



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΑΘΗΝΩΝ

Β΄ ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ "ΑΤΤΙΚΟΝ"
ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΚΑΘ. ΘΕΟΦΑΝΗΣ ΟΙΚΟΝΟΜΟΠΟΥΛΟΣ

ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΕΚΦΡΑΣΗΣ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΤΟΥ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΟΥ
ΑΥΞΗΤΙΚΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ (PDGF), (PDGFrA, PDGFrB) ΣΤΟ
ΠΟΛΛΑΠΛΟΥΝ ΜΥΕΛΩΜΑ. ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΑ ΚΑΙ
ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥΣ

ΑΝΤΩΝΙΟΣ Γ. ΜΠΙΛΑΛΗΣ
ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΟΣ
ΔΙΑΤΡΙΒΗ ΕΠΙ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΑ

ΑΘΗΝΑ, ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ 2017

ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟΣ ΟΡΚΟΣ

Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

ΟΡΚΙΖΟΜΑΙ ΕΣΤΩΝ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΤΟΝ ΙΑΤΡΟ ΚΑΙ ΕΣΤΩΝ ΑΣΚΛΗΠΙΟ ΚΑΙ ΕΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΕΣΤΗΝ ΠΑΝΑΚΕΙΑ ΚΑΙ Ε' ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΘΕΟΥΣ ΕΠΙΚΑΛΟΥΜΕΝΟΣ ΤΗΝ ΜΑΡΤΥΡΙΑ ΤΟΥΣ, ΝΑ ΤΗΡΗΣΩ ΠΙΣΤΑ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΟΥ ΑΥΤΟ ΤΟΥ ΟΡΚΟ ΚΑΙ ΤΟ ΕΥΜΒΟΛΑΙΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ. ΝΑ ΘΕΩΡΩ ΑΥΤΟΝ ΠΟΥ ΜΟΥ ΔΙΔΑΣΚΕ ΑΥΤΗ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΙΕΘ ΜΕ ΤΟΥΣ ΓΟΝΕΙΣ ΜΟΥ ΚΑΙ ΝΑ ΜΟΙΡΑΣΤΩ ΜΑΖΙ ΤΟΥΣ ΤΑ ΥΠΑΡΧΟΝΤΑ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΑ ΧΡΗΜΑΤΑ ΜΟΥ ΑΝ ΕΚΕΙ ΑΝΔΡΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ. ΝΑ ΘΕΩΡΩ ΤΟΥΣ ΑΠΟΓΟΝΟΥΣ ΤΟΥΣ ΙΕΟΥΣ ΜΕ Τ' ΑΔΕΛΦΙΑ ΜΟΥ ΚΑΙ ΝΑ ΤΟΥΣ ΔΙΔΑΣΩ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΑΥΤΗ ΑΝ ΘΕΛΟΥΝ ΝΑ ΤΗ ΜΑΘΟΥΝ, ΧΩΡΙΣ ΔΟΜΩΗ ΚΑΙ ΕΥΜΒΟΛΑΙΟ ΚΑΙ ΝΑ ΜΕΤΑΔΩΩ ΜΕ ΠΑΡΑΓΕΛΙΚΕΣ, ΟΔΗΓΕΣ ΚΑΙ ΣΥΜΒΟΥΛΕΣ ΟΛΗ ΤΗΝ ΥΠΟΛΟΙΠΗ ΓΝΩΣΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΕΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΜΟΥ ΚΑΙ ΕΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΕΚΕΙΝΟΥ ΠΟΥ ΜΕ ΔΙΔΑΣΚΕ ΚΑΙ ΕΣΤΟΥΣ ΑΛΛΟΥΣ ΜΑΘΗΤΕΣ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΚΑΝΕΙ ΤΡΑΠΗ ΕΥΜΦΩΝΙΑ ΜΑΖΙ ΜΟΥ ΚΑΙ Ε' ΑΥΤΟΥΣ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΟΡΚΗΣΘΕΙ ΕΣΤΩΝ ΙΑΤΡΙΚΟ ΝΟΜΟ ΚΑΙ ΕΞ ΚΑΝΕΝΑΝ ΑΛΛΟ ΚΑΙ ΝΑ ΘΕΡΑΠΕΥΩ ΤΟΥΣ ΠΑΕΧΟΝΤΕΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΟΥ ΧΩΡΙΣ ΠΟΤΕ, ΕΚΟΥΣΙΩΣ, ΝΑ ΤΟΥΣ ΒΛΑΨΩ Ή ΝΑ ΤΟΥΣ ΑΔΙΚΗΣΩ. ΚΑΙ ΝΑ ΜΗ ΔΩΣΩ ΠΟΤΕ ΞΕ ΚΑΜΕΝΑ, ΞΕΤΩ ΚΙ ΑΝ ΜΟΥ ΤΟ ΖΗΤΗΣΕΙ, ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΟ ΦΑΡΜΑΚΟ, ΟΥΤΕ ΝΑ ΔΩΣΩ ΠΟΤΕ ΤΕΤΟΙΑ ΣΥΜΒΟΥΛΗ ΟΜΟΙΩΣ, ΝΑ ΜΗ ΔΩΣΩ ΠΟΤΕ ΞΕ ΓΥΝΑΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΟ ΓΙΑ Ν' ΑΠΟΒΑΛΕΙ. ΝΑ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΔΕ ΤΗ ΖΩΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ ΚΑΘΑΡΗ ΚΑΙ ΔΙΓΜΗ ΚΑΙ ΝΑ ΜΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΗΣΩ ΠΑΕΧΟΝΤΕΣ ΑΠΟ ΛΘΟΥΣ ΑΛΛΑ Ν' ΑΦΗΣΩ ΤΗΝ ΠΡΑΞΗ ΑΥΤΗ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΕΔΙΚΟΥΣ. ΚΑΙ Ε' ΟΠΟΙΑ ΣΠΙΤΙΑ ΚΙ ΑΝ ΜΠΩ, ΝΑ ΜΠΩ ΓΙΑ ΤΗΝ ΩΦΕΛΕΙΑ ΤΩΝ ΠΑΕΧΟΝΤΩΝ ΑΠΟΦΕΥΟΝΤΑΣ ΚΑΘΕ ΕΚΟΥΣΙΑ ΑΔΙΚΙΑ ΚΑΙ ΒΛΑΒΗ ΚΑΙ ΚΑΘΕ ΓΕΥΣΗΤΕΙΑ ΠΡΑΞΗ ΚΑΙ ΜΕ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΚΑΙ ΜΕ ΑΝΔΡΕΣ, ΕΛΕΥΘΕΡΟΥΣ ΚΑΙ ΔΟΥΛΟΥΣ. ΚΑΙ ΟΤΙ ΔΩ Ή ΑΚΟΥΣΩ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΕΧΗΝ ΤΟΥ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΟΣ ΜΟΥ, Ή ΚΥ ΕΚΤΟΣ, ΓΙΑ ΤΗ ΖΩΗ ΤΩΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, ΠΟΥ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΠΟΤΕ ΝΑ ΚΟΙΝΟΠΟΙΗΣΩ, ΝΑ ΕΙΩΠΗΣΩ ΚΑΙ ΝΑ ΤΟ ΤΗΡΗΣΩ ΜΥΣΤΙΚΟ. ΑΝ ΤΟΥ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ ΤΗΡΗΣΩ ΠΙΣΤΑ ΚΑΙ ΔΕΝ ΤΟΝ ΑΦΕΤΗΣΩ, ΕΙΘΕ Ν' ΑΠΟΛΔΥΣΩ ΓΙΑ ΠΑΝΤΑ ΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΝ ΟΛΩΝ ΤΩΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ ΓΙΑ ΤΗ ΖΩΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ, ΑΝ ΟΜΩΣ ΠΑΡΑΒΩ ΚΑΙ ΑΦΕΤΗΣΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΝΑ ΥΠΟΣΤΩ ΤΑ ΑΝΤΙΘΕΤΑ ΑΠΟ ΑΥΤΑ.

Στην Κατερίνα μου

Στον Γιώργο μας

Στους Γονείς μου,

Στους Δασκάλους μου

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

- **ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΘΕΟΦΑΝΗΣ ΟΙΚΟΝΟΜΟΠΟΥΛΟΣ**
- **ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΗΣ ΜΠΑΜΙΑΣ**
- **ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΡΟΥΣΣΟΥ**

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διδακτορική διατριβή εκπονήθηκε στη Β Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών, κλινικά δεδομένα συλλέχθηκαν από την Θεραπευτική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών, ενώ η εργαστηριακή μελέτη διενεργήθηκε στο Αιμοπαθολογοανατομικό Εργαστήριο του νοσοκομείου Ευαγγελισμός.

Ευχαριστώ εκ βάθους καρδιάς τον Επιβλέποντα Καθηγητή κ. Θεοφάνη Οικονομόπουλο για την τιμή που μου έκανε να μου αναθέσει τούτο το έργο και για την συνεχή και αδιάλειπτη εμπιστοσύνη.

Ευχαριστώ ολοψύχως τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Ευάγγελο Τέρπο για την συνεχή και από ετών, επιστημονική καθοδήγηση, υποστήριξη και ενθάρρυνση.

Ευχαριστώ θερμά τη Διευθύντρια του Αιμοπαθολογοανατομικού Εργαστηρίου του νοσοκομείου Ευαγγελισμός κ. Άννα Τασσίδου για την θεμελιώδους σημασίας υποστήριξη που άπτεται στην διενέργεια του εργαστηριακού τμήματος της διδακτορικής διατριβής, καθώς και για την ατέρμονη υποστήριξή της.

Ευχαριστώ ιδιαιτέρως την Καθηγήτρια κ. Παρασκευή Ρούσσου που ούσα μέλος της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής μου παρείχε συνεχή ενθάρρυνση.

Ευχαριστώ θερμά τον Καθηγητή κ. Αριστοτέλη Μπάμια που ως μέλος της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής μου παρείχε συνεχή υποστήριξη.

Η έγκριση διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν.5343/1932, άρθρο 202, παρ. 2

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	13
----------------	----

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΠΡΩΤΗ ΕΝΟΤΗΤΑ: Πολλαπλό Μυέλωμα	16
--	-----------

1. Ιστορική αναδρομή.....	16
---------------------------	----

2. Επιδημιολογία.....	23
-----------------------	----

3. Αιτιολογία	26
---------------------	----

4. Κυτταρογενετικό υπόβαθρο	27
-----------------------------------	----

5. Ανοσοσφαιρίνες	33
-------------------------	----

6. Σηματοδότηση και μικροπεριβάλλον	41
---	----

7. Κυτταροκίνες	45
-----------------------	----

8. Κλινικές εκδηλώσεις	59
------------------------------	----

9. Εργαστηριακή διερεύνηση	71
----------------------------------	----

10. Διαφορική διάγνωση	89
------------------------------	----

11. Θεραπευτική προσέγγιση	92
----------------------------------	----

ΔΕΥΤΕΡΗ ΕΝΟΤΗΤΑ	141
------------------------------	------------

1. Αγγειογένεση	141
-----------------------	-----

2. Πρωτεϊνικές Κινάσες	148
------------------------------	-----

3. Υποδοχείς PDGFR α και β.....	152
---------------------------------	-----

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ – ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	156
2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	158
3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	166
4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	180
Βιβλιογραφία	183

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Το πολλαπλό μυέλωμα (ΠΜ) είναι μία σχετικά συχνή αιματολογική κακοήθεια που οφείλεται στον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό κλωνικών πλασματοκυττάρων στον μυελό των οστών. Περιλαμβάνει ένα φάσμα πλασματοκυτταρικών διαταραχών που κυμαίνονται από τη μονοκλωνική γαμμαπάθεια άγνωστης σημασίας (MGUS), μία καλοήγη πάθηση όσον αφορά την κλινική εκδήλωση, το ασυμπτωματικό ΠΜ (SMM), τη συμπτωματική – επιθετική διαταραχή του ΠΜ και την πιο επιθετική μορφή της, την πλασματοκυτταρική λευχαιμία με κυκλοφορούντα μυελωματικά κύτταρα στο αίμα. Διάφορες άλλες πλασματοκυτταρικές διαταραχές ανήκουν στην ίδια κατηγορία παθήσεων, συμπεριλαμβανομένων της νόσου Castleman, της νόσου των α βαρέων αλυσίδων, καθώς και της μακροσφαιριναιμίας Waldenström.

Το ΠΜ χαρακτηρίζεται από την παρουσία κλωνικών πλασματοκυττάρων και την παραγωγή, στην πλειονότητα των περιπτώσεων, μίας μονοκλωνικής ανοσοσφαιρίνης ή του κλάσματός της, με επακόλουθη προσβολή ή επιδράσεις στην οργανική λειτουργία. Υπάρχουν πέντε τάξεις ανοσοσφαιρινών, ενώ τα δυσλειτουργικά πλασματοκύτταρα μπορούν να παράγουν οποιονδήποτε από τους πέντε υποτύπους ανοσοσφαιρινών, συμπεριλαμβανομένων των ανοσοσφαιρινών G (IgG), IgA, IgM, IgD και IgE. Με μικρή συχνότητα, τα συστατικά βαριάς αλυσίδας της ανοσοσφαιρίνης δεν παράγονται από τα μυελωματικά κύτταρα και η νόσος εκδηλώνεται με την παραγωγή και την έκκριση ελαφράς αλυσίδας μόνο, η οποία θα

ήταν είτε τύπου κ είτε τύπου λ. Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, το μυέλωμα δεν παράγει πρωτεΐνη και εκδηλώνεται ως μη εκκριτικό ΠΜ.

Στο ΠΜ είναι διαρκής η ανάγκη εισαγωγής νέων βιολογικών δεικτών και τεχνικών, που θα δίνουν άμεσα και εύκολα, πληροφορίες που θα σχετίζονται με την πρόγνωση και την κλινική σημασία και θα βασίζονται στην ευκολία, την ευαισθησία και την εγκυρότητα της μεθόδου. Το ΠΜ παραμένει ανίατο νόσημα ενώ με την προσθήκη νεότερων φαρμακευτικών παραγόντων υπάρχει η προσδοκία ότι θα καταστεί χρόνιο νόσημα. Παρόλα αυτά όμως η ανάγκη περαιτέρω θεραπευτικών στόχων είναι υπαρκτή. Μέσα σε αυτό το πλαίσιο ο σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής είναι να διερευνήσει και να μελετήσει για πρώτη φορά σε οστεομυελικές βιοψίες ασθενών με ΠΜ, την ανοσοιστοχημική έκφραση των υποδοχέων του αιμοπεταλιακού αυξητικού παράγοντα α και του β (PDGFRα και PDGFRβ) και την συσχέτιση αυτών με κλινικά δεδομένα και παθολογοανατομικές παραμέτρους όπως η αγγειογένεση.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΠΡΩΤΗ ΕΝΟΤΗΤΑ

1. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Παρόλο που τα πρώτα καλά τεκμηριωμένα περιστατικά πολλαπλού μυελώματος περιγράφηκαν το 1844 και 1845 είναι αναμφισβήτητο ότι η ασθένεια υπήρχε αιώνες πιο πριν. Σε αυτό το συμπέρασμα μεταξύ άλλων οδήγησαν ευρήματα από ανασκαφές στην νεκρόπολη των αρχαίων Θηβών της Αιγύπτου, όπου σε δύο σκελετούς αντρών, σε σύνολο 905, παρατηρήθηκαν πολλαπλές σφαιροειδείς βλάβες του σκελετού, αποκλειστικά λυτικού χαρακτήρα, με πολύ καλά καθορισμένα όρια, χωρίς χαρακτηριστικά σκλήρυνσης ή σχηματισμού νέου οστού, που εντοπίζονται στον άξονα του σκελετού και η χρονολογία τους προσδιορίζεται από το 3200 π.Χ. μέχρι το 500 π.Χ.¹

Η πρώτη καταγραφή ασθενούς με μύελωμα προσδιορίζεται το 1844, περιγράφηκε από τον Λονδρέζο χειρουργό Samuel Solly (1805 – 1871) και αφορά μία γυναίκα 39 ετών, η οποία σε χρονικό διάστημα 4 ετών παρουσίασε εξέλιξη της νόσου από οστικά άλγη μέχρι πολλαπλά παθολογικά κατάγματα και την κατάληξη². Η άρρωση για μικρό χρονικό διάστημα πριν αποβιώσει νοσηλεύθηκε στο νοσοκομείο Saint Thomas όπου η περίθαλψη και η αγωγή είχαν βάση το φλοιό του πορτοκαλιού, το λαχανικό ρήον το βαρβαρικόν (rhubarb) ή ραβέντι καθώς και οπιούχα αναλγητικά. Επίσης άπαξ ημερησίως της εχορηγείτο μισό λίτρο μαύρης μπίρας. Στο νεκροτομείο διαπιστώθηκε μάζα στο στέρνο που αποτελείτο από κύτταρα ωειδή και ιδιαίτερως ευκρινή με λαμπερό πυρήνα και ένα πυρήνιο ή

σπανιότερα με 2 πυρήνια. Βέβαια πιο γνωστή περίπτωση από τις πρώτες που καταγράφηκαν είναι αυτή του Thomas Alexander McBean, ενός αξιολύβαστου εμπόρου του Λονδίνου ο οποίος το 1845 σε ηλικία 45 ετών παρουσίασε έντονη αδυναμία. Στον ασθενή εφαρμόστηκαν ποικίλου είδους υποστηρικτικές και συμπτωματολογικές αγωγές της εποχής που μεταξύ άλλων περιελάμβαναν στην αρχική φάση την εφαρμογή κηδεμόνα για την ενίσχυση της σπονδυλικής στήλης και τοπική αφαιμάξη με βδέλλες. Αργότερα ο θεράπων ιατρός του, Dr. Thomas Watson, του συνταγογράφησε σίδηρο και κινίνη, με αποτέλεσμα την γρήγορη βελτίωση που διήρκεσε ολίγους μήνες. Λίγο αργότερα ο άρρωστος επισκέφθηκε τον Dr. William Macintyre, έναν από τους γνωστούς γιατρούς στην Harley Street, ο οποίος έλαβε δείγμα ούρων από τον άρρωστο, στο οποίο διαπίστωσε την ελαφρά θολερότητα όταν το έβρασε. Στέλνει το δείγμα για περαιτέρω έλεγχο, στο νοσοκομείο Saint George στον Dr. Bence Jones, στον οποίο περιγράφει την παρατήρησή του. Ο Dr. Bence Jones επιβεβαιώνει την παρατήρηση του συναδέλφου του και αναφέρει την παρουσία μιας παράξενης πρωτεΐνης ως είναι οξείδιο της λευκωματίνης και υπολόγισε ότι ο άρρωστος έχει λευκωματινουρία 60gr/ημέρα. Λίγες εβδομάδες αργότερα ο άρρωστος κατέληξε και στην νεκροτομή διαπιστώθηκε η ευθραυτότητα των οστών, ενώ η ιστολογική εξέταση του μυελού των οστών ανέδειξε την διήθηση από κύτταρα ωοειδή, καλώς και ευδιακρίτως περιγεγραμμένα σε μέγεθος μέχρι διπλάσιο του ερυθροκυττάρου με πυρήνα λαμπερό².

The first reported patient with multiple myeloma.



Robert A. Kyle, and S. Vincent Rajkumar Blood
2008;111:2962-2972

©2008 by American Society of Hematology

Ο όρος “multiple myeloma” εισήχθη για πρώτη φορά από τον Ρώσο παθολογοανατόμο J. Von Rustizky το 1873. Την εποχή εκείνη ο Rustizky εργαζότανε στο εργαστήριο του Friedrich von Recklinghausen στο Στρασβούργο.³ Εκεί διαπίστωσε κατά την νεκροτομή άντρα 47 ετών την ύπαρξη 8 ξεχωριστών “όγκων μυελού” και απέδωσε τον συγκεκριμένο όρο. Το προεξέχον κύτταρο των μαζών αυτών, είχε ως ιδιαίτερο χαρακτηριστικό τον έκκεντρο πυρήνα του.

Ο όρος "plasma cell" χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1875 από τον Γερμανό ανατόμο Heinrich Wilhelm Gottfried von Waldeyer-Hartz. Η ακριβής όμως περιγραφή του κυττάρου έγινε το 1890 από τον Ισπανό ανατόμο Santiago Ramón y Cajal και από τον Ούγγρο παθολογοανατόμο T. von Marschalkó το 1895.⁴

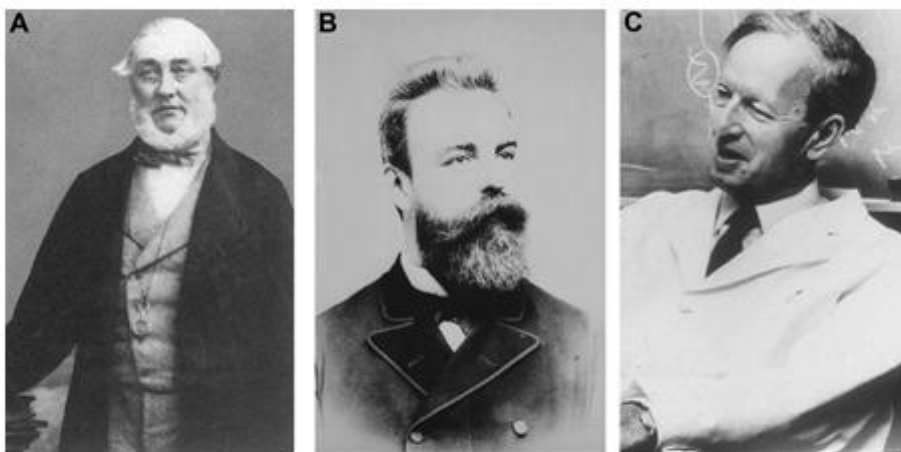
Βέβαια για μεγάλο χρονικό διάστημα και σε πολλές χώρες είχε χρησιμοποιηθεί ο όρος “Kahler’s disease” (νόσος Kahler), αντί του multiple myeloma, που προέκυψε από την αναφορά – δημοσίευση περιστατικού (case report) του Professor Otto Kahler και αφορούσε έναν ασθενή επίσης ιατρό τον Dr Loos.⁵ Η καταγραφή αυτού

του περιστατικού από τον Professor Otto Kahler αποτέλεσε την πληρέστερη καταγραφή που είχε γίνει μέχρι τότε τόσο σε κλινικό όσο και σε εργαστηριακό επίπεδο. Για αυτό και στις περισσότερες χώρες αργότερα και για μεγάλο χρονικό διάστημα κυριάρχησε ο όρος νόσος Kahler για το ΠΜ.

Το 1930 ο Σουηδός βιοχημικός Arne Tiselius, περιέγραψε στην Διδακτορική του Διατριβή τον διαχωρισμό των πρωτεϊνών του ορού με την μέθοδο της ηλεκτροφόρησης, μια επιστημονική ανακάλυψη βάσει της οποίας, το 1948 θα τον οδηγούσε στην βράβευση με το Nobel χημείας.³

Η ανοσοηλεκτροφόρηση περιγράφηκε από τους Grabar και Williams το 1953, ενώ το 1964 ο Wilson προτάσσει την ανοσοκαθήλωση, ή άμεση ανοσοηλεκτροφόρηση, με την εφαρμογή αντιορών στην επιφάνεια της αгарόζης αμέσως μετά την ολοκλήρωση της ηλεκτροφόρησης⁶.

(A) Henry Bence Jones, (B) Otto Kahler, (C) Jan Waldenström



Robert A. Kyle, and S. Vincent Rajkumar Blood
2008;111:2962-2972

Ένα σημαντικό ορόσημο είναι το 1961 όταν ο Σουηδός ιατρός Jan Gosta Waldenstrom αναπτύσσει την διαφοροποίηση μεταξύ μονοκλωνικών και πολυκλωνικών γαμμαπαθειών.⁷

Όσον αφορά τα διαθέσιμα φάρμακα, σε πρακτικό επίπεδο το πρώτο φάρμακο που χρησιμοποιείται συστηματικά για το μυέλωμα, είναι μετά τον 2^ο παγκόσμιο πόλεμο η ουρεθάνη. Αποτελούσε μάλιστα κύρια θεραπευτική επιλογή μέχρι το 1966 όταν η ομάδα του James F. Holland δημοσίευσε την τυχαιοποιημένη και ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη 86 ασθενών με μυέλωμα, όπου διαπιστώθηκε ότι η ουρεθάνη συγκρινόμενη με το εικονικό φάρμακο δεν είχε διαφορά ούτε σε ανταποκρίσεις αλλά ούτε στην επιβίωση.³

Ορόσημο στην θεραπευτική του μυελώματος αποτελεί η μελφαλάνη.⁸ Η πρώτη θετική αναφορά για την χρήση της μελφαλάνης (sacrolysin: L-phenylalanine mustard, melphalan) στο μυέλωμα έρχεται το 1958 από την Μόσχα και την ομάδα του Nikolai Nikolaevich Blokhin και 4 χρόνια αργότερα το 1962 στο MD Anderson η ομάδα υπό τον Daniel E. Bergsagel επιβεβαιώνει τα ευρήματα του Blokhin σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών. Ανταποκρίσεις της τάξεως του 78% με τη χορήγηση μελφαλάνης σε νεοδιαγνωσμένους ασθενείς αναφέρει η δημοσίευση του Hoogstraten το 1967.

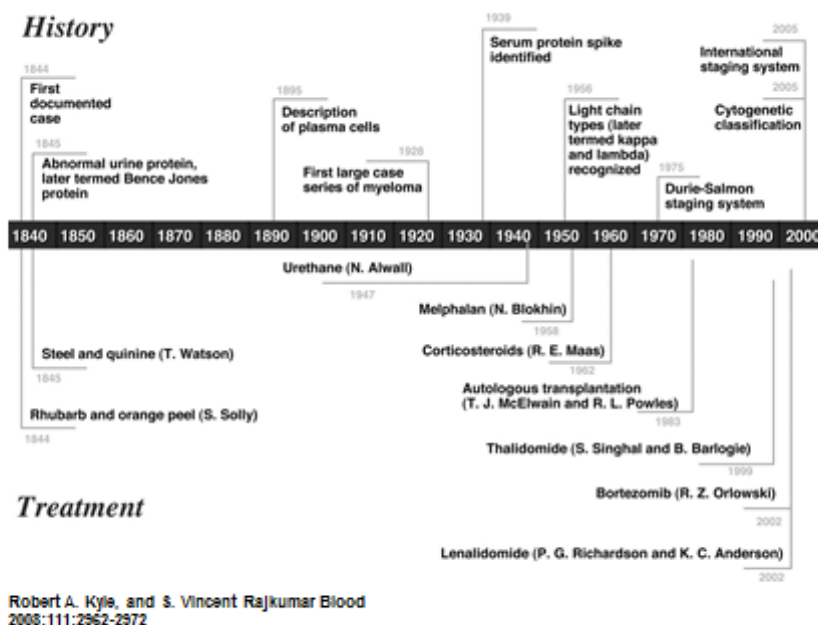
Το 1962 ο Mass δημοσιεύει τα αποτελέσματα διπλά τυφλής ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο μελέτης, όπου καταδεικνύεται το όφελος της πρεδνιζόνης στον έλεγχο της νόσου, τη μείωση των σφαιρινών και τη βελτίωση των συμπτωμάτων.³

Τα μεγάλα όμως ορόσημα στην θεραπευτική είναι πρώτον το κλασσικό σχήμα MP και ακολούθως η εφαρμογή της υψηλής δόσης μελφαλάνης και διάσωση με αυτόλογο μόσχευμα μυελού των οστών. Το 1969 ο Raymond Alexanian από το MD Anderson, δημοσιεύει στο JAMA την τυχαιοποιημένη μελέτη με 183 ασθενείς και εγκαθιδρύεται το σχήμα MP ως η πρώτη επιλογή καθώς διαπιστώνεται ότι προσδίδει 6 μήνες μεγαλύτερη επιβίωση συγκρινόμενο με μονοθεραπεία με μελφαλάνη.⁹ Ενώ το 1983 οι Timothy McElwain και Ray Powles από το νοσοκομείο Royal Marsden δημοσιεύουν την πρώτη αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών σε άρρωστο με πλασματοκυτταρική λευχαιμία.

Στις μέρες μας η αυτόλογη μεταμόσχευση συνεχίζει να κατέχει στρατηγική θέση στην θεραπευτική του πολλαπλού μυελώματος.¹⁰ Στην Ελλάδα η πρώτη αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών έγινε το 1985 στην αιματολογική κλινική του νοσοκομείου Παπανικολάου με πρωτεργάτη τον τότε Διευθυντή της Κλινικής Αθανάσιο Φάσσα. Αργότερα, ακολούθησαν κλινικές Κρατικών νοσοκομείων της Αθήνας όπως το 1989 του Αγίου Σάββα με Διευθύντρια την Αλίκη Καλλινίκου Μανιάτη και συλλοβάτες τους τότε επιμελητές της κλινικής Μαρίνα Σταματέλου και Κωνσταντίνο Παπαναστασίου, το 1991 στον Ευαγγελισμό στην Αιματολογική και Λεμφωμάτων Κλινική - Μονάδα ΜΜΟ με Διευθυντή τον Εμμανουήλ Νικηφοράκη και το 1995 στην Θεραπευτική Κλινική της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ από τον Καθηγητή Αθανάσιο Δημόπουλο. Σταδιακά σχεδόν όλες οι αιματολογικές κλινικές στην Ελλάδα ανέπτυξαν την αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Αρχικά οι αυτόλογες μεταμοσχεύσεις γίνονταν με μυελικό μόσχευμα, ενώ μετά την χρήση και εφαρμογή του GCSF σε κλινικό επίπεδο, όλες οι αυτόλογες μεταμοσχεύσεις γίνονταν με περιφερικό μόσχευμα.

Η ταυτοποίηση και χρήση παραγόντων, όπως η θαλιδομίδη και το ανοσορρυθμιστικό ανάλογό της η λεναλιδομίδη, καθώς και ο αναστολέας πρωτεασώματος βορτεζομίμη, κατά τη διάρκεια των τελευταίων 10 ετών έχουν βελτιώσει περαιτέρω την ανταπόκριση και την ολική επιβίωση, ενώ οι υψηλές προσδοκίες για να γίνει το ΠΜ χρόνιο νόσημα βασίζονται στην προσθήκη τα τελευταία χρόνια νεότερων φαρμάκων όπως μονοκλωνικών αντισωμάτων, νεότερων αναστολέων του πρωτεασώματος και ανοσορρυθμιστικών παραγόντων.^{11,}

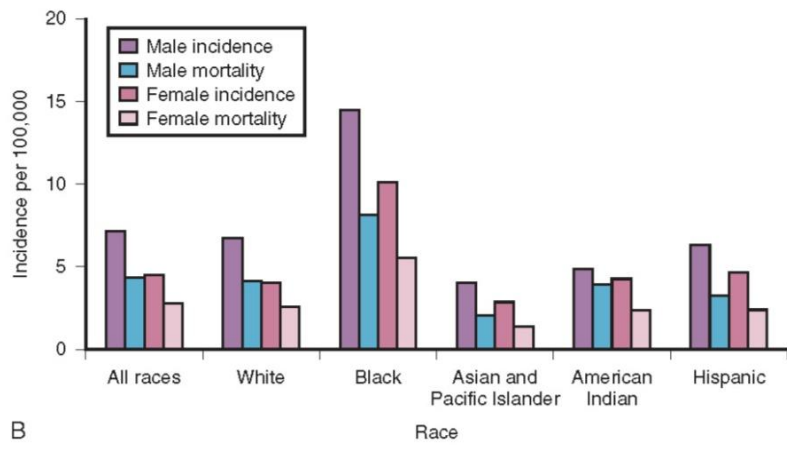
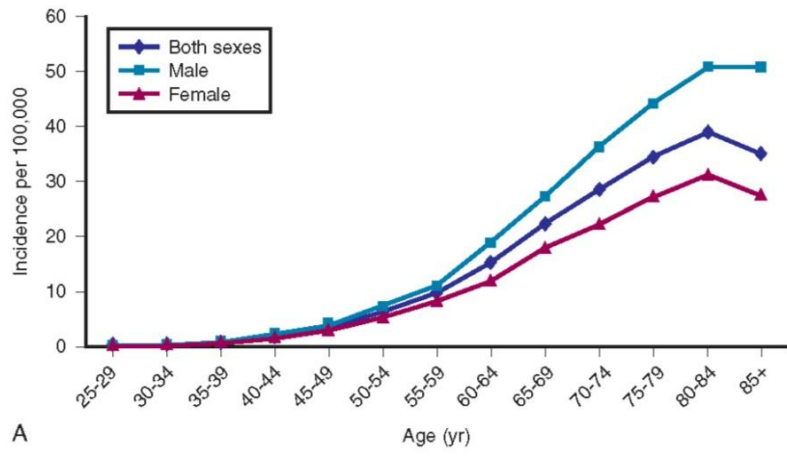
12, 13



©2008 by American Society of Hematology

2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Το πολλαπλό μυέλωμα αντιστοιχεί στο 1% όλων των κακοηθειών και είναι η δεύτερη πιο συχνή αιματολογική κακοήθεια, με επιπολασμό περίπου 10%. Ο επιπολασμός του ΠΜ ήταν γύρω στα 64.615 άτομα το 2010, ενώ εκτιμάται ότι 20.520 άνδρες και γυναίκες (11.400 άνδρες και 9120 γυναίκες) διαγνώστηκαν με ΠΜ και 10.610 άνδρες και γυναίκες κατέληξαν εξαιτίας του μυελώματος το 2011. Πρόκειται για μία νόσο που προσβάλλει έναν σχετικά γηραιότερο πληθυσμό με διάμεση ηλικία κατά τη διάγνωση τα 69 έτη και διάμεση ηλικία κατά το χρονικό σημείο του θανάτου τα 74 έτη, (εικόνα 4). Ποσοστό μικρότερο του 5% των ασθενών κατά τη διάγνωση είναι ηλικίας κάτω των 40 ετών. Το μυέλωμα εμφανίζεται πιο συχνά στους άνδρες έναντι των γυναικών και στους Αφροαμερικανούς έναντι των λευκών στις Ηνωμένες Πολιτείες (εικόνα 4).



Εικόνα 4. Από Munshi και Jagannath

Η επίπτωση του ΠΜ στους άνδρες της μαύρης φυλής είναι περίπου 14,5 ανά 100.000 ανά έτος σε σύγκριση με 10,2 ανά 100.000 ανά έτος στις γυναίκες της μαύρης φυλής. Η ανάλογη επίπτωση είναι 7,2 και 4,6 ανά 100.000 στους άνδρες και τις γυναίκες της λευκής φυλής, αντίστοιχα. Αν και ο ασιατικός πληθυσμός έχει χαμηλότερη επίπτωση μυελώματος σε σύγκριση με τον αντίστοιχο πληθυσμό της λευκής φυλής, εθνικές ομάδες, στις οποίες συμπεριλαμβάνονται οι Χαβανέζοι, οι Ισπανόφωνες γυναίκες, οι Αμερικανές Ινδιάνες από το Νέο Μεξικό και οι γηγενείς της Αλάσκας, εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά επίπτωσης σε σύγκριση με εκείνα του λευκού πληθυσμού των ΗΠΑ από τις ίδιες γεωγραφικές περιοχές. Αν και έχει υπάρξει κάποια αύξηση στην επίπτωση του ΠΜ, αυτή αποδίδεται κατά κύριο λόγο στην καλύτερη ανίχνευση και παρακολούθηση της νόσου, καθώς και στη γενικότερη γήρανση του πληθυσμού σε παγκόσμια κλίμακα. Επίσης, έχει υπάρξει βελτίωση στους χρόνους συνολικής επιβίωσης για τους ασθενείς με ΠΜ από τα 3 στα 7 έτη και ακόμη περισσότερο.

3. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Η αιτιολογία του πολλαπλού μυελώματος δεν είναι πλήρως εξακριβωμένη καθώς τόσο στο ΠΜ αλλά και σε όλες σχεδόν τις κακοήθειες οι μηχανισμοί που διέπουν το κύτταρο και τα σηματοδοτικά του μονοπάτια αποτελούν ένα ιδιαίτερα περίπλοκο περιβάλλον. Έχουν όμως ταυτοποιηθεί ορισμένοι παράγοντες κινδύνου όπως η ιονίζουσα ακτινοβολία, η επαγγελματική έκθεση σε συγκεκριμένους παράγοντες (βενζόλιο, φυτοφάρμακα, οργανικοί διαλύτες), η γενετική προδιάθεση, ο χρόνιος αντιγονικός ερεθισμός, οι οποίοι μπορεί να επηρεάσουν την πιθανότητα ανάπτυξης της νόσου.

Το πολλαπλό μύελωμα, όπως και ένας αριθμός άλλων κακοήθων νοσημάτων, παραμένει μία νόσος που προκαλείται και συντηρείται από γονιδιωματικές μεταβολές που παρέχουν μη ελεγχόμενα πολλαπλασιαστικά “πλεονεκτήματα” στα κακοήθη μυελωματικά κύτταρα. Το μύελωμα αντιπροσωπεύει την κλασική πολυσταδιακή διεργασία μετασχηματισμού απ’ό ένα αρχικό προκακόηθες στάδιο, την MGUS, να επιδεικνύει μία σειρά εξελισσόμενων κυτταρογενετικών ανωμαλιών, καθώς και μεταβολές της γονιδιακής έκφρασης. Είναι πλέον καλά τεκμηριωμένο ότι κάθε ΠΜ αναπτύσσεται από την MGUS, υποδηλώνοντας ότι το αρχικό σύμβαμα που απαιτείται για τον μετασχηματισμό σε MGUS αποτελεί το πρώτο βήμα σε μία εξεργασία που δύναται να οδηγήσει στο ΠΜ.¹⁴

4. ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ

Όσον αφορά το κυτταρογενετικό υπόβαθρο έχουν εντοπιστεί χρωμοσωμικές περιοχές οι οποίες κατέχουν κομβική σημασία στην αιτιολογία του ΠΜ.

Η χρωμοσωμική περιοχή 14q32 έχει ταυτοποιηθεί ως επανεμφανιζόμενη θέση μετατοπίσεων στο μυέλωμα. Το σημείο αποκοπής στο 14q32 στο ΠΜ βρίσκεται εντός της IgH ή της περιοχής αλλαγής. Αυτό υποδηλώνει ότι οι μετατοπίσεις προκαλούνται είτε από σωματική υπερμετάλλαξη είτε από ανασυνδυασμό αλλαγής. Συνολικά, περισσότερες από 25 διαφορετικές χρωμοσωμικές περιοχές ενέχονται σε μετατοπίσεις που εμπλέκουν την περιοχή 14q32. Οι κύριοι εκφραστές των μετατοπίσεων που ενέχουν αυτή την IgH γονιδιακή θέση είναι οι 4p16, 6p21, 11q13 και 16q23. Η μετατόπιση t(11;14)(q13;q32) είναι παρούσα στο 20% περίπου των ασθενών με μυέλωμα και ενέχει το γονίδιο κυκλίνης D1.¹⁷ Παρά το ότι αυτή η μετατόπιση οδηγεί σε ανοδική ρύθμιση της κυκλίνης D1, ο ρόλος της στην ογκογένεση είναι άγνωστος. Παρά τις γνωστές μοριακές λειτουργίες της κυκλίνης D1 στον κυτταρικό κύκλο και τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, τα μυελώματα t(11;14) έχουν χαμηλό πολλαπλασιαστικό δείκτη, εμφανιζόμενα μορφολογικά ως μικρά ώριμα πλασματοκύτταρα ή λεμφοπλασματοκυτταρικά κύτταρα που εκφράζουν το CD20. Οι αρχικές μελέτες υποδείκνυαν μία καλύτερη έκβαση ως προς την επιβίωση σε ασθενείς με αυτή τη μετατόπιση. Ωστόσο, μεγαλύτερες μελέτες απέτυχαν να επιβεβαιώσουν τη συγκεκριμένη παρατήρηση.

