυπικής απόκλισης και του σφάλματος

Στον παραπάνω πίνακα παρατηρούμε ότι υπάρχουν αλλαγές στις παραμέτρους από το 1<sup>ο</sup> στο 2<sup>ο</sup> δείγμα, με σημαντική αύξηση στην κρεατινίνη, την ουρία και τη γαλακτική αφυδρογονάση. Ο αιματοκρίτης και το ασβέστιο μειώνονται, ενώ η αιμοσφαιρίνη δείχνει ελαφρά αύξηση. Οι τυπικές αποκλίσεις είναι γενικά μεγαλύτερες στο 2<sup>ο</sup> δείγμα. Αυτό μπορεί να υποδηλώνει είτε ανταπόκριση στη θεραπεία είτε πιθανές επιπλοκές που σχετίζονται με την εξέλιξη της νόσου.

## 2.1 Συσχετίσεις μεταξύ του 1<sup>ου</sup> και 2<sup>ου</sup> δείγματος

**Paired Samples Correlations**

		N	Correlation	Significance	
				One-Sided p	Two-Sided p
Pair 1	Επίπεδα Αιματοκρίτη & Επίπεδα Αιματοκρίτη 2ο Δείγμα	28	,056	,388	,775
Pair 2	Επίπεδα Αιμοσφαιρίνης 1ο Δείγμα & Επίπεδα Αιμοσφαιρίνης	28	,174	,188	,377
Pair 3	Επίπεδα Ασβεστίου 1ο Δείγμα & Επίπεδα Ασβεστίου	28	,108	,293	,585
Pair 4	Επίπεδα Κρεατινίνης 1ο Δείγμα & Επίπεδα Κρεατινίνης	28	,496	,004	,007
Pair 5	Επίπεδα Ουρίας 1ο Δείγμα & Επίπεδα Ουρίας	28	,241	,108	,217
Pair 6	Επίπεδα Γαλακτική Αφυδρογονάση 1ο Δείγμα & Επίπεδα Γαλακτική Αφυδρογονάση	28	,406	,016	,032

**Εικόνα 11.** Συσχετίσεις μεταξύ 1ου και 2ου δείγματος

Στον παραπάνω πίνακα παρατηρούμε ότι τα επίπεδα των Hct, Hb, Ca και Ur μεταξύ του 1<sup>ου</sup> και του 2<sup>ου</sup> δείγματος δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση, διότι το p-value > 0,05. Εδώ, παρατηρούμε μια στατιστική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα κρεατινίνης των δύο δειγμάτων. Δηλαδή, τα επίπεδα κρεατινίνης του 1<sup>ου</sup> δείγματος συσχετίζονται σημαντικά με εκείνα του 2<sup>ου</sup> δείγματος. (p-value: 0,007 < 0,05). Καθώς στατιστικά σημαντική συσχέτιση υπάρχει στα επίπεδα γαλακτικής αφυδρογονάσης στα δύο δείγματα. (p-value: 0,032 < 0,05).

## 2.2 Στατιστικά αποτελέσματα 1<sup>ου</sup> και 2<sup>ου</sup> δείγματος (t-test)

		Paired Differences					Significance			
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference		t	df	One-Sided p	Two-Sided p
					Lower	Upper				
Pair 1	Επίπεδα Αιματοκρίτη - Επίπεδα Αιματοκρίτη 2ο Δείγμα	,80464	6,81085	1,28713	-1,83633	3,44561	,625	27	,269	,537
Pair 2	Επίπεδα Αιμοσφαιρίνης 1ο Δείγμα - Επίπεδα Αιμοσφαιρίνης	-,14286	2,16905	,40991	-,98393	,69821	-,349	27	,365	,730
Pair 3	Επίπεδα Ασβεστίου 1ο Δείγμα - Επίπεδα Ασβεστίου	,41429	1,25854	,23784	-,07373	,90230	1,742	27	,046	,093
Pair 4	Επίπεδα Κρεατινίνης 1ο Δείγμα - Επίπεδα Κρεατινίνης	-,30750	,92452	,17472	-,66599	,05099	-1,760	27	,045	,090
Pair 5	Επίπεδα Ουρίας 1ο Δείγμα - Επίπεδα Ουρίας	-7,18214	37,27341	7,04401	-21,63526	7,27098	-1,020	27	,158	,317
Pair 6	Επίπεδα Γαλακτική Αφυδρογονάση 1ο Δείγμα - Επίπεδα Γαλακτική Αφυδρογονάση	-38,85714	87,09115	16,45868	-72,62756	-5,08672	-2,361	27	,013	,026

**Εικόνα 12.** Στατιστικά αποτελέσματα 1ου και 2ου δείγματος

Στον παραπάνω πίνακα παρατηρούμε ότι στα αποτελέσματα της ανάλυσης βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μόνο στην τιμή του LDH, με τιμή  $p=0,026$ . Η τιμή αυτή υποδεικνύει ότι υπάρχει σαφής στατιστική διαφορά μεταξύ των τιμών της LDH στο πρώτο και στο δεύτερο δείγμα, καθώς το  $p$  είναι μικρότερο όριο της στατιστικής σημαντικότητας. ( $p < 0,05$ ).

Όσον αφορά τις υπόλοιπες παραμέτρους (αιματοκρίτης, αιμοσφαιρίνη, ασβέστιο κρεατινίνη και ουρία), δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ του πρώτου και του δεύτερου δείγματος. Οι τιμές  $p$  για αυτές τις παραμέτρους είναι μεγαλύτερες από 0,05, υποδηλώνοντας ότι η διαφορά μεταξύ των δειγμάτων δεν είναι στατιστικά σημαντική.