Όσον αφορά την ανάπτυξη υπερδιπλοειδίας σχεδόν οι μισοί από τους ασθενείς με ΠΜ έχουν υπερδιπλοειδή καρυότυπο (>46 χρωμοσώματα), ενώ λιγότεροι από το 25% των ασθενών έχουν υποδιπλοειδή καρυότυπο (<46 χρωμοσώματα). Το ΠΜ με

υπερδιπλοειδία είναι μία σχετικά ομοιογενής ομάδα με διάμεσο τεταρτημόριο 54 χρωμοσωμάτων που ενέχει μη τυχαίες χρωμοσωμικές ενισχύσεις. Παρουσιάζει ενδιαφέρον το ότι οι τρισωμίες κατά κύριο λόγο ενέχουν χρωμοσώματα με περιττή αρίθμηση (3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 και 21). Οι δομικές ανωμαλίες που παρατηρούνται στο ΠΜ δεν αφορούν αποκλειστικά στο μη-υπερδιπλοειδές ΠΜ, καθώς παρατηρούνται επίσης σε υπερδιπλοειδείς ασθενείς παράλληλα με τις υπερδιπλοειδείς μεταβολές. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι περισσότερες (εάν όχι όλες) οι κυτταρικές σειρές του ανθρώπινου μυελώματος προέρχονται από ασθενείς με τις μη-υπερδιπλοειδείς γονιδιωματικές μεταβολές, οι οποίες μπορεί να αντανακλούν τη διαφορά στο πολλαπλασιαστικό δυναμικό μεταξύ αυτών των δύο κατηγοριών. Έχει αναφερθεί ότι η υπερδιπλοειδία σχετίζεται με καλύτερη πρόγνωση στη βάση αναδρομικών αναλύσεων. Αυτό έχει επιβεβαιωθεί πιο πρόσφατα με τη χρήση διαφασικής προσέγγισης FISH για τον ορισμό της πλοειδίας. Ωστόσο, μία μελέτη του Διεθνούς Ιδρύματος για το Μυέλωμα (IFM) κατέδειξε ότι η υπερδιπλοειδία δεν ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας αλλά σχετιζόταν με χαμηλότερη επίπτωση άλλων ανεξάρτητων χαρακτηριστικών χαμηλού κινδύνου, όπως $del(13)$, $t(4;14)$ και $del(17p)$.¹⁶

Η $t(4;14)(p16;q32)$ είναι μία "κρυφή" μετατόπιση που δεν ανιχνεύεται εύκολα μέσω συμβατικού προσδιορισμού του καρυοτύπου. Οδηγεί σε μία μοναδική απορρύθμιση δύο γονιδίων που βρίσκονται στην περιοχή 4p16, του γονιδίου για τους ινοβλαστικούς αυξητικούς παράγοντες 3 (FGFR3) που βρίσκεται στην τελομεριδιακή πλευρά του σημείου αποκοπής και της περιοχής MM SET (MMSET) που βρίσκεται στην κεντρομεριδιακή πλευρά. Η μετατόπιση οδηγεί στη μοριακή ενεργοποίηση της γονιδιακής μεταγραφής του FGFR3. Το FGFR3 είναι ένας από τους

τέσσερις υποδοχείς τυροσινικής κινάσης υψηλής συγγένειας για το FGF. Η μεσολαβούμενη από το FGFR σηματοδότηση έχει ως αποτέλεσμα τη φωσφορυλίωση του μεταγωγέα σημάτων και ενεργοποιητή μεταγραφής 3 (STAT3) και την ενεργοποίηση της οδού ενεργοποιούμενης από μιτογόνα πρωτεϊνικής κινάσης (MAPK). Δεν εκφράζεται στα φυσιολογικά πλασματοκύτταρα και καταδεικνύεται ότι έχει ογκογόνο δυναμικό σε μελέτες τόσο *in vitro* όσο και *in vivo*. Έχει ενδιαφέρον το ότι το ένα τρίτο περίπου των ασθενών με t(4;14) δεν υπερεκφράζουν το FGFR3. Η μετατόπιση δημιουργεί επίσης ένα νεωτερικό χιμαιρικό γονίδιο IGH-MMSET, προκαλώντας ρήξη στο γονίδιο MMSET εντός του πρώτου εσωνίου του. Το MMSET διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στην αναδιαμόρφωση της χρωματίνης, καθώς και στον μετασχηματισμό σε ΠΜ.

Διάφορες μελέτες έχουν επιβεβαιώσει ότι μία κακή πρόγνωση σχετίζεται με το t(4;14). Ωστόσο, κάποιες από τις νεότερες θεραπείες, όπως η βορτεζομίμη, είναι σε θέση να υπερκεράσουν τις κακές εκβάσεις που σχετίζονται με το t(4;14). Είναι ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι γενετικές μελέτες με τη χρήση του FISH έχουν ταυτοποιήσει την παρουσία του del(13) στο 85% τουλάχιστον των ασθενών με t(4;14). Οι λόγοι για αυτή την ισχυρή συσχέτιση είναι μέχρι στιγμής άγνωστοι. Τόσο το FGFR3 όσο και το MMSET αποτελούν δυνητικούς θεραπευτικούς στόχους, ενώ διάφοροι αναστολείς τυροσινικής κινάσης δοκιμάζονται επί του παρόντος για την αναστολή της λειτουργίας του FGFR3.

Το t(14;16)(q32;q23) ενέχει το γονίδιο *c-maf* που βρίσκεται στο σημείο αποκοπής του 16q23. Το *c-maf* είναι ένας βασικός μεταγραφικός παράγοντας με φερμουάρ λευκίνης, ο οποίος ρυθμίζει θετικά την κυκλίνη D2 και την ITGB7. Αν και αυτή η μετατόπιση αναφέρεται μόνο στο 5% των ασθενών με ΠΜ, παρατηρείται

στο 25% των κυτταρικών σειρών του ΠΜ, υποδηλώνοντας τον ρόλο της στην υπερπλασία των κυττάρων, καθώς και μία σχέση με την επιθετική συμπεριφορά της νόσου. Το t(14;16) θεωρείται ότι σχετίζεται με κακή πρόγνωση. Ο άλλος μεταγραφικός εταίρος του 14q32 είναι το 20q11, το οποίο παρατηρείται σε κάτω του 5% των ασθενών και απορρυθμίζει την έκφραση του *MAFB*, ενός άλλου βασικού μεταγραφικού παράγοντα που ανήκει στην οικογένεια των MAF, με ασαφείς μοριακές επιπτώσεις έως σήμερα. Θεωρείται επίσης ότι σχετίζεται με κακή έκβαση. Ωστόσο, οι μελέτες που έχουν διεξαχθεί είναι πολύ μικρές, λόγω της μη συχνής εμφάνισής του.

Αν και το c-myc θεωρείται με αυξανόμενους ρυθμούς ότι διαδραματίζει κάποιο ρόλο στην παθοβιολογία του μυελώματος, οι μετατοπίσεις του t(8;14) που ενέχουν το c-myc αναφέρονται σπάνια στο μυέλωμα, σε αντίθεση με το λέμφωμα Burkitt, στο οποίο θεωρείται κλασικό χαρακτηριστικό γνώρισμα. Σχεδόν το 20% των ασθενών με μετατόπιση 14q32 έχουν άλλους εταίρους με ασαφή κλινική ή μοριακή σημασία.

Έλλειψη του 17p

Απώλεια του βραχέος σκέλους του χρωμοσώματος 17, (del(17p)) έχει περιγραφεί στο 10% περίπου των ασθενών με ΠΜ πρώιμου σταδίου. Η διαγραφή αφορά στο μείζον μέρος του βραχέος σκέλους του χρωμοσώματος 17, με επακόλουθη απώλεια ενός αριθμού γονιδίων. Το πλέον προβεβλημένο γονίδιο σε αυτή την περιοχή είναι το TP53, στο οποίο έχουν εστιάσει οι περισσότερες έρευνες. Ωστόσο, οι ανωμαλίες στο p53 αντιπροσωπεύουν ένα σημαντικό όψιμο συμβάν που σχετίζεται με την εξέλιξη σε μία επιθετική μορφή της νόσου. Μία μελέτη των μεταλλάξεων του γονιδίου p53 σε 52 ασθενείς με μυέλωμα κατέδειξε ότι 7 από τους

52 ασθενείς είχαν ανωμαλίες στο p53, στο σύνολό τους με προχωρημένο κλινικά επιθετικό οξύ ή λευχαιμικό στάδιο του ΠΜ. Καθώς το p53 ενέχεται στον κυτταρικό θάνατο που προκαλείται από τους περισσότερους θεραπευτικούς παράγοντες, η αδρανοποίησή του μπορεί να οδηγήσει στην αντοχή στη χημειοθεραπεία και την επακόλουθη κακή πρόγνωση που παρατηρείται στους ασθενείς με del(17p). Ωστόσο, αυτή η υπόθεση δεν έχει ακόμη επιβεβαιωθεί. Σε αντίθεση με τις μετατοπίσεις που ενέχουν την περιοχή 14q32, η del(17p) θεωρείται δευτερογενές φαινόμενο που κατά κύριο λόγο προέκυψε κατά τη διάρκεια της εξέλιξης. Οι ασθενείς που προσέρχονται στον γιατρό με del(17p) έχουν κακή πρόγνωση παρά τη χρήση συνδυασμών νεωτερικών παραγόντων ή HDT και μεταμόσχευσης. Οι μεταλλάξεις του γονιδίου *TP53* αποτελούν σπάνιο φαινόμενο στο μύελωμα, ιδιαίτερα κατά το χρονικό σημείο της διάγνωσης.¹⁶

Έλλειψη στο 13q14

Η διαγραφή του χρωμοσώματος 13 ή μέρους του μακρού σκέλους του ανιχνεύεται στο 15% έως 20% περίπου των ασθενών μέσω συμβατικής κυτταρογενετικής ανάλυσης και μέσω FISH μεσοφασικών κυττάρων στο 50% των ασθενών. Έχει ενδιαφέρον ότι η del(13q) ανιχνεύεται επίσης στο 50% των ασθενών με MGUS μέσω FISH, κατά κύριο λόγο, σε έναν μικρό υποπληθυσμό κυττάρων, υποδεικνύοντας ότι πρόκειται για δευτερεύον γενετικό συμβάν που προκύπτει μετά την αρχική κλωνική επέκταση. Αν και το γονίδιο του ρετινοβλαστώματος ανιχνεύεται στη διαγραφείσα περιοχή, η ακριβής μοριακή συνέπεια της del(13q) δεν έχει ακόμη εξακριβωθεί. Διάφορες μελέτες, ιδιαίτερα με συμβατικούς παράγοντες, καθώς και με HDT, έχουν ταυτοποιήσει τη del(13q) ως χαρακτηριστικό

γνώρισμα κακής πρόγνωσης στο μυέλωμα. Ωστόσο, πρόσφατες μελέτες έχουν ταυτοποιήσει ότι υπάρχει μία σχέση μεταξύ της del(13q) και της t(4;14) και ότι, σε περίπτωση απουσίας της t(4;14), η del(13q) από μόνη της δεν σχετίζεται με κακή πρόγνωση, ιδιαίτερα με τη χρήση νεωτερικών παραγόντων.³ Πάντως, η ανίχνευση της del(13q) μέσω μεθόδων συμβατικής κυτταρογενετικής εξακολουθεί να θεωρείται χαρακτηριστικό γνώρισμα κακής πρόγνωσης. Έχει ενδιαφέρον το ότι η del(13q) είναι επίσης συνήθης στη χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία αλλά δεν συνεπάγεται αρνητική πρόγνωση.

Ανωμαλίες στην Περιοχή του Χρωμοσώματος 1q

Πρόσφατες μελέτες έχουν αναφέρει τον βιολογικό ρόλο και τις προγνωστικές επιπτώσεις μίας ενίσχυσης στο 1q. Αυτή μάλιστα είναι μία από τις συχνά αναφερθείσες κυτταρογενετικές ανωμαλίες στο ΠΜ, η οποία περιγράφεται περίπου στο ένα τρίτο των ασθενών. Η ανωμαλία αυτή έχει επίσης αναφερθεί σε έναν αριθμό άλλων αιματολογικών και συμπαγών όγκων. Μία ενίσχυση στη χρωμοσωμική περιοχή 1q21 ή υπερέκφραση του γονιδίου *CKS1B* που εντοπίζεται σε αυτή την περιοχή σχετίζεται με κακή πρόγνωση. Ωστόσο, περαιτέρω μελέτες είναι απαραίτητες για τη διαπίστωση του σαφούς προγνωστικού αντικτύπου των ενισχύσεων στο 1q. Ένας αριθμός σημαντικών γονιδίων επιπροσθέτως του *CKS1B* εντοπίζονται σε αυτή την περιοχή, συμπεριλαμβανομένου του υποδοχέα ιντερλευκίνης-6 (IL-6).¹⁶

5. ΑΝΟΣΟΣΦΑΙΡΙΝΕΣ

Η μελέτη των αναδιατάξεων των ανοσοσφαιρινών έχει συμβάλει στην κατανόηση της ανάπτυξης του πολλαπλού μυελώματος. Επιπροσθέτως, η ανάλυση αυτών των αναδιατάξεων σε Β-λεμφοκυτταρικά νεοπλάσματα παρέχει πολλές πληροφορίες για την κλωνική προέλευση της ασθένειας και την πρόγνυσή της.¹⁸

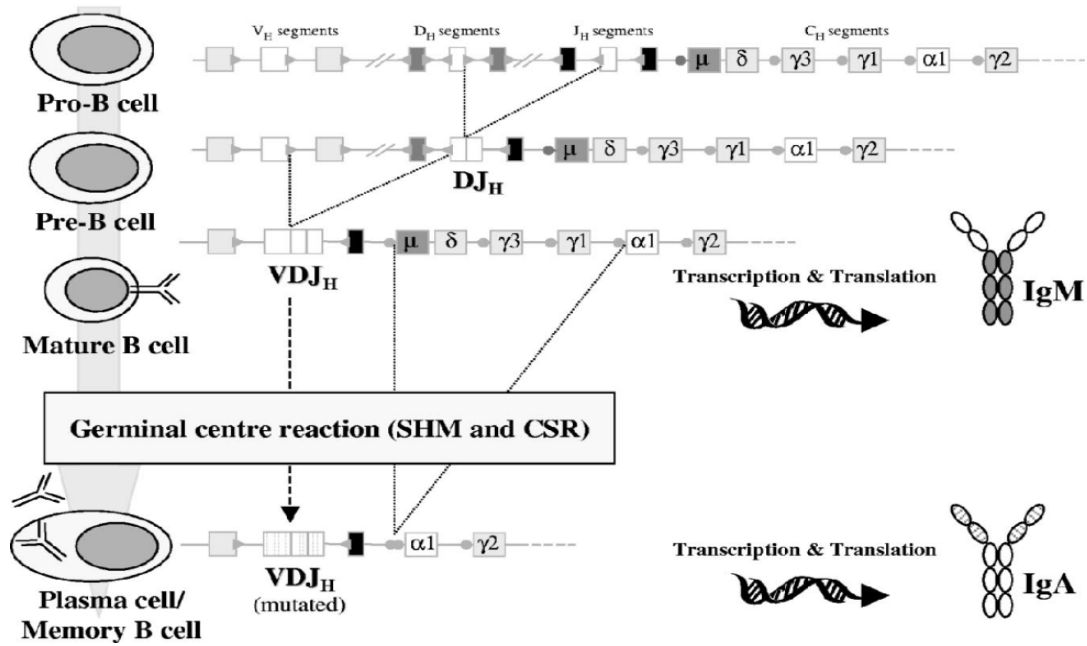
Κατά τα πρώιμα στάδια της διαφοροποίησης των Β-λεμφοκυττάρων, στο μυελό των οστών, τα μέρη των μεταβλητών (V), της διαφοροποίησης (D) και ζεύξης (J) των γονιδίων των ανοσοσφαιρινών αναδιατάσσονται με ένα συγκεκριμένο μοτίβο ώστε να παραχθεί το αρχικό ρεπερτόριο των ανοσοσφαιρινών. Η αναδιάταξη των γονιδίων των βαρέων αλύσων (H) προηγείται αυτής των ελαφρών (L) και η ζεύξη των περιοχών D_H και J_H προηγείται αυτή των V_H με DJ_H .¹⁸ Αυτές οι αναδιατάξεις διαμεσολαβούνται από την ενζυμική μηχανή, η οποία υπόκειται σε αυστηρή ρύθμιση και περιλαμβάνει πολλές, διαφορετικές πρωτεΐνες που λειτουργούν στο επίπεδο του DNA και οι ίδιες ελέγχονται από τις αλληλουχίες σήματος του ανασυνδυασμού (RSSs) που πλαισιώνουν τα άκρα των γονιδίων.¹⁹ Αυτή η διαδικασία αποκλεισμού αλληλομόρφων εξασφαλίζει ότι όταν ο σωστός ανασυνδυασμός των περιοχών VDJ_H επιτευχθεί, το άλλο αλληλόμορφο της ανοσοσφαιρίνης αποκλείεται από περαιτέρω γεγονότα ανασυνδυασμού. Μετά τον επιτυχημένο ανασυνδυασμό των βαρέων αλύσων των ανοσοσφαιρινών, σειρά έχουν οι γενετικοί τόποι των ελαφρών αλύσων. Αρχικά, ο ανασυνδυασμός ξεκινά από το γενετικό τόπο της αλυσίδας κ (IGK) και αν ανασυνδυαστεί επιτυχώς, τότε μόνο μπορεί να ανασυνδυαστεί και ο γενετικός τόπος της αλυσίδας λ (IGL).²⁰

Ordered recombination of immunoglobulin light chain genes occurs at the IGK locus

but seems less strict at the IGL locus. Συνήθως, ο ανασυνδυασμός της λ αλυσίδας, συνοδεύεται από διαγραφή των μη λειτουργικών αναδιατάξεων της IGK Η συναρμολόγηση των λειτουργικών πρωτεϊνικών συμπλεγμάτων IgH-IgL στην επιφάνεια του κυττάρου, δημιουργώντας έτσι τον υποδοχέα των Β-λεμφοκυττάρων (BCR), επιτρέπει στα Β κύτταρα να αποφεύγουν την απόπτωση και να προχωρούν στη φάση της ωρίμανσης. Τα ανώριμα, αλλά ανοσολογικά ικανά Β κύτταρα που εκθέτουν ανοσοσφαιρίνες στην επιφάνειά τους, εγκαταλείπουν το μικροπεριβάλλον του μυελού των οστών και μετακινούνται στα δευτερογενή λεμφικά όργανα. Στο λεμφικό ιστό, τα Β κύτταρα περνάνε από τη ζώνη του μανδύα για να φτάσουν στο βλαστικό κέντρο (GC), όπου συμβαίνει η ωρίμανση συγγένειας, μετά από την πρώτη επαφή των κυττάρων με το συγγενές τους αντιγόνο.¹⁸ Αυτή η διαδικασία περιλαμβάνει στενή αλληλεπίδραση μεταξύ Β κυττάρων, αντιγονοπαρουσιαστικών δενδριτικών κυττάρων και Τ κυττάρων, επιτρέποντας στα Β κύτταρα να φέρουν αντιγονοειδικούς υποδοχείς στην επιφάνειά τους, ώστε να μπορούν να επιβιώνουν και να πολλαπλασιάζονται. Σε αυτό το στάδιο συμβαίνουν δύο σημαντικά, μοριακά γεγονότα: σωματικές υπερμεταλλάξεις (SHM) και ανασυνδυασμός αλλαγής κλάσης (CSR).²¹ Οι σωματικές υπερμεταλλάξεις είναι σημειακές μεταλλάξεις στα ανασυνδυασμένα γονίδια των ανοσοσφαιρινών που παράγουν αντισώματα μεγάλης συγγένειας, τα οποία αναγνωρίζουν και προσδένουν αποτελεσματικά ξένα αντιγόνα. Μετά την αρχική επαφή με ένα αντιγόνο, παράγεται IgM μικρής συγγένειας και μέσω του μηχανισμού CSR μετατρέπεται σε ισότυπους IgG-, IgA- ή IgE-, παράγοντας ειδικά αντισώματα με διαφορετικά λειτουργικά χαρακτηριστικά. Το αποτέλεσμα της διαδικασίας SHM και της CSR έγκειται στο ότι τα γονίδια των ανοσοσφαιρινών στα πλασματοκύτταρα ασθενών μυελώματος χαρακτηρίζονται

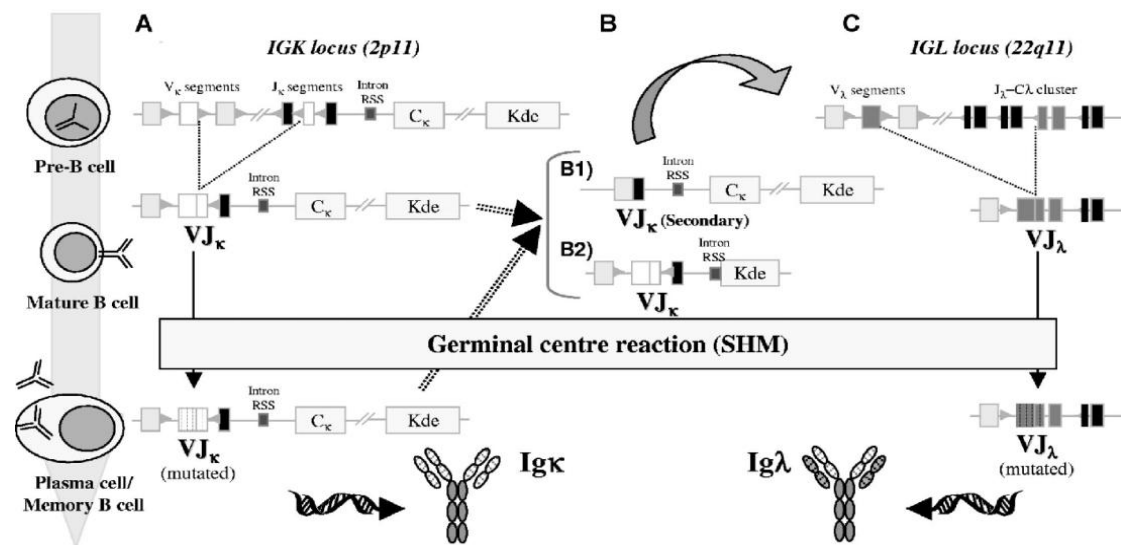
από περιοχές V_H μεγάλου ρυθμού μεταλλαξιγένεσης χωρίς ενδοκλωνική μεταβλητότητα και επίσης φέρουν γονίδια με αλλαγμένο ισότυπο (IgG ή IgA). Ένα σημαντικό ποσοστό των μυελωμάτων (50-70 %) φέρουν επίσης αναδιατάξεις που στοχεύουν τις περιοχές αλλαγής των γονιδίων των ανοσοσφαιρινών, στο χρωμόσωμα 14q31.

Σε δεδομένα από το International Myeloma Working Group, στο 60% ανιχνεύτηκε η παραπρωτεΐνη IgG, στο 24% η IgA, στο 11% παράγονταν μόνο μία ελαφρά άλυσος, στο 3% παράγονταν IgD και το 2% ήταν δικλωνικές ή άλλες ιστοτυπικές μορφές.²² Επίσης διαχωρίστηκαν οι κλάσεις των IgG και IgA σε τέσσερις υποκατηγορίες: 68% IgG1, 17% IgG2, 11% IgG3 και 4% IgG4 για την κλάση IgG, καθώς και 93% IgA1 και 7% IgA2 για την κλάση IgA. Αυτά τα ποσοστά αντικατοπτρίζουν τις αναλογίες των ανοσοσφαιρινών που παράγονται ημερησίως στους φυσιολογικούς ανθρώπους.^{23,24} Παρά τα χαμηλά ποσοστά μυελωμάτων IgE, IgD, IgM και μη εκκριτικών τύπων, το ενδιαφέρον γι' αυτά παραμένει αμείωτο εξαιτίας των συσχετίσεών τους και των βιολογικών τους συνεπειών.



Εικόνα 5. Διάγραμμα των αναδιατάξεων των γονιδίων των βαρέων αλύσων των ανοσοσφαιρινών, συνδυασμοί αλλαγής κλάσης και σωματικές υπερμεταλλάξεις κατά την ανάπτυξη των Β-λεμφοκυττάρων. Ανασυνδυασμός D_H και J_H συμβαίνουν κατά το στάδιο προ- Β, παράγοντας έναν ατελή συνδυασμό DJ_H . Ακολουθεί ο ανασυνδυασμός V_H με DJ_H σε έναν πλήρη συνδυασμό VDJ_H . Εάν αυτός ο συνδυασμός είναι λειτουργικός, το κύτταρο θα εξελιχθεί σε ώριμο Β- κύτταρο που εκφράζει επιφανειακή IgM (IgM^+). Οι κύκλοι που προηγούνται των τμημάτων των γονιδίων (εκτός του δ) αντιπροσωπεύουν τις περιοχές αλλαγής. Οι διακεκομμένες γραμμές στα τμήματα V_H , D_H , και J_H και η μεταβλητή περιοχή της ανοσοσφαιρίνης αντιπροσωπεύουν τα υπερμεταλλαγμένα γονίδια μετά τη διαδικασία SHM. (Gonzalez D. et al, Immunoglobulin gene rearrangements and the pathogenesis of multiple myeloma, Blood, 2007;110:3112-3121).

Τα νεοπλασματικά πλασματοκύτταρα παράγουν κ ή λ ελαφρές αλυσούς σε ποσοστό που μοιάζει με αυτό των φυσιολογικών ανθρώπων, 63% IgL-κ και 37% IgL-λ. Παρόλο που αυτή η κατανομή φαίνεται να είναι όμοια για διάφορους υπότυπους μυελώματος, φαίνεται να υπάρχει προτίμηση της έκφρασης της Igλ στα μυελώματα IgD. Αυτό μπορεί να είναι αποτέλεσμα της επανάληψης της χρήσης του υποδοχέα.



Εικόνα 6. Διάγραμμα αναδιατάξεων των γονιδίων IGK, IGL και της διαδικασίας SHM κατά την ανάπτυξη των Β-κυττάρων. Στο στάδιο προ-Β, μετά τον επιτυχημένο ανασυνδυασμό των βαρέων αλυσών, παράγεται μία βαριά αλυσός μ, η οποία ανασυνδυάζεται στο γενετικό τόπο IGK με τα τμήματα V_{κ} και J_{κ} . Εάν αυτή η διεργασία είναι λειτουργική, το κύτταρο μπορεί να ξεκινήσει τη διαδικασία SHM. Αντίστοιχα γεγονότα συμβαίνουν και για το γενετικό τόπο IGL. (Gonzalez D. et al, Immunoglobulin gene rearrangements and the pathogenesis of multiple myeloma, Blood, 2007;110:3112-3121).

Ένα ποσοστό 2% των μυελωμάτων μπορεί να εκφράζει δύο διαφορετικούς ισότυπους ανοσοσφαιρινών βαρέων αλύσων, με τους επικρατέστερους να είναι IgG⁺/IgA⁺ (53%) ή IgG⁺/IgM⁺ (26%). Αυτή η περίπτωση μπορεί να συμβαίνει όταν και οι δύο παραπροτεΐνες προέρχονται από τον ίδιο κλώνο με ίδια μεταβλητή περιοχή και όχι επειδή προέρχονται από διαφορετικούς κλώνους.²⁵ Αντίθετα, οι περιπτώσεις στις οποίες εκφράζονται δύο διαφορετικές ελαφρές αλυσοί μπορούν να προέρχονται πραγματικά από διαφορετικούς κλώνους.

Τα περισσότερα κακοήθη πλάσματοκύτταρα εκκρίνουν ώριμα αντισώματα που κωδικοποιούνται από μία λειτουργική αναδιάταξη VDJ_H. Άσχετα από το λειτουργικό ή μη τρόπο αναδιάταξης των βαριών αλύσων, όλα τα γεγονότα αναδιατάξεων είναι υπερμεταλλαγμένα στο πολλαπλό μυέλωμα, εμπεριέχοντας όμως, μεγαλύτερα ποσοστά μεταλλάξεων από τα αντίστοιχα φυσιολογικά γεγονότα. Συγκεκριμένα, τα ποσοστά υπερμετάλλαξης ανεβαίνουν στο 9-23% σε σύγκριση με τα φυσιολογικά.²⁶

Όσον αφορά το είδος των αναδιατάξεων που συμβαίνει για τις ελαφρές αλυσούς, όταν αναδιατάσσονται συγκεκριμένες περιοχές τμημάτων των γονιδίων τους που εντοπίζονται κοντά σε ιντρόνια, είναι πιθανό να διαγραφούν ολόκληρες περιοχές της κ αλυσίδας και να απενεργοποιηθούν με αυτόν τον τρόπο. Επιπροσθέτως, ο γενετικός τόπος της λ αλύσου περιέχει πολλά ψευδοτμήματα που οργανώνονται σε 7 ομάδες, εκ των οποίων μόνο οι 4 είναι λειτουργικές. Σε περιστατικά του πολλαπλού μυελώματος εντοπίζονται αναδιατάξεις που διαγράφουν μέρη του γενετικού τόπου της αλυσίδας κ μόνο στο αλληλόμορφο που δεν εκφράζεται, ενώ για το γενετικό τόπο της λ αλυσίδας, τέτοιου είδους αναδιατάξεις είναι πολύ συχνότερες, ακόμη και στο αλληλόμορφο που εκφράζεται, αντικατοπτρίζοντας τα ατυχή γεγονότα ανασυνδυασμού στο γενετικό τόπο της

αλύσου κ, τα οποία προηγούνται αυτών της λ. Τα ποσοστά υπερμεταλλάξεων στους γενετικούς τόπους των ελαφρών αλύσων μπορούν να διαφέρουν ανάλογα με το περιστατικό. Δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποδεικνύουν ενδοκλωνική ετερογένεια στα τμήματα των γονιδίων τους, υπονοώντας ότι δεν υπάρχει συνεχόμενη υπερμεταλλαξιγένεση γι' αυτούς τους γενετικούς τόπους στα κύτταρα του μυελώματος.¹⁸ Εκτός από τα γεγονότα ανασυνδυασμού των βαρέων και ελαφρών αλύσων των ανοσοσφαιρινών, ένα ακόμη σημαντικό γεγονός είναι οι μεταθέσεις περιοχών σε άλλους γενετικούς τόπους, μία από τις κοινότερες γενετικές κακώσεις των μυελωμάτων. Κάποιες μεταθέσεις είναι οι t(11;14) 15-21%, t(4;14) 10-14%, t(16;14) και t(6;14) σε λιγότερο από το 5% των περιστατικών.²⁷ Κάθε μετάθεση IGH σχετίζεται με την απορρύθμιση συγκεκριμένων γονιδίων, διαμεσολαβώντας την έκτοπη έκφρασή τους, καθώς επηρεάζεται από τους πανίσχυρους ενισχυτές των IGH. Συνήθως, απορρυθμίζεται η έκφραση γονιδίων που έχουν κρίσιμους ρόλους για τη λειτουργία του κυττάρου. Κάποια από αυτά τα γονίδια είναι αυτό της κυκλίνης D1, του FGFR3, του MMSET και του MYC.

Τα σημεία θραύσης στην περιοχή 14q32 εντοπίζονται καθοδικά της περιοχής VDJ των ανοσοσφαιρινών, στις περισσότερο κεντρομερείς περιοχές τους (S). Ο φυσιολογικός ανασυνδυασμός γίνεται μεταξύ δύο περιοχών S, παράγοντας μία νέα υβριδική περιοχή S. Συγκεκριμένα, υπάρχει θραύση του DNA στην περιοχή S_m και στις περιοχές S_a ή S_γ. Λάθη στη διαδικασία θραύσης και επανασυγκρότησης της διπλής έλικας του DNA κατά τον ανασυνδυασμό μπορούν να συμπεριλάβουν τη συμμετοχή DNA από άλλο χρωμόσωμα, καταλήγοντας σε ένα γεγονός μετάθεσης που ονομάζεται λανθασμένος ανασυνδυασμός. Δεδομένου ότι τα περισσότερα κύτταρα του πολλαπλού μυελώματος εκκρίνουν λειτουργικές IgG και IgA, τα

γεγονότα λανθασμένου ανασυνδυασμού συμβαίνουν στο μη λειτουργικό αλληλόμορφο.¹⁸

Συνολικά, τα δεδομένα προτείνουν ότι τα λάθη κατά τη φυσιολογική διαδικασία του ανασυνδυασμού ευθύνονται για τα γεγονότα μεταθέσεων που παρατηρούνται στα περισσότερα περιστατικά μυελώματος και ότι αυτές οι μεταθέσεις στο γενετικό τόπο των IGH παρέχουν στα κύτταρα ένα από τα εναρκτήρια γεγονότα αθανатоποίησης στην παθογένεση του πολλαπλού μυελώματος. Παρόλα αυτά, μεταθέσεις μπορούν να συμβούν και όταν η ασθένεια έχει ήδη εκδηλωθεί, αλλά σε αυτές τις περιπτώσεις η δομή των σημείων θραύσης φαίνεται να διαφέρει από αυτή των πρωτογενών μεταθέσεων και θέτει ερωτηματικά για τους μηχανισμούς που εμπλέκονται σε αυτά τα γεγονότα.

6. ΣΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ και ΜΙΚΡΟΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ

Τα μυελωματικά κύτταρα αλληλεπιδρούν με τα στρωματικά κύτταρα του μυελού των οστών, οδηγώντας τόσο σε τοπική παραγωγή κυτταροκινών όσο και σε μεσολαβούμενες από τις κυτταροκίνες και μεσολαβούμενες από μόρια προσκόλλησης μεταβολές σηματοδότησης. Η προσκόλληση κυττάρων πολλαπλού μυελώματος-στρωματικών κυττάρων του μυελού των οστών (BMSC) μεσολαβείται από τα μόρια προσκόλλησης που εκφράζονται στα μυελωματικά κύτταρα (πίνακας 1) και τους αλληλεπιδρώντες συνεταιίρους τους στα BMSC, καθώς επίσης και στις πρωτεΐνες εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας. Η προσκόλληση και οι σχετιζόμενες μεταβολές της σηματοδότησης επηρεάζουν τη μετανάστευση και την εδραίωση των μυελωματικών κυττάρων στον μυελό των οστών.

Επί πλέον, στους πολλαπλασιαστικούς και αντιαποπτωτικούς καταρράκτες σηματοδότησης που είναι ενεργοποιημένοι στο μύελωμα ως αποτέλεσμα αυτών των αλληλεπιδράσεων περιλαμβάνονται οι οδοί της φωσφατιδυλινοσιτόλης-3 κινάσης (PI3K)/Akt, Ras/Raf/ενεργοποιημένης από μιτογόνο πρωτεϊνικής κινάσης (MAPK) κινάσης (MEKK)/σχετιζόμενης με εξωκυττάριο σήμα κινάσης (ERK), κινάσης Janus (JAK) 2/μεταγωγέα σήματος και ενεργοποιητή μεταγραφής 3 (STAT 3) και του NFκB. Αυτές οι οδοί οδηγούν σε αύξηση των κυττάρων του πολλαπλού μυελώματος, αντιαπόπτωση και ανάπτυξη φαρμακευτικής αντοχής (εικόνα 7 **Εικόνα**).²⁸

Για παράδειγμα, η συνδεκάνη-1, μία διαμεμβρανική πρωτεογλυκάνη θεικής ηπαράνης κυτταρικής επιφάνειας που εντοπίζεται στα κύτταρα ΠΜ, αλληλεπιδρά με το κολλαγόνο τύπου I και ρυθμίζει την ανάπτυξη των κυττάρων ΠΜ. Μεσολαβεί επίσης στην αύξηση της δραστηριότητας των οστεοκλαστών. Τα αυξημένα επίπεδα

συνδεκάνης-1 που απελευθερώνονται στον ορό συσχετίζονται με αυξημένη μάζα όγκου, μειωμένη δραστηριότητα της μεταλλοπρωτεϊνάσης 9 της θεμέλιας ουσίας στον ορό και πτωχή πρόγνωση.

Διάφορα κυτταρικά συστατικά συνιστούν το περιβάλλον του μυελού των οστών, συμπεριλαμβανομένων των οστεοκλαστών, των οστεοβλαστών, των ενδοθηλιακών κυττάρων και των ανοσοκυττάρων, καθένα από τα οποία συμβάλλουν με διαφορετικό και διακριτό τρόπο στη συνολική επίδραση του μικροπεριβάλλοντος. Για παράδειγμα, η διασταυρούμενη επικοινωνία μεταξύ των καρκινικών κυττάρων και των συστατικών του μυελού των οστών που συντίθενται από οστεοκλάστες και οστεοβλάστες βοηθούν στην προαγωγή όχι μόνο της ανάπτυξης οστεολυτικών βλαβών αλλά και στην επακόλουθη επιβίωση και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων ΠΜ. Διάφορες κυτταροκίνες και οδοί σηματοδότησης έχουν ταυτοποιηθεί ως σημαντικοί μεσολαβητές στη ρήξη του άξονα οστεοκλαστών-οστεοβλαστών.¹² Πλημμελής οστεοβλαστογένεση προκαλείται από την απελευθέρωση αναστολέων WNT, όπως ο αναστολέας DKK1, ενώ τα εξουδετερωτικά αντισώματα κατά του DKK1 καταστέλλουν την επαγόμενη από τον όγκο οστική απορρόφηση και ανάπτυξη ΠΜ in vivo. Η αποκατάσταση της φυσιολογικής οστικής ομοιόστασης μέσω της διάρρηξης αυτής της διασταυρούμενης επικοινωνίας αντιπροσωπεύει συνεπώς μία δυνητική στρατηγική για τη δημιουργία ενός εχθρικού περιβάλλοντος για την ανάπτυξη όγκου. Παρομοίως, ο πολλαπλασιασμός ενδοθηλιακών κυττάρων και η αυξημένη αγγειογένεση διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στις πλασματοκυτταρικές διαταραχές. Σε σύγκριση με τον φυσιολογικό μυελό των οστών, αυξημένη μικροαγγειακή πυκνότητα (MVD) του μυελού των οστών έχει παρατηρηθεί στην

MGUS και το ΠΜ. Υπάρχει μία σχετιζόμενη με το στάδιο αύξηση της MVD του μυελού των οστών, η οποία συσχετίζεται επίσης με την πρόγνωση. Τόσο ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF) όσο και ο ηπατοκυτταρικός αυξητικός παράγοντας (HGF) έχει αναφερθεί ότι αποτελούν αγγειογενετικούς παράγοντες που εκφράζονται στο μύελωμα. Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν επίσης ότι η αγγειογένεση αποτελεί έναν δυνητικό θεραπευτικό στόχο στο μύελωμα και επεξηγούν εν μέρει την αποτελεσματικότητα της θαλιδομίδης και της λεναλιδομίδης.

Ενεργοποίηση του NFκB έχει παρατηρηθεί στα μυελωματικά κύτταρα, ιδιαιτέρως μετά την αλληλεπίδρασή τους με τα BMSC. Έχουν περιγραφεί διάφορες ανωμαλίες που συμβάλλουν σε μία διαταραχή της ρύθμισης του NFκB και σε ιδιοσυστασιακή (constitutive) ενεργοποίηση της «μη κανονικής» οδού του NFκB.²⁸ Σε δύο ξεχωριστές μελέτες, έχει αποδειχθεί ότι η οδός του NFκB μπορεί να ενεργοποιηθεί είτε μέσω διαγραφών των αναστολέων NFκB (π.χ. TRAF3 ή CYLD) είτε μέσω ενεργοποίησης των ενεργοποιητών του NFκB (π.χ. NIK ή CD40). Μη ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του TRAF3 και αυξημένη έκφραση του NIK λόγω γονιδιωματικών τροποποιήσεων ή πρωτεϊνική σταθεροποίηση έχουν περιγραφεί και μπορούν να επεξηγήσουν τον μηχανισμό μέσω του οποίου τα κύτταρα ΠΜ επιτυγχάνουν αυτονομία από το μικροπεριβάλλον του μυελού των οστών.

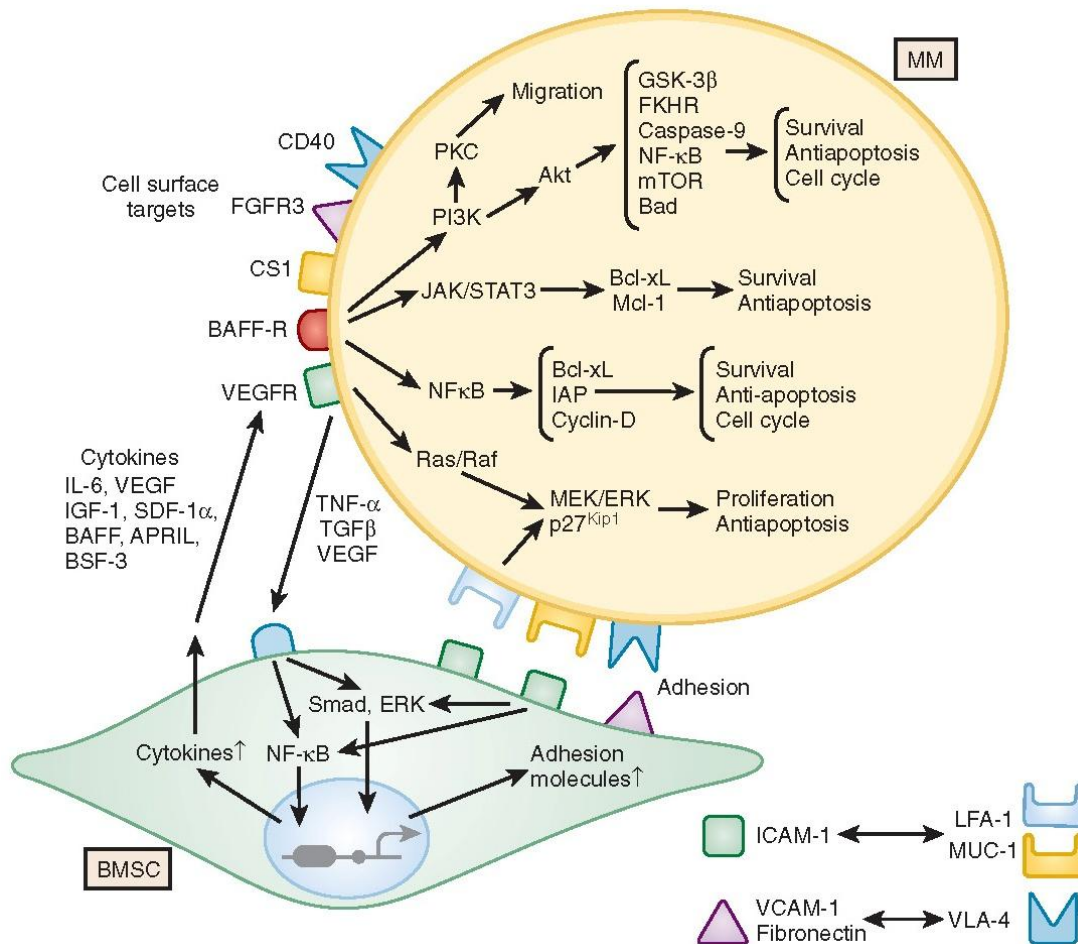
Πίνακας 1. Φαινοτυπικά χαρακτηριστικά των πλασματοκυττάρων
από Munshi και Jagannath

Adhesion Molecule	Normal Plasma Cells	Multiple Myeloma Cells
CD138	+	+
CD19	+	-
CD28	-	-
CD38	+	+
CD40	+	+
CD45	+	-*
CD27	-	+
CD11a	+	-
CD11b	-	-
CD44	+	+
CD54	+	+
CD56	-	+
CD58	-	+
LFA-1	-	-/+
RHAMM	-	+
VLA-4	+	+
VLA-5	+	+

RHAMM, Hyaluronan-mediated motility receptor; *VLA*, very late antigen.
*CD45 on immature myeloma cells.

7. ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ

Η ανάπτυξη, η επιβίωση και η αντιαπόπτωση των μυελωματικών κυττάρων, καθώς και η φαρμακευτική αντοχή, μεσολαβούνται εν μέρει μέσω διαφόρων κυτταροκινών που παράγονται τόσο από τα κύτταρα ΠΜ όσο και από τα BMSC. Στην πραγματικότητα, η παραγωγή κυτταροκινών ρυθμίζεται σημαντικά από τις αλληλεπιδράσεις MM-BMSC και περιλαμβάνει την IL-6, τον ισουλινοειδή αυξητικό παράγοντα-1 (IGF-1), τον VEGF, τον παράγοντα νέκρωσης του όγκου-α (TNF-α), τον μετατρεπτικό αυξητικό παράγοντα-β (TGFβ), την IL-17, την IL-21, τον συνδέτη χημειοκίνης CXCL12 (CXCL12) και άλλους.²⁸



Εικόνα 7. GROWTH OF THE MULTIPLE MYELOMA (MM) CELL IN THE BONE MARROW (BM) MICROENVIRONMENT.

Η αλληλεπίδραση και η προσκόλληση των κυττάρων ΠΜ στα στρωματικά κύτταρα του μυελού των οστών (BMSC) οδηγεί σε μεσολαβούμενη από μόρια προσκόλλησης και από κυτταροκίνες σηματοδότηση. Τα κύτταρα ΠΜ που συνδέονται με τα BMSC επάγουν την ενεργοποίηση της p42/44 ενεργοποιημένης από μιτογόνο πρωτεϊνικής κινάσης (MAPK) και του πυρηνικού παράγοντα κάππα-B (NFκB) στα BMSC. Η ενεργοποίηση του NFκB ρυθμίζει ανοδικά τα μόρια προσκόλλησης στα BMSC. Οι κυτταροκίνες που εκκρίνονται μέσω αυτής της αλληλεπίδρασης περιλαμβάνουν την έκκριση της ιντερλευκίνης 6 (IL-6), τον παράγοντα νέκρωσης του όγκου-α (TNF-α) και τον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (VEGF) για την ενεργοποίηση των κύριων οδών σηματοδότησης (p42/44 ενεργοποιημένη από μιτογόνο πρωτεϊνική κινάση [MAPK], κινάση Janus [JAK]/μεταγωγέας σήματος και ενεργοποιητής μεταγραφής 3 [STAT3], ή φωσφατιδυλινοσιτόλη 3-κινάση [PI3K]/AKT) και τον καθοδικών στόχων τους, τα οποία πυροδοτούν την ανάπτυξη, την επιβίωση και τη μετανάστευση των κυττάρων ΠΜ. Η οδός RAS/RAF/MAPK κινάση (MEK)/MAPK μεσολαβεί στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων ΠΜ. Η οδός JAK/STAT3 μαζί με την ανοδική ρύθμιση των BCL-X_L και MCL1 μεσολαβούν στην επιβίωση. Η οδός PI3K/AKT μέσω της καθοδικής ενεργοποίησης των BAD και NFκB ή την απενεργοποίηση της κασπάσης-9 μεσολαβεί στην απόπτωση. Ο NFκB και ο μεταγραφικός παράγοντας forkhead (FKHR) ρυθμίζουν την κυκλίνη D και την KIP1, ρυθμίζοντας με αυτόν τον τρόπο την εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου. Η σηματοδότηση μέσω του PI3K επάγει την καθοδική ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC) και τη μετανάστευση των κυττάρων ΠΜ. *APRIL*, συνδέτης επαγωγής πολλαπλασιασμού, *BAFF*, παράγοντας ενεργοποίησης B-κυττάρων, *BSF-3*, παράγοντας διέγερσης B-κυττάρων, *ERK*, σχετιζόμενη με εξωκυττάριο σήμα κινάση, *FGFR3*, υποδοχέας 3 του ινοβλαστικού

αυξητικού παράγοντα, *ICAM1*, διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης 1, *IGF1*, ινσουλινοειδής αυξητικός παράγοντας-1, *IL*, ιντερλευκίνη, *LFA1*, σχετιζόμενο με τη λεμφοκυτταρική λειτουργία αντιγόνο 1, *MEK*, MAPK/ERK κινάση, *mTOR*, στόχος της ραπαμυκίνης στα θηλαστικά, *mucl*, βλεννίνη 1, *SDF-1α*, προερχόμενος από τα στρωματικά κύτταρα παράγοντας-1α, *VCAM1*, μόριο προσκόλλησης των αγγειακών κυττάρων 1, *VLA4*, πολύ όψιμο αντιγόνο-4. (Προσαρμογή από *Hideshima T, Mitsiades C, Tonon G, et al: Understanding MM pathogenesis in the bone marrow to identify new therapeutic targets. Nat Rev Cancer 7:585, 2007.*)

Η αλληλεπίδραση και η προσκόλληση των κυττάρων ΠΜ στα στρωματικά κύτταρα του μυελού των οστών (BMSC) οδηγεί σε μεσολαβούμενη από μόρια προσκόλλησης και από κυτταροκίνες σηματοδότηση. Τα κύτταρα ΠΜ που συνδέονται με τα BMSC επάγουν την ενεργοποίηση της p42/44 ενεργοποιημένης από μιτογόνο πρωτεϊνικής κινάσης (MAPK) και του πυρηνικού παράγοντα κάππα-B (NFκB) στα BMSC. Η ενεργοποίηση του NFκB ρυθμίζει ανοδικά τα μόρια προσκόλλησης στα BMSC. Οι κυτταροκίνες που εκκρίνονται μέσω αυτής της αλληλεπίδρασης περιλαμβάνουν την έκκριση της ιντερλευκίνης 6 (IL-6), τον παράγοντα νέκρωσης του όγκου-α (TNF-α) και τον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (VEGF) για την ενεργοποίηση των κύριων οδών σηματοδότησης (p42/44 ενεργοποιημένη από μιτογόνο πρωτεϊνική κινάση [MAPK], κινάση Janus [JAK]/μεταγωγέας σήματος και ενεργοποιητής μεταγραφής 3 [STAT3], ή φωσφατιδυλινοσιτόλη 3-κινάση [PI3K]/AKT) και τον καθοδικών στόχων τους, τα οποία πυροδοτούν την ανάπτυξη, την επιβίωση και τη μετανάστευση των κυττάρων ΠΜ. Η οδός RAS/RAF/MAPK κινάση (MEK)/MAPK μεσολαβεί στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων ΠΜ. Η οδός JAK/STAT3 μαζί με την ανοδική ρύθμιση των BCL-X_L και MCL1 μεσολαβούν στην επιβίωση. Η οδός PI3K/AKT

μέσω της καθοδικής ενεργοποίησης των BAD και NFκB ή την απενεργοποίηση της κασπάσης-9 μεσολαβεί στην απόπτωση. Ο NFκB και ο μεταγραφικός παράγοντας forkhead (FKHR) ρυθμίζουν την κυκλίνη D και την KIP1, ρυθμίζοντας με αυτόν τον τρόπο την εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου. Η σηματοδότηση μέσω του PI3K επάγει την καθοδική ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC) και τη μετανάστευση των κυττάρων ΠΜ. *APRIL*, συνδέτης επαγωγής πολλαπλασιασμού, *BAFF*, παράγοντας ενεργοποίησης Β-κυττάρων, *BSF-3*, παράγοντας διέγερσης Β-κυττάρων, *ERK*, σχετιζόμενη με εξωκυττάριο σήμα κινάση, *FGFR3*, υποδοχέας 3 του ινοβλαστικού αυξητικού παράγοντα, *ICAM1*, διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης 1, *IGF1*, ινσουλινοειδής αυξητικός παράγοντας-1, *IL*, ιντερλευκίνη, *LFA1*, σχετιζόμενο με τη λεμφοκυτταρική λειτουργία αντιγόνο 1, *MEK*, MAPK/ERK κινάση, *mTOR*, στόχος της ραπαμυκίνης στα θηλαστικά, *mucl*, βλεννίνη 1, *SDF-1α*, προερχόμενος από τα στρωματικά κύτταρα παράγοντας-1α, *VCAM1*, μόριο προσκόλλησης των αγγειακών κυττάρων 1, *VLA4*, πολύ όψιμο αντιγόνο-4. (Προσαρμογή από *Hideshima T, Mitsiades C, Tonon G, et al: Understanding MM pathogenesis in the bone marrow to identify new therapeutic targets. Nat Rev Cancer 7:585, 2007.*)

Ιντερλευκίνη-6

Η ιντερλευκίνη-6 είναι μία από τις πιο σημαντικές κυτταροκίνες, η οποία μεσολαβεί τόσο στην ανάπτυξη όσο και την επιβίωση των κυττάρων του ΠΜ. Η IL-6 διαδραματίζει έναν σημαντικό ρόλο στην τελική διαφοροποίηση και τον πολλαπλασιασμό των φυσιολογικών πλασμαβλαστών. Ο υποδοχέας της IL-6 που αποτελείται από μία α-αλυσίδα (gp80) και μία β-αλυσίδα μεταγωγής σημάτων (gp130) εκφράζεται από τα μυελωματικά κύτταρα. Η σύνδεση της IL-6 με τον υποδοχέα της

ενεργοποιεί τις σηματοδοτικές οδούς των Ras/RAF/MEK/ERK, JAK/STAT και PI3K/AKT, μεσολαβώντας στην ανάπτυξη, την επιβίωση και την αντοχή στα φάρμακα, αντίστοιχα. Η κύρια πηγή παραγωγής IL-6 είναι το στρώμα του μυελού των οστών, ενώ τα μυελωματικά κύτταρα συμβάλλουν σε μικρότερο βαθμό. Η παραγωγή IL-6 προκαλείται από αλληλεπιδράσεις μεταξύ MM-BMSC, καθώς επίσης και από άλλες κυτταροκίνες, συμπεριλαμβανομένων των TNF-α και VEGF στο περιβάλλον του μυελού των οστών. Η IL-6 μεσολαβεί κυρίως με έναν παρακρινικό τρόπο, αλλά έχει επίσης, ως έναν βαθμό, και αυτοκρινή δράση. Η IL-6 έχει διάφορες άλλες δράσεις, συμπεριλαμβανομένων της ευθύνης για διάφορα συμπτώματα που παρατηρούνται σε ασθενείς, της πρόκλησης αναιμίας και θρομβοκυττάρωσης, της επαγωγής T-ρυθμιστικών κυττάρων, καθώς επίσης και Th17 κυττάρων με σχετιζόμενη ανοσοκαταστολή, και της μεσολάβησης ενισχυμένης οστικής απορρόφησης από τους οστεοκλάστες. Επιπροσθέτως, η IL-6 προάγει την πήξη χωρίς να επηρεάζει την ινωδόλυση και προκαλεί μία προθρομβωτική κατάσταση μέσω της αύξησης της έκφρασης του ινωδογόνου, του παράγοντα VIII, και του παράγοντα von Willebrand και μέσω της αύξησης της παραγωγής αιμοπεταλίων, καθώς επίσης και την ενεργοποίηση ενδοθηλιακών κυττάρων, η οποία προκαλεί συνολικά μία προθρομβογόνο κατάσταση. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι προσδίδει αντοχή στους αντικαρκινικούς παράγοντες, ιδιαίτερα τη δεξαμεθαζόνη. Τα κύτταρα του μυελώματος απελευθερώνουν IL-6Rα και διαλυτό IL-6R, οι οποίοι μπορούν να μετατρέψουν την απάντηση των κυττάρων του μυελώματος σε IL-6. Τα υψηλά επίπεδα της IL-6 καθώς επίσης και του IL-6R στον ορό θεωρείται ότι προβλέπουν κακή πρόγνωση. Τόσο η IL-6 όσο και ο IL-6R αποτελούν συνεπώς θεραπευτικούς στόχους, και αντισώματα που τα στοχεύουν βρίσκονται σε προχωρημένο στάδιο κλινικής ανάπτυξης.

IGF - 1

Ο IGF-1, παρομοίως με την IL-6, είναι ένας μιτογόνος παράγοντας που εκκρίνεται από τα μυελωματικά κύτταρα και διαμεσολαβεί στην ανάπτυξη και την επιβίωση των μυελωματικών κυττάρων μέσω της ενεργοποίησης των οδών σηματοδότησης PI-3K και MAPK. Ο υποδοχέας του IGF-1 εκφράζεται από τα μυελωματικά κύτταρα και η σύνδεση του IGF-1 στον υποδοχέα του ενεργοποιεί και τις δύο οδούς σηματοδότησης. Ο IGF-1 διαμεσολαβεί επίσης στην προσκόλληση και τη μετανάστευση των μυελωματικών κυττάρων μέσω της β1-ιντεγκρίνης και ρυθμίζει ανοδικά το FLIP, τον φυλοσύνδετο αναστολέα της απόπτωσης (XIAP), καθώς και τον A1/Bfl1, ενισχύοντας έτσι περαιτέρω την ανάπτυξη και την επιβίωση των καρκινικών κυττάρων. Έχουν περιγραφεί διάφορες πρωτεΐνες που συνδέονται στον IGF και ρυθμίζουν τη δράση του IGF-1. Αυτές οι μοριακές και σηματοδοτικές μεταβολές από κοινού οδηγούν στην επαγωγή της αντοχής στο φάρμακο, ιδιαίτερα στη δεξαμεθαζόνη, η οποία είναι μεγαλύτερη από εκείνη που παρατηρείται με τον IL-6. Τα αποτελέσματα αυτά αποτελούν ενδείξεις ότι ο IGF-1 είναι ένας σημαντικός θεραπευτικός στόχος.³⁰

VEGF

Ο VEGF παράγεται κατά κύριο λόγο από τα μυελωματικά κύτταρα, ενώ η έκφρασή του ενισχύεται από την αλληλεπίδραση ΠΜ και ΒΜSC, καθώς και από την ενεργοποίηση της IL-6 και του CD40. Έχει μετρίου μόνο βαθμού υπερπλαστικές επιδράσεις στα μυελωματικά κύτταρα, αλλά αποτελεί τον κυριότερο παράγοντα που επηρεάζει τη μετανάστευση των μυελωματικών κυττάρων, καθώς και την αγγειογένεση. Ο VEGF διαμεσολαβεί μέρος της δράσης του μέσω της

φωσφορυλίωσης του Flt-1 και της καθοδικής ενεργοποίησης της σηματοδότησης της MEK και της πρωτεϊνικής κινάσης C-α (PKC-α). Αν και τα δεδομένα αυτά υποδηλώνουν ότι ο VEGF αποτελεί έναν δυνητικό στόχο, συγκεκριμένα θεραπευτικά μέσα κατά του VEGF δεν έχουν ακόμη επιτύχει σημαντική κλινική ανταπόκριση στο μύελωμα.³⁰

TGF - β

Ο μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντας - β δεν έχει άμεση επίδραση στα μυελωματικά κύτταρα, αλλά έχει διάφορες δράσεις που επηρεάζουν εμμέσως την κλινική εικόνα των ασθενών με μύελωμα. Παράγεται από τα κύτταρα του ΠΜ και προκαλεί την έκκριση της IL-6 από τα BMSC. Είναι σημαντικό ότι προκαλεί την ανοσοκαταστολή που χαρακτηρίζει το μύελωμα, ενώ μπορεί επίσης να επηρεάσει την ανάπτυξη και τη λειτουργία των φυσιολογικών πλασματοκυττάρων, συμβάλλοντας έτσι στην κατεσταλμένη παραγωγή πολυκλωνικών ανοσοσφαιρινών στο μύελωμα. Είναι επίσης μία σημαντική κυτταροκίνη που επηρεάζει την ανάπτυξη των T-βοηθητικών κυττάρων, ιδιαίτερα των T-ρυθμιστικών κυττάρων και των Th17 κυττάρων.³⁰

Ιντερλευκίνη-17 και Προφλεγμονώδεις Κυτταροκίνες

Αυξημένα επίπεδα Th17 κυττάρων, παράλληλα με αυξημένα επίπεδα στον ορό της IL-17 και των σχετιζόμενων προφλεγμονωδών κυτταροκινών IL-21, IL-22 και IL-23, έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με μύελωμα. Η IL-17 έχει πολλαπλές επιδράσεις στο μύελωμα, συμπεριλαμβανομένων της επαγωγής της ανάπτυξης μυελωματικών κυττάρων, της καταστολής της ανοσιακής λειτουργίας, ιδιαίτερα σε σχέση με την IL-

22, καθώς και της επαγωγής οστικής νόσου μέσω της επαγωγής του αριθμού και της λειτουργίας των οστεοκλαστών. Η IL-17 επάγει επίσης την παραγωγή της IL-6 από τα BMSC, αυξάνοντας έτσι τις επιδράσεις της που επάγουν την ανάπτυξη του μυελώματος. Η IL-17 λειτουργεί ως έναυσμα για τη φωσφορυλίωση των JAK1, STAT3 και ERK1/2. Ο TNF- α ρυθμίζει ανοδικά την έκφραση τόσο της IL-21 όσο και του υποδοχέα της IL-21 (IL-21R), ενώ η IL-21 επάγει τον πολλαπλασιασμό και αναστέλλει την απόπτωση των μυελωματικών κυττάρων ανεξάρτητα από τη σηματοδότηση της IL-6.³⁰

TNF - α

Ο παράγοντας νέκρωσης όγκου - α είναι κατά κύριο λόγο διαμεσολαβητής της φλεγμονής. Παράγεται από τα μυελωματικά κύτταρα και δεν έχει σημαντική άμεση επίδραση στα μυελωματικά κύτταρα. Ωστόσο, διαμεσολαβεί μέρος της δράσης του μέσω της επαγωγής της παραγωγής της IL-6 από τα BMSC. Επάγει την ενεργοποίηση του NF κ B και των μορίων προσκόλλησης με απορρέουσα αύξηση της σύνδεσης των μυελωματικών κυττάρων στα BMSC, ενώ διαμεσολαβεί στη μεσολαβούμενη από την κυτταρική προσκόλληση αντοχή στο φάρμακο. Αντισώματα που στοχεύουν ειδικά τον TNF- α δεν έχουν επιδείξει κλινική δράση. Ωστόσο, νεωτερικοί παράγοντες όπως η βορτεζομίμη και οι ανοσορρυθμιστικοί παράγοντες θαλιδομίδη και λεναλιδομίδη έχουν ισχυρή δράση κατά του TNF- α και μπορούν να υπερκεράσουν την αντοχή στο φάρμακο μέσω της εξάλειψης της επαγόμενης από τον TNF- α ενεργοποίησης του NF κ B.

Άλλες Κυτταροκίνες και Χημειοκίνες

Η CXCL-12 (SDF-1) εκφράζεται από τα BMSC, ενώ ο υποδοχέας της CXCR4 εκφράζεται από τα μυελωματικά κύτταρα. Προκαλεί μόνο μία ελάχιστη υπερπλαστική επίδραση, όμως διαδραματίζει έναν πιο σημαντικό ρόλο στη διαμεσολάβηση της μετανάστευσης.

Έχει αναφερθεί ότι τα μυελωματικά κύτταρα εκφράζουν τόσο την IL-15 όσο και τον υποδοχέα της IL-15, με πιθανότητα παρουσίας ενός αυτοκρινούς κυκλώματος.

Η ιντερλευκίνη-10 είναι μία κυτταροκίνη που παράγεται κατά κύριο λόγο από μονοκύτταρα και έχει πλειοτροπικές επιδράσεις στην ανοσορρύθμιση και τη φλεγμονή. Έχει ανοσοκατασταλτική δράση με καθοδική ρύθμιση της έκφρασης των Th1 κυτταροκινών. Έχει αναφερθεί ότι διεγείρει την υπερπλασία των μυελωματικών κυττάρων και ότι αυτή η δράση μπορεί να ακυρωθεί από αντισώματα κατά του μεταγωγέα gp130.

Ο ηπατοκυτταρικός αυξητικός παράγοντας (HGF), μέσω του υποδοχέα του c-met που εκφράζεται στην πλειονότητα των μυελωματικών κυττάρων, προάγει τη διήθηση, τη μετανάστευση και την υπερπλασία των κυττάρων. Επάγει επίσης τη διαφοροποίηση και τον πολλαπλασιασμό των οστεοκλαστών και αυξάνει την οστική απορρόφηση στους ασθενείς με μυέλωμα.

Ανοσολογικό Περιβάλλον

Σημαντική ανοσολογική δυσλειτουργία παρατηρείται στο μυέλωμα, ενέχοντας τόσο τη λειτουργία των T-κυττάρων όσο και τη λειτουργία των B-κυττάρων, καθώς και ανωμαλίες στα δενδριτικά κύτταρα (DC), τα κύτταρα - φυσικούς φονείς (NK) και τη δράση των NKT κυττάρων.²⁹ Σημαντικές φαινοτυπικές και λειτουργικές

παρεκκλίσεις έχουν παρατηρηθεί τόσο στα CD4⁺ όσο και στα CD8⁺ T-κύτταρα σε ασθενείς με MGUS και παράλληλα με ΠΜ. Στο ΠΜ, έχει αναφερθεί επηρεασμένη δράση των ειδικών για τον ιό CD8⁺ κυττάρων, ιδιαίτερα κατά του ιού της γρίπης και του ιού Epstein-Barr (EBV). Υπερδραστήρια T-κύτταρα σχετιζόμενα με επηρεασμένη σηματοδότηση μέσω των υποδοχέων των T-κυττάρων (TCR) και αυξημένη ευαισθησία στα συνδιεγερτικά σήματα έχουν αναφερθεί στο ΠΜ. Περαιτέρω, μάλιστα, ανωμαλίες του ρεπερτορίου των μεταβλητών περιοχών των β-αλυσίδων των TCR (TCR-Vβ) έχουν παρατηρηθεί μετά τη χημειοθεραπεία σε ασθενείς με ΠΜ. Μία μείωση στον αριθμό των CD4⁺ T-κυττάρων και στον λόγο CD4⁺:CD8⁺ T-κυττάρων παρατηρείται στο περιφερικό αίμα ασθενών με ΠΜ. Εμμένουσα υπερπλαστική δράση τόσο των CD4⁺ όσο και των CD8⁺ T-κυττάρων έχει παρατηρηθεί και στη MGUS και στο ΠΜ, η οποία διαδραματίζει δυνητικά κάποιο ρόλο στον έλεγχο της ανάπτυξης και της επιβίωσης των καρκινικών κυττάρων. Παρατηρούνται γενικότερη υπερδραστηριότητα, κλωνική επέκταση και ομοιοστατικός πολλαπλασιασμός σε σχέση με τη δράση των T-κυττάρων. Επίσης, CD4⁺ και CD8⁺ T-κύτταρα από τον μυελό των οστών ασθενών με MGUS είναι σε θέση να παράσχουν ισχυρή ανοσολογική απάντηση έναντι των αυτόλογων πλασματοκυττάρων στην MGUS. Ωστόσο, παρόμοιες απαντήσεις δεν παρατηρούνται με T-κύτταρα από τον μυελό των οστών ασθενών με ΠΜ, γεγονός το οποίο υποδηλώνει τον ρόλο του ανοσοποιητικού συστήματος στον έλεγχο της ανάπτυξης των πλασματοκυττάρων στην MGUS και στην απώλεια της ανοσολογικής επιτήρησης στο ΠΜ. Παρά το ότι στο ΠΜ τα T-κύτταρα είναι δυσλειτουργικά στον μυελό των οστών, τα κύτταρα αυτά μπορούν να διεγερθούν *in vitro*, με αποτέλεσμα την αποκατάσταση της λειτουργίας τους. Ρυθμιστικά T-κύτταρα (Treg): Τα CD4⁺/CD25⁺ T-βοηθητικά κύτταρα εκφράζουν

ειδικά την πρωτεΐνη forkhead box (Foxp) 3 και καταστέλλουν ενεργά τις ακατάλληλες ανοσολογικές απαντήσεις, διατηρώντας την ανοσολογική ομοιόσταση. Στο ΠΜ, τα Treg είναι λιγότερα σε αριθμό και είναι δυσλειτουργικά. Αυτό μπορεί να διαμεσολαβηθεί από τα αυξημένα επίπεδα IL-6, sIL-6R και TGFβ. Μία άλλη αναφορά υποδηλώνει ότι μετά από βραχεία έκθεση στην IL-2, κεκαθαρμένα Treg από ασθενείς με ΠΜ είναι σε θέση να επιδείξουν κατασταλτική δράση in vivo και in vitro. Θεραπείες όπως η λεναλιδομίδη, ο παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων (G-CSF) και η αλλογενής μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (SCT) μπορούν να επηρεάσουν άμεσα ή έμμεσα τα Treg και μπορεί να ευθύνονται για ορισμένες από τις παρατηρηθείσες μεταβολές του αριθμού και της λειτουργίας των Treg στο ΠΜ. Τα T-βοηθητικά 17 (Th17) κύτταρα εκφράζουν ειδικά τον σχετιζόμενο με το ρετινοϊκό οξύ ορφανό υποδοχέα-γτ (ROR-γt) και παράγουν IL-17, η οποία παρέχει προστασία έναντι ορισμένων βακτηριακών, μυκητιασικών και ιογενών λοιμώξεων. Η ανάπτυξη Th17 κυττάρων καθορίζεται επίσης από τον TGFβ και την IL-6, που ρυθμίζονται ανοδικά στο ΠΜ. Στο μύελωμα, ένας αυξημένος αριθμός Th17 κυττάρων αναφέρεται με μία σχετιζόμενη αύξηση των επιπέδων ορού της IL-17 και άλλων προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως η IL-21, η IL-22 και η IL-23. Η IL-17 έχει αναφερθεί ότι υποστηρίζει την ανάπτυξη των κυττάρων του μυελώματος, καταστέλλει τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και προκαλεί οστεοκλαστογένεση, υποστηρίζοντας την οστική νόσο στο ΠΜ. Αυτές οι επιδράσεις καθιστούν τα Th17 κύτταρα σημαντικό θεραπευτικό στόχο στο ΠΜ. Τα γδ T-κύτταρα διαθέτουν έναν διακριτό TCR και αντιπροσωπεύουν ένα μικρό υποσύνολο των T-κυττάρων που ενέχονται στην παραγωγή μίας αντιμυελωματικής απάντησης. Τα γδ T-κύτταρα θεωρούνται μία γέφυρα μεταξύ της εγγενούς και της

προσαρμοστικής ανοσίας και μπορούν να καταστρέψουν κύτταρα ΠΜ θετικά για τη σχετιζόμενη με την τάξη I του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC) πρωτεΐνη A (MICA) μέσω της οδού NKG2D (υποδοχέας ενεργοποίησης των NK-κυττάρων). Έχει ενδιαφέρον το ότι η έκφραση της MICA είναι σημαντικά υψηλότερη στα πλασματοκύτταρα ασθενών με MGUS. Τα διφωσφονικά έχει αποδειχθεί ότι ενεργοποιούν τα γδ T-κύτταρα, γεγονός το οποίο μπορεί εν μέρει να επεξηγεί την ασθενή αντιμυελωματική τους δράση.³⁰

Σημαντική δυσλειτουργία των B-κυττάρων και των πλασματοκυττάρων παρατηρείται στο ΠΜ όπως αντιπροσωπεύεται από τις κατεσταλμένες πολυκλωνικές ανοσοσφαιρίνες. Για παράδειγμα, σε ασθενείς με IgA μύλωμα, υφίσταται καταστολή των επιπέδων IgG και IgM στον ορό. Το γεγονός αυτό δεν θεωρείται ότι μεσολαβείται από τα υψηλά επίπεδα μονοκλωνικής παραπρωτεΐνης, λόγω του ότι κατεσταλμένες ανοσοσφαιρίνες έχουν επίσης παρατηρηθεί σε ασθενείς με μη εκκριτικό μύλωμα. Η εξήγηση για αυτή την παρατήρηση εξακολουθεί να διαφεύγει. Ωστόσο, η ύπαρξη κατεσταλμένων πολυκλωνικών πρωτεϊνών δημιουργεί την προδιαθέση στους ασθενείς για την εμφάνιση λοιμωδών επιπλοκών επειδή μειώνουν την ικανότητα του ασθενούς να παράγει μία ειδική χυμική ανοσολογική απάντηση σε λοιμώξεις ή εμβολιασμούς. Για παράδειγμα, σε μία μελέτη στην οποία αξιολογήθηκαν οι ορολογικές απαντήσεις στους εμβολιασμούς κατά του ιού της γρίπης, του στρεπτόκοκκου της πνευμονίας και του *Αιμόφιλου* της γρίπης σε 52 ασθενείς με ΠΜ αναφέρθηκε ότι μόνο το 19% ανέπτυξαν τίτλους προστατευτικών αντισωμάτων κατά του ιού της γρίπης, 39% κατά του στρεπτόκοκκου της πνευμονίας και 41% κατά του *Αιμόφιλου* της γρίπης τύπου b. Αυτές οι παρατηρήσεις υποδηλώνουν την αναγκαιότητα του καθορισμού

κατάλληλων πρωτοκόλλων ανοσοποίησης για τους ασθενείς με ΠΜ και την ανάγκη μελέτης των χυμικών και κυτταρικών απαντήσεων μετά τον εμβολιασμό ως προς την κλινική αποτελεσματικότητα, το μέγεθος και τη διάρκεια της απάντησης. Η ανοσολογική λειτουργία τόσο των Β-κυττάρων όσο και των Τ-κυττάρων επηρεάζεται επίσης και από τους ίδιους τους θεραπευτικούς παράγοντες, με περαιτέρω αύξηση του κινδύνου εμφάνισης λοιμωδών επιπλοκών (π.χ. αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης έρπητα ζωστήρα μετά από θεραπεία με βορτεζομίμη ή βακτηριακές λοιμώξεις μετά από χρήση δεξαμεθαζόνης στο ΠΜ). Η επιστροφή των πολυκλωνικών ανοσοσφαιρινών στα φυσιολογικά επίπεδα μετά από αποτελεσματική θεραπεία έχει συσχετιστεί τόσο με βελτιωμένη επιβίωση όσο και με προστασία από λοιμώδεις επιπλοκές.

Μεταβολές στον αριθμό των ΝΚ-κυττάρων έχουν παρατηρηθεί στο ΠΜ και συσχετίζονται με το φορτίο της νόσου (π.χ. υψηλοί αριθμοί ΝΚ-κυττάρων έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με χαμηλό φορτίο νόσου). Τα ΝΚ-κύτταρα θεωρείται ότι έχουν έναν δυνητικό θεραπευτικό ρόλο, ενώ τα ανοσορρυθμιστικά φάρμακα (θαλιδομίδη, λεναλιδομίδη και πομαλιδομίδη) ενισχύουν τη μεσολαβούμενη από τα ΝΚ-κύτταρα κυτταροτοξικότητα έναντι των κυττάρων του ΠΜ. Τα αναλλοίωτα Τ-κύτταρα φυσικοί φονείς ((iNKT), τα οποία αποτελούν μία σειρά φυσικών λεμφοκυττάρων με δυναμικό ισχυρής αντικαρκινικής ανοσολογικής απάντησης μέσω της παραγωγής Th1 κυτταροκινών, παρουσιάζουν ελλειμματική λειτουργικότητα στο ΠΜ. Ωστόσο, αυτά τα κύτταρα μπορούν να καλλιεργηθούν *in vitro* με αποκατεστημένη λειτουργία, υποδηλώνοντας την πιθανότητα της προσαρμοστικής τους μεταφοράς ως μία δυνητική θεραπευτική στρατηγική στο ΠΜ.³⁰

Τα δενδριτικά κύτταρα είναι σημαντικά αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (APC)

που παράγουν αποτελεσματικές ανοσιακές απαντήσεις, συμπεριλαμβανομένων των αντικαρκινικών απαντήσεων. Στο ΠΜ έχει αναφερθεί δυσλειτουργία των δενδριτικών κυττάρων, η οποία μεσολαβείται εν μέρει από κυτταροκίνες όπως ο VEGF, η IL-10 και ο TGFβ. Ωστόσο, είναι πιθανό να βελτιωθεί η ελλειμματική λειτουργία των δενδριτικών κυττάρων μέσω *in vitro* παραγωγής. Σε διάφορες μελέτες έχουν χρησιμοποιηθεί στρατηγικές εμβολιασμού με βάση τα δενδριτικά κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των εμβολιασμών με δενδριτικά κύτταρα επωασμένα με την ιδιότυπη πρωτεΐνη. Δενδριτικά κύτταρα που είναι επωασμένα με πεπτίδια κατευθυνόμενα έναντι των αντιγόνων του ΠΜ ή με διάλυμα λύσης των κυττάρων του ΠΜ και σύντηξη των κυττάρων του ΠΜ με δενδριτικά κύτταρα έχει αναφερθεί ότι οδηγούν σε μία αντιμυελωματική ανοσιακή απάντηση μετά τον εμβολιασμό.³⁰

8. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Το πολλαπλό μυέλωμα είναι ένα νόσημα που δύναται να επηρεάσει οποιοδήποτε όργανο και οι ασθενείς με παρουσιάζουν διάφορα σημεία και συμπτώματα που είτε σχετίζονται με διήθηση του μυελού των οστών από τα πλασματοκύτταρα είτε προκαλούνται από εκδηλώσεις της βλάβης τελικών-οργάνων που ενέχει νεφρική δυσλειτουργία, οστικές βλάβες ή ανοσοπάρεση ή υπεργλοιοίτητα ή νευρολογική συμμετοχή. Ωστόσο, σε έως και το 20% των ασθενών, το ΠΜ μπορεί να εκδηλωθεί ολοκληρωτικά ως μία ασυμπτωματική νόσος που διαγιγνώσκεται στο αιμοδιάγραμμα ρουτίνας. Τα συμπτώματα μπορεί επίσης να σχετίζονται με την εναπόθεση παραπρωτεϊνών σε διάφορα όργανα είτε ως εναπόθεση ελαφρών αλυσίδων είτε ως εναποθέσεις αμυλοειδούς ή να προκαλούνται από κυτταροκίνες όπως η IL-6 ή ο VEGF που παράγονται από τα κύτταρα του μυελώματος ή τα στρωματικά κύτταρα του μυελού των οστών. Λόγω βελτιώσεων στα αιμοδιαγράμματα ρουτίνας και της διαθεσιμότητας ευαίσθητων εξετάσεων, η κλινική εικόνα του μυελώματος έχει αλλάξει κατά τη διάρκεια των τελευταίων 25 ετών. Συνολικά, οι ασθενείς διαγιγνώσκονται πιο συχνά με ασυμπτωματική νόσο παρά με την εκδήλωση συμπτωμάτων. Για παράδειγμα, οι ασθενείς προσέρχονται λιγότερο συχνά με οστικό άλγος, παθολογικά κατάγματα και νεφρική ανεπάρκεια, καθώς επίσης και σύνδρομο υπεργλοιοίτητας. Διάφορα κλινικά σημεία του μυελώματος συνοψίζονται σε παρακάτω πίνακα 3.³⁰

Πίνακας 2. Changing Clinical Presentation of Patients With Myeloma		
	Kyle (%)	Riccardi (%)
Symptoms related to MM	90	66
Bone pain	68	37
Pathologic fracture	60	34
Hypercalcemia	30	18
Renal failure (Cr >2.0 mg/dL)	29	10
Anemia (high <12 g/dL)	62	39
Hyperviscosity (>1.8 cp)	89	55
<i>Cr, Creatinine; MM, multiple myeloma.</i>		

Πίνακας 3. Clinical Features of Multiple Myeloma
Bone Destruction
Pain Fractures Spinal cord compression Radicular pain
Hypercalcemia
Polyuria, polydipsia Nausea, vomiting
Renal Failure
Nausea, vomiting Malaise, weakness
Amyloidosis
Peripheral neuropathy Dependant edema Organomegaly

Bone Marrow Infiltration
Anemia Bleeding tendency
Reduced Globulins
Recurrent infections Pneumonia
Cryoglobulins
Raynaud phenomenon Acrocyanosis
Hyperviscosity
Shortness of breath Transient ischemic attacks Deep venous thrombosis Retinal hemorrhage Epistaxis

Οστική Νόσος

Σχεδόν τα δύο τρίτα των ασθενών με ΠΜ προσέρχονται στον γιατρό με την οστική νόσο να αποτελεί το κύριο σύμπτωμά τους. Ο μηχανισμός της προσβολής των οστών είναι πολυπαραγοντικός και περιλαμβάνει την άμεση καταστροφή του οστού από τη μη ισορροπημένη υπερδραστηριότητα των οστεοκλαστών και την καταστολή της οστεοβλαστικής δραστηριότητας. Κάτι τέτοιο καθίσταται περισσότερο έντονο από το περιβάλλον των κυτταροκινών που δημιουργείται στο μικροπεριβάλλον του μυελού των οστών μέσω της αλληλεπίδρασης μεταξύ των μυελωματικών κυττάρων και των BMSC. Σε αυτό περιλαμβάνονται οι IL-6, IL-1β, TNF-α και MIP1α.³¹ Ένα μέλος της οικογένειας του TNF, ο RANKL (συνδέτης του υποδοχέα που ενεργοποιεί τον πυρηνικό

παράγοντα κ-B), διαδραματίζει επίσης σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη και τη διαφοροποίηση των οστεοκλαστών μέσω του υποδοχέα του που βρίσκεται στους οστεοκλάστες. Ο RANKL εκκρίνεται από τα στρωματικά κύτταρα και τους οστεοβλάστες και επάγει τη διαφοροποίηση και την ωρίμανση των προγονικών κυττάρων των οστεοκλαστών. Η οστεοπροτεγερίνη (OPG) δρα ως υποδοχέας-δόλωμα για τον RANKL και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη οστικής νόσου στο μύελωμα. Στο μύελωμα, η διαλυτή συνδεκάνη που παράγεται από τα μυελωματικά κύτταρα καταλαμβάνει και δεσμεύει την OPG, οδηγώντας σε υπερβολική δραστηριότητα του RANKL που προκαλεί διαφοροποίηση και υπερπλασία των οστεοκλαστών με την ανάπτυξη επακόλουθων οστεολυτικών βλαβών. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι τα μυελωματικά κύτταρα εκκρίνουν επίσης την Dickkopf πρωτεΐνη 1 (DKK-1), η οποία έχει σημαντική ανασταλτική δράση στους οστεοβλάστες, οδηγώντας σε καταστολή του σχηματισμού νέου οστού και συνεισφέροντας έτσι περαιτέρω στην οστική νόσο στο μύελωμα.³² Κατά συνέπεια, η DKK-1 έχει καταστεί σημαντικός θεραπευτικός στόχος για τη βελτίωση των οστεοαναβολικών επιδράσεων στο μύελωμα. Οι παράγοντες αυτοί οδηγούν από κοινού σε οστεοπόρωση και οστεολυτικές αλλοιώσεις. Επιπροσθέτως, η άμεση διήθηση του οστού από τα μυελωματικά κύτταρα προκαλεί επίσης οστική καταστροφή. Συνολικά, παρατηρείται άλγος που επιδεινώνεται με την άσκηση, καθώς και κατέρριψη των σπονδύλων, με αποτέλεσμα μία μείωση του ύψους και συμπτώματα συμπίεσης των νεύρων. Πέραν του άλγους, η προσβολή των άκρων ή της σπονδυλικής στήλης οδηγεί σε έλλειψη κινητικότητας και σχετιζόμενα προβλήματα, συμπεριλαμβανομένης της προδιάθεσης για θρομβωτικά επεισόδια.

Υπερασβεστιαμία

Η υπερασβεστιαμία παρατηρείται στο 25% έως 30% περίπου των ασθενών με μυέλωμα και συνήθως αποτελεί εκδήλωση υψηλότερου φορτίου της νόσου. Η εμφάνισή της σχετίζεται με την προσβολή των οστών, καθώς και με την παραγωγή διάφορων κυτταροκινών που οδηγούν σε αυξημένη οστική απορρόφηση και απελευθέρωση ασβεστίου. Η υπερασβεστιαμία εκδηλώνεται με τη μορφή μεταβολών της διανοητικής κατάστασης, ληθάργου, ναυτίας και εμέτου, καθώς και δυσκοιλιότητας. Σε ακραίες περιπτώσεις, μπορεί να παρουσιαστεί επίσης επιληπτική δραστηριότητα. Η παρουσία φυσιολογικών επιπέδων ασβεστίου στον ορό παράλληλα με υψηλά επίπεδα παραπρωτεΐνης ή χαμηλά επίπεδα λευκωματίνης μπορεί να απαιτεί υπολογισμό ή μέτρηση των επιπέδων ιονισμένου ασβεστίου για την αποτίμηση των πραγματικών και αποτελεσματικών επιπέδων ασβεστίου στον ορό. Η υπερασβεστιαμία μπορεί επίσης να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια προκαλούμενη από αφυδάτωση και θα πρέπει να θεωρείται έκτακτη αιματολογική κατάσταση που απαιτεί άμεση παρέμβαση.