Εάν λάβουμε υπόψη ότι το διάστημα  $0,05 < p < 0,10$  μπορεί να θεωρηθεί ως ένδειξη «οριακής στατιστικής διαφοράς», τότε υπάρχουν κάποιες ενδείξεις για πιθανή διαφορά στις παραμέτρους **κρεατινίνη** και **ασβέστιο** μεταξύ του πρώτου και του δεύτερου δείγματος. Συγκεκριμένα:

- Η Γαλακτική Αφυδρογονάση (LDH) παραμένει στατιστικά σημαντική διαφορά ( $p=0,026$ ), καθώς είναι μικρότερη τόσο από το 0,05 όσο και από το 0,10. Άρα

σημαντική βελτίωση μετά την θεραπεία, υποδεικνύοντας βελτίωση στην κυτταρική καταστροφή και της εξέλιξης της νόσου.

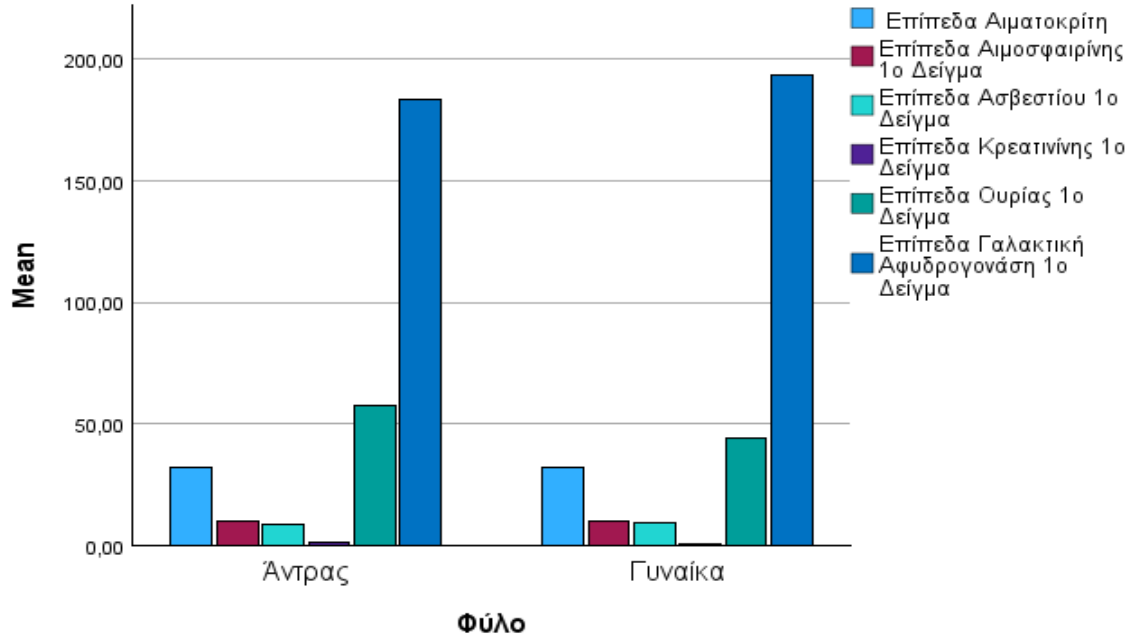
- Η κρεατινίνη (Cr) με τιμή  $p=0,090$  πληροί το όριο  $p < 0,10$ , που σημαίνει ότι υπάρχει στατιστική σημαντική διαφορά του πρώτου και του δεύτερου δείγματος. Υποδηλώνει μια οριακή διαφορά στη μείωση της κρεατινίνης μετά την θεραπεία. Άρα παρουσιάζει μια τάση βελτίωσης μετά την θεραπεία, δείχνοντας μια πιθανή βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας.
- Το ασβέστιο (Ca) με τιμή  $p=0,093$  είναι επίσης μικρότερη από το  $0,10$ , άρα και εδώ υπάρχει στατιστική σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο δειγμάτων. Υποδηλώνει μια οριακή στατική διαφορά στην αύξηση του ασβεστίου μετά την θεραπεία. Άρα παρουσιάζει μια τάση βελτίωσης μετά την θεραπεία.

Οι υπόλοιπες μεταβλητές (αιματοκρίτης, αιμοσφαιρίνη και ουρία) έχουν τιμές  $p$  μεγαλύτερες από  $0,10$ , οπότε δεν υπάρχει στατιστική σημαντική διαφορά σε αυτές τις παραμέτρους, που σημαίνει ότι η θεραπεία πιθανώς δεν είχε στατιστικά σημαντική επίδραση σε αυτές.

Με το όριο  $p < 0,10$ , μπορούμε να πούμε ότι υπάρχει στατιστική διαφορά στις παραμέτρους LDH με ( $p=0,026$ ), που σημαίνει ότι η μείωση της LDH μετά την θεραπεία είναι σημαντική. Δηλαδή ότι η θεραπεία βοήθησε στην επιδείνωση της νόσου. Η Cr και το Ca δείχνει ότι υπάρχει ένδειξη θετικής επίδρασης της θεραπείας. Στις υπόλοιπες παραμέτρους όπως Hct, Hb, Ur δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ του 1<sup>ου</sup> και του 2<sup>ου</sup> δείγματος. Επομένως δεν είχε στατιστικά θετική επίδραση η θεραπεία σε αυτές τις παραμέτρους για τους συγκεκριμένους ασθενείς.

### 3. Σύγκριση παραμέτρων του 1<sup>ου</sup> δείγματος με βάση το φύλο

Simple Histogram Mean of Επίπεδα Αιματοκρίτη, Mean of Επίπεδα Αιμοσφαιρίνης 1ο Δείγμα, Mean of Επίπεδα Ασβεστίου 1ο Δείγμα, Mean of Επίπεδα Κρεατινίνης 1ο Δείγμα, Mean of Επίπεδα Ουρίας 1ο Δείγμα, Mean of Επίπεδα Γαλακτική Αφυδρογονάση 1ο Δείγμα by INDEX

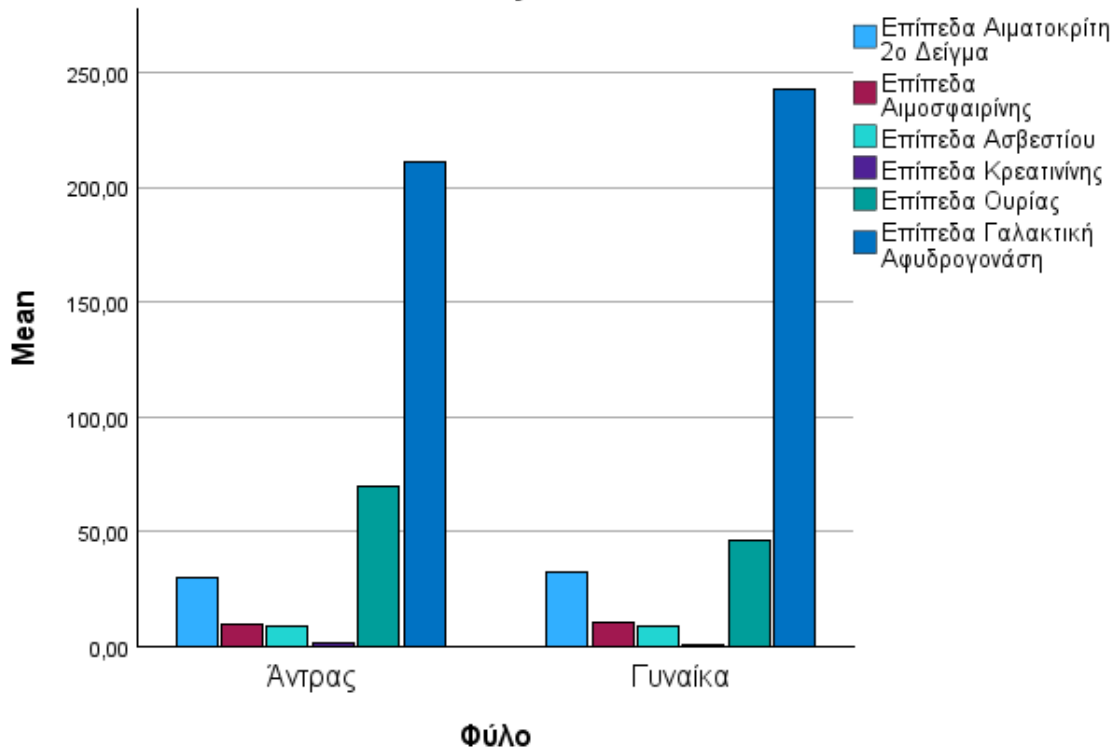


Εικόνα 13. Σύγκριση 1ου δείγματος με βάση το φύλο

Στο παραπάνω γράφημα παρατηρείται ότι οι άντρες εμφανίζουν ελαφρώς υψηλότερα επίπεδα αιματοκρίτη και κρεατινίνη, καθώς και υψηλά επίπεδα ουρίας, ενώ οι γυναίκες έχουν ελαφρώς χαμηλότερα επίπεδα σε αυτούς τους δείκτες. Οι υπόλοιπες παράμετροι, όπως η αιμοσφαιρίνη, το ασβέστιο και η γαλακτική αφυδρογονάση, παρουσιάζουν παρόμοιες τάσεις και στα δύο φύλα, με την LDH να είναι αυξημένη και στα δύο φύλα.

### 3.1 Σύγκριση παραμέτρων του 2<sup>ου</sup> δείγματος με βάση το φύλο

Simple Histogram Mean of Επίπεδα Αιματοκρίτη 2ο Δείγμα, Mean of Επίπεδα Αιμοσφαιρίνης, Mean of Επίπεδα Ασβεστίου, Mean of Επίπεδα Κρεατινίνης, Mean of Επίπεδα Ουρίας, Mean of Επίπεδα Γαλακτική Αφυδρογονάση by Φύλο by INDEX