Νεφρική Ανεπάρκεια

Η νεφρική ανεπάρκεια είναι μία από τις συχνές και σοβαρές επιπλοκές του μυελώματος, με πολυπαραγοντική αιτιολογία.¹⁷ Η πλέον συχνή και αναστρέψιμη αιτία της νεφρικής ανεπάρκειας είναι η εναπόθεση κυλίνδρων ελαφρών αλυσίδων στα σωληνάρια ή νόσος από εναπόθεση ελαφρών αλυσίδων (συχνά σχετιζόμενη με κ-ελαφρές αλυσίδες). Παρομοίως, οι πρωτεΐνες μπορούν να εναποτεθούν με τη μορφή αμυλοειδούς, το οποίο κατά κύριο λόγο ενέχει λ-ελαφρές αλυσίδες (ιδιαίτερα λ ελαφρές αλυσίδες υποτύπου 6) και ανάπτυξη νεφρικής ανεπάρκειας. Η

αμυλοείδωση πολύ συχνά σχετίζεται με πρωτεϊνουρία στο εύρος του νεφρωσικού συνδρόμου. Η πρωτεϊνουρία που παρατηρείται σε ασθενείς με αμυλοειδές είναι περισσότερο μη ειδική, διαφέροντας έτσι από τις παθήσεις με νεφροπάθεια από κυλίνδρους ελαφρών αλυσίδων με κατά κύριο λόγο περίσσεια έκκρισης ελαφρών αλυσίδων στα ούρα. Μία άλλη κοινή αιτία της υπερασβεστιαμίας που οδηγεί σε ωσμωτική διούρηση και προνεφρική δυσλειτουργία σχετίζεται με ένδεια όγκου. Επιπρόσθετοι μηχανισμοί νεφρικής ανεπάρκειας στο μυέλωμα περιλαμβάνουν εναπόθεση ασβεστίου στους νεφρούς με διάμεση νεφρίτιδα, χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων για τον έλεγχο του άλγους, υπερουριχαιμία, ενδοφλέβια χρήση σκιαγραφικού μέσου για απεικονιστικούς λόγους, προκαλούμενη από χημειοθεραπεία νεφροτοξικότητα, καθώς και χρήση διφωσφονικών. Η ανάπτυξη νεφροπάθειας από κυλίνδρους ελαφρών αλυσίδων έχει αναφερθεί ότι σχετίζεται με την πρωτεΐνη Tom-Horsfall, η οποία προάγει την ετερότυπη συσσώρευση ελαφρών αλυσίδων με εναπόθεση στα άπω σωληνάρια των νεφρών. Οι ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια είναι συχνά ασυμπτωματικοί. Ωστόσο, όταν υπάρχουν συμπτώματα, αυτά είναι κατά κύριο λόγο κακουχία, αδυναμία, ναυτία ή έμετος.

Αναιμία

Η αναιμία είναι ένα από τα συνήθη συμπτώματα κατά την προσέλευση του ασθενούς με μυέλωμα στον γιατρό και σχετίζεται με τα συμπτώματα της κόπωσης και της δύσπνοιας. Η αναιμία είναι συνήθως ορθόχρωμη, ορθοκυτταρική και σχετίζεται με διάφορους αιτιολογικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων της ανεπαρκούς παραγωγής ερυθροποιητίνης που προκαλείται από νεφρική

δυσλειτουργία, της μη ανταπόκρισης στην ερυθροποιητίνη που προκαλείται κατά κύριο λόγο από διάφορες κυτταροκίνες που παράγονται στο μύελωμα, της αραιώσης που προκαλείται από τα σημαντικά αυξημένα επίπεδα ανοσοσφαιρινών, καθώς και των διηθητικών διεργασιών στον μυελό των οστών.³³ Η ανάπτυξη αναιμίας μπορεί επίσης να σχετίζεται εν μέρει με υψηλά επίπεδα IL-6.

Νευρολογικά Συμπτώματα

Η νευρολογική συμμετοχή δεν είναι πολύ σπάνια στο ΠΜ και η κλινική εικόνα μπορεί να περιλαμβάνει διάφορα νευρολογικά συμπτώματα που σχετίζονται είτε με άμεση προσβολή του νευρικού συστήματος είτε με τον αντίκτυπο των κυτταροκινών ή των παραπρωτεϊνών στο νευρικό σύστημα. Η πλέον συνήθης διαταραχή είναι η συμπίεση του νωτιαίου μυελού ή των νευρικών ριζών, η οποία προκαλεί άλγος και νευρική δυσλειτουργία διαφόρων βαθμών, συμπεριλαμβανομένης σε πολλές περιπτώσεις της παραπληγίας με απώλεια του ελέγχου της ουροδόχου κύστης και του εντέρου. Η συμπίεση του νωτιαίου μυελού θεωρείται ένα έκτακτο νευρολογικό συμβάν που απαιτεί άμεση παρέμβαση, η οποία μάλιστα μπορεί να επιτύχει πλήρη αποκατάσταση της λειτουργικότητας, καθώς και υποχώρηση της πλειονότητας των συμπτωμάτων. Σε αυτό το πλαίσιο, θα πρέπει αμέσως να πραγματοποιηθεί επείγουσα εξέταση απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (MRI), ακολουθούμενη από ακτινοθεραπευτική ή χειρουργική παρέμβαση. Η περιφερική νευροπάθεια είναι άλλη μία συνήθης εκδήλωση που παρατηρείται στο ένα τρίτο σχεδόν των νεοδιαγνωσθέντων ασθενών, εάν γίνεται ανάλυση με τη χρήση εξελιγμένων και ευαίσθητων μεθόδων. Περιφερική νευροπάθεια μπορεί επίσης να αναπτυχθεί εξαιτίας μίας θεραπευτικής παρέμβασης, ιδιαίτερα με παράγοντες όπως η

θαλιδομίδη, η βορτεζομίμη και η βινκριστίνη παλαιότερα. Επίσης, ένα σύνολο συμπτωμάτων που σχετίζονται με το σύνδρομο POEMS (πολυνευροπάθεια, οργανομεγαλία, ενδοκρinoπάθεια, μονοκλωνική γαμμαπάθεια και δερματικές μεταβολές) περιλαμβάνει την προεξάρχουσα αισθητηριακή νευροπάθεια που σχετίζεται με το σκληρυντικό μύλωμα. Παρανεοπλασματικές εκδηλώσεις από το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) έχουν αναφερθεί περιστασιακά στο μύλωμα και θεωρούνται σχετιζόμενες με την στόχευση διαφόρων κυττάρων ή δομών του ΚΝΣ από την κλωνική ανοσοσφαιρίνη. Επίσης, η πολυνευροπάθεια στο μύλωμα προκαλείται από πολλούς άλλους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των εναποθέσεων αμυλοειδούς, των διηθητικών διεργασιών με άλλες πρωτεϊνικές εναποθέσεις, των μεταβολικών αιτιών που σχετίζονται με την υπερασβεστιαμία ή την υπεργλοιοτότητα, των ανοσολογικών διεργασιών ή των επιδράσεων των κυτταροκινών. Η IgM-σχετιζόμενη νευροπάθεια είναι καλά περιγεγραμμένη, περίπτωση κατά την οποία μία σχετιζόμενη με τη μυελίνη σφαιρίνη (MAG) έχει περιγραφεί στο 50% των ασθενών. Η παρουσία MAG παρέχει διαγνωστικές ενδείξεις, καθώς και μία παράμετρο που ακολουθεί τη θεραπεία. Παραδοσιακά, προσβολή των μηνίγγων έχει περιγραφεί πολύ σπάνια στο μύλωμα. Ωστόσο, με την παρατεταμένη επιβίωση που οφείλεται στους νεωτερικούς παράγοντες, παρατηρείται όλο και συχνότερα. Αυτό ο τύπος επιπλοκής συνήθως παρατηρείται με τη νόσο υψηλού κινδύνου. Τέλος, ενδοκρανιακά πλασματοκυττώματα που προσβάλλουν το εγκεφαλικό παρέγχυμα, είτε από το κρανίο είτε από τη βάση του κρανίου, έχουν αναφερθεί σε προχωρημένα περιστατικά.³⁰

Υπεργλοιοότητα

Η υπεργλοιοότητα είναι λιγότερο συχνή στο μυέλωμα σε σύγκριση με τη μακροσφαιριναιμία Waldenstrom, στην οποία μεγαλύτερου μοριακού βάρους μόρια IgM συχνά προκαλούν αύξηση της γλοιοότητας. Σε γενικές γραμμές, η υπεργλοιοότητα στο IgG μυέλωμα είναι εξαιρετικά ασυνήθης. Για την ανάπτυξη υπεργλοιοότητας, απαιτείται σε γενικές γραμμές IgG άνω των 10 g/dL, IgA άνω των 7 g/dL και IgM άνω των 5 g/dL για την πρόκληση συμπτωματολογίας. Περιστασιακά, ορισμένα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά της ανοσοσφαιρίνης μπορεί να οδηγήσουν σε παρουσία αυτο-συσσωρευτικών ιδιοτήτων και εμφάνιση γλοιοότητας ακόμη και σε χαμηλά επίπεδα. Κάτι τέτοιο έχει αναφερθεί με την IgG3, η οποία σχετίζεται συχνότερα με την υπεργλοιοότητα μεταξύ των διάφορων IgG μυελωμάτων. Τα συχνά παρατηρούμενα συμπτώματα σχετίζονται με επιδείνωση της κυκλοφορίας που ενέχει ζωτικά όργανα και οδηγεί σε πονοκεφάλους, συμπτώματα στην όραση, δύσπνοια, αιμορραγικές επιπλοκές όπως οι ρινορραγίες και τελικά μεταβολές της διανοητικής κατάστασης. Η επιβεβαίωση της γλοιοότητας μπορεί να γίνει μέσω μέτρησης της γλοιοότητας, η οποία μπορεί να υπερβαίνει τις 4,0 μονάδες cr. Ωστόσο, έχουν παρατηρηθεί συμπτώματα και σε χαμηλότερα επίπεδα γλοιοότητας. Η θεραπεία αποφασίζεται στη βάση περισσότερο της συμπτωματολογίας και λιγότερο των απόλυτων μετρήσεων των επιπέδων γλοιοότητας, απαιτεί δε άμεση έναρξη πλασμαφαίρεσης με ταχεία υποχώρηση των συμπτωμάτων.³⁰

Λοιμώξεις

Οι λοιμώξεις συγκαταλέγονται στις πιο σημαντικές αιτίες νοσηρότητας και αποτελούν μία συνήθη αιτία θνησιμότητας στο μυέλωμα. Εξαιτίας των

κατεσταλμένων λειτουργιών των T-κυττάρων και των B-κυττάρων, οι ασθενείς με μυέλωμα διατρέχουν σημαντικά υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης υποτροπιαζουσών βακτηριακών, καθώς και ιογενών και μυκητιασικών, λοιμώξεων. Όπως περιγράφηκε νωρίτερα, διάφοροι παράγοντες οδηγούν στην ανικανότητα των ασθενών με μυέλωμα να παράγουν μία χυμική ανοσολογική απάντηση στα αντιγόνα ή σε μία λοιμώδη πρόκληση.³⁴ Οι ασθενείς είναι ευαίσθητοι σε μικροοργανισμούς με πολυσακχαριδική κάψα, καθώς και σε εντερικούς gram-αρνητικούς βακίλλους. Η περαιτέρω ευαισθησία σε λοιμώξεις προέρχεται επίσης από θεραπευτικές παρεμβάσεις, ιδιαιτέρως με κορτικοστεροειδή. Για παράδειγμα, μυκητιασικές λοιμώξεις, πιο συχνά στοματική καντιντίαση, παρατηρούνται μετά από θεραπεία με υψηλές δόσεις δεξαμεθαζόνης, ενώ έρπης ζωστήρας παρατηρείται συχνά μετά από θεραπεία με βάση τη βορτεζομίμη. Και στις δύο περιπτώσεις ενδείκνυται η προφυλακτική θεραπεία με αντιβιοτικά ή αντιϊικά φάρμακα. Έχουν αναφερθεί διάφορα περιστατικά προκληθείσας από θεραπεία ενεργοποίησης του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης σε αναπτυσσόμενες χώρες. Ο κίνδυνος λοίμωξης είναι υψηλότερος κατά τη διάρκεια των πρώτων 2 μηνών από την έναρξη της θεραπείας, όταν τόσο η σχετιζόμενη με το μυέλωμα ανοσοκαταστολή όσο και η σχετιζόμενη με τη θεραπεία ανοσοκαταστολή αυξάνουν την προδιάθεση για λοιμώδεις επιπλοκές. Η έγκαιρη διάγνωση των λοιμωδών επιπλοκών και η γρήγορη έναρξη θεραπείας ή κατά προτίμηση η λήψη προκαταρκτικών προφυλακτικών μέτρων προλαμβάνουν τις μείζονες επιπλοκές.

Διαταραχές Πήξης

Στο μυέλωμα παρατηρούνται τόσο καταστολή του μυελού των οστών με

κυτταροπενίες όσο και διαταραχές της πήξης. Το μύελωμα μπορεί να σχετίζεται τόσο με προβλήματα που συνδέονται με αιμορραγίες όσο και με θρομβωτικά επεισόδια. Οι ανωμαλίες της πήξης σχετίζονται με υψηλά επίπεδα παραπρωτεΐνης που μπορεί να επηρεάσουν τις φυσιολογικές οδούς πήξης, καθώς και με δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων που προκαλείται είτε από μειωμένο αριθμό αιμοπεταλίων είτε από την επηρεασμένη λειτουργία τους. Οι ανωμαλίες της πήξης περιλαμβάνουν παθήσεις παρόμοιες με την επίκτητη ανεπάρκεια του παράγοντα VIII. Η κατάσταση υπερπηκτικότητας παρατηρείται στο 15% των ασθενών με IgG μύελωμα και στο ένα τρίτο των ασθενών με IgA μύελωμα και σχετίζεται με υπεργλοιοτότητα, επίκτητη αντοχή στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C, αντιπηκτικά που προσομοιάζουν σε ερυθματώδη λύκο με θρομβοεμβολικές επιπλοκές, επίκτητη ανεπάρκεια πρωτεΐνης S, και σχετιζόμενη με τη θεραπεία κατάσταση υπερπηκτικότητας, ιδιαίτερα με ανοσορρυθμιστικούς παράγοντες, όπως η θαλιδομίδη και η λεναλιδομίδη. Εν τη απουσία μέτρων προφύλαξης, αυτοί οι παράγοντες έχει αναφερθεί ότι προκαλούν εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (DVT) στο 10% έως 20% αυτών των ασθενών, στους οποίους ο κίνδυνος θρόμβωσης αυξάνεται με τη σχετιζόμενη χρήση δεξαμεθαζόνης, άλλων χημειοθεραπευτικών παραγόντων ή προηγούμενο ιστορικό DVT ή ακινησίας.

Η θρομβοκυττάρωση σχετίζεται πιο συχνά με το μύελωμα παρά με τη θρομβοκυτταροπενία και καθοδηγείται κυρίως από τα υψηλά επίπεδα IL-6, η οποία τροφοδοτεί την ανάπτυξη και την ωρίμανση των μεγακαρυοκυττάρων. Σπανίως, η εκτεταμένη διήθηση του μυελού των οστών από κύτταρα του μυελώματος και, πιο συχνά, η εκτεταμένη χημειοθεραπευτική παρέμβαση με καταστολή του μυελού οδηγούν σε θρομβοκυτταροπενία στα προχωρημένα στάδια της νόσου.³⁰

Αμυλοείδωση

Η μονοκλωνική πρωτεΐνη, συγκεκριμένα η ελαφρά αλυσίδα, μπορεί να εναποτεθεί σε διάφορα όργανα με τη μορφή μίας μη διαλυτής ινώδους πρωτεΐνης, του αμυλοειδούς, επηρεάζοντας τη δυσλειτουργία των οργάνων. Περίπου 20% των ασθενών με πρωτοπαθή αμυλοείδωση (AL) έχουν επίσης συνοδό διάγνωση ΠΜ, και όλοι οι ασθενείς με AL αμυλοείδωση έχουν παραγωγή κλωνικών ελαφρών αλυσίδων. Αν και κλινικά έκδηλη αμυλοείδωση παρατηρείται λιγότερο συχνά στο μυέλωμα, η εντατική διερεύνηση για την ταυτοποίηση εναποθέσεων αμυλοειδούς με τη χρήση βιοψιών κοιλιακού λίπους, η ταυτόχρονη χρώση του μυελού των οστών με Sudan Black και η λήψη βιοψίας ορθού μπορούν να ταυτοποιήσουν κάποιο επίπεδο εναπόθεσης αμυλοειδούς σχεδόν στο ένα τρίτο των ασθενών. Οι ασθενείς με εναποθέσεις αμυλοειδούς μπορεί να παρουσιάζουν διάφορα χαρακτηριστικά που σχετίζονται κατά κύριο λόγο με την οργανική βλάβη τους, συμπεριλαμβανομένων της νεφρικής και καρδιακής δυσλειτουργίας, καθώς και συμπτωμάτων που υποδηλώνουν σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα. Κλασικές εικόνες του προχωρημένης αμυλοείδωσης περιλαμβάνουν τη δερματική ευαισθησία γύρω από τα βλέφαρα με μάτια τύπου ρακούν και μακρογλωσσία. Οι ασθενείς με προχωρημένη αμυλοείδωση με μυέλωμα έχουν κακή συνολική έκβαση. Ωστόσο, η θεραπευτική παρέμβαση παραμένει επί του παρόντος η ίδια με εκείνη των ασθενών με μυέλωμα με αμυλοείδωση.

9. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ

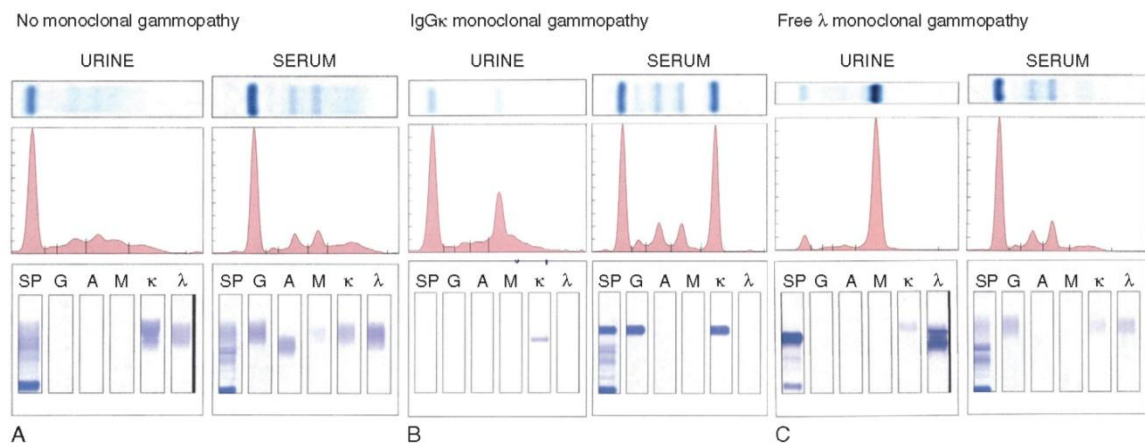
Εργαστηριακή Διερεύνηση M(yeloma) - Component

Ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών ορού πραγματοποιείται για τον ποσοτικό προσδιορισμό των μονοκλωνικών πρωτεϊνών που ανευρίσκονται στο μύελωμα.³⁵ Στο 70% των ασθενών, η μονοκλωνική πρωτεΐνη είναι η IgG, στο 20% είναι η IgA, ενώ στο 5% έως 10% των ασθενών, πρόκειται μόνο για ελαφρές αλυσίδες. Λιγότερο από το 1% των ασθενών έχουν μονοκλωνική πρωτεΐνη, η οποία είναι IgD, IgE ή IgM, ή πραγματικά μη εκκριτικό μύελωμα. Η ταυτοποίηση του ακριβούς τύπου των παραπρωτεϊνών τόσο στον ορό όσο και στα ούρα απαιτεί ανοσοκαθήλωση (εικόνα 8, 9).³⁰ Αυτή θα πρέπει να πραγματοποιείται κατά το χρονικό σημείο της αρχικής διάγνωσης και χρειάζεται να επαναληφθεί για την επιβεβαίωση της επίτευξης πλήρους ανταπόκρισης. Οι ασθενείς που παράγουν άθικτες ανοσοσφαιρίνες μπορούν επίσης να παράγουν περίσσεια ελαφρών αλυσίδων, οδηγώντας σε μία διάγνωση που έχει τόσο βαριές όσο και ελαφρές αλυσίδες (π.χ. οι ασθενείς μπορούν να πάσχουν από IgG κ και κ ελαφρών αλυσίδων μύελωμα). Σχετιζόμενες με την παρουσία μονοκλωνικής πρωτεΐνης, οι πολυκλωνικές ανοσοσφαιρίνες καταστέλλονται στο ΠΜ. Για παράδειγμα, οι ασθενείς με IgG μύελωμα έχουν κατεσταλμένες IgA και IgM. Σε ένα πλαίσιο όπου και οι τρεις ανοσοσφαιρίνες είναι κατεσταλμένες, θα μπορούσε να τεθεί η υποψία μίας νόσου μόνο ελαφρών αλυσίδων ή η πιθανότητα IgD ή IgE ΠΜ. Πολύ σπάνια παρατηρείται ένα δίκλωνο ή τρίκλωνο πρότυπο ανοσοσφαιρινών, πιο συχνά με τις ίδιες ελαφρές αλυσίδες αλλά σπανίως με διαφορετικές ετεροτυπικές ελαφρές αλυσίδες. Αυτό μπορεί να υποδηλώνει την παρουσία πραγματικά ξεχωριστών κλώνων, ιδιαιτέρως με

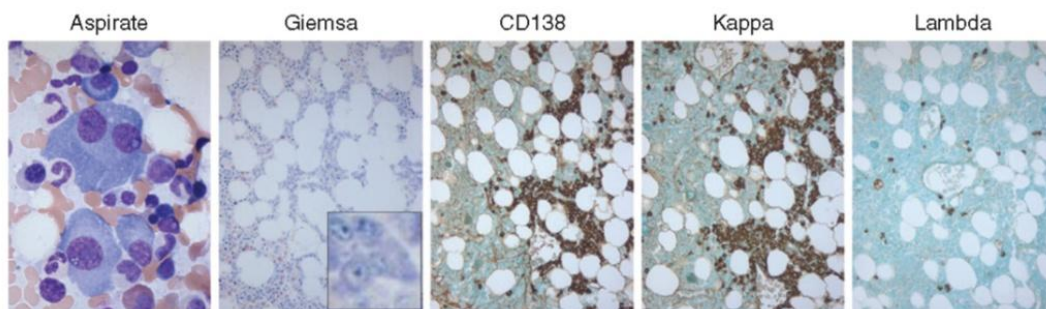
ξεχωριστές ελαφρές αλυσίδες. Η ποσοτικοποίηση των πρωτεϊνών Bence Jones στα ούρα εξακολουθεί να είναι σημαντική, τόσο για τη διάγνωση του μυελώματος όσο και για την παρακολούθηση. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η μέτρηση των ελαφρών αλυσίδων στα ούρα δεν παρέχει πληροφορίες. Οι ασθενείς εκείνοι με μόνο μονοκλωνική πρωτεΐνη στα ούρα έχουν ανάγκη συχνών 24ώρων μετρήσεων των πρωτεϊνών Bence Jones για λόγους παρακολούθησης. Θεραπευτικά, οι ασθενείς με όλους τους διάφορους τύπους ανοσοσφαιρινών αντιμετωπίζονται με μία παρόμοια προσέγγιση. Ωστόσο, ένας ασθενής με IgA μυέλωμα φαίνεται να έχει χειρότερη επιβίωση. Ο ισότυπος ανοσοσφαιρίνης παραμένει σταθερός σε έναν δεδομένο ασθενή καθ' όλη τη διάρκεια της φυσικής ιστορίας της νόσου. Ωστόσο, περιστασιακά, ένας ασθενής που παράγει μία ανοσοσφαιρίνη κατά το χρονικό σημείο της διάγνωσης, κατά την υποτροπή ή επί προχωρημένης νόσου μπορεί να παρουσιάσει την ίδια ελαφρά αλυσίδα με εκείνη που παρατηρήθηκε αρχικά με την αρχική ανοσοσφαιρίνη (διαφυγή ελαφράς αλυσίδας) ή μπορεί περιστασιακά να καταστεί μη εκκριτικός. Και οι δύο μεταβολές αντικατοπτρίζουν τη μεταβολή των πλασματοκυττάρων σε μία πιο επιθετική ή μη διαφοροποιημένη μορφή. Λόγω της παρατηρηθείσας διαφυγής ελαφράς αλυσίδας, οι ασθενείς χωρίς αρχική ανίχνευση πρωτεϊνών Bence Jones στα ούρα θα πρέπει να υποβάλλονται σε περιοδικές 24ωρες μετρήσεις των πρωτεϊνών Bence Jones στα ούρα κατά την παρακολούθηση.

Οι μοναδικές αλληλουχίες που παρατηρούνται με την ιδιότυπη πρωτεΐνη (CDR3) έχουν χρησιμοποιηθεί ως δείκτης που ταυτοποιεί ειδικά τον κλώνο των καρκινικών κυττάρων και έχει εφαρμοστεί στη βασισμένη στην αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης μεθοδολογία για την ανίχνευση ελάχιστης υπολειμματικής νόσου (MRD) με υψηλή ευαισθησία. Πρώιμες μελέτες με τη χρήση τέτοιων

μοριακών μεθόδων για την ανίχνευση MRD έχουν ταυτοποιήσει ασθενείς που επιτυγχάνουν μοριακές CR, οι οποίες σχετίζονται με βελτιωμένη συνολική έκβαση.



Εικόνα 8. Ανοσοκαθήλωση



Εικόνα 9. Εξέταση μυελού των οστών

Ελεύθερες Ελαφρές Αλυσίδες Ορού

Η παρουσία ελεύθερων ελαφρών αλυσίδων στον ορό παρέχει έναν επιπρόσθετο δείκτη για τον πολλαπλασιασμό των πλασματοκυττάρων, ενώ η ποσοτικοποίησή τους έχει επιτρέψει τον προσδιορισμό των επιπέδων των πρωτεϊνών σε διάφορους ασθενείς που θεωρείτο κατά το παρελθόν ότι πάσχουν από ολιγοεκκριτική ή μη εκκριτική νόσο. Για παράδειγμα, το 80% των ασθενών με

προηγουμένως διαγνωσθέν μη εκκριτικό μυέλωμα έχουν μετρήσιμες ελεύθερες ελαφρές αλυσίδες στον ορό. Η συνήθης χρήση των μετρήσεων των ελεύθερων ελαφρών αλυσίδων στον ορό ενδείκνυται για τη διάγνωση, την αξιολόγηση της ανταπόκρισης και την πρόγνωση. Όπως καταδεικνύεται αργότερα, σε ασθενείς με MGUS και SMM, ο λόγος ελεύθερων ελαφρών αλυσίδων στον ορό επιτρέπει την ταυτοποίηση ασθενών με μία αυξημένη πιθανότητα εξέλιξης σε συμπτωματικό μυέλωμα. Η μέτρηση των ελεύθερων ελαφρών αλυσίδων στον ορό δεν υποκαθιστά τη μέτρηση των πρωτεϊνών Bence Jones στην 24ωρη συλλογή ούρων.

Εξέταση Μυελού των Οστών

Εκτός των ασθενών με μονήρες πλασματοκύττωμα, η παρουσία κλωνικών πλασματοκυττάρων (>5%) παρατηρείται συνήθως σε όλες τις πλασματοκυτταρικές διαταραχές.³⁶

Άνω των 10% των κλωνικών πλασματοκυττάρων στην αναρρόφηση ή τη βιοψία μυελού των οστών (όποιο ποσοστό είναι υψηλότερο, εάν πραγματοποιηθούν και οι δύο εξετάσεις) για τη διαφοροποίηση της MGUS από το SMM και για τη διάγνωση του ΠΜ. Η ποσοτικοποίηση των πλασματοκυττάρων θα πρέπει να πραγματοποιείται με μία μέτρηση τουλάχιστον 200 κυττάρων, ενώ μία επιβεβαίωση της κλωνικότητας είναι απαραίτητη για τη διάγνωση, η οποία μπορεί να πραγματοποιηθεί μέσω είτε ανοσοιστοχημείας κ/λ αλυσίδων ή μέσω κυτταρομετρίας ροής. Κυτταρογενετικές εξετάσεις και εξετάσεις με FISH θα πρέπει να πραγματοποιούνται σε δείγματα μυελού των οστών κατά το χρονικό σημείο της διάγνωσης και εάν αρχικά επιβεβαιωθεί ως νόσος χαμηλού κινδύνου, τότε στη συνέχεια θα πρέπει να επαναληφθούν στον μυελό των οστών κατά το χρονικό σημείο της υποτροπής. Αν

και είναι σημαντικές για την πρόγνωση, οι ταυτοποιημένες μέσω κυτταρογενετικών εξετάσεων ή μέσω εξετάσεων με FISH ανωμαλίες δεν είναι επαρκείς για τη θέση διάγνωσης ΠΜ και όχι MGUS ή SMM. Ένα πρότυπο κυτταρομετρίας ροής 7 ή 8 χρωμάτων χρησιμοποιείται επίσης σε δείγματα μυελού των οστών για την ανίχνευση MRD.

Βλάβη Οργάνου

Η διάγνωση μίας πλασματοκυτταρικής διαταραχής βασίζεται στην παρουσία μίας μονοκλωνικής πρωτεΐνης και κλωνικών πλασματοκυττάρων. Ωστόσο, η διάγνωση MGUS/SMM που δεν απαιτεί επί του παρόντος θεραπευτική παρέμβαση και ενεργού συμπτωματικού ΠΜ που έχει ανάγκη θεραπείας βασίζεται στην ανίχνευση βλάβης τελικού-οργάνου, η οποία περιλαμβάνει οστικές βλάβες, αναιμία, νεφρική δυσλειτουργία και υπερασβεστιαμία. Οι λεπτομέρειες των διαγνωστικών κριτηρίων παρατίθενται στον πίνακα 5.^{30,36}

Ακτινολογικός έλεγχος

Η συνήθης αξιολόγηση των οστικών βλαβών στο μύελωμα πραγματοποιείται με απλές ακτινογραφίες ολόκληρου του σκελετού. Η παρουσία χαρακτηριστικών λυτικών βλαβών θεωρείται ότι οδηγεί σε διάγνωση μυελώματος. Σπανίως, στο σύνδρομο POEMS, οι οστικές βλάβες είναι οστεοσκληρυντικές. Οι οστικές βλάβες δεν υποχωρούν πάντοτε μετά από αποτελεσματική θεραπεία. Λόγω της απουσίας ή της καταστολής της οστεοβλαστικής δράσης, το σπινθηρογράφημα οστών διαγνωστικά δεν αποτελεί ένα χρήσιμο εργαλείο διερεύνησης στο μύελωμα. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς με μύελωμα πάσχουν από οστεοπόρωση που προκαλείται από μη

ισορροπημένη οστεοκλαστική δράση. Η μέτρηση της οστικής πυκνότητας (BMD) μέσω απορροφησιομετρίας ακτίνων Χ διπλής ενέργειας βοηθά στην ταυτοποίηση της οστεοπόρωσης και θεωρείται μία χρήσιμη διερεύνηση. Ωστόσο, δεν χρησιμοποιείται καθολικά, λόγω του ότι όλοι οι ασθενείς λαμβάνουν διφωσφονικά, καθιστώντας τη μέτρηση της BMD αδιάφορη σε σχέση με τη λήψη θεραπευτικής απόφασης. Λεπτομέρειες των διαφόρων απεικονιστικών μεθόδων και του ρόλου τους στη διάγνωση του μυελώματος περιγράφονται στον πίνακα 5.³⁰

Η μαγνητική τομογραφία, η αξονική τομογραφία (CT) και η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο στους ασθενείς με ΠΜ. Η MRI επιτρέπει την αξιολόγηση του βαθμού της προσβολής του μυελού των οστών και κρίνει την προσβολή του νωτιαίου μυελού. Το ένα τρίτο των ασθενών παρουσιάζουν γενικευμένη υψηλή ένταση σήματος στην MRI σκελετού, ένα τρίτο παρουσιάζουν κατά κύριο λόγο εστιακές βλάβες στο υπόβαθρο χαμηλού επιπέδου προσβολής του μυελού των οστών, ενώ το τελευταίο τρίτο έχουν μικτή εικόνα εστιακών βλαβών στο υπόβαθρο γενικευμένης προσβολής του μυελού των οστών. Η MRI ενδείκνυται σε όλους τους ασθενείς με υποψία διάγνωσης μονήρους πλασματοκυττώματος και ενδείκνυται στο SMM για την ταυτοποίηση οποιασδήποτε εστιακής προσβολής του μυελού των οστών. Η ταυτοποίηση πολλαπλών βλαβών που δεν παρατηρούνται σε έναν σκελετικό έλεγχο επιτρέπει την πρόβλεψη της εξέλιξης και την πρόωπη παρέμβαση.

Στο συμπτωματικό μύελωμα, η MRI μπορεί να θεωρηθεί ως αξιολόγηση ρουτίνας για την ανίχνευση μη υποπτευόμενων εστιακών βλαβών, την αποτίμηση του βαθμού προσβολής του μυελού των οστών, ιδιαίτερα στη σπονδυλική στήλη και την πύελο, καθώς και τη διερεύνηση της πιθανότητας συμπίεσης του νωτιαίου

μυελού. Η MRI αποτελεί μία σημαντική διερεύνηση σε ασθενείς με μη εκκριτικό μυέλωμα και καθίσταται κρίσιμη διερεύνηση για την αξιολόγηση της ανταπόκρισης. Η εξομάλυνση των ευρημάτων στην MRI μετά την επίτευξη CR αποτελεί ένα καλό προγνωστικό στοιχείο και θεωρείται ως μία από τις ενδείξεις για τον καλύτερο προσδιορισμό της CR.

Η αξονική τομογραφία χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση εστιακών βλαβών και τη λήψη βιοψίας δια λεπτής βελόνης για κυτταρολογική ανάλυση. Οι απεικονίσεις CT παρέχουν μία καλύτερη εικόνα της οστικής συνιστώσας και μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν για την αποτίμηση της ακεραιότητας των οστών. Η PET, σε συνδυασμό με τη CT, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον ορισμό της εξωμυελικής νόσου, καθώς και των μυελικών βλαβών, ενώ συμπληρώνει την MRI στην παρακολούθηση των ασθενών με μη εκκριτικό μυέλωμα. Η μετατροπή της PET θετικότητας σε αρνητικότητα έχει προγνωστική σημασία.

Νεφρική Λειτουργία

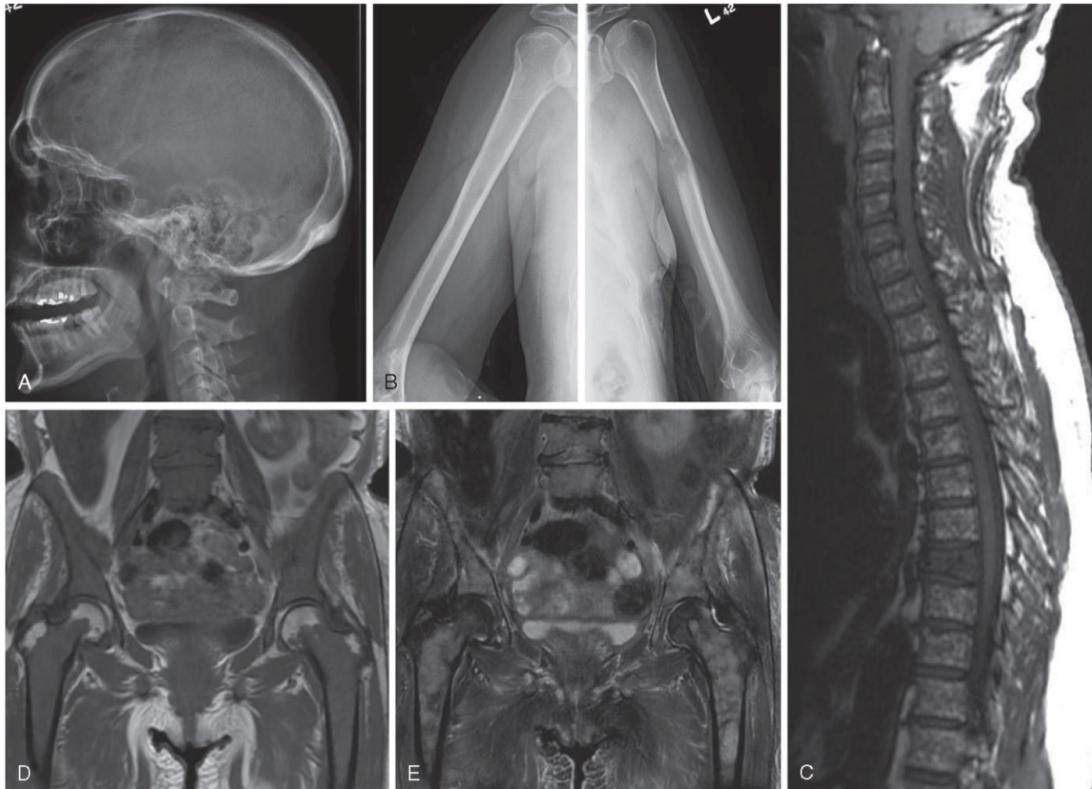
Επίπεδα κρεατινίνης ορού άνω των 2mg/dl θεωρείται ότι δύναται να αντιπροσωπεύουν μία βλάβη τελικού-οργάνου. Επειδή οι απόλυτες τιμές κρεατινίνης δεν ενσωματώνουν την ηλικία του ασθενούς, μπορεί να μην αντανακλούν πλήρως την νεφρική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς με μυέλωμα είναι μεγαλύτερης ηλικίας και έχουν άλλες συννοσηρότητες, όπως ο διαβήτης και η υπέρταση, που επίσης επηρεάζουν τη νεφρική λειτουργία, είναι απαραίτητο να εδραιωθεί η σχέση μεταξύ της νεφρικής δυσλειτουργίας και της πλασματοκυτταρικής διαταραχής (π.χ. η παρουσία πρωτεϊνουρίας Bence Jones μπορεί να είναι απαραίτητη για την υποστήριξη μίας τέτοιας σχέσης). Εν τη

απουσία πρωτεϊνουρίας Bence Jones, μπορεί να είναι απαραίτητο να πραγματοποιηθεί μία βιοψία νεφρού. Αυτό μπορεί να είναι ακόμη πιο κρίσιμο σε ασθενείς που κατά τα άλλα πληρούν τα κριτήρια για MGUS ή SMM αλλά παρουσιάζουν νεφρική δυσλειτουργία. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η βιοψία νεφρού δεν απαιτείται για όλους, αλλά μόνον όταν ο γιατρός δεν είναι βέβαιος ως προς την αιτία της νεφρικής δυσλειτουργίας. Δεν απαιτείται επί του παρόντος η πραγματοποίηση βιοψίας για τη διάγνωση νεφροπάθειας από κυλίνδρους ελαφρών αλυσίδων, εάν ανιχνεύεται πρωτεΐνη Bence Jones ως η επικρατούσα πρωτεΐνη ούρων. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο άλλων αιτιών νεφρικής δυσλειτουργίας πριν αποδοθεί η νεφρική δυσλειτουργία στο μυέλωμα.