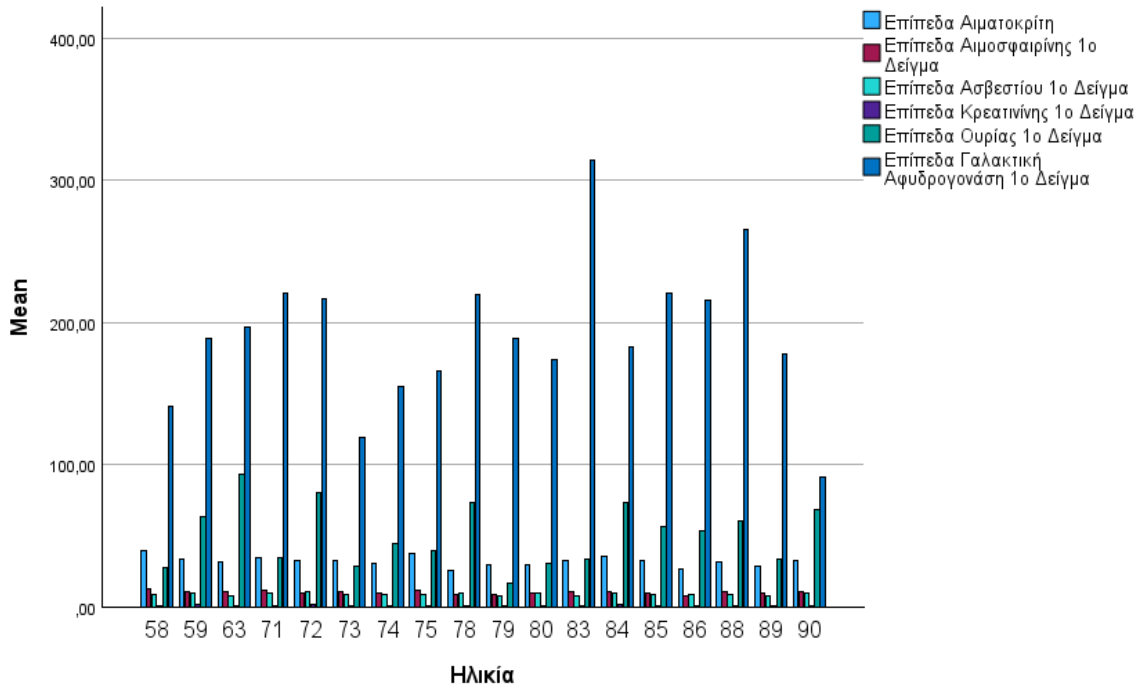


Εικόνα 14. Σύγκριση μεταβλητών του 2ου δείγματος με βάση το φύλο

Στο 2<sup>ο</sup> δείγμα παρατηρείται ότι οι άντρες εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα ουρίας και ελαφρώς υψηλότερα επίπεδα κρεατινίνη σε σχέση με τις γυναίκες, ενώ οι γυναίκες εμφανίζουν ελαφρώς υψηλότερα επίπεδα αιματοκρίτη και αιμοσφαιρίνη από τους άντρες. Οι υπόλοιποι παράμετροι παρουσιάζουν παρόμοιες τάσεις και στα δύο φύλα, με την LDH να είναι αυξημένη και στα δύο φύλα, αλλά ελαφρώς υψηλότερη στις γυναίκες.