Πίνακας 4. Diagnostic Criteria for Multiple Myeloma, Myeloma Variants, and Monoclonal Gammopathy of Unknown Significance
Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance or Monoclonal Gammopathy, Unattributed/Unassociated
M protein in serum <30 g/L Bone marrow clonal plasma cells <10% No evidence of other B-cell proliferative disorders No myeloma related organ or tissue impairment (no end-organ damage, including bone lesions)
Asymptomatic Myeloma (Smoldering Myeloma)
M protein in serum >30 g/L <i>or</i> Bone marrow clonal plasma cell ≥10% No related organ or tissue impairment (no end-organ damage, including bone lesions) or symptoms

Πίνακας 5. Diagnostic Criteria for Multiple Myeloma, Myeloma Variants, and Monoclonal Gammopathy of Unknown Significance (Continued)
Symptomatic Multiple Myeloma
<p>M protein in serum or urine*</p> <p>Bone marrow (clonal) plasma cells* or plasmacytoma</p> <p>Related organ or tissue impairment (end-organ damage, including bone lesions)</p>
Solitary Plasmacytoma of Bone
<p>No M protein in serum or urine[†]</p> <p>Single area of bone destruction caused by clonal plasma cells</p> <p>Bone marrow not consistent with MM</p> <p>Normal skeletal survey (and MRI of spine and pelvis if done)</p> <p>No related organ or tissue impairment (no end-organ damage other than solitary bone lesion)[†]</p>
Nonsecretory Myeloma
<p>No M protein in serum or urine with immunofixation</p> <p>Bone marrow clonal plasmacytosis ≥10% or plasmacytoma</p> <p>Related organ or tissue impairment (end-organ damage, including bone lesions)</p>
Extramedullary Plasmacytoma
<p>No M protein in serum or urine[†]</p> <p>Extramedullary tumor of clonal plasma cells</p> <p>Normal bone marrow</p> <p>Normal skeletal survey</p> <p>No related organ or tissue impairment (end organ-damage including bone lesions)</p>

<p>Multiple Solitary Plasmacytomas (± Recurrent)</p>
<p>No M protein in serum or urine[†]</p> <p>More than one localized area of bone destruction or extramedullary tumor of clonal plasma cells, which may be recurrent</p> <p>Normal bone marrow</p> <p>Normal skeletal survey and MRI of spine and pelvis if done</p> <p>No related organ or tissue impairment (no end-organ damage other than the localized bone lesions)</p>
<p>Myeloma-Related Organ or Tissue Impairment (End-Organ Damage)</p>
<p>Calcium levels increased: serum calcium >0.25 mmol/L above the upper limit of normal or >2.75 mmol/L</p> <p>Renal insufficiency: creatinine >173 mmol/L</p> <p>Anemia: hemoglobin 2 g/dL below the lower limit of normal or hemoglobin <10 g/dL</p> <p>Bone lesions: lytic lesions or osteoporosis with compression fractures (MRI or CT may clarify)</p> <p>Other: symptomatic hyperviscosity, amyloidosis, recurrent bacterial infections (more than two episodes in 12 months)</p>
<p><i>CT</i>, Computed tomography; <i>MM</i>, multiple myeloma; <i>MRI</i>, magnetic resonance imaging.</p> <p>*If flow cytometry is performed, most plasma cells (>90%) will show a neoplastic phenotype.</p> <p>[†]A small M component may sometimes be present.</p>



Εικόνα 10. A and B, Typical skeletal changes on radiography. Example of “punched-out” lytic lesions in the skull and humerus. C to E, Magnetic resonance imaging pattern in multiple myeloma in the spine and pelvis showing diffuse involvement with focal lesions.³⁰

Αιμοσφαιρίνη και Ασβέστιο Ορού

Το επίπεδο αναιμίας που θεωρείται διαγνωστικό για το μυέλωμα είναι αιμοσφαιρίνη 2 g/dL κάτω από το κάτω όριο του φυσιολογικού ή του επιπέδου αναφοράς του ασθενούς ή αιμοσφαιρίνη κάτω από 10 g/dL. Είναι απαραίτητο να αποκλειστούν άλλες αιτίες αναιμίας. Κυκλοφορούντα πλασματοκύτταρα παρατηρούνται συχνά σε ασθενείς με ΠΜ. Το ασβέστιο ορού μετριέται και διορθώνεται για τη λευκωματίνη, ή περιστασιακά λαμβάνεται υπ’ όψιν το ιονισμένο ασβέστιο.

Πρόγνωση

Το μυέλωμα είναι μία ετερογενής νόσος με το 20% των ασθενών να έχουν χρόνο επιβίωσης μικρότερο από 2 έτη, αλλά περισσότερο από το 15% των ασθενών έχουν χρόνο επιβίωσης μεγαλύτερο των 10 ετών. Συνεπώς, είναι εξαιρετικά σημαντικό να ταυτοποιηθούν τα χαρακτηριστικά της νόσου που μπορούν να επιτρέψουν την ταυτοποίηση της νόσου χαμηλού κινδύνου έναντι της νόσου υψηλού κινδύνου για την καλύτερη προσαρμογή της θεραπευτικής παρέμβασης. Επιπλέον, μία τέτοια διαστρωμάτωση του κινδύνου επιτρέπει στον ιατρό την πρόβλεψη του προσδόκιμου επιβίωσης και επιτρέπει την ανάπτυξη στρατηγικών για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων των κλινικών μελετών. Έχουν ταυτοποιηθεί διάφορες προγνωστικές μεταβλητές, συμπεριλαμβανομένων των σχετιζόμενων με το φορτίο της νόσου παραγόντων όπως η β2-μικροσφαιρίνη, η ύπαρξη περισσότερων των τριών οστεολυτικών βλαβών, η υπερασβεστιαϊμία και ο διαλυτός υποδοχέας IL-6. Μεταξύ των χαρακτηριστικών αυτών, το διεθνές σύστημα σταδιοποίησης χρησιμοποιεί τα επίπεδα λευκωματίνης και β2-μικροσφαιρίνης στον ορό. Οι κυτταρογενετικές μεταβολές ή οι μεταβολές στη FISH και νεώτερες γονιδιωματικές συσχετίσεις έκβασης έχουν επιβεβαιωθεί σε διάφορες μελέτες και θεωρούνται η συνήθης πρακτική ως προγνωστικοί δείκτες στο μυέλωμα. Ένας σύντομος κατάλογος διερευνήσεων που μπορούν να πραγματοποιούνται για τη διαστρωμάτωση του κινδύνου ασθενών με ΠΜ περιγράφονται στον πίνακα 7.³⁷

Διεθνές Σύστημα Σταδιοποίησης

Το Διεθνές Σύστημα Σταδιοποίησης (ISS) χρησιμοποιεί απλές βιοχημικές εξετάσεις (λευκωματίνη και β2-μικροσφαιρίνη ορού) για την πρόβλεψη της

έκβασης.³⁸ Η σταδιοποίηση κατά ISS μπορεί να προβλέψει τόσο την επιβίωση χωρίς συμβάματα όσο και την OS και είναι έγκυρη ανεξάρτητα από την ηλικία, τη θεραπεία ή την αιμοσφαιρίνη, το ασβέστιο, παράμετροι στις οποίες βασιζότανε το προηγούμενο σύστημα σταδιοποίησης κατά Durie και. Αν και έχει καθολική εφαρμογή, δεν περιλαμβάνει τη γενετική σύσταση των κυττάρων του μυελώματος και συνεπώς υπάρχει η έλλειψη ενός σημαντικού γεγονότος που καθοδηγεί τη διεργασία της νόσου.

Φθορίζων In Situ Υβριδισμός

Σύμφωνα με τις συμβατικές κυτταρογενετικές αναλύσεις, η ανίχνευση οποιασδήποτε ανωμαλίας θεωρείται ότι προβλέπει μία ανεπιθύμητη έκβαση. Φυσικά, οι επανεμφανιζόμενες χρωμοσωμικές μεταβολές, t(4;14), t(14;16), καθώς επίσης και η απώλεια του 13q34 και του 17p13 που ταυτοποιούνται με τη χρήση παραδοσιακών κυτταρογενετικών μεθόδων συνεπάγονται μία κακή πρόγνωση. Η υπερδιπλοειδία και οι μετατοπίσεις t(11;14) που ανιχνεύονται μέσω κυτταρογενετικής έχει αναφερθεί σε ορισμένες μελέτες ότι προβλέπουν μία ευνοϊκή έκβαση.

Πίνακας 6³⁰ Imaging Modalities for Disease Assessment in Myeloma				
	Use	Sensitivity and Specificity	False-Negative Test Results	False-Positive Test Results
Bone scan	Not useful as a screening tool	Vary	Pure osteolytic lesions	Trauma Inflammation Benign tumor Healing

Radiography	<p>Skeletal survey is used for standard work up of myeloma Assesses risk of fracture</p> <p>Useful to detect progression but not useful to determine tumor response</p>	Low sensitivity	<p>Low disease burden</p> <p>Osteopenia</p>	<p>Trauma</p> <p>Inflammation</p> <p>Benign tumor</p> <p>Healing</p>
CT	<p>For anatomic detail in axial skeleton</p> <p>Possible follow-up of tumor response especially in extramedullary disease</p>	High sensitivity	Low disease burden	<p>Trauma</p> <p>Inflammation</p> <p>Benign tumor</p> <p>Healing</p>
MRI	<p>Detection of spinal cord compression</p> <p>Can help distinguish benign from malignant vertebral compression fracture</p> <p>Useful to assess response and progression, especially in non-secretory myeloma</p>	High sensitivity and specificity	Diffuse marrow infiltration	Edema
PET/CT	<p>Useful for extramedullary disease</p> <p>Possible follow-up of tumor response</p>	High specificity	Low disease burden in marrow only	After chemotherapy
Bone density	<p>Measures osteoporosis</p> <p>Response to bisphosphonates</p>	High specificity and sensitivity		Age-related osteoporosis
<p><i>CT</i>, Computed tomography; <i>MM</i>, multiple myeloma; <i>MRI</i>, magnetic resonance imaging; <i>PET</i>, positron emission tomography.</p>				

Πίνακας 7. Risk Stratification in Multiple Myeloma
Investigation Recommended for Risk Stratification
Serum albumin and β_2 -microglobulin to determine ISS stage BM examination for t(4;14); t(14;16) and del(17p) on identified PC by FISH LDH Immunoglobulin type: IgA Histology: plasmablastic disease or plasma cell leukemia
Additional Investigation for Risk Stratification
Cytogenetics Gene expression profiling Labeling index MRI or PET DNA copy number alteration by CGH/SNP array
<i>BM</i> , Bone marrow; <i>CGH</i> , comparative genomic hybridization; <i>FISH</i> , fluorescent in situ hybridization; <i>ISS</i> , International Staging System; <i>MRI</i> , magnetic resonance imaging; <i>PC</i> , plasma cells; <i>PET</i> , positron emission tomography; <i>SNP</i> , single nucleotide polymorphism.

Πίνακας 8. International Staging System of Multiple Myeloma Patients		
Stage	Criteria	Median Survival (mo)
I	Serum β_2 microglobulin <3.5 mg/L	62
	Serum albumin \geq 3.5 g/dL	
II*	Not stage I or III	44
III	Serum β_2 microglobulin \geq 5.5 mg/L	29
Data from Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al: International staging system for multiple myeloma. <i>J Clin Oncol</i> 23:3412, 2005. *There are two categories for stage II: serum β_2 microglobulin <3.5 mg/L but serum albumin <3.5 g/dL; or serum β_2 -microglobulin 3.5 to <5.5 mg/L irrespective of the serum albumin level.		

Εξαιτίας του χαμηλού πολλαπλασιαστικού δείκτη, οι κυτταρογενετικές ανωμαλίες ανιχνεύονται μόνο σε έναν μικρό αριθμό ασθενών και η FISH σε μεσοφασικά κύτταρα χρησιμοποιείται για την ανίχνευση συγκεκριμένων γενετικών παρεκκλίσεων. Μεταξύ των ανωμαλιών αυτών, οι ασθενείς με t(4;14) (15% των ασθενών) έχουν κακή πρόγνωση. Σε ορισμένες πρώιμες μελέτες, η χρήση βορτεζομίμπης και λεναλιδομίδης έχει καταδειχθεί ότι τουλάχιστον εν μέρει υπερνικούν τον κίνδυνο που σχετίζεται με αυτή την ανωμαλία. Η del(17p) που παρατηρείται στο 8% έως 10% των ασθενών παραμένει ένα χαρακτηριστικό χαμηλού κινδύνου που δεν επηρεάζεται από τις θεραπείες με βάση τους νεώτερους παράγοντες.¹⁵ Αν και το γονίδιο p53 βρίσκεται σε αυτή την περιοχή διαγραφής, δεν υπάρχει μία σαφής βιολογική επιβεβαίωση του ρόλου της. Μεταλλάξεις στο p53 έχουν ανιχνευθεί μόνο σε έναν πολύ μικρό αριθμό ασθενών. Σε ασθενείς χωρίς t(4;14) ή del(17p), η παρουσία del13 δεν θεωρείται ότι προβλέπει μία κακή πρόγνωση. Επιπλέον, η παρουσία del13 που παρατηρείται σε ασθενείς με MGUS και SMM χωρίς σαφή συσχέτιση με την κλινική έκβαση, εγείρει επίσης απορίες σχετικά με τον ρόλο της del13 στην εξέλιξη και την πρόγνωση του μυελώματος. Η ενίσχυση στο χρωμόσωμα 1q και η απώλεια του 1p αποτελούν δύο τέτοιες περιοχές που θεωρείται ότι προβλέπουν μία κακή έκβαση. Απαιτούνται επιπρόσθετες μελέτες για την επιβεβαίωση της σημαντικότητάς τους.

Γονιδιωματικές Μελέτες

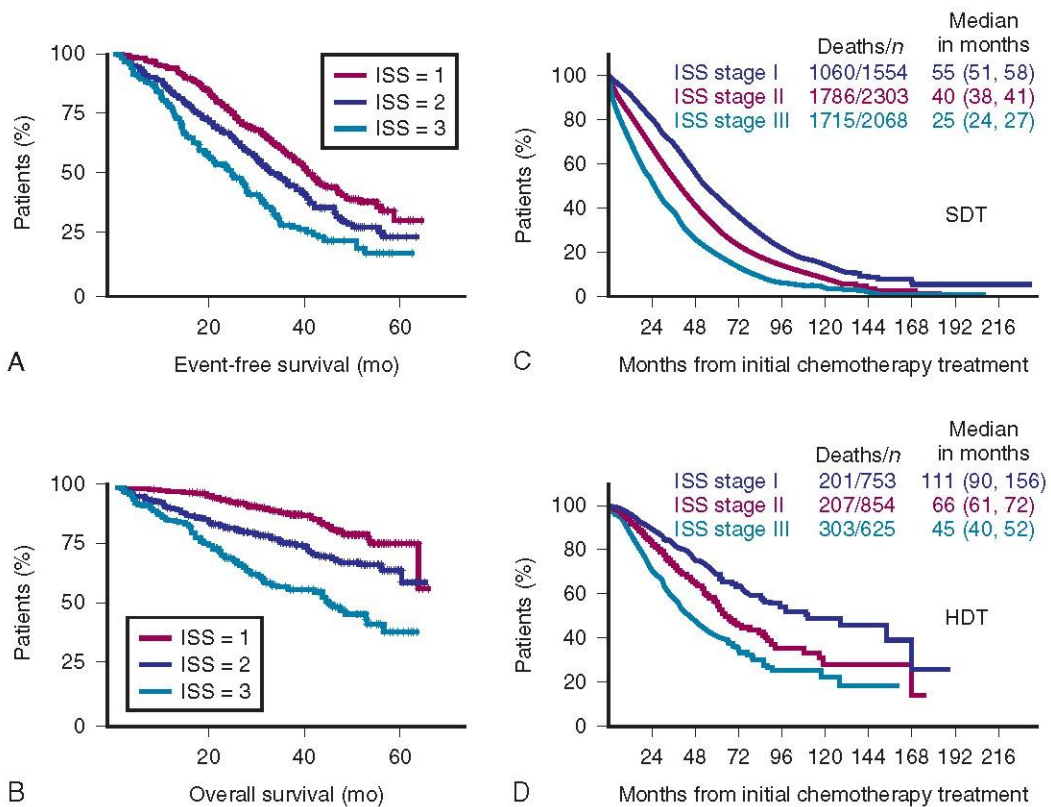
Ανάλυση των γονιδιωματικών μεταβολών που καθοδηγούν τη διεργασία της νόσου έχουν πραγματοποιηθεί με τη χρήση τεχνικών μικροσυστοιχιών προσδιορισμού του προφίλ υψηλής απόδοσης. Οι μεταβολές στον αριθμό των

αντιγράφων (CNA) έχει μελετηθεί με τη χρήση είτε συστοιχιών SNP ή CGH και η έκφραση των γονιδίων έχει αξιολογηθεί με τη χρήση των συστοιχιών για τον προσδιορισμό των προφίλ έκφρασης καλύπτοντας ολόκληρο το εκφρασμένο γονιδίωμα. Αυτές οι μελέτες έχουν συσχετιστεί με τις κλινικές εκβάσεις στο μύελωμα.^{39,40}

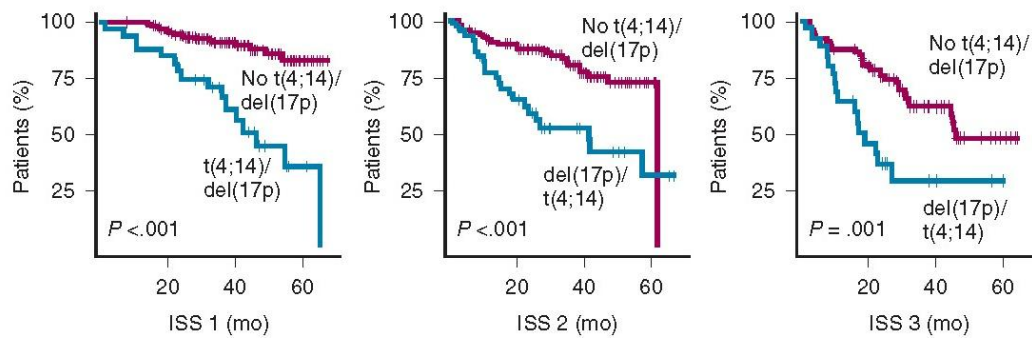
Η συνεργατική ομάδα IFM-DFCI έχει αξιολογήσει CNA και τις συσχέτισε με τις εκβάσεις επιβίωσης σε 192 νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ΠΜ που λάμβαναν ταυτόσημη θεραπεία. Μία μονομεταβλητή ανάλυση ταυτοποίησε ενισχύσεις στο 1q και διαγραφές στα 1p, 12p, 14q, 16q και 22q που πρόκειται να συσχετιστούν με μία κακή πρόγνωση, αλλά οι ενισχύσεις στα χρωμοσώματα 5, 9, 11, 15 και 19 προσδίδουν ανώτερη έκβαση. Μία πολυμεταβλητή ανάλυση ταυτοποίησε την *amp(1q23.3)*, την *amp(5q31.3)* και την *del(12p13.31)* ως τους πιο σημαντικούς ανεξάρτητους αρνητικούς δείκτες ($P < 0,0001$). Αυτό το πρότυπο έχει επικυρωθεί περαιτέρω σε μία ανεξάρτητη ομάδα 273 ασθενών, επιβεβαιώνοντας τη χρησιμότητα του προσδιορισμού του προφίλ των SNP για λόγους πρόγνωσης.

Με τη χρήση του προσδιορισμού του προφίλ γονιδιακής έκφρασης, ένα πρότυπο 70 γονιδίων έχει προταθεί από την ομάδα UAMS.⁴¹ Αυτή η υπογραφή για επιβίωση ταυτοποιεί τρεις ομάδες ασθενών με νόσο υψηλού, ενδιάμεσου και χαμηλού κινδύνου και έχει εφαρμοστεί σε διάφορες ομάδες. Παρομοίως, ένα πρότυπο 15 γονιδίων προτάθηκε από την ομάδα IFM για την ταξινόμηση ασθενών σε δύο ομάδες κινδύνου.⁴² Έχει ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι δεν υπάρχει κάποιο κοινό γονίδιο μεταξύ των δύο προτύπων. Το γεγονός αυτό μπορεί να επεξηγηθεί από τις διαφορές στη θεραπεία διαφορετικών ομάδων ασθενών, τις διαφορές στην πλατφόρμα που χρησιμοποιήθηκε και προκαλείται πιθανότατα από το πλεόνασμα

και τις αλληλοεπικαλυπτόμενες λειτουργίες των γονιδίων που ρυθμίζουν διάφορες οδούς. Και τα δύο πρότυπα είναι καλύτερα εργαλεία στην ταυτοποίηση ασθενών χαμηλού κινδύνου. Θα απαιτηθεί στο μέλλον η διεξαγωγή μίας μελέτης μεγαλύτερης κλίμακας που να ενσωματώνει διάφορες γονιδιωματικές συσχετίσεις για την ταυτοποίηση και την επικύρωση υπογραφών που θα μπορούν να ταυτοποιήσουν τις κατηγορίες κινδύνου και ίσως και την ανταπόκριση στις θεραπείες.



Προγνωστικοί δείκτες κατά ISS (OS, PFS)



Προγνωστικοί δείκτες κατά ISS (OS, PFS)

10. Διαφορική Διάγνωση

Η διάγνωση του ΠΜ βασίζεται κατά κύριο λόγο στα εργαστηριακά αποτελέσματα. Δεν υπάρχει ένα σύμπτωμα ή μία ομάδα συμπτωμάτων που να είναι παθογνωμονικά του ΠΜ. Ένας σημαντικός αριθμός ασθενών παραμένει ασυμπτωματικός και η διάγνωση συνήθως καθυστερεί. Πιο συχνά, σε έναν σχετικά ασυμπτωματικό ασθενή, η διερεύνηση πραγματοποιείται λόγω των αυξημένων επιπέδων ολικών λευκωμάτων, της πρωτεϊνουρίας, της νεφρικής δυσλειτουργίας ή του οστικού άλγους. Ένας ασθενής μεγαλύτερης ηλικίας με οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα ή με ανεξήγητη οσφυαλγία, αναιμία ή υποτροπιάζουσα λοίμωξη θα πρέπει να ελέγχεται για μυέλωμα. Ανεξήγητη και σημαντική αύξηση του ρυθμού καθίζησης ερυθροκυττάρων απαιτεί επίσης διερεύνηση για τη διάγνωση πλασματοκυτταρικής διαταραχής. Η διάγνωση βασίζεται σε δύο βήματα: πρώτον, την ανίχνευση μονοκλωνικής πρωτεΐνης και μονοκλωνικών πλασματοκυττάρων και δεύτερον την ταυτοποίηση βλάβης τελικού-οργάνου. Αυτά είναι ουσιώδη για τη διαφοροποίηση των πλασματοκυτταρικών διαταραχών πρώιμου σταδίου, όπως η MGUS ή το SMM από το ενεργό συμπτωματικό μυέλωμα. Όταν υπάρχει υποψία

διάγνωσης ΠΜ, η διερεύνηση πραγματοποιούνται όπως περιγράφεται στον πίνακα 10. Στην αξιολόγηση για μονοκλωνική πρωτεΐνη περιλαμβάνεται η ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών ορού, καθώς επίσης και συλλογή ούρων 24ώρου και μέτρηση των ελεύθερων ελαφρών αλυσίδων στον ορό. Για την ποσοτικοποίηση απαιτείται τόσο ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών ορού όσο και ποσοτικός προσδιορισμός των ανοσοσφαιρινών, ενώ η ανοσοκαθήλωση είναι σημαντική κατά το χρονικό σημείο της διάγνωσης για την ταυτοποίηση του τύπου της ανιχνευθείσας παραπρωτεΐνης. Ο μυελός των οστών εξετάζεται για την παρουσία κλωνικών πλασματοκυττάρων κατά κύριο λόγο μέσω ιστολογικών αναλύσεων αλλά είναι σημαντική και η πραγματοποίηση ανοσοχρώσης ή κυτταρομετρίας ροής με τη χρώση των κ/λ αλυσίδων. Ο προσδιορισμός και ο ποσοτικός προσδιορισμός των κλωνικών πλασματοκυττάρων απαιτείται για τη διαφοροποίηση του SMM από τη MGUS. Πραγματοποιείται στη συνέχεια λεπτομερής διερεύνηση για την ανεύρεση βλάβης οργάνου, για την αναζήτηση οστικών βλαβών, νεφρικής δυσλειτουργίας, αναιμίας και υπερασβεστιαμίας. Σε ασθενείς στους οποίους τίθεται υποψία υπεργλοιοπάθειας, επιπροσθέτως της μέτρησης της γλοιοπάθειας στον ορό, είναι χρήσιμη και η πραγματοποίηση μίας βυθοσκόπησης. Τα λεπτομερή διαγνωστικά κριτήρια συνοψίζονται στον πίνακα 9.³⁰

Πίνακας 9. Εργαστηριακή διερεύνηση
Evaluation for Diagnosis Evaluation for Monoclonal Protein
Serum protein electrophoresis, immunofixation Quantitative immunoglobulin by nephelometric method 24-hour urine collection for electrophoresis and Bence Jones protein assessment and immunofixation Serum-free light chain and ratio

Evaluation for Clonal Plasma Cells
<p>BM aspirate and biopsy for</p> <p>Histology</p> <p>Clonality by immunostaining or flow cytometry by κ/λ staining</p> <p>Fine-needle aspiration of plasmacytoma if indicated</p> <p>Evaluation for end-organ damage</p> <p>Hemogram to detect anemia</p> <p>Chemistry panel for renal function and calcium</p> <p>Radiologic evaluation: skeletal survey</p> <p>MRI as indicated for confirmation</p> <p>Evaluation for risk stratification</p> <p>β_2-microglobulin and serum albumin for ISS stage</p> <p>Cytogenetics and FISH on BM sample</p> <p>LDH</p> <p>CRP</p>
Other Investigations for Selected Patients
<p>Abdominal fat pad or rectal biopsy for amyloid</p> <p>Solitary lytic lesion biopsy</p> <p>Serum viscosity if IgM component or high IgA levels or serum M-component >7 g/dL</p> <p>Immunofixation for IgD or IgE in select cases</p>
<p><i>BM</i>, Bone marrow; <i>CRP</i>, C-reactive protein; <i>FISH</i>, fluorescent in situ hybridization; <i>Ig</i>, immunoglobulin; <i>ISS</i>, International Staging System; <i>LDH</i>, lactate dehydrogenase; <i>MRI</i>, magnetic resonance imaging.</p>

11. Θεραπευτική προσέγγιση

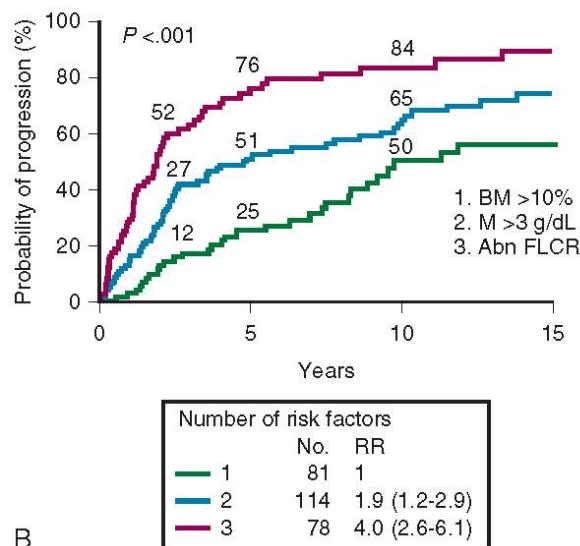
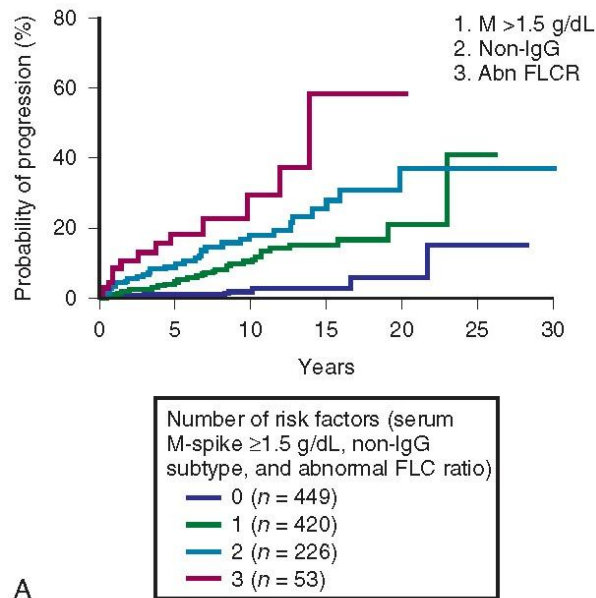
Η θεραπεία των πλασματοκυτταρικών δυσκρασιών επιβάλλεται όταν διαπιστώνονται στοιχεία βλάβης ή ανεπάρκειας οργάνου. Η βλάβη στα όργανα ή η λειτουργική βλάβη θα μπορούσαν να έχουν προκληθεί από τον υποκείμενο πλασματοκυτταρικό κλώνο ή να σχετίζονται με τη μονοκλωνική πρωτεΐνη. Το ακρωνύμιο CRAB (υπερασβεστιαϊμία, νεφρική βλάβη, αναιμία και οστική νόσος) είναι χρήσιμο από αυτή την άποψη. Η συμπτωματική υπεργλοιοτότητα, η αμυλοείδωση, η νόσος εναπόθεσης μονοκλωνικών ανοσοσφαιρινών, οι υποτροπιάζουσες βακτηριακές λοιμώξεις (περισσότερες από δύο μείζονες λοιμώξεις), και η προοδευτική περιφερική νευροπάθεια αποτελούν επίσης ενδείξεις έναρξης θεραπείας. Η παρουσία πολυνευροπάθειας, οργανομεγαλίας, ενδοκриноπάθειας, μονοκλωνικής γαμμαπάθειας και δερματικών αλλοιώσεων στο πλαίσιο του οστεοσκληρυντικού μυελώματος (σύνδρομο POEMS) μπορεί να αντιπροσωπεύουν μία δύσκολη διάγνωση αλλά αποτελούν πάντα ένδειξη για θεραπεία. Από τα σημαντικότερα κριτήρια για τον σχεδιασμό της θεραπείας αποτελεί η ηλικία του αρρώστου πρωτίστως καθώς και η κατάσταση ικανότητας

Μονοκλωνική Γαμμαπάθεια Αδιευκρινίστης Σημασίας και Υφέρπον

Πολλαπλό Μυέλωμα

Η MGUS χαρακτηρίζεται από επίπεδα παραπρωτεΐνης ορού κάτω από 3 g/dL και πλασματοκυττάρωση στον μυελό των οστών κάτω από 10% και απουσία αμυλοείδωσης, μονήρους πλασματοκυττώματος, μακροσφαιριναιμίας Waldenstrom ή μίας B-κυτταρικής λεμφοϋπερπλαστικής διαταραχής. Η διάγνωση

MGUS είναι συχνά συμπτωματική όταν έχουν ζητηθεί ηλεκτροφόρηση και ανοσοκαθήλωση πρωτεϊνών ορού ή ούρων στο πλαίσιο μίας σειράς διαγνωστικών εξετάσεων.⁴³ Η εξέταση μπορεί να έχει ζητηθεί για την αξιολόγηση αυξημένων επιπέδων σφαιρινών στον ορό, πρωτεϊνουρίας, περιφερικής νευροπάθειας, οστεοπόρωσης, ανοσολογικών διαταραχών ή υπογαμμασφαιριναιμίας.⁴⁴ Το ποσοστό εξέλιξης της MGUS σε ΠΜ είναι 1% ετησίως. Αυτοί οι ασθενείς μπορούν να διαστρωματωθούν περαιτέρω ως προς τον κίνδυνο με βάση επίπεδα M-πρωτεΐνης αιχμής (M spike) ορού μικρότερα από 1,5 g/dL, τον ισότυπο IgG και τον φυσιολογικό λόγο ελεύθερων ελαφρών αλυσίδων. Η παρουσία όλων αυτών των παραγόντων θα ήταν χαμηλού κινδύνου με μόνο 2% πιθανότητα εξέλιξης στα 20 έτη μετά από απομάκρυνση των ανταγωνιστικών αιτιών θανάτου. Εάν ένας από αυτούς τους παράγοντες είναι παθολογικός, οι ασθενείς θα πέσουν στην κατηγορία του χαμηλού-ενδιάμεσου κινδύνου με 10% απόλυτο κίνδυνο εξέλιξης σε μυέλωμα στα 20 έτη. Η παρουσία δύο παθολογικών παραγόντων θα θέσει τους ασθενείς στην ομάδα του υψηλού-ενδιάμεσου κινδύνου, με έναν απόλυτο κίνδυνο εξέλιξης σε ΠΜ 18% στα 20 έτη. Τέλος, όταν και οι τρεις παράγοντες κινδύνου είναι παθολογικοί, οι ασθενείς θα πέσουν στην κατηγορία υψηλού κινδύνου, με έναν απόλυτο κίνδυνο εξέλιξης 27% στα 20 έτη.



Διαστρωμάτωση MGUS³⁰

Το ασυμπτωματικό μύελωμα (SMM) χαρακτηρίζεται από πλασματοκυττάρωση στον μυελό των οστών 10% και άνω ή παραπρωτεΐνη ορού 3 g/dL και άνω.⁴⁴ Το ασυμπτωματικό μύελωμα συχνά διαγιγνώσκεται μετά από διαγνωστικό έλεγχο για αυξημένα επίπεδα ολικών λευκωμάτων στον ορό, πρωτεϊνουρία ή αναιμία οριακής κακοήθειας. Μπορεί επίσης να ανακαλυφθεί τυχαία όπως και η MGUS. Έχει αποδειχθεί ότι κάθε περιστατικό ΠΜ έπεται της ανίχνευσης παραπρωτεΐνης για ένα

ελάχιστο διάστημα 2 ετών και άνω. Το ποσοστό εξέλιξης σε ΠΜ είναι 10% ετησίως για τα πρώτα 5 έτη, 3% ετησίως για τα επόμενα 5 έτη, και 1% ετησίως μετά από 10 έτη. Επειδή ο ασθενής δεν έχει συμπτώματα ή σχετιζόμενη οργανική ή ιστική βλάβη, δεν συνιστάται θεραπευτική παρέμβαση. Έχουν ταυτοποιηθεί αρκετοί παράγοντες που βοηθούν στην κατηγοριοποίηση των ασθενών σε διαφορετικές κατηγορίες κινδύνου. Παράγοντες προγνωστικοί της πρώιμης εξέλιξης περιλαμβάνουν μονοκλωνική αιχμή 30 g/L και άνω σε ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών ορού, πλασματοκυττάρωση στον μυελό των οστών 10% και άνω, και παθολογικό λόγο ελεύθερων ελαφρών αλυσίδων (>8 ή <0,125). Η παρουσία τριών ή περισσότερων εξ αυτών των παραγόντων ταυτοποιεί ασθενείς σε υψηλό κίνδυνο εξέλιξης σε ένα διάμεσο χρονικό διάστημα 2 ετών. Για τον ενδιάμεσο κίνδυνο, ο διάμεσος χρόνος έως την εξέλιξη είναι 5 έτη, και η παρουσία μόνο ενός εξ αυτών των παραγόντων κινδύνου υποδηλώνει χαμηλό κίνδυνο με ένα διάμεσο χρόνο έως την εξέλιξη 10 ετών. Άλλοι ερευνητές έχουν χρησιμοποιήσει άλλους παράγοντες κινδύνου όπως έναν παρεκκλίνοντα πλασματοκυτταρικό πληθυσμό 95% και άνω μέσω κυτταρομετρίας ροής, μείωση των μη ενεχόμενων σφαιρινών, εξελισσόμενο μυέλωμα και παθολογικά ευρήματα στην MRI για τη διαστρωμάτωση των ασθενών σε διαφορετικές κατηγορίες κινδύνου. Ανοσοπάρεση παρατηρείται επίσης στην MGUS και το SMM. Σε μία μελέτη, καταστολή των μη ενεχόμενων ανοσοσφαιρινών παρατηρήθηκε στο 25% των ασθενών με MGUS (18% εμφάνισαν μόνο μία Ig, και 7% εμφάνισαν χαμηλά επίπεδα δύο Ig) και το 52% των ασθενών με SMM (22% εμφάνισαν μία Ig και 30% εμφάνισαν και τις δύο αλυσίδες). Σε αυτή την ανάλυση, η ανοσοπάρεση ήταν ένας από τους ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες με σημαντικό αντίκτυπο στην PFS στην MGUS και το SMM.

Αυτές οι πληροφορίες ήταν χρήσιμες στον σχεδιασμό κλινικών μελετών στην προσπάθεια καθυστέρησης της εξέλιξης σε συμπτωματικό ΠΜ για ασθενείς που βρίσκονται στην κατηγορία υψηλού κινδύνου. Μία και μόνο τυχαιοποιημένη μελέτη από την Ισπανική ομάδα PETHEMA κατέδειξε ότι η πρώιμη παρέμβαση με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη σε μία ομάδα υψηλού κινδύνου καθυστερεί τον χρόνο έως την εξέλιξη και προλαμβάνει την εμφάνιση συμπτωμάτων όπως η νεφρική ανεπάρκεια και η οστεολυτική νόσος. Επιπλέον, μέσω της πρόληψης επιπλοκών, η μελέτη κατέδειξε ένα πλεονέκτημα ως προς την επιβίωση για εκείνους που υποβλήθηκαν σε πρώιμη θεραπεία. Ωστόσο, η θεραπευτική παρέμβαση, εκτός του πλαισίου των κλινικών μελετών, εξακολουθεί να μην συνιστάται για ασθενείς με ασυμπτωματικό μύελωμα. Δεν έχει καταδειχθεί οποιοδήποτε όφελος για την πρώιμη παρέμβαση σε σύγκριση με τη θεραπεία εφόσον ο ασθενής έχει εμφανίσει εξέλιξη σε συμπτωματικό μύελωμα. Η πρώιμη παρέμβαση με θαλιδομίδη στο ασυμπτωματικό μύελωμα έχει αναφερθεί ότι καθυστερεί την εξέλιξη σε συμπτωματικό μύελωμα αλλά σχετίστηκε με περιφερική νευροπάθεια, και ένα όφελος ως προς την επιβίωση δεν έχει καταδειχθεί σε μία τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη.

Μονήρες Πλασματοκύττωμα: Μυελού και Εξωμυελικό

Η διάγνωση μονήρους πλασματοκυττώματος βασίζεται στην ιστολογική επιβεβαίωση κλωνικών πλασματοκυττάρων σε μία και μόνο εντόπιση, αρνητικά ευρήματα στο μυελό των οστών με απουσία κλωνικής πλασματοκυττάρωσης, απουσία απομακρυσμένης οστικής προσβολής, απουσία αναιμίας, υπερασβεστιαϊμίας ή νεφρικής βλάβης. Το μονήρες πλασματοκύττωμα θα μπορούσε να εμφανιστεί ως μία και μόνο εντόπιση οστικής βλάβης (μυελού) ή σε

μαλακό μόριο εκτός του οστού (εξωμυελικό). Το μονήρες οστικό πλασματοκύττωμα είναι 40% πιο συχνό από ό,τι το εξωμυελικό πλασματοκύττωμα μαλακών μορίων. Το μονήρες οστικό πλασματοκύττωμα απαντάται πιο συχνά στον αξονικό σκελετό (κρανίο, σπονδυλική στήλη, πύελος, πλευρές και στέρνο), και είναι υπεύθυνο για το 80% των περιστατικών, ενώ η προσβολή των άνω και κάτω άκρων αντιστοιχεί στο 15% των περιστατικών. Τα εξωμυελικά πλασματοκυττώματα μαλακών μορίων συχνά σχετίζονται με τη βλενογονική περιοχή των ανώτερων αεροπεπτικών οδών (80%).

Τα μονήρη πλασματοκυττώματα είναι σχετικά ασυνήθιστα και αντιστοιχούν στο 6% των πλασματοκυτταρικών νεοπλασμάτων. Το ποσοστό επίπτωσης είναι 0,3 ανά 100.000 ασθενο-έτη στις Ηνωμένες Πολιτείες. Παρομοίως με το ΠΜ, η επίπτωση του μονήρους πλασματοκυττώματος αυξάνει με την ηλικία. Ωστόσο, η διάμεση ηλικία διάγνωσης ήταν τα 62 έτη για τα εξωμυελικά πλασματοκυττώματα και τα 65 έτη για το μονήρες οστικό πλασματοκύττωμα σε σύγκριση με τη διάμεση ηλικία έναρξης των 69 ετών για το ΠΜ (SEER). Η επίπτωση του μονήρους πλασματοκυττώματος έχει αυξηθεί κατά 10% από το 1999 έως το 2004 σε σχέση με το διάστημα από το 1992 έως το 2008. Η επίπτωση του ΠΜ έχει μειωθεί κατά 3% κατά τη διάρκεια της ίδιας περιόδου.

Οι ασθενείς που παρουσιάζουν μονήρη πλασματοκυττώματα απαιτούν πλήρη διαγνωστικό έλεγχο για την επιβεβαίωση της διάγνωσης. Θα πρέπει να υποβληθούν σε ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών ορού, ανοσοκαθήλωση ορού, ανίχνευση ελεύθερων ελαφρών αλυσίδων στον ορό, ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών ούρων, ανοσοκαθήλωση ούρων, μία διαγνωστική αναρρόφηση και βιοψία μυελού των οστών με κυτταρομετρία ροής για την ανίχνευση κλωνικών πλασματοκυττάρων και

λεπτομερείς απεικονιστικές εξετάσεις σκελετού που θα πρέπει να περιλαμβάνουν είτε μία PET-CT είτε μία σκελετική αξιολόγηση και MRI σπονδυλικής στήλης και πυέλου. Το ένα τρίτο των ασθενών μπορεί να παρουσιάζει μία ανιχνεύσιμη μονοκλωνική παραπρωτεΐνη στον ορό, τα ούρα ή και τα δύο. Η επιμονή της μονοκλωνικής παραπρωτεΐνης μετά από τοπική θεραπεία είναι προγνωστική της υποτροπής του ΠΜ. Οι ασθενείς με λιγότερα από 10% πλασματοκύτταρα στη βιοψία μυελού των οστών μπορούν να αντιμετωπιστούν αρχικά για τη μονήρη βλάβη. Ωστόσο, αυτοί οι ασθενείς θα παρουσιάσουν επίσης εξέλιξη σε ΠΜ κατά τη διάρκεια των επόμενων ετών παρακολούθησης.

Τα μονήρη πλασματοκυττώματα αντιμετωπίζονται εν γένει με τοπική ακτινοθεραπεία σε δόση 40 έως 50 Gy. Ανάλογα με την εντόπιση, τα εξωμυελικά πλασματοκυττώματα μαλακών μορίων μπορούν να αντιμετωπιστούν μόνο με βιοψία εκτομής. Τα μονήρη οστικά πλασματοκυττώματα μπορεί να χρειαστούν χειρουργική παρέμβαση για λόγους σταθεροποίησης ακολουθούμενη από τοπική ακτινοθεραπεία.

Η ελεύθερη νόσου επιβίωση στα 10 έτη είναι 63% για ολόκληρο τον πληθυσμό με μονήρη πλασματοκυττώματα στη βάση δεδομένων SEER. Η ειδική για τη νόσο επιβίωση φαινόταν να έχει σταθεροποιηθεί στο 80% περίπου για τα εξωμυελικά πλασματοκυττώματα σε σύγκριση με 50% για τα μονήρη οστικά πλασματοκυττώματα. Λιγότερο από το 1/3 των ασθενών με μονήρες εξωμυελικό πλασματοκύττωμα κατέληξαν από μύελωμα σε σύγκριση με το 58% των ασθενών με μονήρη οστικά πλασματοκυττώματα. Η εξέλιξη σε μύελωμα εν γένει εμφανίζεται εντός 5 ετών από την αρχική διάγνωση. Οι ασθενείς που εμφανίζουν πλασματοκυττώματα μυελού, οι ασθενείς με επιμονή μίας μονοκλωνικής

παραπρωτεΐνης μετά από θεραπεία για το μονήρες πλασματοκύττωμα, οι ασθενείς με ανιχνεύσιμα χαμηλά επίπεδα κλωνικών πλασματοκυττάρων στο μυελό των οστών, οι ασθενείς ηλικίας μεταξύ 40 και 60 ετών και οι ασθενείς Αφροαμερικανικής καταγωγής διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εξέλιξης σε μυέλωμα. Αυτοί οι ασθενείς χρειάζεται να παρακολουθούνται στενά για τα επόμενα 5 έτη.³⁰

Συμπτωματικό Μυέλωμα

Οι ασθενείς που παρουσιάζουν συμπτώματα που προκαλούνται από ΠΜ όπως αναιμία, οστεολυτική νόσο ή νεφρική βλάβη (CRAB) χρειάζονται συστηματική θεραπεία. Επιπροσθέτως, οι ασθενείς με μικρή καρκινική μάζα αλλά εκείνοι που παρουσιάζουν οργανική δυσλειτουργία που προκλήθηκε από μία παραπρωτεΐνη ή ανοσοανεπάρκεια, όπως νόσο εναπόθεσης μονοκλωνικών ανοσοσφαιρινών ή αμυλοείδωση, προοδευτική περιφερική νευροπάθεια, σοβαρές λοιμώξεις σχετιζόμενες με οργανική ή ιστική βλάβη απαιτούν επίσης την έναρξη συστηματικής θεραπείας.³⁷

Η θεραπεία πρώτης γραμμής για το ΠΜ συχνά δηλώνει το κατά πόσον ο ασθενής είναι κατάλληλος, πρόθυμος και ικανός να προχωρήσει με HDT και SCT. Η θεραπεία που χορηγείται πριν από τη συλλογή και μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων καλείται θεραπεία εφόδου ακολουθούμενη από θεραπεία εδραίωσης-συντήρησης με HDT και διάσωση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Οι ασθενείς που δεν ξεκινούν HDT, ξεκινούν την αρχική θεραπεία για 9 έως 18 μήνες. Και οι δύο ομάδες ασθενών μπορεί επακολούθως να λάβουν θεραπεία συντήρησης υπό προϋποθέσεις.

Σχήμα Εφόδου και Αρχική Θεραπεία

Τέσσερις κατηγορίες φαρμάκων έχουν χρησιμοποιηθεί διαχρονικά για τη θεραπεία ασθενών με ΠΜ: (1) κυτταροτοξικά φάρμακα (μελφαλάνη, κυκλοφωσφαμίδη, καρμουστίνη [BCNU], δοξορουβικίνη, ετοποσίδη, σισπλατίνη), βινκριστίνη), (2) γλυκοκορτικοειδή, (3) ανοσορρυθμιστικοί παράγοντες (θαλιδομίδη και λεναλιδομίδη, πομαλιδομίδη), και (4) αναστολείς πρωτεασώματος (βορτεζομίμη, καρφιλζομίμη, ιξαζομίμη). Οι πρώτες δύο κατηγορίες φαρμάκων θεωρούνται η συνήθης χημειοθεραπεία και είναι διαθέσιμα από τις αρχές της δεκαετίας του 1960. Οι δύο τελευταίες καλούνται νεωτερικοί παράγοντες καθώς κατέστησαν διαθέσιμοι στα μέσα του 2000.

Δεξαμεθαζόνη

Τα γλυκοκορτικοειδή επάγουν την απόπτωση των μυελωματικών κυττάρων. Τα γλυκοκορτικοειδή επάγουν την παραγωγή της IκB, η οποία στη συνέχεια δεσμεύει τον πυρηνικό παράγοντα κ-B (NFκB), έχοντας ως αποτέλεσμα τη μείωση της IL-6 και την παραγωγή άλλων φλεγμονωδών κυτταροκινών. Δεξαμεθαζόνη σε δόση 40 mg χορηγήθηκε κατά ώσεις για 4 ημέρες, ξεκινώντας κατά τις ημέρες 1, 9 και 17 για τον πρώτο κύκλο. Ορισμένες μελέτες έχουν συνεχίσει αυτή τη δόση και αυτό το πρόγραμμα και 35 ημέρες, και σε άλλες δεξαμεθαζόνη έχει χορηγηθεί κατά τις ημέρες 1 έως 4, κάθε δεύτερο κύκλο, σε ένα πρόγραμμα διάρκειας 28 ημερών. Τα αποτελέσματα που επιτεύχθηκαν με τη μονοθεραπεία δεξαμεθαζόνης κατά ώσεις συγκρίνονται καλά έναντι εκείνων με τη χημειοθεραπεία VAD και τη μελφαλάνη και πρεδνιζόνη (MP), με ισοδύναμο ποσοστό ανταπόκρισης και OS. Η μονοθεραπεία δεξαμεθαζόνης δεν συνιστάται πλέον ως θεραπεία για το νεοδιαγνωσθέν μύελωμα.

Ωστόσο, υπό επιλεγμένες κλινικές συνθήκες, η χρήση δεξαμεθαζόνης κατά ώσεις είναι χρήσιμη σε συγκεκριμένες περιστάσεις, συμπεριλαμβανομένων της σοβαρής καταστολής του νωτιαίου μυελού, της υπερασβεστιαμίας και της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας που έχει προκληθεί από νεφροπάθεια από ελαφρές αλυσίδες. Ενώ οι ασθενείς που λαμβάνουν εντατική θεραπεία με δεξαμεθαζόνη, συνιστάται στενή παρακολούθηση και προφύλαξη έναντι βακτηριακών λοιμώξεων, πνευμονίας από *Pneumocystis carinii* και μυκητιασικών λοιμώξεων. Η πρόσληψη σωματικού βάρους, οι μεταβολές της διάθεσης, η αϋπνία, η κατακράτηση υγρών, η εγγύς μυοπάθεια και η ψύχωση από στεροειδή αποτελούν γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες. Ο καταρράκτης, η οστεοπόρωση και η ανάγγειος νέκρωση των ισχίων αποτελούν ορισμένες από τις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της έκθεσης σε στεροειδή.

Βινκριστίνη, Αδριαμυκίνη και Δεξαμεθαζόνη

Η θεραπεία με βινκριστίνη και αδριαμυκίνη και δεξαμεθαζόνη ήταν ένα ιδιαίτερα διαδεδομένο σχήμα εφόδου. Η βινκριστίνη και η δοξορουβικίνη χορηγήθηκαν μέσω συνεχούς έγχυσης σε δόσεις 0,4 mg/ημέρα και 9 mg/m²/ημέρα μαζί με από του στόματος δεξαμεθαζόνη 40 mg/ημέρα για 4 ημέρες. Μετά τους 6 έως 9 κύκλους χημειοθεραπείας VAD, το ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης (ORR) ήταν 45% έως 55%, και το ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης ήταν λιγότερο από 5%. Δεν σημειώθηκε διαφορά στη διάμεση PFS (18 μήνες) ή την OS (3 έτη) σε σύγκριση με τις συνήθεις θεραπείες με αλκυλιωτικούς παράγοντες (MP, VMCP/VBAP, VBMCP). Ωστόσο, εάν η θεραπεία εφόδου ακολουθείται από θεραπεία εδραίωσης με υψηλή δόση μελφαλάνης και αυτόλογη SCT, παρατηρείται αξιοσημείωτη βελτίωση της PFS και της OS. Η απώλεια μαλλιών και η ανάγκη για την τοποθέτηση

καθετήρα για τη χορήγηση αυτών των φλυκταινογόνων παραγόντων υπήρξαν σημαντικοί περιορισμοί στην αποδοχή τους από τους ασθενείς. Είναι επίσης πιθανό να χορηγηθεί η ημερήσια δόση βινκριστίνης και αδριαμυκίνης ως μία ταχεία ενδοφλέβια ένεση (push) χωρίς απώλεια της δραστηριότητας ή με αυξημένη τοξικότητα.³⁰

Χημειοθεραπεία με Αλκυλιωτικούς Παράγοντες

Οι αλκυλιωτικοί παράγοντες μελφαλάνη και κυκλοφωσφαμίδη εισήχθησαν στην αντιμετώπιση του ΠΜ στις αρχές της δεκαετίας του 1960. Από τότε που εισήχθησαν έως σήμερα συνεχίζουν να διαδραματίζουν έναν ζωτικό ρόλο στη θεραπεία των ασθενών με μυέλωμα.

Η μελφαλάνη και η πρεδνιζόνη ήταν ο χρυσός κανόνας θεραπείας. Όλοι οι νέοι συνδυασμοί αξιολογούνται έναντι της ΜΡ. Η ΜΡ έχει χορηγηθεί σε διαφορετικές δόσεις και προγράμματα για ένα ελάχιστο διάστημα 9 έως 18 μηνών. Άλλοι παράγοντες όπως η κυκλοφωσφαμίδη, η καρμουστίνη (BCNU), η βινκριστίνη και η αδριαμυκίνη έχουν επιτυχώς συνδυαστεί με τη ΜΡ (VBMCP, VBAP κ.λπ.). Οι συνδυαστικές θεραπείες βελτίωσαν το ποσοστό ανταπόκρισης αλλά δεν μετέβαλλαν τις εκβάσεις ως προς την OS. Η ΜΡ έχει ένα ποσοστό ανταπόκρισης 50% έως 60%, PFS 18 μηνών και OS 30 έως 36 μηνών.

Στη δεκαετία του 1990, η από του στόματος κυκλοφωσφαμίδη και η από του στόματος μελφαλάνη συγκρίθηκαν άμεσα σε μία τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη και σημειώθηκε ότι έχουν ισοδύναμη αντιμυελωματική δράση. Η κυκλοφωσφαμίδη σε υψηλές δόσεις (2 g/m² έως και 6 g/m²) με GCSF χρησιμοποιούνται για την κινητοποίηση και συλλογή των αρχέγονων αιμοποιητικών

κυττάρων και υψηλές δόσεις μελφαλάνης (200 mg/m²) χρησιμοποιούνται συνήθως ως προπαρασκευαστικό σχήμα σε συνδυασμό με αυτόλογη SCT. Υπάρχει μία σχετικά αυξημένη επίπτωση δευτεροπαθούς λευχαιμίας σχετιζόμενης με τη χρόνια θεραπεία με μελφαλάνη (17,4% στους 50 μήνες), η οποία οδηγεί σε εγκατάλειψη της μελφαλάνης ως θεραπείας συντήρησης και περιορισμό της έκθεσης σε 1 έτος ή λιγότερο.³⁰

Νέοι Παράγοντες

Ανοσοτροποποιητικά Φάρμακα

Η θαλιδομίδη έχει τόσο εκλεκτική δράση αναστολής των κυτταροκινών όσο και ανοσορρυθμιστική (IMiD) δράση. Τα ανοσορρυθμιστικά φάρμακα διεγείρουν τα T-κυττάρων και την παραγωγή της IL-2 και της ιντερφερόνης- γ , αναστέλλουν την παραγωγή του TNF- α και της IL-1b, και αυξάνουν την παραγωγή της IL-10 μέσω των μονοπύρηνων κυττάρων του περιφερικού αίματος. Τόσο η λεναλιδομίδη όσο και η πομαλιδομίδη είναι από 100 έως 1.000 φορές πιο ισχυρές από τη θαλιδομίδη ως προς την ανοσορρυθμιστική δράση τους. Αυτά τα μόρια ρυθμίζουν τα μόρια προσκόλλησης που εκφράζονται από τα μυελωματικά κύτταρα, και με αυτόν τον τρόπο μειώνουν την αλληλεπίδραση μεταξύ των μυελωματικών κυττάρων και των στρωματικών κυττάρων. Επίσης μειώνουν την έκκριση των φλεγμονωδών κυτταροκινών, συμπεριλαμβανομένων της IL-6, του TNF- α , και της IL-1 β από τα στρωματικά κύτταρα. Η IL-6 είναι ένας αυξητικός παράγοντας για τα μυελωματικά κύτταρα. Μειώνουν επίσης την έκκριση του VEGF και την παραγωγή του b-FGF από τα μυελωματικά κύτταρα και τα στρωματικά κύτταρα και με αυτόν τον τρόπο μειώνουν τη μικροαγγειακή πυκνότητα στο μικροπεριβάλλον του μυελού των

οστών. Οι IMiD διεγείρουν τα T-λεμφοκύτταρα για την παραγωγή της IL-2 και της ιντερφερόνης- γ και με αυτόν τον τρόπο ενεργοποιούν τα NK κύτταρα και τα CD8-θετικά T-κύτταρα που είναι κυτταροτοξικά για τα μυελωματικά κύτταρα.

Επίσης ο μηχανισμός δράσης της λεναλιδομίδης, της θαλιδομίδης δηλαδή των IMiD βασίζεται στην πρωτεΐνη cereblon (CRBN). Το ανθρώπινο CRBN αρχικά ταυτοποιήθηκε ως υποψήφιο γονίδιο για την αυτοσωματική υπολειπόμενη μορφή της ήπιας νοητικής υστέρησης και εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 3 στο 3p26.2. Κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη 442 αμινοξέων και διατηρείται σε μεγάλο βαθμό τόσο σε φυτά όσο και στους ανθρώπους. Το CRBN εκφράζεται ευρέως στους όρχεις, τον προστάτη, τις ωοθήκες, τον πλακούντα, τον σπλήνα, το ήπαρ, το πάγκρεας, τους νεφρούς, το λεπτό έντερο, το παχύ έντερο, τους πνεύμονες, τους σκελετικούς μυς, τα λευκοκύτταρα περιφερικού αίματος, τον εγκέφαλο και τον αμφιβληστροειδή, όπου το CRBN εντοπίζεται στο κυτταρόπλασμα, τον πυρήνα και τις περιφερικές μεμβράνες. Η θαλιδομίδη αλληλεπιδρά άμεσα με το CRBN και έμμεσα με την πρωτεΐνη 1 επιδιόρθωσης της βλάβης του DNA (DDB1) μέσω της αλληλεπίδρασής της με το CRBN. Το CRBN σχηματίζει ένα σύμπλεγμα E3 λιγάσης ουβικουϊτίνης με την DDB1 και τη Cul4A, επηρεάζοντας καθοδικούς στόχους, συμπεριλαμβανομένου του ρυθμιστικού παράγοντα ιντερφερόνης 4 (IRF4). Το CRBN πιθανότατα διαδραματίζει έναν σημαντικό ρόλο στη σύνδεση, την ουβικουϊτινοποίηση και την αποδόμηση παραγόντων που ενέχονται στη διατήρηση λειτουργικών μυελωματικών κυττάρων. Η φαρμακευτική αντοχή σε IMiD σχετίζεται με ένδεια του CRBN.

Η θαλιδομίδη-δεξαμεθαζόνη (TD) έχει αποδειχθεί ότι είναι ανώτερη της μονοθεραπείας δεξαμεθαζόνης σε μία διεθνή, τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη

φάσης 3. Η TD έχει ORR 63% και PFS 14,9 μηνών σε σύγκριση με 46% και 6,5 μήνες με τη δεξαμεθαζόνη κατά ώσεις. Ωστόσο, δεν υπήρξε οποιαδήποτε διαφορά στην OS σε μία διάμεση περίοδο παρακολούθησης 18 μηνών. Δεν σημειώθηκε οποιαδήποτε διαφορά μεταξύ της TD έναντι της VAD ως σχήμα εφόδου πριν από τη μεταμόσχευση. Παρομοίως, η TD είχε μία ελαφρώς κατώτερη έκβαση ως προς την επιβίωση σε σύγκριση με την MP ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε ηλικιωμένους ασθενείς. Η θαλιδομίδη δεν ξεπερνά τα πτωχά προγνωστικά γενετικά χαρακτηριστικά. Η TD δεν θεωρείται πλέον βέλτιστη θεραπεία για τους νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ΠΜ.

Δεν έχει ταυτοποιηθεί οποιαδήποτε μέγιστα ανεκτή δόση για τη θαλιδομίδη. Έχουν χρησιμοποιηθεί δόσεις έως και 800 mg/ημέρα. Στις μείζονες ανεπιθύμητες ενέργειες της θαλιδομίδης περιλαμβάνονται η αναστρέψιμη περιφερική νευροπάθεια που αναπτύσσεται μετά την έκθεση για μία περίοδο 6 μηνών και άνω. Άλλες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν τη DVT και την πνευμονική εμβολή όταν συνδυάζεται με δεξαμεθαζόνη χωρίς θρομβοπροφύλαξη. Για ασθενείς χωρίς επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη DVT, μία θεραπεία προφύλαξης με χαμηλή δόση ασπιρίνης (81-100 mg) ημερησίως είναι επαρκής. Άλλες κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν σοβαρή δυσκοιλιότητα, σοβαρή βραδυκαρδία και δερματικό εξάνθημα.

Η θαλιδομίδη έχει χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ΠΜ. Έξι μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες έχουν διεξαχθεί συνδυάζοντας τη μελφαλάνη και την πρεδνιζόνη με ή χωρίς θαλιδομίδη. Η μετα-ανάλυση αυτών των έξι μεγάλων μελετών με κύρια δεδομένα έδειξε ότι η MTP είναι ανώτερη της μονοθεραπείας με MP. Η ORR βελτιώθηκε κατά

22% (59% έναντι 37%), η PFS βελτιώθηκε κατά 5 μήνες (20 μήνες έναντι 15 μηνών) και η OS βελτιώθηκε κατά 6 μήνες (39 μήνες έναντι 33 μηνών). Η MTP είναι μία αποδεκτή θεραπεία πρώτης γραμμής για ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν περισσότερες στο σκέλος της MTP. DVT εμφανίστηκε σε 6% έως 12% έναντι 1% έως 4% των ασθενών, περιφερική νευροπάθεια εμφανίστηκε σε 6% έως 23% των ασθενών έναντι 0% έως 5% των ασθενών και διακοπή της θεραπείας σημειώθηκε σε 41% έως 45% των ασθενών έναντι 6% έως 11% των ασθενών στη μονοθεραπεία με MP.

Η θεραπεία εφόδου με θαλιδομίδη, αδριαμυκίνη και δεξαμεθαζόνη (TAD) ακολουθούμενη από SCT και επακόλουθη θεραπεία συντήρησης με θαλιδομίδη σημειώθηκε ότι είναι ανώτερη της θεραπείας εφόδου με VAD ακολουθούμενη από μεταμόσχευση και θεραπεία συντήρησης με ιντερφερόνη σε μία μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη από τη HOVON.

Ο συνδυασμός από του στόματος κυκλοφωσφαμίδης, θαλιδομίδης και δεξαμεθαζόνης (CTD) συγκρίθηκε με το ενδοφλέβιο σχήμα CVAD για ασθενείς κατάλληλους για HDT σε μία μεγάλη, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη φάσης 3 μελέτη που διεξήχθη στο Ηνωμένο Βασίλειο (μελέτη MRC myeloma IX). Το σχήμα CTD αποτελείται από κυκλοφωσφαμίδη 500 mg εβδομαδιαίως, θαλιδομίδη 100 mg/ημέρα και δεξαμεθαζόνη 40 mg για 4 ημέρες κάθε δεύτερη εβδομάδα. Η χημειοθεραπεία εφόδου χορηγήθηκε για ένα ελάχιστο διάστημα 6 κύκλων και για έως και 9 κύκλους ή έως την επίτευξη μέγιστης ανταπόκρισης. Η ORR μετά τη θεραπεία εφόδου ήταν σημαντικά υψηλότερη με τη CTD έναντι της CVAD (82,5% έναντι 71,2%, $P < 0,0001$), και παρομοίως τα ποσοστά πλήρους ανταπόκρισης ήταν επίσης υψηλότερα με τη CTD (13% έναντι 8,1%, $P = 0,0083$). Τα ανώτερα ποσοστά

ανταπόκρισης της CTD διατηρήθηκαν μετά την αυτόλογη SCT, το ίδιο και η CR μετά τη μεταμόσχευση (50% έναντι 37,2%, $P = 0,00052$). Με μία διάμεση παρακολούθηση 47 μηνών, δεν παρατηρήθηκε οποιαδήποτε διαφορά στην PFS ή την OS μεταξύ των δύο ομάδων. Αυτό εδραιώνει τη CTD ως μία αποδεκτή θεραπεία εφόδου πριν από τη μεταμόσχευση.

Για ηλικιωμένους ασθενείς και ασθενείς που κατά τα άλλα δεν είναι κατάλληλοι για HDT, η CTD συγκρίθηκε με τη MP. Η δόση της κυκλοφωσφαμίδης ήταν 500 mg εβδομαδιαίως, της θαλιδομίδη ήταν 50 mg/ημέρα και της δεξαμεθαζόνης ήταν 20 mg για 4 ημέρες κάθε δεύτερη εβδομάδα. Και τα δύο σκέλη θεραπεία ήταν από του στόματος χορηγούμενα σχήματα. Η θεραπεία με CTD σχετίστηκε με ανώτερη ORR (63,8 έναντι 32,6%, $P < 0,0001$), και ανώτερο ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης (13,1% έναντι 2,4%) και πολύ καλά ποσοστά μερικής ανταπόκρισης (VGPR) (16,9% έναντι 1,7%). Μετά από ένα διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 44 μηνών, η PFS και η OS ήταν παρόμοιες μεταξύ των ομάδων. Η CTD σχετίστηκε με υψηλότερα ποσοστά θρομβοεμβολικών επεισοδίων, δυσκοιλιότητα, λοίμωξη και νευροπάθεια. Αυτή η μελέτη απεικονίζει επίσης ότι η θαλιδομίδη δεν ήταν σε θέση να βελτιώσει την έκβαση των ασθενών με μη ευνοϊκούς γενετικούς δείκτες.³⁰

Λεναλιδομίδη

Η λεναλιδομίδη-δεξαμεθαζόνη είναι μία αποτελεσματική συνδυαστική θεραπεία για την αντιμετώπιση των ασθενών με προηγουμένως μη αντιμετωπισθέν συμπτωματικό μυέλωμα. Μία μεγάλη, ανοιχτή, φάσης 3, τυχαιοποιημένη μελέτη που συνέκρινε τη λεναλιδομίδη σε συνδυασμό με υψηλή δόση δεξαμεθαζόνης ή τη λεναλιδομίδη σε συνδυασμό με εβδομαδιαία δεξαμεθαζόνη και διεξήχθη από την

Ογκολογική Ομάδα των Ανατολικών Πολιτειών των ΗΠΑ εδραίωσε τον συνδυασμό λεναλιδομίδης και δεξαμεθαζόνης ως ένα απλό από του στόματος σχήμα που θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως μία θεραπεία εφόδου πριν από τη μεταμόσχευση ή ως θεραπεία πρώτης γραμμής χωρίς SCT. Η χορήγηση λεναλιδομίδης 25 mg/ημέρα για 3 εβδομάδες με διάλειμμα 1 εβδομάδας μαζί με δεξαμεθαζόνη 40 mg κατά ώσεις (ημέρες 1-4, 9-12 και 17-20) για τους πρώτους 4 κύκλους μόνο (σκέλος υψηλής δόσης δεξαμεθαζόνης) είχε υψηλότερο ποσοστό ανταπόκρισης 79% σε σύγκριση με την εβδομαδιαίως χορηγούμενη δεξαμεθαζόνη σε δόση 40 mg (σκέλος χαμηλής δόσης δεξαμεθαζόνης 60%). Ωστόσο, το σκέλος υψηλής δόσης δεξαμεθαζόνης σχετίστηκε με μία υψηλότερη επίπτωση λοίμωξης και φλεβικής θρομβοεμβολής και κατώτερο ποσοστό επιβίωσης στο 1 έτος (87%) σε σύγκριση με το σκέλος δεξαμεθαζόνης χαμηλής δόσης (ποσοστό επιβίωσης στο 1 έτος, 96%). Ωστόσο, με μία μεγαλύτερη παρακολούθηση δεν υπήρξε οποιαδήποτε διαφορά ως προς την επιβίωση μεταξύ των δύο σκελών. Η ανάλυση-ορόσημο στους 4 μήνες έδειξε ένα προβλεπόμενο ποσοστό επιβίωσης στα 3 έτη 92% για τους ασθενείς που έλαβαν εκλεκτικά υψηλή δόση μελφαλάνης και SCT μετά από 4 κύκλους θεραπείας εφόδου. Οι ασθενείς που συνέχισαν με τη θεραπεία εφόδου είχαν ένα προβλεπόμενο ποσοστό επιβίωσης στα 3 έτη 79%. Μία αναδρομική μελέτη (case-control) από ένα και μόνο κέντρο που συνέκρινε τον συνδυασμό λεναλιδομίδης και δεξαμεθαζόνης έναντι του συνδυασμού θαλιδομίδης και δεξαμεθαζόνης αποκάλυψε ότι ο συνδυασμός λεναλιδομίδης και δεξαμεθαζόνης ήταν καλύτερα ανεκτός, με υψηλότερη ORR (80% έναντι 61%), VGPR (34% έναντι 12%), βελτιωμένη PFS (27 μήνες έναντι 17 μηνών) και OS. Η προσθήκη της κλαριθρομυκίνης στον συνδυασμό λεναλιδομίδης και χαμηλής δόσης δεξαμεθαζόνης είχε ως αποτέλεσμα

ORR 90% και VGPR στο 74% και CR στο 39% των ασθενών. Συνεπώς, ο συνδυασμός λεναλιδομίδης και δεξαμεθαζόνης είναι ένα εξαιρετικό σχήμα εφόδου ως θεραπεία πρώτης γραμμής για νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με μυέλωμα. Η λεναλιδομίδα έχει επίσης συνδυαστεί με τη MP με τη συνεχιζόμενη χρήση της ως θεραπεία συντήρησης ανώτερη ανταπόκριση και PFS όπως συγκρίνεται με τη MP μόνο.

Βορτεζομίμη

Η βορτεζομίμη, ένα διπεπτίδιο που περιέχει βόριο, είναι ο πρώτος αναστολέας πρωτεασώματος που εισήχθη στην αγορά για τη θεραπεία του ΠΜ. Η βορτεζομίμη είναι ένας ειδικός και αναστρέψιμος αναστολέας του πρωτεασώματος 26S, ο οποίος συνδέεται στην ενεργή θέση σύνδεσης του ενζύμου που προσομοιάζει στη χυμοθρυψίνη. Η ατελής και παροδική αναστολή του πρωτεασώματος έχει ως αποτέλεσμα την απόπτωση του μυελωματικών κυττάρων μέσω της ενεργοποίησης και των δύο κασπασών 8 και 9 ενώ δεν επηρεάζεται ο φυσιολογικός ιστός. Υφίσταται μειωτική ρύθμιση του ΝΚκΒ στα μυελωματικά κύτταρα, τους οστεοκλάστες και τα περιβάλλοντα στρωματικά κύτταρα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα μειωμένη απελευθέρωση φλεγμονωδών κυτταροκινών στο περιβάλλον του μυελού των οστών, όπως η IL-6. Η βορτεζομίμη δεν σταματά μόνο την οστεοκλαστική δραστηριότητα μέσω της μείωσης του sRANKL, μειώνει το καρβοξυτελικό διασταυρούμενο τελοπεπτίδιο του κολλαγόνου τύπου I (CTX) και τα επίπεδα στον ορό της ανθεκτικής στο τρυγικό όξινης φωσφατάσης (TRAP) τύπου 5b, αλλά επίσης επάγει την οστεοβλαστική λειτουργία μέσω της μείωσης της πρωτεΐνης dickkopf-1 (Dkk1) στον ορό, όπως αντανάκλαται από μία αύξηση της οστικής

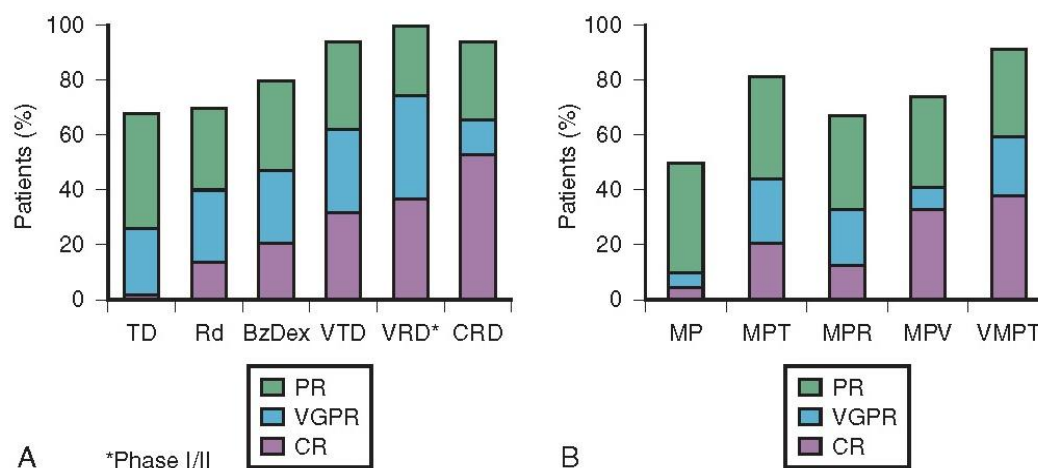
αλκαλικής φωσφατάσης και της οστεοκαλσίνης, ανεξάρτητα από την ανταπόκριση στη θεραπεία.

Η βορτεζομίμη ως μονοθεραπεία επάγει CR στο 10% και έχει ως αποτέλεσμα ORR 27% σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με μύελωμα. Η βορτεζομίμη δεν συνιστάται ως μονοθεραπεία. Ο συνδυασμός βορτεζομίμης και δεξαμεθαζόνης (B-D) αποτελεί ένα εξαιρετικό σχήμα εφόδου με ORR 88% και ποσοστό CR+ VGPR 19% και ποσοστό επιβίωσης στο 1 έτος 87%. Τυχαιοποιημένη μελέτη έχει καταδείξει ότι ο συνδυασμός B-D είναι ανώτερος του VAD ως σχήμα εφόδου με υψηλότερο ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης (15% έναντι 6%) και ORR (79% έναντι 63%).⁴⁵ Μετά από αυτόλογη SCT, υφίσταται συνεχιζόμενο πλεονέκτημα για το σκέλος του B-D (VGPR ή καλύτερα 54% έναντι 37%). Η διάμεση PFS ήταν 36 μήνες έναντι 30 μηνών, και τα ποσοστά επιβίωσης στα 3 έτη ήταν 81% έναντι 77% με μία διάμεση παρακολούθηση 32 μηνών. Η βορτεζομίμη έχει επίσης συνδυαστεί με μελφαλάνη και πρεδνιζόνη (MPV) και μετά από 5 έτη παρακολούθησης, παρέχει ανώτερη ORR, CR, PFS και OS σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με MP.

Συνδυαστικές θεραπείες

Είναι πιθανό να συνδυαστούν φάρμακα από διαφορετικές κατηγορίες με μη αλληλοεπικαλυπτόμενες τοξικότητες χωρίς να επηρεαστεί αρνητικά η δόση για τη μεγιστοποίηση της αντικαρκινικής επίδρασης και τον αποκλεισμό δυνητικά ανθεκτικά κλώνων για την παράταση της διάρκειας ύφεσης. Εν γένει, οι συνδυασμοί τριών φαρμάκων έχει καταδειχθεί ότι δίνουν την υψηλότερη ORR και VGPR σε σύγκριση με τα σχήματα των δύο φαρμάκων (VCD, VRD, VTD).^{46,47} Η σύγκριση της

εφαρμογή σχημάτων δύο, τριών και τεσσάρων φαρμάκων, επέφερε βελτιωμένες ανταποκρίσεις και υψηλότερη επίπτωση CR με τη χρήση ενός σχήματος τριών φαρμάκων (RVD, VCD) χωρίς κάποιο εμφανές σαφές όφελος από την προσθήκη ενός τέταρτου παράγοντα ακόμη.



Ανταποκρίσεις στην εποχή των νέων παραγόντων^{70,71}, με τη χορήγηση διπλών, τριπλών και τετραπλών συνδυασμών.

Θεραπεία με υψηλή δόση μελφαλάνης

Ο Tim McElwain συνέστησε την υψηλής δόσης ενδοφλέβια μελφαλάνη για τη θεραπεία του ΠΜ το 1983. Οι ανταποκρίσεις που προσέφερε η μελφαλάνη ήταν αρκετά σημαντικές. Στη δεκαετία του 1980 και του 1990, η HDT με υποστηρικτική θεραπεία αιμοποιητικών κυττάρων χρησιμοποιείτο όλο και περισσότερο για την αντιμετώπιση ασθενών μικρότερης ηλικίας (65 ετών και κάτω).

Μόσχευμα αιμοποιητικών κυττάρων

Τη δεκαετία του 1980, ο μυελός των οστών συλλεγόταν από τους ασθενείς υπό γενική αναισθησία. Αυτή η προσέγγιση αντικαταστάθηκε πλήρως από τη χρήση των αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων από το αίμα. Η αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών σχετίστηκε με καθυστερημένη αιμοποιητική ανάκαμψη κατά 1 εβδομάδα σε σύγκριση με την κινητοποίηση αιμοποιητικών κυττάρων, έχοντας ως αποτέλεσμα υψηλότερο σχετιζόμενο με τη μεταμόσχευση δείκτη νοσηρότητας και θνησιμότητας 10% σε σύγκριση με 2% με τα προγονικά κύτταρα περιφερικού αίματος. Τα αιμοποιητικά κύτταρα μπορούν να κινητοποιηθούν μόνο με χημειοθεραπεία, χημειοθεραπεία και αυξητικούς παράγοντες (G-CSF), ή αυξητικούς παράγοντες μόνο (G-CSF, G-CSF σε συνδυασμό με πλεριξαφόρη). Ex vivo χειρισμοί για την εξουδετέρωση των μυελωματικών κυττάρων εντός του μοσχεύματος δεν είχαν ως αποτέλεσμα οποιαδήποτε βελτίωση στο βάθος της ανταπόκρισης, της PFS ή της OS. Η έκθεση σε αλκυλιωτικούς παράγοντες και η έκθεση στη λεναλιδομίδη θα πρέπει να περιορίζεται για τη διασφάλιση συλλογής επαρκούς ποσότητας αιμοποιητικών κυττάρων και πλήρους αιματοποιητικής ανάκαμψης μετά τη μεταμόσχευση. Είναι προτιμότερη η συλλογή αιμοποιητικών κυττάρων μετά την επίτευξη της καλύτερης αντικαρκινικής ανταπόκρισης προκειμένου η θεραπεία εφόδου να ελαχιστοποιήσει τη μόλυνση από τα καρκινικά κύτταρα.

Εφάπαξ Θεραπεία Υψηλής Δόσης με Θεραπεία Διάσωσης με Μεταμόσχευση αιμοποιητικών Κυττάρων

Αρκετές, προοπτικές, τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες έχουν διεξαχθεί προκειμένου να προσδιοριστεί ο ρόλος της HDT και της SCT ως συνιστώσας της θεραπείας πρώτης γραμμής για ασθενείς με ΠΜ στη δεκαετία του 1990. Δύο μελέτες, η IFM 90⁴⁸ και η MRC VII,⁴⁹ ανέφεραν την ανωτερότητα της HDT και της SCT σε σχέση με το ποσοστό ανταπόκρισης, την PFS και την OS και οδήγησαν σε ευρεία χρήση της HDT και της SCT για ασθενείς έως και την ηλικία των 65 ετών.⁵⁰ Ωστόσο, άλλες μελέτες δεν έδειξαν ένα πλεονέκτημα ως προς την επιβίωση αλλά κατέδειξαν βελτιώσεις στο ποσοστό ανταπόκρισης και την PFS. Μία τέτοια κλινική μελέτη διεξήχθη από τη Γαλλική ομάδα IFM στο μύελωμα σε ασθενείς ηλικίας μεταξύ 55 και 65 ετών (MAG 90) και κατέδειξε ένα υψηλότερο ποσοστό ανταπόκρισης (CR + MRD, 36% έναντι 20%) και μία τάση για βελτιωμένη PFS (EFS, 25,3 έναντι 18,7 μήνες, $P = 0,07$) υπέρ του σκέλους της HDT αλλά καμία διαφορά στην OS. Στην Ισπανική μελέτη χορηγήθηκε θεραπεία εφόδου VBMCP/VBAD για 4 κύκλους σε διαστήματα των 5 εβδομάδων. Επακολούθως, οι ανταποκριθέντες ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν μεταξύ της HDT και της συνέχισης της συνήθους χημειοθεραπείας για 8 επιπρόσθετους κύκλους VBMCP/VBAD. Αν και το σκέλος της HDT είχε υψηλότερο ποσοστό CR, δεν σημειώθηκε οποιαδήποτε διαφορά ως προς την PFS ή την OS. Σε μία άλλη μελέτη που διεξήχθη από την U.S. Intergroup Trial η θεραπεία εφόδου ακολουθήθηκε από την τυχαιοποίηση όλων των ασθενών σε μία εφάπαξ αυτομεταμόσχευση έναντι της συνέχισης της θεραπείας VBMCP για 1 έτος. Αυτή η μελέτη δεν κατέδειξε διαφορά στην OS μεταξύ των δύο σκελών. Σε αυτή τη μελέτη,

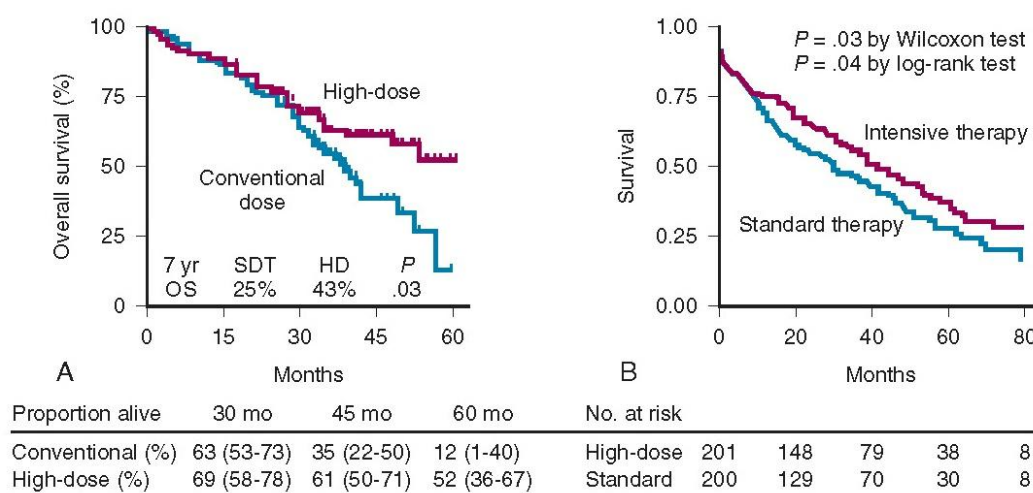
στους ασθενείς στο σκέλος της συνήθους θεραπείας επιτράπη να λάβουν HDT και SCT μετά την υποτροπή.

Μία άλλη τυχαιοποιημένη δοκιμή φάσης 3 σε ασθενείς νεώτερους από την ηλικία των 56 ετών αξιολόγησε τον ρόλο της πρώιμης έναντι της όψιμης μεταμόσχευσης (MAG 91). Αυτή η μελέτη κατέδειξε ότι δεν υπήρξε διαφορά ως προς την OS. Ωστόσο, ο ερευνητής κατέδειξε ότι η πρώιμη εφαρμογή της HDT είχε ως αποτέλεσμα παρατεταμένη PFS σε σύγκριση με το σκέλος της συνήθους χημειοθεραπείας. Συνεπώς, ο χρόνος έως την εμφάνιση συμπτωμάτων, η επιπρόσθετη θεραπεία και η τοξικότητα της θεραπείας ήταν ευνοϊκές όταν η HDT εφαρμόστηκε στο πλαίσιο της αρχικής θεραπείας. Αυτό επέτρεψε την ευελιξία του χρονισμού μεταμόσχευσης για την προσαρμογή στην κλινική κατάσταση και την προτίμηση του ασθενούς.