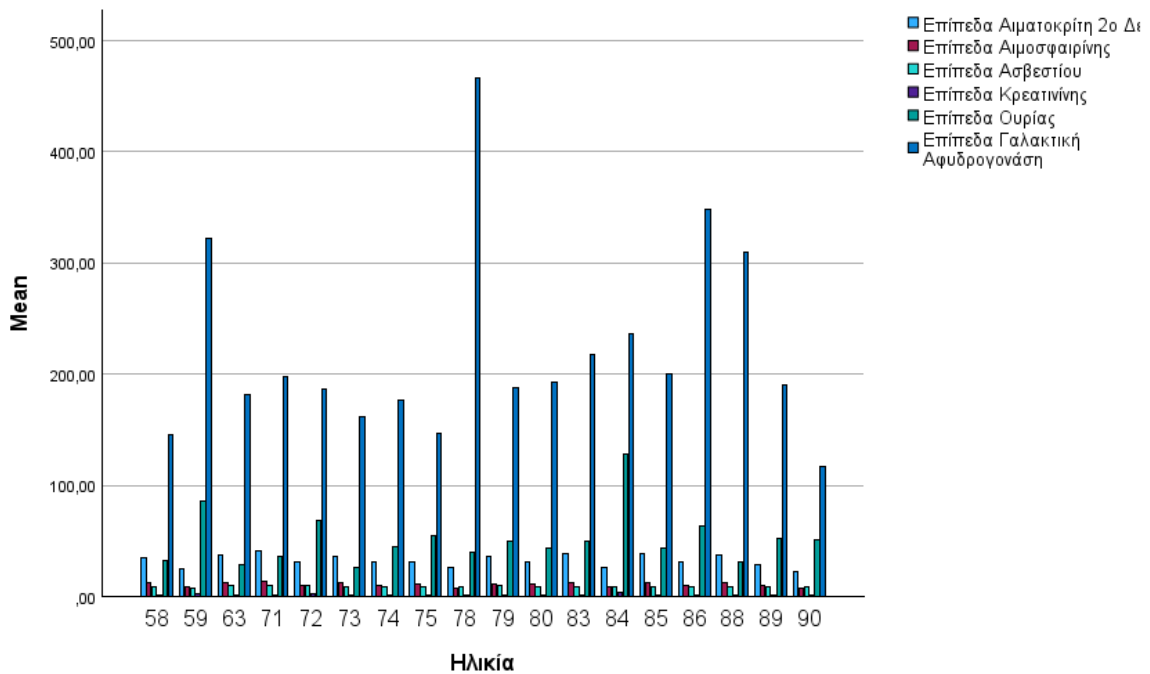


#### 4. Σύγκριση παραμέτρων του 1<sup>ου</sup> δείγματος με βάση την ηλικία



Εικόνα 15. Σύγκριση μεταβλητών 1ου δείγματος με βάση την ηλικία

#### 4.1 Σύγκριση παραμέτρων του 2<sup>ου</sup> δείγματος με βάση την ηλικία



Εικόνα 16. Σύγκριση μεταβλητών 2ου δείγματος με βάση την ηλικία

Από τα παραπάνω του 1<sup>ου</sup> και του 2<sup>ου</sup> δείγματος παρατηρούμε ότι, ο Hct εμφανίζει διακύμανση των τιμών για κάθε ηλικία με τα δύο δείγματα να έχουν ορισμένες διαφορές, όπως και οι τιμές της Hb παρουσιάζουν κάποιες διακυμάνσεις μεταξύ των δειγμάτων. Οι τιμές του Ca παρουσιάζουν μικρές διακυμάνσεις ανάμεσα στα δύο δείγματα. Η Cr έχει τις μεγαλύτερες διακυμάνσεις ειδικά σε μεγαλύτερες ηλικίες. Η Ur επίσης έχει σημαντική διακύμανση ανάμεσα στα δείγματα για κάθε ηλικία, κυρίως στο 2<sup>ο</sup> δείγμα με μεγαλύτερα επίπεδα σε μερικούς ασθενείς. Τέλος, οι τιμές της LDH έχουν αρκετή διαφοροποίηση ανάμεσα στα δείγματα, ειδικά σε μεγαλύτερες ηλικίες με υψηλότερες διακυμάνσεις, ιδιαίτερα στο 2<sup>ο</sup> δείγμα.

## Κεφάλαιο Δ. Συζήτηση - Συμπεράσματα

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων με τα χαρακτηριστικά των ασθενών ως προς την ηλικία και το φύλο έχουν ως εξής: Η μεγαλύτερη συγκέντρωση ασθενών παρατηρείται στην ηλικιακή ομάδα των 70 ετών, γεγονός που ενδέχεται να υποδηλώνει αυξημένη προδιάθεση ή συχνότητα της νόσου σε αυτή την ηλικία, όπως είδαμε κι από την βιβλιογραφική ανασκόπηση (13). Η συχνότητα μειώνεται ελαφρώς στις ηλικιακές ομάδες των 80 – 90 ετών, υποδεικνύοντας μια σταδιακή μείωση του αριθμού ασθενών στις μεγαλύτερες ηλικίες. Ενώ στην ηλικία των 60 ετών, εμφανίζει τη χαμηλότερη συχνότητα ασθενών στο δείγμα. Όσον αφορά το φύλο, παρατηρείται ισοκατανομή, στον συγκεκριμένο πληθυσμό των δειγμάτων.

Ως προς τις παθολογικές ανοσοσφαιρίνες τα δεδομένα δείχνουν ότι η παθολογική κ ελαφρών αλύσων εμφανίζεται πιο συχνά σε ασθενείς με παθολογικές ανοσοσφαιρίνες IgG, ενώ η παθολογική λ ελαφρών αλύσων είναι λιγότερο συχνή (4). Επίσης, παρατηρείται ακόμα ότι σε περιπτώσεις φυσιολογικών ανοσοσφαιρίνων, υπάρχει παρουσία παθολογικής κ αλυσίδας. Άρα η πλειοψηφία των ασθενών νοσεί από IgGκ όπως προκύπτει από την ανάλυση των δειγμάτων.

Από την στατιστική ανάλυση των δύο δειγμάτων η θεραπεία έχει θετική επίδραση σε ορισμένες παραμέτρους, ιδιαίτερα στη γαλακτική αφυδρογονάση, με οριακές αλλαγές σε άλλες παραμέτρους όπως το ασβέστιο και η κρεατινίνη. Ειδικά στην περίπτωση όπως το MM, η μείωση των επιπέδων της LDH μπορεί να υποδηλώνει ότι η θεραπεία έχει βοηθήσει στην επιβράδυνση ή τον έλεγχο της εξέλιξης της νόσου (44). Επίσης, η οριακή στατιστική διαφορά στα επίπεδα του Ca και της Cr φαίνεται να υπάρχει μια τάση βελτίωσης μετά την θεραπεία ως προς την νεφρική λειτουργία και σταθεροποίηση των επιπέδων ασβεστίου. Ωστόσο οι υπόλοιπες παράμετροι, όπως ο Hct, Hb, και η Ur, δεν παρουσίασαν σημαντικές αλλαγές μετά την θεραπεία.

Ως προς τη σύγκριση των δυο δειγμάτων με βάση το φύλο, σχεδόν όλοι οι δείκτες αυξάνονται και στα δύο φύλα μετά την θεραπεία, με τους άντρες να εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα τιμών σε σύγκριση με τις γυναίκες. Αυτό μπορεί να σημαίνει ότι η ανταπόκριση στη θεραπεία είναι διαφορετική από αυτή των γυναικών ή ότι υπάρχουν φυσιολογικές διαφορές μεταξύ των δύο φύλων που επηρεάζουν τα επίπεδα αυτών των

δεικτών μετά τη θεραπεία. Τα επίπεδα ασβεστίου παραμένουν αμετάβλητα τόσο στους άντρες όσο και στις γυναίκες.

Η σύγκριση των δύο δειγμάτων με βάση την ηλικία, παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα ουρίας και κρεατινίνης σε μεγαλύτερες ηλικίες. Η νεφρική βλάβη είναι κοινό χαρακτηριστικό στο MM, καθώς το νεφρό επιβαρύνεται από τις πρωτεΐνες που παράγονται σε υπερβολικές ποσότητες (45). Οι ηλικιωμένοι ασθενείς (84, 86 ετών) παρουσιάζουν αυξημένες τιμές στο 2<sup>ο</sup> δείγμα, κάτι που υποδεικνύει επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας. Στους ασθενείς άνω των 80 ετών παρατηρούνται χαμηλά επίπεδα της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη που υποδεικνύουν αναιμία, η οποία μπορεί να είναι συνέπεια του μυελώματος, λόγω της καταστολής του μυελού των οστών, ο οποίος είναι υπεύθυνος για την παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων (37). Ασθενείς άνω των 80 ετών εμφανίζουν χαμηλά επίπεδα αιματοκρίτη σε σχέση με τους νεότερους. Οι ασθενείς κάτω των 70 ετών έχουν σχετικά καλύτερες τιμές στις παραμέτρους, αλλά εξακολουθούν να δείχνουν ενδείξεις αναιμίας και επιβάρυνση των νεφρών. Τέλος, τα αυξημένα επίπεδα της γαλακτικής αφυδρογονάσης στους ηλικιωμένους μπορεί να είναι λόγω της αυξημένης κυτταρικής καταστροφής και της επιδείνωσης της νόσου (44).

## Κεφάλαιο Ε. Αναφορές

1. Atul Mehta. Multiple myeloma. HEMATOLOGY CLINIC. 2015 Jan 20;20(1):58–9.
2. Juliet Silberstein et al. What Is Multiple Myeloma? JAMA. 2022 Feb 1;327–497.
3. Cowan AJ et al. Diagnosis and Management of Multiple Myeloma: A Review. JAMA. 2022 Feb 1;464–77.
4. Taran K Nandra et al. Multiple myeloma: what a non-haematologist should know. Clin Med (Lond) . 2022 May 22;230–3.
5. Grzegorz Charliński and Artur Jurczynszyn. Non-secretory multiple myeloma: Diagnosis and management. Adv Clin Exp Med. 2022 Jan;31:95–100.
6. Jung S. Recent advances in the treatment of multiple myeloma. Journal of the Korean Medical Association. 2023;245–52.
7. Domenico Ribatti. A historical perspective on milestones in multiple myeloma research. Eur J Haematol. 2018 Feb 15;221–8.
8. Gösta Gahrton et al. Multiple myeloma and related disorders. Arnold. Gösta Gahrton MD PhD, Brian G.M. Durie MD, Diana M. Samson MD, editors. London: arnoldpublishers.com; 20004.
9. Kyle RA, & Rajkumar SV. An overview of the progress in the treatment of multiple myeloma. Expert Rev Hematol. 2014 Jan 13;7(1):5–7.
10. Robert A. Kyle and S.Vincent Rajkumar. Multiple myeloma. Blood. 2008 Mar 15;111(6):2962–72.
11. Jennifer M. Bird et al. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011. Br J Haematol. 2011 May 14;154(1).
12. Shaji K Kumar et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. Blood. 2008 Mar 1;111(5):2516–20.
13. Sandeep Anand Padala et al. Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. Med Sci (Basel). 2021 Jan 20;
14. Suein Choi et al. Quantitative risk factor analysis of prior disease condition and socioeconomic status with the multiple myeloma development: nationwide cohort study. Sci Rep. 2024 Feb 28;
15. Maira A Castañeda-Avila et al. Multiple myeloma incidence, mortality, and survival differences at the intersection of sex, age, and race/ethnicity: A comparison between Puerto Rico and the United States SEER population. Epub. 2024 Jan 31;

16. Sameh Nassar et al. Multiple Myeloma: Role of Imaging in Diagnosis, Staging, and Treatment Response Assessment. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*. 2021 Apr;42(2):184–93.
17. Yachana Kataria et al. Body size and risk of multiple myeloma in the Black Women’s Health Study. *Br J Cancer*. 2024 Jan 12;
18. Pekka Anttila Anders et al. Real-world treatment patterns and outcomes for patients with multiple myeloma in Denmark, Finland and Sweden: An analysis using linked Nordic registries. *Epub*. 2024 Feb 15;
19. Athanasia Christina. Global Cancer Observatory - IARC. 2024. Mortality of men & women with Multiple Myeloma in Europe 2022.
20. S. Vincent Rajkumar et al. Smoldering multiple myeloma current treatment algorithms. *Blood Cancer J*. 2022 Sep 5;
21. S. Vincent Rajkumar. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2022 May 12;97(8):1086–107.
22. Jasneet Kaur et al. Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: A Comprehensive Review. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2023 May 1;23(5):195–212.
23. Viera Sandecka et al. Clinical characteristics and outcomes in risk-stratified patients with smoldering multiple myeloma: data from the Czech Republic Registry of Monoclonal Gammopathies. *Blood Cancer J*. 2023 Sep 27;
24. S Vincent Rajkumar and Shaji Kumar. Multiple myeloma current treatment algorithms. *Blood Cancer J* . 2020 Sep 28;
25. Kristina Gowin et al. Plasma cell leukemia: A review of the molecular classification, diagnosis, and evidenced-based treatment. *Leuk Res*. 2021 Dec;111.
26. Peipei Yang et al. Pathogenesis and treatment of multiple myeloma. *MedComm (Beijing)*. 2022 Jun 2;
27. S. Vincent Rajkumar. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2020 Mar 24;95(5):548–67.
28. S. Vincent Rajkumar and Shaji Kumar. Multiple myeloma current treatment algorithms. *Blood Cancer J*. 2020 Sep 28;
29. Castaneda O, Baz R. Multiple Myeloma Genomics – A Concise Review. *Acta Med Acad*. 2019 Jun 26;48(1):57.