Μία μετα-ανάλυση των πρωτογενών δεδομένων που ελήφθησαν από τις τρεις γαλλικές μελέτες (IFM 90, MAG 90 και MAG 91) δεν επέδειξε οποιαδήποτε διαφορά ως προς την OS μεταξύ της συνήθους θεραπείας και των σκελών HDT. Αντίστοιχα, μία άλλη μετα-ανάλυση που διεξήχθη σε δεδομένα που επιλέχθηκαν από εννέα τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που αναφέρθηκαν στη βιβλιογραφία δεν έδειξε οποιοδήποτε όφελος ως προς την επιβίωση για την HDT και την SCT. Σε ευθεία αντίθεση με την μετα-ανάλυση από το Σουηδικό Μητρώο Καρκινοπαθών και το Μητρώο SEER, τα δεδομένα έχουν καταδείξει βελτίωση στα 5ετή ποσοστά σχετικής επιβίωσης για τους νεότερους ασθενείς κατά κύριο λόγο εξαιτίας της εισαγωγής της HDT και της SCT στη δεκαετία του 1990.

Με βάση την υπόθεση ότι η θεραπεία με έναν και μόνο αλκυλιωτικό παράγοντα στις μέγιστες ανεκτές δόσεις μπορεί να μην είναι επαρκής για την

εκρίζωση της νόσου, ο Barlogie πρωτοπόρησε με μία προσέγγιση διαδοχικής (tandem) μεταμόσχευσης στο πλαίσιο της συνολικής θεραπευτικής του προσέγγισης για την αντιμετώπιση του μυελώματος το 1989 (Total Therapy 1) και ανέφερε υποσχόμενα αποτελέσματα χωρίς αυξημένη σχετιζόμενη με τη θεραπεία νοσηρότητα ή θνησιμότητα. Η HDT με έναν και μόνο παράγοντα είχε ως αποτέλεσμα ένα ποσοστό CR πολύ κάτω του 25% στις περισσότερες μελέτες. Η προσθήκη TBI, βουσουλφάνης, κυκλοφωσφαμίδης ή BCNU (BEAM) στη μελφαλάνη δεν επέφερε καλύτερη έκβαση. Συνεπώς, οι ερευνητές προσπάθησαν να βελτιώσουν τα αποτελέσματα παρέχοντας μία δεύτερη διαδοχική αγωγή με μελφαλάνη υψηλής δόσης και SCT (διαδοχική μεταμόσχευση).



Εικόνα 15. Συγκριτικές μελέτες HDT έναντι SDT

The IFM-90 (A) randomized trials with 200 patients randomized to SDT with VMCP-VBAP versus HDT with melphalan 140 mg/m² plus total-body irradiation (800 cGy) and MRC-VII (B) trial with 401 patients randomized to SDT with doxorubicin, carmustine, cyclophosphamide, and melphalan or HDT with CVAD

(cyclophosphamide, vincristine, Adriamycin, and dexamethasone) followed by melphalan 200 mg/m² and stem cell rescue. Significantly longer overall survival was noted with HDT in both studies. *HD*, High dose; *OS*, overall survival. (Data from Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al: A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myelome. N Engl J Med 335:91, 1996 and Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al: Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party: High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. N Engl J Med 348:1875, 2003.)

Τέσσερις μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές συνέκριναν τον ρόλο της διαδοχικής αυτόλογης μεταμόσχευσης έναντι της μίας HDT και SCT. Και οι τέσσερις μελέτες κατέδειξαν βελτίωση ως προς το βάθος της ανταπόκρισης (VGPR) μετά από διαδοχική μεταμόσχευση. Τρεις από τις τέσσερις μελέτες κατέδειξαν βελτίωση της PFS, αλλά μόνο μία μελέτη κατέδειξε βελτίωση της OS. Η γαλλική μελέτη IFM 94,⁵¹ κατέδειξε το όφελος μίας δεύτερης μεταμόσχευσης μόνο για ασθενείς που δεν είχαν επιδείξει VGPR ή καλύτερα μετά την πρώτη μεταμόσχευση. Στην εποχή των νέων παραγόντων, μία VGPR ή μία καλύτερη ανταπόκριση μπορεί να επιτευχθεί πριν από τη μεταμόσχευση.

Πίνακας 10. Results of Large Randomized Study Comparing Standard Dose Therapy Versus High-Dose Therapy					
Authors	Therapy	Patients (n)	CR (%)	EFS (median mo)	OS (median mo)
Attal et al ¹¹¹	Conventional	100	5 [†]	18 [†]	37 [†]
	High-dose	100	22	27	52
Ferland et al ¹¹²	Conventional	96	—	18.7 [†]	50.4*
	High-dose	94	—	24.3	55.3
Blade et al ¹¹³	Conventional	83	11 [†]	34.3 [†]	66.9*
	High-dose	81	30	42.5	67.4
Child et al ¹¹⁴	Conventional	200	8.5 [†]	19.6 [†]	42.3 [†]
	High-dose	201	44	31.6	54.8
Barlogie et al ¹¹⁵	Conventional	255	15*	21*	53
	High-dose	261	17	25	58
<p>CR, Complete remission; EFS, event-free survival; OS, overall survival. *No significant difference. [†]Significant difference.</p>					

Στην εποχή πριν από την εισαγωγή των νεωτερικών παραγόντων, το σχήμα εφόδου είχε μόνο έναν ελάσσονα ρόλο, λόγω του ότι οι πλήρεις ανταποκρίσεις ήταν ασυνήθεις (<5%) με τη λήψη δεξαμεθαζόνης υψηλής δόσης ή χημειοθεραπείας VAD. Συνεπώς, η HDT διαδραματίζει έναν κρίσιμο ρόλο στην επίτευξη ευνοϊκά ποσοστά CR και VGPR και παρατεταμένη διατηρησιμότητα των μη διατηρημένων

ανταποκρίσεων. Η διαθεσιμότητα των νεωτερικών παραγόντων έχει μεταβάλλει δραματικά αυτό το παράδειγμα. Οι νεωτερικοί παράγοντες έχουν βελτιώσει την VGPR ή την καλύτερη ανταπόκριση πριν από την SCT, επιτρέποντας τη χορήγηση θεραπείας εδραίωσης και συντήρησης μετά τη μεταμόσχευση. Το κατά πόσον οι νεωτερικοί παράγοντες μπορούν να αντικαταστήσουν την HDT και τη SCT είναι ένα σημαντικό ερώτημα που μένει να απαντηθεί.

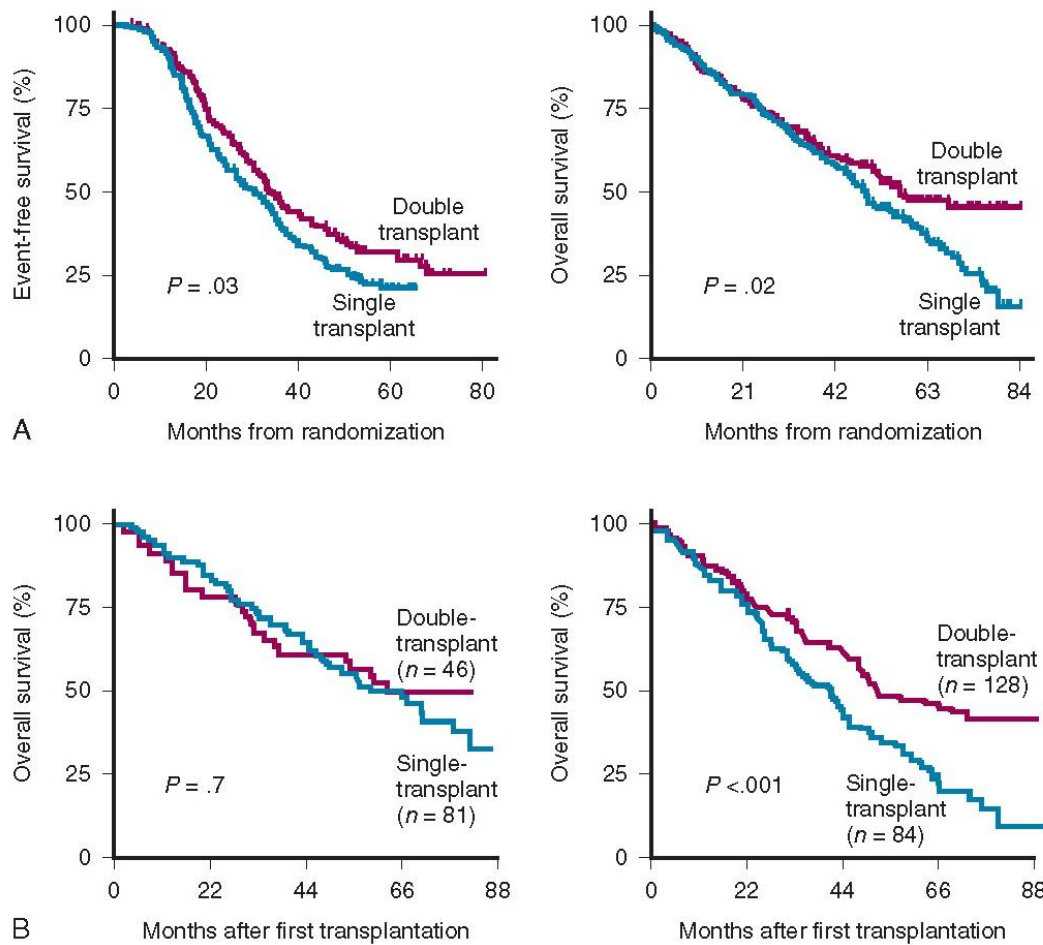
Θεραπεία Εφόδου με Νέους Παράγοντες

Οι τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές έχουν δείξει ότι ο συνδυασμός θαλιδομίδης-δεξαμεθαζόνης είναι ισοδύναμος με τη χημειοθεραπεία VAD. Η ολλανδική δοκιμή HOVON 50 συνέκρινε τη θαλιδομίδη κατά τη διάρκεια της φάσης εφόδου και ως θεραπεία συντήρησης μετά από HDT και SCT. Η χημειοθεραπεία TAD ήταν ανώτερη της χημειοθεραπείας VAD με βάση τη συνολική ανταπόκριση και την ποιότητα της ανταπόκρισης πριν και μετά τη HDT και τη SCT. Επιπροσθέτως, η συντήρηση με θαλιδομίδη βελτίωσε την PFS και επέφερε μία τάση προς την εμφάνιση βελτιωμένης OS. Η λεναλιδομίδη και η δεξαμεθαζόνη έχει αποδειχθεί ότι είναι χρήσιμες ως σχήματα εφόδου πριν τη μεταμόσχευση. Ωστόσο δεν έχει πραγματοποιηθεί οποιαδήποτε επίσημη κλινική δοκιμή που να συγκρίνει τον συνδυασμό αυτόν με τη συμβατική χημειοθεραπεία. Η έκθεση στη λεναλιδομίδη θα πρέπει να περιορίζεται σε 4 έως 6 κύκλους λόγω του ότι καταστέλλει την κινητοποίηση των αιμοποιητικών κυττάρων.

Σχήμα Εφόδου με Βάση τη Βορτεζομίμη

Ο συνδυασμός βορτεζομίμης-δεξαμεθαζόνης ήταν ανώτερος της χημειοθεραπείας VAD ως σχήμα εφόδου. Σημειώθηκε βελτίωση στην CR και την VGPR πριν και μετά τη μεταμόσχευση, και σημειώθηκε μία τάση για παρατεταμένη PFS αλλά καμία διαφορά ως προς την OS.⁶⁶ Η έλλειψη αντικτύπου στην PFS και την OS αποδίδεται ενδεχομένως στην περιορισμένη έκθεση στη βορτεζομίμη έως ένα μέγιστο διάστημα 4 κύκλων κατά τη διάρκεια της φάσης εφόδου.

Πίνακας 11. Single Versus Double ASCT for Newly Diagnosed Multiple Myeloma					
Study	ASCT	Patients (n)	CR (%)*	Median EFS (mo)	Median OS (mo)
Attal et al ¹¹⁶	Single	199	42 [†] (P = NS)	25 (P = .03)	48 (P = .01)
(IFM94)	Double	200	50 [†]	30	58
Ferland et al ¹¹⁷	Single	94	42* (P = NS)	No difference	No difference
(MAG95)	Double	99	37*		
Sonneveld et al ¹¹⁸	Single	148	13 (P = .002)	20 (P = .02)	55 (P = NS)
(HOVON24)	Double	155	28	22	50
Cavo et al ¹¹⁹	Single	115	35 (P = NS)	Significant prolongation of EFS with double SCT	59 (P = NS)
(Bologna 96)	Double	113	48		73
<p>ASCT, Autologous stem cell transplant; CR, complete remission; EFS, event-free survival; NS, not significant; OS, overall survival; SCT, stem cell transplantation.</p> <p>*Complete remission + minimum residual disease.</p> <p>†Complete remission + very good partial response.</p>					



Εικόνα 16. IFM-94 (Intergroupe Francais de Myelome 94) trial comparing a single versus tandem high- dose therapy (HDT). A total of 399 patients were randomized to a single HDT with melphalan 140 mg/m² plus total-body irradiation (800 cGy) versus first HDT with melphalan 140 mg/m² and subsequent second HDT with melphalan 140 mg/m² plus total-body irradiation (800 cGy). Superior event-free and overall survival were noted with tandem HDT. B, A subgroup analysis reveals that the survival benefit was observed in those patients not achieving a very good partial response (VGPR) after first transplant (*right*) and not in those with VGPR after first transplant (*left*). (From Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al: *InterGroupe Francophone du Myelome: Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma*. N Engl J Med 349:2495, 2003.)

Ο συνδυασμός βορτεζομίμπης με ανοσορρυθμιστικά φάρμακα βελτιώνει περαιτέρω την έκβαση πριν και μετά την SCT. Σε μία μεγάλη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή 480 ασθενών που διεξήχθη από το Ιταλικό Δίκτυο για Μυέλωμα GIMEMA, η VTD καταδείχθηκε ανώτερη της PD για τη θεραπεία εφόδου και τη θεραπεία εδραίωσης μετά από διαδοχική μεταμόσχευση. Η θεραπεία εφόδου με VTD βελτίωσε σημαντικά το ποσοστό πλήρους και σχεδόν πλήρους ανταπόκρισης πριν τη μεταμόσχευση. Αυτό το υψηλότερο ποσοστό ανταπόκρισης συνεχίστηκε μετά τη διαδοχική μεταμόσχευση και ενισχύθηκε περαιτέρω με 2 κύκλους θεραπείας εδραίωσης με VTD σε αντίθεση με τη χορήγηση TD μετά τη μεταμόσχευση. Αυτή η αύξηση στο βάθος της ανταπόκρισης μεταφράστηκε σε ανώτερη PFS. Ωστόσο σημειώθηκε αυξημένη νευροπάθεια από τους ασθενείς στο σκέλος της VTD. Οι Γάλλοι ερευνητές μείωσαν την ένταση της δόσης της VTD και επιβεβαίωσαν σε μία άλλη τυχαιοποιημένη δοκιμή ότι 4 κύκλοι VTD ήταν ανώτεροι των 4 κύκλων βορτεζομίμπης και δεξαμεθαζόνης ως σχήμα εφόδου πριν τη μεταμόσχευση. Η ισπανική ομάδα συνέκρινε την TD, VTD και τη χημειοθεραπεία με πολλαπλούς παράγοντες ως θεραπεία εφόδου και κατέδειξε ότι η VTD ήταν ανώτερη μετά τη μεταμόσχευση. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν περαιτέρω σε θεραπεία συντήρησης με VP έναντι της VT, χωρίς να παρατηρηθεί οποιαδήποτε διαφορά ως προς την έκβαση. Τα αποτελέσματα από δύο μεγάλες μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκε HDT με παρακολούθηση μεγαλύτερη των 7 και 12 ετών, όπου περισσότερο από το 10% έως το 20% των ασθενών παρέμειναν ελεύθεροι νόσου ή ζωντανοί πέραν των 10 ετών, υποδηλώνοντας επίσης μία πιθανότητα μακροχρόνιας επιβίωσης στο μυέλωμα.

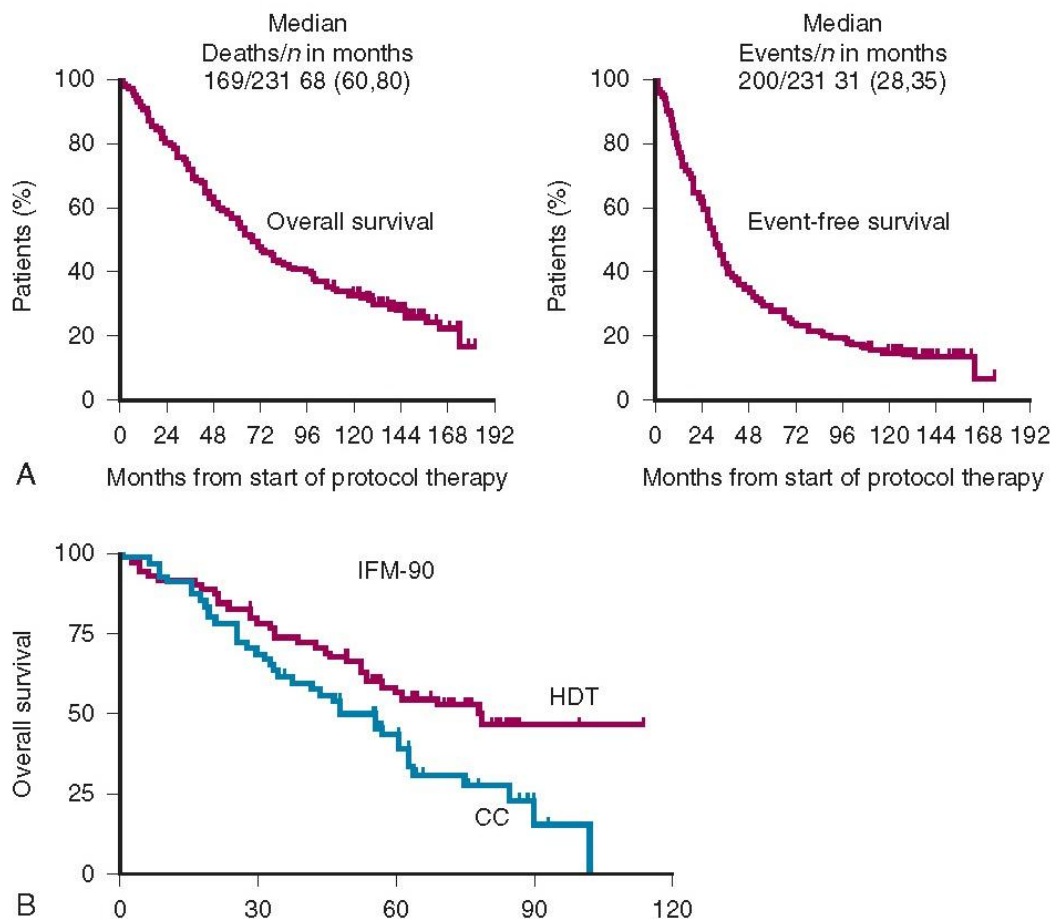
Αλλογενής Μεταμόσχευση αιμοποιητικών Κυττάρων

Η αλλογενής SCT προσφέρει τη δυνατότητα ίασης για ασθενείς με ΠΜ, η οποία μεσολαβείται από μία επίδραση μοσχεύματος έναντι του μυελώματος GvM, τη χορήγηση “καθαρού” μοσχεύματος χωρίς επιμόλυνση από κύτταρα της νόσου και τη δυνατότητα έγχυσης λεμφοκυττάρων δότη για την καταπολέμηση της υπολειμματικής ή υποτροπιάζουσας νόσου. Ωστόσο, ο ρόλος της αλλογενούς SCT στο ΠΜ είναι περιορισμένος. Οι ασθενείς είναι εν γένει μεγαλύτερης ηλικίας (περισσότερο από το 75% των ασθενών είναι μεγαλύτεροι των 55 ετών), συχνά προσέρχονται με συννοσηρότητες όπως νεφρική δυσλειτουργία, διαστολική δυσλειτουργία της καρδιάς και περιοριστική πνευμονοπάθεια. Η υποκείμενη ανοσοανεπάρκεια που σχετίζεται με αυτή τη νόσο επιδεινώνεται από την ανοσοκαταστολή μετά τη μεταμόσχευση, έχοντας ως αποτέλεσμα ένα υψηλό ποσοστό σχετιζόμενης με τη μεταμόσχευση θνησιμότητας με τα συνήθη μυελοαφανιστικά σχήματα προετοιμασίας. Η υποτροπή μετά από αλλογενή SCT συμβάλλει στη μέτρια αποτελεσματικότητα αυτής της προσέγγισης. Αν και θα μπορούσε να καταδειχθεί ότι υπάρχουν επιδράσεις μοσχεύματος έναντι μυελώματος με διατηρούμενες μοριακές υφέσεις, ήταν δύσκολο να προκληθούν επιδράσεις μοσχεύματος έναντι μυελώματος με την αποφυγή εμφάνιση νόσου μοσχεύματος κατά ξενιστή (GVHD). Δεν έχουν υπάρξει πειστικά δεδομένα επιβίωσης που να υποστηρίζουν την ευρεία χρήση της αλλογενούς SCT εκτός του πλαισίου μίας κλινικής δοκιμής.

Έχουν σημειωθεί βελτιώσεις ως προς τα ποσοστά επιβίωσης στους 6 μήνες και τα 2 έτη από το 1994 σε σύγκριση με την προηγούμενη περίοδο. Αυτή η βελτίωση αποδόθηκε στα καλύτερα μέτρα υποστηρικτικής φροντίδας και την καλύτερη επιλογή ασθενών. Τα σχήματα προετοιμασίας μειωμένης έντασης, με μείωση της άμεσης σχετιζόμενης με τη μεταμόσχευση θνησιμότητας και σταθερή εμφύτευση μοσχεύματος και χρήση προγονικών κυττάρων περιφερικού αίματος από τους δότες με την ταχεία κινητική εμφύτευσής τους ανανέωσε το ενδιαφέρον για τη χρήση της αλλογενούς SCT για το ΠΜ. Bone Marrow Transpl. 2012:1-6. Μεταξύ των 144 ασθενών που υποβάλλονται σε μυελοαφανιστικά σχήματα προετοιμασίας, το ποσοστό 2ετούς θνησιμότητας χωρίς την εμφάνιση υποτροπής μετά από μεταμόσχευση ήταν 55%. Στις μείζονες αιτίες θανάτου περιλαμβάνονταν οι μυκητιασικές και ιογενείς λοιμώξεις, το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, η οξεία νόσος GVHD και η πολυοργανική ανεπάρκεια. Το ποσοστό 2ετούς θνησιμότητας που δεν σχετιζόταν με τη μεταμόσχευση ήταν 18% μεταξύ των ληπτών μη μυελοαφανιστικών σχημάτων προετοιμασίας. Οι αιτίες θανάτου ήταν κατά κύριο λόγο η χρόνια GVHD και η προοδευτική νόσος. Το ποσοστό 10ετούς OS ήταν 15% για τα μυελοαφανιστικά σχήματα σε σύγκριση με 35% για τα μη μυελοαφανιστικά σχήματα. Η επίπτωση οξείας GVHD ήταν παρόμοια (65% + 2%), αλλά η επίπτωση εκτεταμένης χρόνιας GVHD ήταν 27% για τα αφανιστικά σχήματα σε σύγκριση με 67% για τα μη αφανιστικά σχήματα.

Αρκετές μελέτες ανέφεραν τον συνδυασμό της προσέγγισης διαδοχικής αυτόλογης μεταμόσχευσης με μίνι αλλογενή SCT. Η ιταλική ομάδα ανέφερε ανώτερες εκβάσεις για τους ασθενείς που λάμβαναν ένα πρωτόκολλο αυτομοσχεύματος-αλλομοσχεύματος σε σύγκριση με τους ασθενείς που λάμβαναν

πρωτόκολλα διαδοχικού αυτομοσχεύματος.⁷⁰ Σε ένα διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 46 μηνών, η διάμεση OS δεν επετεύχθη για τους ασθενείς που λάμβαναν αυτομοσχεύματα-αλλομοσχεύματα σε σύγκριση με 58 μήνες για τους ασθενείς που λάμβαναν διαδοχικά αυτομοσχεύματα. Η EFS ήταν 43 και 33 μήνες, αντίστοιχα, για τις δύο ομάδες. Η γαλλική ομάδα υπέβαλλε τους ασθενείς υψηλού κινδύνου (β_2 -μικροσφαιρίνη >3 mg/L και απώλεια χρωμοσώματος 13) σε διαδοχική αυτομεταμόσχευση ή σε αυτο-αλλομεταμόσχευση με βάση τη διαθεσιμότητα συμβατών δοτών. Στη βάση πρόθεσης-προς-θεραπεία, δεν σημειώθηκε οποιαδήποτε διαφορά στην EFS ή την OS με την τάση για καλύτερη OS σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε διαδοχική αυτόλογη SCT. Σε μία κλινική μελέτη BMT-CTN στις Ηνωμένες Πολιτείες, δεν σημειώθηκε οποιαδήποτε διαφορά ως προς την έκβαση μεταξύ της αυτο-μίνι αλλομεταμόσχευσης και της διαδοχικής αυτόλογης μεταμόσχευσης.



Εικόνα 17. Kaplan-Meier survival estimate in patients receiving total therapy I regimen with tandem transplants after over 12 years of median follow-up (n = 231). There appears to be a plateau in the curve beyond 10 years in event-free survival (EFS). Overall survival (OS) at 10 years is 30%, median progression-free survival (PFS) is 30 months, and median OS is 68 months. **B**, Kaplan-Meier survival estimate in patients treated in the IFM-90 (Interroupe Francais de Myelome 90) study with patients receiving standard-dose therapy (SDT) versus high-dose therapy (HDT) and single transplant after more than 7 years of median follow-up (n = 200). PFS = 18 vs. 28 mo. Median OS = 44 vs. 57 mo. (A from Barlogie B, Tricot GJ, van Rhee F, et al: Long-term outcome results of the first tandem autotransplant trial for multiple myeloma. *Br J Haematol* 135:158, 2006. B from Harousseau LL: Autologous transplantation for multiple myeloma. *Ann Oncol* 19:vii, 128, 2008.)

Συντήρηση

Η θεραπεία συντήρησης είναι η χρήση συνεχιζόμενης χημειοθεραπείας χαμηλής έντασης για την εξουδετέρωση ή την καταστολή του ελάχιστον υπολειμματικού καρκινικού κλώνου σε μία παρατεταμένη χρονική περίοδο. Η θεραπεία συντήρησης χορηγείται όταν η νόσος βρίσκεται σε ύφεση, είτε μη ανιχνεύσιμη είτε έχει χαμηλό βαθμό κακοήθειας. Ο σκοπός της θεραπείας συντήρησης είναι η παράταση της διάρκειας της ύφεσης και κατ'επέκταση του προσδόκιμου επιβίωσης. Η θεραπεία συντήρησης βελτιώνει την ποιότητα της ανταπόκρισης, υποστηρίζοντας την αντίληψη ότι μία επιπρόσθετη αντικαρκινική ανταπόκριση κατά τη διάρκεια της φάσης συντήρησης θα είναι ευεργετική. Τα ανοσορρυθμιστικά μόρια είναι κατάλληλα για τη θεραπεία συντήρησης επειδή μπορούν να χορηγηθούν από του στόματος σε χαμηλές δόσεις για μία παρατεταμένη χρονική περίοδο.⁷¹

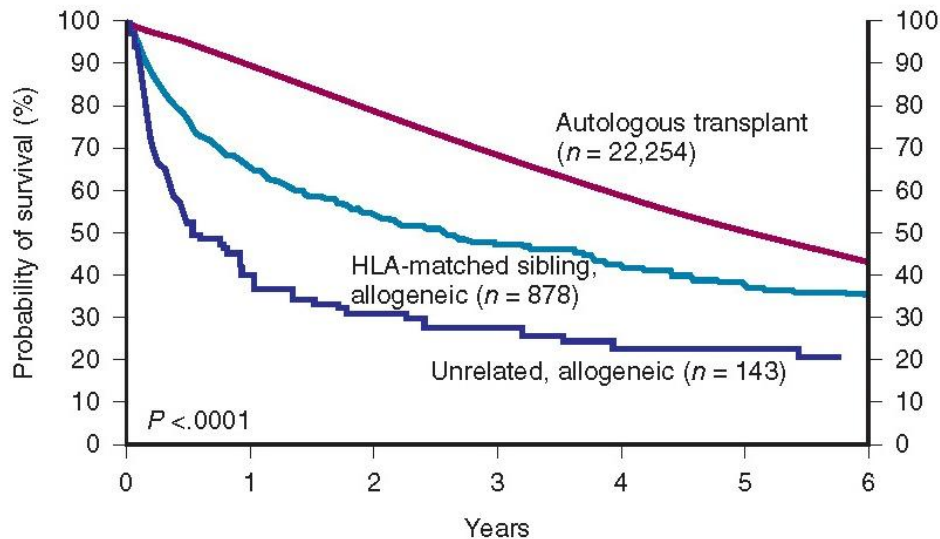
Οι πρώτες δύο τυχαιοποιημένες δοκιμές που δημοσιεύθηκαν σε σχέση με τη θεραπεία συντήρησης με θαλιδομίδη μετά από αυτομεταμόσχευση κατέδειξαν μία βελτίωση στην PFS και την OS. Στην μελέτη Total Therapy II τυχαιοποιήθηκαν ασθενείς για να λάβουν θεραπεία εφόδου με θαλιδομίδη και σε έναν σκέλος συντήρησης έναντι ενός σκέλους χωρίς θαλιδομίδη. Αυτή η μελέτη κατέδειξε βελτίωση της PFS και μία καθυστερημένη βελτίωση της OS μετά από 8 έτη παρακολούθησης. Στη δοκιμή HOVON 50, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με παρόμοιο τρόπο για να λάβουν θεραπεία εφόδου με θαλιδομίδη ακολουθούμενη από θεραπεία συντήρησης με θαλιδομίδη μετά από μεταμόσχευση ή θεραπεία εφόδου VAD ακολουθούμενη από θεραπεία συντήρησης με ιντερφερόνη. Αυτή η δοκιμή επίσης κατέδειξε βελτίωση της PFS και της OS για τους ασθενείς στο σκέλος

της θαλιδομίδης. Μία μετα-ανάλυση των δημοσιευμένων αποτελεσμάτων έως σήμερα υποδηλώνει μία σημαντική μείωση του κινδύνου εξέλιξης με τη θεραπεία συντήρησης με θαλιδομίδη. Η έκβαση δεν διέφερε μεταξύ των δοκιμών στις οποίες χρησιμοποιήθηκε η θαλιδομίδη κατά τη διάρκεια της φάσης συντήρησης μόνο και μεταξύ εκείνων στις οποίες χρησιμοποιήθηκε θαλιδομίδη, τόσο ως θεραπεία εφόδου όσο και ως θεραπεία συντήρησης. Η δοκιμή MRC IX είχε ένα σκέλος εντατικής θεραπείας (SCT) και ένα σκέλος μη εντατικής θεραπείας (χωρίς μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων). Εφόσον οι ασθενείς είχαν ολοκληρώσει το σκέλος εντατικής ή μη εντατικής θεραπείας, τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν θεραπεία συντήρησης με θαλιδομίδη ή δεν έλαβαν θεραπεία συντήρησης. Σημειώθηκε βελτίωση της PFS αλλά καμία βελτίωση της OS κατά τη σύγκριση των δύο ομάδων.

Τρεις μεγάλες τυχαιοποιημένες δοκιμές έχουν διερευνήσει τον ρόλο της λεναλιδομίδης ως θεραπείας συντήρησης. Πραγματοποιήθηκαν δύο μελέτες για τη θεραπεία συντήρησης μετά από αυτόλογη SCT συγκρίνοντας τη λεναλιδομίδη έναντι του εικονικού φαρμάκου (CALGB και IFM). Μία τρίτη δοκιμή συνέκρινε 9 κύκλους χορήγησης μόνο MP, MP με λεναλιδομίδη και MP με λεναλιδομίδη ακολουθούμενη από θεραπεία συντήρησης με λεναλιδομίδη. Και στις τρεις μελέτες καταδείχθηκε βελτίωση της PFS κατά 18 μήνες, ενώ μόνο στη μελέτη CALGB καταδείχθηκε βελτίωση της OS. Φαίνεται ότι υφίσταται ένας ελαφρώς αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης μίας δεύτερης κακοήθειας κατά τη χορήγηση της λεναλιδομίδης μαζί με μελφαλάνη ή αμέσως μετά από HDT με μελφαλάνη. Η θεραπεία με λεναλιδομίδη δεν μπορεί επίσης να μεταβάλλει την πτωχή πρόγνωση

που αποδίδεται σε ανεπιθύμητα κυτταρογενετικά αποτελέσματα ή ανεπιθύμητα αποτελέσματα στην FISH.

Πίνακας 12. Studies of Myeloablative and Reduced Intensity Allogeneic Stem Cell Transplantation for Newly Diagnosed Myeloma					
Authors	Patients (<i>n</i>)	TRM (%)	CR (%)	OS (actuarial, mo)	EFS (actuarial, mo)
Gahrton ¹²⁰	162	41	44	28% at 84 mo	45% at 60 mo
Bensinger ¹²¹	80	44	36	20% at 54 mo	24% at 54 mo
Alyea ¹²²	66*	31	NR	39% at 48 mo	23% at 48 mo
Lee ¹²³	45	38	64	36% at 36 mo	13% at 36 mo
Kroger ¹²⁴	17	11	73	74% at 24 mo	56% at 24 mo
Maloney ¹²⁵	54	7	57	78% at 24 mo	55% at 24 mo
Giralt ¹²⁶	22	40	33	30% at 24 mo	19% at 24 mo
Bruno ¹²⁷	58	7	55	Median, 43 mo	Median >46 mo
<p><i>CR</i>, Complete remission; <i>DFS</i>, disease-free survival; <i>EFS</i>, event-free survival; <i>NR</i>, not reported; <i>OS</i>, overall survival; <i>PFS</i>, progression-free survival; <i>TRM</i>, treatment-related mortality.</p> <p>*T-cell depleted.</p>					



Εικόνα 18. Σύγκριση αυτόλογης μεταμόσχευσης έναντι αλλογενούς μεταμόσχευσης

Η βορτεζομίμη έχει επίσης χρησιμοποιηθεί στο πλαίσιο θεραπείας συντήρησης. Η θεραπεία συντήρησης με βορτεζομίμη κατά τα φαινόμενα βελτίωσε την έκβαση σε ασθενείς με αποτελέσματα κυτταρογενετικής ή FISH υψηλού κινδύνου. Η βορτεζομίμη χορηγείται λιγότερο συχνά στο πλαίσιο θεραπείας συντήρησης. Διαφορετικές μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει διαφορετικά προγράμματα χορήγησης.

Υποτροπιάζουσα Νόσος

Η υποτροπή ορίζεται ως επανεμφάνιση σημείων και συμπτωμάτων της νόσου ή σημείων αυξημένης νόσου ή δυσλειτουργίας τελικών οργάνων που πιστεύεται ότι σχετίζονται με το υποκείμενο μύελωμα.⁷² Οι ασθενείς που προσέρχονται με συμπτωματική υποτροπή χρήζουν θεραπευτικής παρέμβασης. Οι ασθενείς με ταχέως αυξανόμενα επίπεδα παραπρωτεΐνης, διπλασιασμό των επιπέδων παραπρωτεΐνης εντός μικρού χρονικού διαστήματος, επίσης χρήζουν θεραπευτικής

παρέμβασης. Οι ασθενείς με ασυμπτωματική βιοχημική υποτροπή δεν χρήζουν θεραπευτικής παρέμβασης. Εν γένει, μία αιχμή της πρωτεΐνης M στον ορό μεγαλύτερη από 1 g/dL, πρωτεϊνουρία Bence- Jones μεγαλύτερη από 500 mg/ημέρα ή επίπεδα ελεύθερων ελαφρών αλυσίδων στον ορό μεγαλύτερα από 200 mg/L θα αποτελούσαν ένα ελάχιστη προαπαιτούμενο για την εξέταση του ενδεχομένου παρέμβασης με συστηματική θεραπεία. Περιστασιακά, τα μυελωματικά κύτταρα μπορεί να καταστούν από διαφοροποιημένα ή αναπλαστικά και μπορεί να παράγουν μόνο συστατικά ελαφρών αλυσίδων (φαινόμενο διαφυγής Bence Jones) ή καθόλου παραπρωτεΐνη. Αυτοί οι ασθενείς εν γένει τείνουν να έχουν μία πιο επιθετική κλινική πορεία. Η ανάπτυξη καταγμάτων συμπίεσης και καταγμάτων σε μία θέση προηγούμενης λυτικής βλάβης αυτής καθ' εαυτής δεν συνιστά εξέλιξη του μυελώματος. Η ανάπτυξη υπερασβεστιαμίας, προοδευτικής αναιμίας και νέας ή επιδεινούμενης νεφρικής δυσλειτουργίας θα δικαιολογούσε μία έγκαιρη θεραπευτική παρέμβαση.

Επί του παρόντος ως ασθενείς με υποτροπιάζουσα και ανθεκτική νόσο ορίζονται εκείνοι που έχουν αποτύχει σε τρεις ή περισσότερες γραμμές προηγούμενης θεραπείας με προηγούμενη έκθεση και στις τέσσερις κατηγορίες φαρμάκων (κυτταροτοξικοί παράγοντες, ανοσορρυθμιστικοί παράγοντες, αναστολείς πρωτεασώματος και γλυκοκορτικοειδή) και εμφανίζουν εξέλιξη κατά την τελευταία γραμμή θεραπείας. Οι ασθενείς αυτοί έχουν προσδόκιμο επιβίωσης λιγότερο του 1 έτους.

Υπάρχουν αρκετές σκέψεις ως προς την επιλογή της θεραπείας για ασθενείς με υποτροπιάζον μυέλωμα.⁷³ Σε αυτές περιλαμβάνονται σχετιζόμενοι με τη νόσο παράγοντες όπως αργή, βραδείας εξέλιξης υποτροπή σε μία εντόπιση ή ταχείας

εξέλιξης και πολλαπλές θέσεις εντόπισης. Οι ασθενείς με υποτροπή σε μία μόνο θέση μπορεί να είναι κατάλληλοι για ακτινοθεραπεία. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίνεται στους ασθενείς που προσέρχονται με εξωμυελικά πλασματοκυττώματα μαλακών μορίων, υποτροπές από το ΚΝΣ ή πλασματοκυτταρική λευχαιμία. Η νόσος με αυξημένη LDH, υψηλή β₂-μικροσφαιρίνη, απώλειες στο χρωμόσωμα 17p και πολλαπλά αντίγραφα του γονιδίου 1q έχουν εν γένει πτωχή πρόγνωση. Οι ασθενείς με προχωρημένη ηλικία, πτωχή κατάσταση απόδοσης, νεφρική δυσλειτουργία και πτωχή αιματολογική εφεδρεία ή συνυπάρχον μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο από προηγούμενη θεραπεία παρουσιάζουν μεγαλύτερη πρόκληση θεραπείας. Η επιλογή της θεραπείας βασίζεται στην προηγούμενη έκθεση σε φάρμακα, στο κατά πόσον η υποτροπή σημειώθηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή εκτός θεραπείας και την συνεχιζόμενη τοξικότητα από προηγούμενη θεραπεία.

Θαλιδομίδη

Η μονοθεραπεία με θαλιδομίδη εισήχθη αρχικά για την αντιμετώπιση του προχωρημένου και ανθεκτικού μυελώματος. Κατά την αρχική δοκιμή φάσης 2, η θαλιδομίδη χορηγήθηκε σε δόση 200 mg/ημέρα με αύξηση της δοσολογίας κάθε 2 εβδομάδες έως και μία δόση 800 mg σε 169 ασθενείς. Μία μερική ανταπόκριση ή καλύτερη σημειώθηκε στο 30% των ασθενών με 2ετή EFS 20% και OS 48%. Μία δοκιμή φάσης 3 (OPTIMUM) συνέκρινε τη δεξαμεθαζόνη με τη μονοθεραπεία θαλιδομίδης σε ημερήσιες δόσεις 100, 200 και 400 mg. Οι διάμεσοι χρόνοι έως και την εμφάνιση εξέλιξης ήταν 6, 7, 8 και 9,1 μήνες, αντίστοιχα. Τα ποσοστά ανταπόκρισης και τα διάμεσα ποσοστά επιβίωσης ήταν παρόμοια σε όλες τις ομάδες θεραπείας. Σε μία συστηματική επιθεώρηση 1.629 ασθενών με

υποτροπιάζον μυέλωμα που έλαβαν θεραπεία με θαλιδομίδη σε 42 μη ελεγχόμενες δοκιμές φάσης II, μία μερική ανταπόκριση ή καλύτερη σημειώθηκε στο 30% με επιβίωση στο 1 έτος 60%, όπως αναφέρθηκε από τους Glasmacher et al.⁵⁵ Η θαλιδομίδη συνδυάστηκε με επιτυχία με άλλους συμβατικούς χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, καθώς επίσης και με αναστολείς πρωτεασώματος για βελτιωμένα ποσοστά ανταπόκρισης και καλύτερο έλεγχο της νόσου. Η θαλιδομίδη ήταν ιδιαίτερως χρήσιμη σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και κυτταροπενίες. Είναι επίσης χρήσιμη ως παρηγορητική θεραπεία όταν συνδυάζεται με από του στόματος κυκλοφωσφαμίδη και πρεδνιζόνη σε ασθενείς με πτωχή κατάσταση απόδοσης.