30. Sara A. Albagoush et al. Multiple Myeloma. 2023rd ed. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430685/>: StatPearls Publishing LLC.;
31. Jerome P Givi et al. Educational Case: Multiple myeloma. *Acad Pathol.* 2024 Apr 8;11(2).
32. Fujing Zhang and Junling Zhuang. Pathophysiology and therapeutic advances in myeloma bone disease. *Chronic Disease Translational Medicine.* 2022 Dec 8;8(4):264–70.
33. Nicola Giuliani et al. Multiple myeloma bone disease: pathophysiology of osteoblast inhibition. *Blood.* 2006 Dec 15;108(13):3992–6.
34. Alexandra K. Zaleta et al. Symptom Burden, Perceived Control, and Quality of Life Among Patients Living With Multiple Myeloma. *Journal of the national comprehensive cancer network.* 2020 Aug;18(8).
35. Shaji K. Kumar et al. Multiple Myeloma, Version 1.2020 Featured Updates to the NCCN Guidelines. *JNCCN.* 2019 Oct;17(10).
36. Li Bao et al. Hypercalcemia caused by humoral effects and bone damage indicate poor outcomes in newly diagnosed multiple myeloma patients. *Cancer Med.* 2020 Nov 4;9(23):8962–9.
37. Renee Eslick and Dipti Talaulikar. Multiple myeloma: from diagnosis to treatment. *Aust Fam Physician.* 2013 Oct;42(10).
38. Huang Xiaojun and Yang Li. Guideline for the diagnosis and management of multiple myeloma-related renal impairment (2024 version). *Chinese Journal of Internal Medicine.* 2024 Apr 1;343–54.
39. Marcio Nucci and Elias Anaissie. Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents. *Clinical Infectious Diseases.* 2009 Oct 15;49(8):1211–25.
40. Morie A Gertz. Acute hyperviscosity: syndromes and management. *Blood.* 2018 Sep 27;1379–85.
41. Iuliana Vaxman and Morie Gertz. When to Suspect a Diagnosis of Amyloidosis. *Acta Haematol.* 2020 Apr 27;304–22.
42. T J S Cross et al. Myeloma associated amyloidosis presenting as subacute liver failure. *Postgrad Med J.* 2006 Jul 5;82(969).
43. Renee Eslick and Dipti Talaulikar. Multiple myeloma: from diagnosis to treatment. *Aust Fam Physician.* 2013 Oct;42(10):684–8.
44. Antonio Palumbo et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *Journal of Clinical Oncology.* 2015 Aug 3;33:2863–9.

45. Mesa Siddiq Abdoh. An overview of multiple myeloma: A monoclonal plasma cell malignancy's diagnosis, management, and treatment modalities. *Saudi J Biol Sci.* 2024 Feb 2;31(2).
46. Alexandros Sopasakis et al. Machine learning evaluation for identification of M-proteins in human serum. *PLoS One.* 2024 Apr 2;
47. Craig T Wallington-Beddoe and Rachel L Mynott. Prognostic and predictive biomarker developments in multiple myeloma. *Journal of Hematology and Oncology.* 2021 Sep 23;
48. Koeun Lee et al. Comprehensive Updates in the Role of Imaging for Multiple Myeloma Management Based on Recent International Guidelines. *The Korean Society of Radiology.* 2021 Jun 17;
49. Christos Sachpekidis et al. Positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) in multiple myeloma. *Die Radiologe.* 2022 Jan 1;62:20–9.
50. J Hillengass et al. Whole-body computed tomography versus conventional skeletal survey in patients with multiple myeloma: a study of the International Myeloma Working Group. *Blood Cancer J.* 2017 Aug 25;
51. Antonio Pierro et al. Whole-Body Low-Dose Multidetector-Row CT in Multiple Myeloma: Guidance in Performing, Observing, and Interpreting the Imaging Findings. *Life (Basel).* 2021 Nov 30;11:1320.
52. Prof Michele Cavo M et al. Role of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders: a consensus statement by the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol.* 2017 Apr;18(4):206–17.
53. Elizabeth Hill MD et al. Evaluation of Whole-Body MRI (WB-MRI) in Smoldering Multiple Myeloma (SMM). *Blood.* 2020 Nov 5;136:19–20.
54. Mark Portet et al. The use of whole-body MRI in multiple myeloma. *Clinical Medicine.* 2019 Jul 19;19(6):355–6.
55. Sigrun Thorsteinsdottir et al. Dramatically improved survival in multiple myeloma patients in the recent decade: results from a Swedish population-based study. *Haematologica.* 2018 Sep;103(9):412–5.
56. Massimo Offidani et al. Triplet vs. doublet drug regimens for managing multiple myeloma. *Expert Opin Pharmacother.* 2018 Feb;19(2):137–49.
57. Soekojo CY, Chng WJ. Treatment horizon in multiple myeloma. *Eur J Haematol.* 2022 Nov 18;109(5):425–40.



58. Offidani M, Corvatta L, Gentili S. Triplet vs. doublet drug regimens for managing multiple myeloma. *Expert Opin Pharmacother*. 2018 Feb;19(2):137–49.
59. Kumar SK, Jacobus SJ, Cohen AD, Weiss M, Callander N, Singh AK, et al. Carfilzomib or bortezomib in combination with lenalidomide and dexamethasone for patients with newly diagnosed multiple myeloma without intention for immediate autologous stem-cell transplantation (ENDURANCE): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*. 2020 Oct;21(10):1317–30.
60. Gentile M, Morabito F, Martino M, Vigna E, Martino EA, Mendicino F, et al. Chemotherapy-based regimens in multiple myeloma in 2020. *Panminerva Med*. 2021 Mar;63(1):7–12.
61. Richardson PG et al. Melflufen plus dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma (O-12-M1): a multicentre, international, open-label, phase 1-2 study. *Lancet Haematol*. 2020 May;7(5):e395–407.
62. Jadoon Y, Siddiqui MA. Immunotherapy in multiple myeloma. *Cancer Treat Res Commun*. 2021;29:100468.
63. Dingli D et al. Therapy for Relapsed Multiple Myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2017 Apr;92(4):578–98.
64. Dimopoulos MA et al. Developments in continuous therapy and maintenance treatment approaches for patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2020 Feb 13;10(2):17.
65. Cowan AJ, Green DJ, Kwok M, Lee S, Coffey DG, Holmberg LA, et al. Diagnosis and Management of Multiple Myeloma. *JAMA*. 2022 Feb 1;327(5):464.
66. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2020 May;95(5):548–67.
67. Tomlinson R. Multiple myeloma: Updated approach to management in 2018. *Aust J Gen Pract*. 2018 Aug 1;47(8):526–9.
68. Ricciuti G, Falcone A, Cascavilla N, Martinelli G, Cerchione C. Autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Panminerva Med*. 2020 Dec;62(4):220–4.
69. Raje N et al. Anti-BCMA CAR T-Cell Therapy bb2121 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2019 May 2;380(18):1726–37.
70. Michels TC, Petersen KE. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2017 Mar 15;95(6):373–83.

## Πηγές Εικόνων

<b>ΕΙΚΟΝΑ 1:</b> ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΟ ΜΥΕΛΩΜΑ ΣΤΗΝ ΕΥΡΩΠΗ 2022. ΠΗΓΗ: HTTPS://GCO.IARC.FR.....	7
<b>ΕΙΚΟΝΑ 2:</b> ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑ ΑΝΔΡΩΝ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΟ ΜΥΕΛΩΜΑ ΣΤΗΝ ΕΥΡΩΠΗ 2022. ΠΗΓΗ: HTTPS://GCO.IARC.FR.....	7
<b>ΕΙΚΟΝΑ 3:</b> ΗΛΕΚΤΡΟΦΟΡΗΣΗ ΠΕΡΙΓΡΑΦΕΙ ΤΑ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΑ ΚΛΑΣΜΑΤΑ ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ ΟΡΟΥ ΣΕ ΕΝΑ ΚΑΝΟΝΙΚΟ ΔΕΙΓΜΑ ΚΑΙ ΣΕ ΕΝΑ ΔΕΙΓΜΑ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΕΙ ΠΡΩΤΕΪΝΗ Μ. ΠΗΓΗ: HTTPS://DOI.ORG/10.1371/JOURNAL.PONE.0299600.S001 .....	25
<b>ΕΙΚΟΝΑ 4.</b> ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΩΣ ΠΡΟΣ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ.....	40
<b>ΕΙΚΟΝΑ 5.</b> ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΤΩΝ ΗΛΙΚΙΩΝ ΣΤΑ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ .....	40
<b>ΕΙΚΟΝΑ 6.</b> ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΑΝΑ ΦΥΛΟ.....	41
<b>ΕΙΚΟΝΑ 7.</b> ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΑΝΑ ΦΥΛΟ.....	41
<b>ΕΙΚΟΝΑ 8.</b> ΠΑΡΟΥΣΙΑ IG ΚΑΙ Κ, Λ ΑΛΥΣΩΝ .....	43
<b>ΕΙΚΟΝΑ 9.</b> ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΑΝΟΣΟΣΦΑΙΡΙΝΩΝ IG ΚΑΙ ΕΛΑΦΡΩΝ ΑΛΥΣΩΝ Κ, Λ.....	43
<b>ΕΙΚΟΝΑ 10.</b> ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΟΥ ΜΕΣΟΥ ΟΡΟΥ, ΤΗΣ ΤΥΠΙΚΗΣ ΑΠΟΚΛΙΣΗΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΣΦΑΛΜΑΤΟΣ.....	44
<b>ΕΙΚΟΝΑ 11.</b> ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΜΕΤΑΞΥ 1ΟΥ ΚΑΙ 2ΟΥ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ.....	45
<b>ΕΙΚΟΝΑ 12.</b> ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ 1ΟΥ ΚΑΙ 2ΟΥ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ .....	46
<b>ΕΙΚΟΝΑ 13.</b> ΣΥΓΚΡΙΣΗ 1ΟΥ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟ ΦΥΛΟ.....	48
<b>ΕΙΚΟΝΑ 14.</b> ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΩΝ ΤΟΥ 2ΟΥ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟ ΦΥΛΟ .....	49
<b>ΕΙΚΟΝΑ 15.</b> ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΩΝ 1ΟΥ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ.....	50
<b>ΕΙΚΟΝΑ 16.</b> ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΩΝ 2ΟΥ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ.....	50

## Πηγές Πινάκων

<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 1:</b> ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΕΣ ΜΕΤΑΘΕΣΕΙΣ ΣΤΟ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ 14Q32. ΠΗΓΗ: HTTPS://DOI.ORG/10.1002%2FMCO2.146 .....	16
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 2:</b> ΜΟΡΙΑΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΤΟΥ ΜΜ. ΠΗΓΗ: HTTPS://WWW.NATURE.COM/ARTICLES/S41408-020-00359-2.....	17
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 3:</b> ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ – ΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ .....	32