Λεναλιδομίδη

Σε δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες δοκιμές φάσης 3 (MM 009 και MM 010) ο συνδυασμός λεναλιδομίδης-δεξαμεθαζόνης βρέθηκε ανώτερος της δεξαμεθαζόνης σε ασθενείς με υποτροπιάζον μυέλωμα έπειτα από μία έως τρεις γραμμές προηγούμενης θεραπείας. Ενημερωμένα αποτελέσματα με διάμεση παρακολούθηση 48 μηνών κατέδειξαν ORR 61%, διάμεσο χρόνο έως την εξέλιξη 13,4 μήνες, διάρκεια ανταπόκρισης 16 μήνες και OS 38 μήνες. Οι ασθενείς που είχαν λάβει περισσότερες από μία γραμμές προηγούμενης θεραπείας είχαν ORR 57% και χρόνο έως την εξέλιξη 10,6 μήνες. Αναφέρθηκε διάμεση PFS 9,5 μηνών και OS 31 μηνών. Οι ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ανέπτυξαν πιο σοβαρή θρομβοκυτταροπενία, χρειάστηκαν πιο συχνές τροποποιήσεις της δοσολογίας και είχαν κατώτερες εκβάσεις επιβίωσης. Η προηγούμενη έκθεση στη θαλιδομίδη δεν απέκλεισε την εμφάνιση ανταπόκρισης στη θαλιδομίδη. Ωστόσο, οι

ασθενείς που εμφάνισαν υποτροπή ή εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια της θεραπείας με θαλιδομίδη είχαν χαμηλότερο ποσοστό ανταπόκρισης (<50%) και βραχύτερο χρόνο έως την εμφάνιση εξέλιξης (7 μήνες). Η λεναλιδομίδη μπορεί εύκολα να συνδυαστεί με τη συμβατική χημειοθεραπεία, καθώς επίσης και με τη βορτεζομίπη. Η συνδυαστική θεραπεία έχει ως αποτέλεσμα υψηλότερο ποσοστό ανταπόκρισης και καλύτερο έλεγχο της νόσου.

Πίνακας 13. Randomized Studies Comparing Maintenance Therapy in Myeloma			
Reference	Regimen	PFS (median mo)	OS (median mo)
Spencer ¹²⁸	Control vs. thalidomide/prednisone	3-yr 23 vs. 42 (<i>P</i> <.001)	3-yr 75 vs. 86 (<i>P</i> = .004)
Barlogie ¹²⁹	Control vs. thalidomide	5 yr 44% vs. 56% [†] (<i>P</i> = 0.01)	5-yr 65%
Attal ¹³⁰	Control vs. thalidomide + pamidronate	3-yr 36 vs. 52 (<i>P</i> = 0.009)	4-yr 77 vs. 87 (<i>P</i> = .04)
Attal ¹³¹	Control vs. lenalidomide	4-yr 22% vs 43%	4-yr 75% vs 73%
Palumbo ¹³²	MPR vs. MPR-R	4-yr 22% vs 43%	3-yr 65% vs 70%
McCarthy ¹³³	Control vs. lenalidomide	27 vs. 46	Not reached
Mateos ¹³⁴	VP vs. VT	39 vs. 46	5-yr 50% vs 69%

MPR, Melphalan, prednisone, lenalidomide; *MPRR*, MPR with lenalidomide maintenance; *NS*, significant difference; *OS*, overall survival; *PFS*, progression-free survival; *VP*, bortezomib, prednisone; *VT*, bortezomib, thalidomide.

*Survival after 3 years.

[†]5 year PFS rates.

[‡]TTP, time to progression.

Βορτεζομίμη

Σε μία μεγάλη μελέτη φάσης 2 (SUMMIT) που διεξήχθη σε υποτροπιάζον και ανθεκτικό ΠΜ, η μονοθεραπεία βορτεζομίμης εμφάνισε ένα εντυπωσιακό ORR 28%, συμπεριλαμβανομένου ενός 10% πλήρους ή σχεδόν πλήρους ύφεσης. Ο διάμεσος χρόνος έως την εξέλιξη της νόσου ήταν 7 μήνες, η διάρκεια της ανταπόκρισης ήταν 12,7 μήνες και ο διάμεσος χρόνος επιβίωσης ήταν 17 μήνες. Μεταξύ των ασθενών με υποτροπιάζον μύελωμα μετά από μία έως τρεις γραμμές προηγούμενης θεραπείας, η μονοθεραπεία βορτεζομίμης εμφάνισε ORR 43%, διάμεσο χρόνο έως την εξέλιξη της νόσου 6,2 μήνες, διάρκεια ανταπόκρισης 8 μήνες και διάμεσο χρόνο επιβίωσης 30 μήνες. Η μονοθεραπεία βορτεζομίμης είναι λιγότερο αποτελεσματική σε ασθενείς που έχουν λάβει περισσότερες από μία γραμμές προηγούμενης θεραπείας. Η βορτεζομίμη εμφανίζει επίσης συνεργιστική δράση όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων αλκυλιωτικών παραγόντων, ανθρακυκλινών, ανοσορρυθμιστικών φαρμάκων και δεξαμεθαζόνης. Αυτοί οι συνδυασμοί παράγουν εν γένει υψηλότερα ORR στο εύρος μεταξύ 50% και 80%, με αυξανόμενη διάρκεια ανταπόκρισης και OS. Η βορτεζομίμη σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη λιποσωμική δοξορουβικίνη έχει καταδειχθεί ότι είναι ανώτερη από τη μονοθεραπεία σε μία μεγάλη, τυχαιοποιημένη μελέτη με βελτιωμένο χρόνο έως την εξέλιξη της νόσου (9,3 έναντι 6,5 μηνών) και βελτιωμένη OS. Η βορτεζομίμη έχει επίσης πρόσφατα χρησιμοποιηθεί ως υποδόρια ένεση και σε μία τυχαιοποιημένη σύγκριση με ενδοφλέβια χορήγηση εμφάνισε πανομοιότυπη ανταπόκριση 42%, με την υποδόρια χορήγηση να εμφανίζει βελτιωμένο προφίλ ασφαλείας και μειωμένη επίπτωση

περιφερικής νευροπάθειας (38% έναντι 53%, $P = 0,044$ οποιουδήποτε βαθμού και 6% έναντι 16%, $P = 0,026$ βαθμού 3 ή χειρότερου βαθμού).⁵⁶

Καρφιλζομίμπη

Η καρφιλζομίμπη είναι μία τετραπεπτιδική εποξυκετόνη, η οποία αναστέλλει εκλεκτικά και μη αναστρέψιμα το πρωτεάσωμα 20S στην ίδια ενζυματική εντόπιση που προσομοιάζει σε χυμοθρυψίνη, όπως και η βορτεζομίμπη. Σε προκλινικά μοντέλα, έχει καταδειχθεί ότι ξεπερνά την αντοχή στη βορτεζομίμπη. Η καρφιλζομίμπη έχει καταδειχθεί ότι είναι αποτελεσματική σε ασθενείς με υποτροπιάζον πολλαπλό μύελωμα, οι οποίοι είχαν λάβει τουλάχιστον 2 γραμμές θεραπείας, συμπεριλαμβανομένων βορτεζομίμπης και ενός ανοσορρυθμιστικού παράγοντα (θαλιδομίδη ή λεναλιδομίδη). Σε μία πολυκεντρική κλινική μελέτη ενός σκέλους, στην οποία εντάχθηκαν 266 ασθενείς με υποτροπιάζον μύελωμα, η καρφιλζομίμπη ως μονοθεραπεία προκάλεσε συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης 23%, το οποίο αποτελείτο από 1 πλήρη ανταπόκριση, 13 πολύ καλές μερικές ανταποκρίσεις και 47 μερικές ανταποκρίσεις. Η διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης ήταν 7,8 μήνες και η συνολική επιβίωση ήταν 15,6 μήνες. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλάμβαναν κόπωση, αναιμία, ναυτία και θρομβοκυτταροπενία, δύσπνοια, διάρροια και πυρεξία. Η νευροπάθεια ήταν όχι συχνή (12,4%) και ήπια (βαθμού 1 ή 2). Το φάρμακο έχει συνδυαστεί με επιτυχία με άλλους παράγοντες κατά του μυελώματος, όπως λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (CRD), με μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα, τόσο στο πλαίσιο της υποτροπιάζουσας νόσο όσο και στο νεοδιαγνωσθέν πολλαπλό μύελωμα. Επί του παρόντος βρίσκεται σε εξέλιξη μία κλινική μελέτη φάσης III, η οποία συγκρίνει τη λεναλιδομίδη σε

συνδυασμό με εβδομαδιαία χορήγηση δεξαμεθαζόνης (Rd) με τη λεναλιδομίδη σε συνδυασμό με εβδομαδιαία χορήγηση δεξαμεθαζόνης και καρφιλοζομίμη. Η καρφιλοζομίμη έχει πρόσφατα εγκριθεί για τη θεραπεία ασθενών με πολλαπλό μυέλωμα που έχουν λάβει τουλάχιστον δύο προηγούμενες θεραπείες, συμπεριλαμβανομένων βορτεζομίμης και ενός ανοσορρυθμιστικού παράγοντα, και έχουν εμφανίσει εξέλιξη της νόσου εντός 60 ημερών από την ολοκλήρωση της τελευταίας θεραπείας.

Λεναλιδομίδη, Βορτεζομίμη και Δεξαμεθαζόνη

Όπως και στους νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς, ένας συνδυασμός λεναλιδομίδης, βορτεζομίμης και δεξαμεθαζόνης⁴⁷ είναι σε θέση να επιτύχει ανταποκρίσεις σε υποτροπιάζοντες ασθενείς, καθώς και σε ασθενείς ανθεκτικούς σε οποιονδήποτε από τους παράγοντες ή και στους δύο παράγοντες ξεχωριστά. Σε μία μελέτη φάσης I/II, 38 ασθενείς έλαβαν λεναλιδομίδη με ή χωρίς δεξαμεθαζόνη. Μεταξύ 36 αξιολογήσιμων ασθενών, στο 61% των ασθενών επιτεύχθηκε ελάχιστη ή καλύτερη ανταπόκριση. Μεταξύ των 18 ασθενών στους οποίους προστέθηκε δεξαμεθαζόνη, στο 83% των ασθενών επιτεύχθηκε σταθεροποιημένη νόσος ή καλύτερη ανταπόκριση με διάμεσο χρόνο OS 37 μήνες. Αυτά τα αποτελέσματα έχουν εδραιώσει τον συνδυασμό RVD ως ένα από τα σχήματα διάσωσης στο υποτροπιάζον μυέλωμα εάν ο συνδυασμός αυτός δεν έχει χρησιμοποιηθεί κατά την αρχική διάγνωση του ασθενούς.

Νεότεροι Παράγοντες

Διάφοροι νεωτερικοί παράγοντες έχουν επικυρωθεί με τη χρήση τόσο in vitro όσο και in vivo μοντέλων.⁵⁸ Αυτά τα μοντέλα έχουν αναπτυχθεί για τον χαρακτηρισμό των αλληλεπιδράσεων κυττάρων πολλαπλού μυελώματος - στρωματικών κυττάρων του μυελού των οστών, καθώς και των οδών σηματοδότησης που ελέγχουν την ανάπτυξη, την επιβίωση, την αντοχή στα φάρμακα ή τη μετανάστευση εντός του περιβάλλοντος του μυελού των οστών. Αυτές οι μελέτες ταυτοποίησαν ότι η ανάπτυξη των κυττάρων του ΠΜ μεσολαβείται από την οδό ERK/MAPK, η επιβίωση μέσω της σηματοδότησης JAK/STAT, η αντοχή στα φάρμακα μέσω της σηματοδότησης PI3K/Akt και η μετανάστευση μέσω των εξαρτώμενων από PKC καταρρακτών σηματοδότησης. Αυτά τα συστήματα έχουν χρησιμοποιηθεί για την ταυτοποίηση δυνητικών νεωτερικών θεραπευτικών στόχων και για την επικύρωση νεωτερικών στοχευμένων θεραπειών. Ο ανοσορρυθμιστικός παράγοντας πομαλιδομίδη και ο αναστολέας πρωτεασώματος καρφιλοζομίμη και ιξαζομίμη είναι από τα νεότερα φάρμακα. Σε μία μελέτη φάσης I/II, η πομαλιδομίδη σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη κατέδειξε ORR 34% και ελάσσονα ή καλύτερη ανταπόκριση στο 45% των ασθενών. Παρόμοιες ανταποκρίσεις παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που ήταν ανθεκτικοί τόσο στη βορτεζομίμη όσο και στη λεναλιδομίδη. Άλλοι αντιπροσωπευτικοί νεωτερικοί παράγοντες περιλαμβάνουν τους αναστολείς αποακετυλασών ιστονών (HDAC) βορινοστάτη και παναμπινοστάτη.

Πολύ πρόσφατα η θεραπευτική φαρέτρα εμπλουτίστηκε με μονοκλωνικά αντισώματα όπως η ελουτουζουμάμη έναντι του CS1 και την νταρατουμουμάμη έναντι του CD38 με ιδιαίτερα θετικά αποτελέσματα.

Η βέλτιστη θεραπεία ενός υποτροπιάζοντος ασθενούς απαιτεί διασφάλιση ότι η υποτροπή του ασθενούς χρειάζεται παρέμβαση. Η προσέγγιση της θεραπείας υπαγορεύεται από το κατά πόσον ο ασθενής είχε υποβληθεί σε μεταμόσχευση ή είναι υποψήφιος για μεταμόσχευση, και η επιλογή του πιθανού φαρμάκου εξαρτάται από την προηγούμενη θεραπεία που λάμβανε ο ασθενής. Επιπρόσθετα κριτήρια επιλογής θα πρέπει να λαμβάνουν υπ' όψιν χαρακτηριστικά των ασθενών όπως η ηλικία, οι παράγοντες κινδύνου, οι υφιστάμενες συννοσηρότητες όπως η νεφρική ανεπάρκεια, οι προηγούμενες τοξικότητες όπως η νευροπάθεια και, τέλος, η ευκολία για τον ασθενή. Η βελτίωση των ποσοστών πλήρους ανταπόκρισης είναι επίσης ένας βασικός στόχος των τρεχουσών μελετών σε υποτροπιάζοντες ασθενείς.

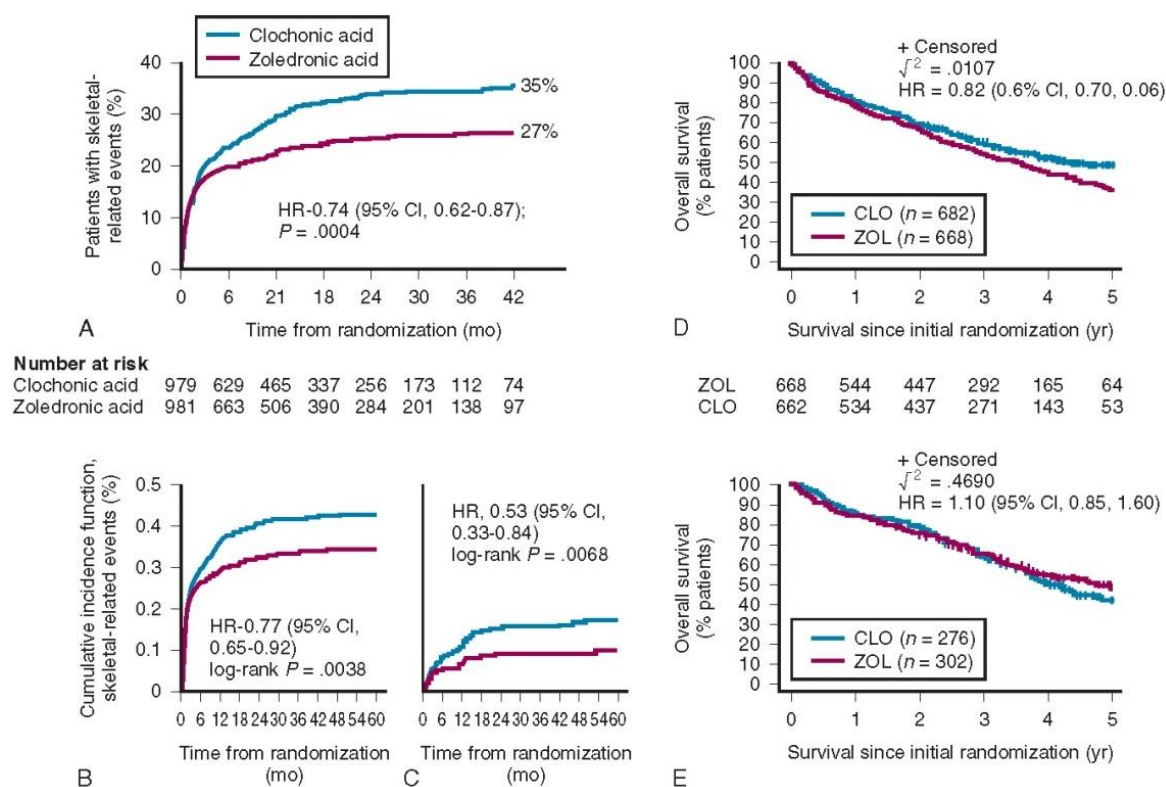
Διφωσφονικά

Τα αμινοδιφωσφονικά παμιδρονάτη και κυρίως η ζολεδρονάτη σε ασθενείς με μυέλωμα και οστική νόσο έχει καταδειχθεί ότι μειώνουν τις σκελετικές επιπλοκές και το οστικό άλγος. Διάφορες παλαιότερες τυχαιοποιημένες μελέτες διερεύνησαν την αποτελεσματικότητά τους σε ασθενείς με υφιστάμενες οστικές βλάβες και αξιολόγησαν την ανάπτυξη νέων σκελετικών συμβάντων. Σε αυτό το πλαίσιο, η παμιδρονάτη 90 mg και το ζολεδρονικό οξύ 4 mg είναι εξίσου δραστικά στη μείωση των οστικών προβλημάτων στο ΠΜ. Η συνεχής χρήση του πέραν των 2 ετών έχει διαπιστωθεί από κλινικές μελέτες ότι είναι ευεργετική⁷⁷ ενώ υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν για την πιθανή αντιμυελωματική δράση του ζολενδρικού οξέως.⁷⁸ Ένα παρόμοιο πλεονέκτημα ως προς την επιβίωση έχει επίσης αναφερθεί με την παμιδρονάτη (21 έναντι 14 μηνών, $P = 0,041$) σε ασθενείς που λάμβαναν χημειοθεραπεία διάσωσης και παμιδρονάτη έναντι μόνο χημειοθεραπείας. Η

χορήγηση μονοθεραπείας παμιδρονάτης έχει επίσης καταδειχθεί ότι έχει ως αποτέλεσμα ανταποκρίσεις ή καθυστερήσεις της εξέλιξης της νόσου σε κάποιους ασθενείς. Το διφωσφονικό έχει πολλαπλές δράσεις, συμπεριλαμβανομένων της καταστολής του αριθμού και της λειτουργίας των οστεοκλαστών, της αναστολής της παραγωγής IL-6 από στρωματικά κύτταρα, της αναστολής της δράσης φαρνεσύλ και γερανύλ — γερανύλ τρανσφεράσης, καθώς και των ανοσολογικών επιδράσεων μέσω των γ/δ T-κυττάρων.

Δύο δυνητικές ανεπιθύμητες ενέργειες των διφωσφονικών — οι επιδράσεις στη νεφρική λειτουργία και η ανάπτυξη οστεονέκρωσης της γνάθου (ΟΝΓ) — έχουν περιορίσει την πολύ μακροχρόνια χρήση τους στο πρόσφατο παρελθόν. Η ΟΝΓ παρατηρείται σε ασθενείς με επιβαρυσμένη στοματική υγιεινή ή μείζονες οδοντιατρικές επεμβάσεις μετά από μακροχρόνια χρήση. Η συχνότητά της έχει κυμανθεί μεταξύ 3% και 5%. Σε μία μελέτη, 11 από τους 292 ασθενείς (3,8%) με ΠΜ ανέπτυξαν ΟΝΓ. Οι ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά χρειάζονται ενδελεχή οδοντιατρικό έλεγχο πριν από την έναρξη της θεραπείας και θα πρέπει να υποβάλλονται σε συχνή οδοντιατρική παρακολούθηση με προσεκτική και συντηρητική χρήση οδοντιατρικών επεμβάσεων. Με αυτές τις προφυλάξεις, η συχνότητα της ΟΝΓ έχει μειωθεί. Παρομοίως, η μέτρηση της νεφρικής λειτουργίας πριν από κάθε δόση διφωσφονικών και η ρύθμιση της δόσης με βάση τη νεφρική λειτουργία καθιστούν επίσης ασφαλέστερη τη χρήση των διφωσφονικών. Η βραδύτερη χορήγηση των διφωσφονικών εμποδίζει ή παρέχει προστασία έναντι της ανάπτυξης νεφρικής δυσλειτουργίας. Πιο πρόσφατα, οι συστάσεις για τη διάρκεια της χρήσης διφωσφονικών ήταν 2 έτη με μείωση της συχνότητας μετά τα 2 έτη εάν οι ασθενείς εμφανίζουν καλή ύφεση. Πρόσφατη τυχαίοποιημένη διπλά τυφλή

μελέτη απέδειξε ότι η ντενοσουάμπη παρέχει παρόμοιο όφελος συγκρινόμενη με τη ζολενδρονάτη ως προς τον περιορισμό των σκελετικών συμβαμάτων, ενώ παράλληλα δεν επιδεινώνει την νεφρική λειτουργία.



Εικόνα 19. A to C, *Time to first skeletal-related event with zoledronic acid (ZOL) versus clodronate (CLO) in patients overall (A), in patients with bone lesions at baseline (B), and in patients without bone lesions at baseline (C).* D and E, *Kaplan-Meier analyses of overall survival (OS) with ZOL versus CLO in patients with (D) or without (E) bone disease or other SRE at baseline. The benefit appears to be predominantly in those with prior SREs. CI, Confidence interval; HR, hazard ratio. (Adapted from Morgan GJ, Child JA, Gregory WM, et al: Effects of zoledronic acid versus clodronic acid on skeletal morbidity in patients with newly diagnosed multiple myeloma (MRC Myeloma IX): Secondary outcomes from a randomised controlled trial. 12:743, 2011 and Morgan, GJ, Davies FE, Gregory WM, et al: Effects of induction and maintenance plus long-term bisphosphonates on bone disease in patients with multiple myeloma: The Medical Research Council Myeloma IX Trial. Blood 119:5374, 2012.)*

ΔΕΥΤΕΡΗ ΕΝΟΤΗΤΑ

1. Αγγειογένεση

Η αγγειογένεση είναι μια διαδικασία πολυπαραγοντική και διαδοχικών διεργασιών που έχουν ως αποτέλεσμα το σχηματισμό νέων αιμοφόρων αγγείων από προϋπάρχουσα αγγείωση που εμφανίζεται σε φυσιολογικές καταστάσεις, όπως φυσιολογική ανάπτυξη και επούλωση ιστών, και παθολογικές καταστάσεις, όπως ο καρκίνος. Η διαδικασία αρχίζει με αυξημένη διαπερατότητα των υπαρχόντων αγγείων που επιτρέπει στα ενεργοποιημένα και πολλαπλασιαζόμενα ενδοθηλιακά κύτταρα να μεταναστεύσουν και να σχηματίσουν αυλούς. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα στη συνέχεια διαφοροποιούνται και ωριμάζουν σε ένα πολύπλοκο δίκτυο αγγείων [135, 136]. Η αγγειογένεση στις κακοήθειες διαφέρει σημαντικά από τη φυσιολογική αγγειογένεση λόγω και παρεκκλίνουσας παραγωγής προ-αγγειογόνων παραγόντων με αποτέλεσμα την ανώμαλη αγγειακή δομή, τις αλλοιωμένες αλληλεπιδράσεις ενδοθηλιακού κυττάρου, ανώμαλη ροή αίματος και αυξημένη διαπερατότητα [137, 138, 139]. Τα καρκινικά κύτταρα επάγουν έναν "angiogenic switch" είτε με άμεση υπερπαραγωγή προ-αγγειογόνων μορίων είτε με επαγωγή προ-αγγειογόνων μορίων στο μικροπεριβάλλον. Πριν από αρκετά χρόνια υποτίθεται ότι η αγγειογένεση εμπλέκεται στην ανάπτυξη του όγκου και στη μετάσταση [137]. Τώρα είναι καλά εδραιωμένο ότι τα καρκινικά κύτταρα διεγείρουν τον σχηματισμό αγγείων μέσω της υπερ-έκφρασης ή επαγωγής προ-αγγειογόνων μορίων στο μικροπεριβάλλον του όγκου, μια διαδικασία που ονομάζεται " angiogenic switch ". Υπό κανονικές συνθήκες, ο αγγειογόνος διακόπτης είναι «απενεργοποιημένος» και υπάρχει ισορροπία μεταξύ των προ-αγγειογόνων και των αντι-αγγειογόνων μορίων.

Όταν ο διακόπτης είναι "ενεργοποιημένος", η ισορροπία ανατρέπεται υπέρ των προ-αγγειογόνων μορίων που οδηγούν σε αυξημένη αγγειογένεση. Ο αγγειογενής μετασχηματισμός μπορεί να εμφανιστεί σε οποιοδήποτε στάδιο της εξέλιξης του όγκου, ανάλογα με τον τύπο του όγκου και το μικροπεριβάλλον του. Πολλοί όγκοι αρχικά έχουν φάση αβασικής ανάπτυξης πριν φθάσουν σε σταθερή κατάσταση πολλαπλασιαστικών κυττάρων. Ο αγγειογενής μετασχηματισμός εμφανίζεται σε μεταγενέστερο στάδιο, με αποτέλεσμα την περιβοσική απόσπαση και τη διαστολή του αγγείου, ακολουθούμενη από αγγειογενετική βλάστηση, σχηματισμό νέου αγγείου και την πρόσληψη περινοαγγειακών κυττάρων [135,136,137].], επιτρέποντας έτσι την εκθετική αύξηση του όγκου.

Τα τελευταία χρόνια, η αυξημένη αγγειογένεση έχει αποδειχθεί στο μικροπεριβάλλον του μυελού των οστών σε αιματολογικές κακοήθειες, συμπεριλαμβανομένου του πολλαπλού μυελώματος, γεγονός που υποδηλώνει έναν πιθανό παθοφυσιολογικό ρόλο για την αγγειογένεση στο ΠΜ. Στο ΠΜ, όπως και σε συμπαγείς όγκους, η πρόοδος της νόσου χαρακτηρίζεται από ένα προ-αγγειογόνο στάδιο αργής εξέλιξης που ακολουθείται από έναν αγγειογόνο μετασχηματισμό και ένα επακόλουθο αγγειογόνο στάδιο που σχετίζεται με την προοδευτική ανάπτυξη της κακοήθειας, εν προκειμένω του ΠΜ.

Η αυξημένη αγγειογένεση του ΜΟ στους ασθενείς με ΠΜ παρουσιάστηκε για πρώτη φορά από τον Vacca et al. [141, 142], οι οποίοι περιέγραψαν αυξημένη *in vitro* προ-αγγειογόνο δράση απομονωμένων κυττάρων πλάσματος από ασθενείς με ενεργό ΠΜ σε σύγκριση με αδρανή πλασματοκύτταρα από ασθενείς με MGUS. Στη συνέχεια και άλλοι ερευνητές επιβεβαίωσαν αυτή την παρατήρηση, δείχνοντας ότι ασθενείς με ΠΜ με ενεργό νόσο έχουν αυξημένη αγγειογένεση ΜΟ σε σύγκριση με

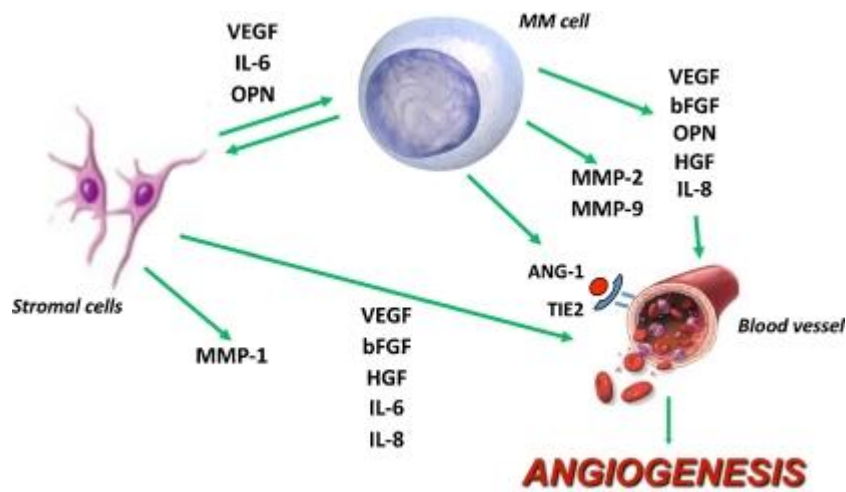
τους ασθενείς με smoldering ΠΜ ή MGUS [143, 144]. Σε μια μεγάλη ομάδα ασθενών με μονοκλωνικές γαμμαπάθειες έχει αποδειχθεί ότι η πυκνότητα των μικροαγγείων του ΜΟ (MVD) όπως εκτιμήθηκε με ανοσοϊστοχημική χρώση για CD 34 ήταν σημαντικά υψηλότερη σε ασθενείς με συμπτωματικό ΜΜ σε σύγκριση με το MGUS και τους υγιείς μάρτυρες. Μια αυξημένη συχνότητα υψηλής αγγειογένεσης αποδείχθηκε επίσης σε ασθενείς με υποτροπιάζον ΜΜ σε σύγκριση με νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ΠΜ. Άλλοι έδειξαν συσχέτιση μεταξύ του MVD, του δείκτη πολλαπλασιασμού Ki-67 και της αυξημένης πλασματοκυτταρικής διήθησης [145].

Αρκετές ομάδες έχουν επιδείξει σημαντική σχέση μεταξύ αυξημένης αγγειογένεσης του ΜΟ και της πρόγνωσης σε ασθενείς με ΠΜ. Σε πολυπαραγοντική ανάλυση ξεχωριστών ομάδων ασθενών με ΜΜ, ο MVD εμφανίστηκε ως ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για τη συνολική επιβίωση μαζί με τη β2-μικροσφαιρίνη και την C-αντιδρώσα πρωτεΐνη [144 - 153]. Επιπλέον, έχει αναφερθεί μια σημαντική σχέση μεταξύ αυξημένης αγγειογένεσης, όπως εκτιμήθηκε με ανοσοϊστοχημεία, και μοτίβου διάχυτης διήθησης σε μαγνητική τομογραφία σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με νέους παράγοντες και συσχετίζονται με κακή πρόγνωση. Το MVD έχει επίσης αναγνωριστεί ως καλός προγνωστικός παράγοντας για την πλήρη ανταπόκριση στη θεραπεία του ΠΜ. Μεταβολές που σχετίζονται με τη θεραπεία στην αγγειογένεση ΜΟ έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με ΠΜ που υποβάλλονται σε θεραπεία υψηλής δόσης σε σχέση με την ανταπόκρισή τους στη θεραπεία [154], αν και έχουν δημοσιευτεί άρθρα στα οποία η ανταπόκριση στην θεραπεία δεν σχετίζεται με σημαντική μείωση του MVD θεραπεία. Βέβαια είναι αποδεδειγμένο ότι ανοσοτροποποιητικοί

παράγοντας όπως η θαλιδομίδη επιφέρουν μείωση της MVD σε ασθενείς που ανταποκρίνονται στη θεραπεία με θαλιδομίδη [155].

Η αυξημένη αγγειογένεση στον ΜΟ στο ΠΜ διατηρείται από μια συνεχή διαταραχή στην ισορροπία μεταξύ της παραγωγής προ-αγγειογόνων και αντι-αγγειογόνων παραγόντων τόσο από τα κύτταρα μυελώματος όσο και από το μικροπεριβάλλον. Τα κύτταρα μυελώματος αλληλεπιδρούν με διάφορα κύτταρα μικροπεριβάλλοντος του ΜΟ που περιλαμβάνουν στρωματικά κύτταρα, ινοβλάστες, οστεοβλάστες, οστεοκλάστες, Τ λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα / μακροφάγα και ιστιοκύτταρα που παράγουν παράγοντες ανάπτυξης και επιβίωσης που διατηρούν επιβίωση κυττάρων μυελώματος και προκαλούν πολλαπλασιασμό ενδοθηλιακών κυττάρων και αγγειογένεση.

Τα τελευταία χρόνια διάφοροι παράγοντες που παράγονται από τα κύτταρα μυελώματος και το μικροπεριβάλλον έχουν αναγνωριστεί ως κρίσιμοι στην αγγειογένεση που προκαλείται από ΜΜ, όπως συνοψίζεται στο σχήμα παρακάτω.



Pro-angiogenic factors produced by myeloma cells and the microenvironment. Myeloma cells directly produce several pro-angiogenic molecules and induce their expression in bone marrow stromal cells. This in turn stimulates myeloma cell growth in a paracrine fashion. *VEGF* Vascular endothelial growth factor, *bFGF* basic fibroblast growth factor, *HGF* hepatocyte growth factor, *OPN* osteopontin, *Ang-1* Angiopoietin-1, *IL-6* interleukin-6, *IL-8* interleukin-8. *MMP-1,-2,-9* metalloproteinase-1,-2,-9

Το ΠΜ χαρακτηρίζεται από αυξημένη αγγειογένεση στο μικροπεριβάλλον του ΜΟ που σχετίζεται με τη διήθηση κυττάρων μυελώματος και μπορεί να υποστηρίξει την ανάπτυξη και την επιβίωση των κυττάρων μυελώματος. Η αγγειογένεση ΜΟ συσχετίζεται με την πρόοδο της νόσου και την πρόγνωση σε ασθενείς με ΠΜ. Η παρουσία ανισορροπίας στην παραγωγή των προ- και αντι-αγγειογόνων μορίων υπέρ των προ-αγγειογόνων παραγόντων οδηγεί στην αγγειογενή μεταβολή στο ΜΜ. Τα κύτταρα μυελώματος παράγουν άμεσα ή επάγουν διάφορα προ-αγγειογόνα μόρια στο μικροπεριβάλλον, συμπεριλαμβανομένων των VEGF, bFGF, Ang-1, OPN, HGF, PDGF και IL-8. Τα τρέχοντα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η αυξημένη αγγειογένεση ΜΟ σε ασθενείς με ΠΜ οφείλεται είτε στον αυξημένο

αριθμό πλασματοκυττάρων ΜΟ είτε στην ανώμαλη έκφραση αγγειογόνων παραγόντων από κύτταρα μυελώματος που μπορεί περαιτέρω να αυξήσουν την προ-αγγειογόνο δραστηριότητα των φυσιολογικών πλασματοκυττάρων. Η μειωμένη παραγωγή ανασταλτών της αγγειογένεσης από κύτταρα μυελώματος επάγει την αυξημένη αγγειογένεση στον ΜΟ σε ασθενείς με ΠΜ. Το μικροπεριβάλλον του ΜΟ είναι υποξικό και ο επαγόμενος από υποξία παράγοντας μεταγραφής HIF-1α εμπλέκεται κρίσιμα στην παραγωγή αγγειογόνων παραγόντων από κύτταρα μυελώματος. Ο HIF-1α υπερεκφράζεται από κύτταρα μυελώματος και επηρεάζει το μεταγραφικά και αγγειογόνο προφίλ τους[154]. Επιπλέον, έχει επισημανθεί ένας πιθανός ρόλος του ING4 ως καταστολέα της αγγειογένεσης και της δραστικότητας του HIF-1α, καθώς και ο ρόλος του προ-αγγειογόνου γονιδίου HOXB7.

Η αγγειογένεση τελείται μέσω μιας σειράς αυξητικών παραγόντων που προσδένονται στους υποδοχείς τους και διεγείρουν την έκφραση κατάλληλων γονιδίων. Ο γνωστότερος αυξητικός παράγοντας που παρατηρείται σε αγγειογενετικούς όγκους είναι ο VEGF, μαζί με μια σειρά άλλων αυξητικών παραγόντων όπως ο FGF, PDGF, IGF και HGF.

Στο πολλαπλό μύλωμα έχει βρεθεί υπερέκφραση του VEGF στα νεοπλασματικά πλασματοκύτταρα, ενεργοποιώντας τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων του στρώματος και των ενδοθηλιακών κυττάρων. Επιπλέον ενεργοποιεί μηχανισμούς χημειοταξίας, αυξάνοντας την έκκριση IL-6 από τα στρωματικά κύτταρα, προάγοντας την επιβίωση των καρκινικών κυττάρων και την περαιτέρω παραγωγή του VEGF. Την έκφραση του VEGF από τα νεοπλασματικά πλασματοκύτταρα επάγει ο IGF-I.

Εκτός από την έκφραση του VEGF, στο πολλαπλό μυέλωμα έχουν ανιχνευθεί αυξημένα επίπεδα FGF-2. Αυτός ο αυξητικός παράγοντας διεγείρει τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των νεοπλασματικών πλασματοκυττάρων με τα στρωματικά κύτταρα, μέσω της IL-6 (1), σε άλλη μία έκφραση της σημασίας του μικροπεριβάλλοντος.

Ένα κρίσιμο σηματοδοτικό σύστημα/ μονοπάτι που εντοπίστηκε και στο πολλαπλό μυέλωμα είναι το σύστημα HGF/c-Met, σε συνδυασμό με το μόριο της Αγγειοποιητίνης-I. Ο αυξητικός παράγοντας HGF εμφανίζει συγγένεια για τον υποδοχέα c-Met στον οποίο και προσδένεται, ενεργοποιώντας αγγειογενετικά μονοπάτια. Η έκφραση του HGF έχει βρεθεί σε κυτταρικές σειρές μυελωματικών πλασματοκυττάρων και σε πλασματοκύτταρα που έχουν απομονωθεί από ασθενείς. Τα επίπεδά του στον ορό διαμορφώνονται ανάλογα με την έκταση και την πρόοδο της νόσο, υποδηλώνοντας την προγνωστική του αξία. Επίσης, η έκφραση της αγγειοποιητίνης-I σχετίζεται με τη μικροαγγειακή πυκνότητα του μυελού στο πολλαπλό μυέλωμα, συνεπώς μεγαλύτερη έκφρασή της θα μπορούσε να υποδεικνύει και αυξημένη αγγειογένεση μέσα στο μυελό, ενώ η έκφραση του υποδοχέα της ρυθμίζεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα του μυελού, κατά την παρουσία νεοπλασματικών πλασματοκυττάρων.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχουν παρουσιάσει τα μόρια των μεταλλοπρωτεϊνών (matrix metalloproteinases- MMPs). Οι MMPs συμβάλουν στην πρωτεόλυση του εξωκυττάρου χώρου και τη διήθηση των νεοπλασματικών κυττάρων στους παρακείμενους ιστούς. Συγκεκριμένα, η MMP-9 διασπά μόρια κολλαγόνου IV, που αποτελεί το κύριο συστατικό της βασικής μεμβράνης και εκφράζεται κυρίως από τους οστεοκλάστες¹³⁷. Η MMP-9 εκκρίνεται από μυελωματικά πλασματοκύτταρα,

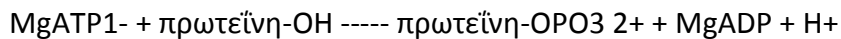
προκαλώντας την αύξηση της οστικής απορρόφησης. Επίσης, εκφράζεται σε αγγειογενετικές βλάβες¹³⁸ και η έκκρισή της ρυθμίζεται από αγγειογενετικούς παράγοντες όπως ο VEGF και ο HGF. Τέλος, η συνδυαστική δράση του VEGF με την MMP-9 ρυθμίζει την παθολογική οστεόλυση και η ταυτόχρονη έκφρασή τους σχετίζεται με την έκταση της οστικής καταστροφής κατά τη νόσο.

Το σύνθετο παθογενετικό μοντέλο αγγειογένεσης που προκαλείται από μυέλωμα υποδεικνύει ότι ο VEGF και άλλοι προ-αγγειογόνοι παράγοντες που παράγονται από τα κύτταρα μυελώματος και το μικροπεριβάλλον είναι δυνητικοί στόχοι για αντι-αγγειογόνο θεραπεία σε ασθενείς με MM. Δεδομένα υποδεικνύουν ότι οι νέοι παράγοντες όπως η θαλιδομίδη, τα IMiDs εν γένει και η μπορτεζομίμη έχουν αντι-αγγειογόνο δράση.

2. Πρωτεϊνικές Κινάσες

Οι πρωτεϊνικές κινάσες είναι ένζυμα τα οποία παίζουν σημαντικό ρόλο σε σχεδόν όλους τους τομείς της βιολογίας¹⁶⁴. Ρυθμίζουν την απόπτωση, την πρόοδο του κυτταρικού κύκλου, την κυτταροσκελετική αναδιάταξη, τη διαφοροποίηση, την ανάπτυξη, την ανοσολογική απάντηση, τη λειτουργία του νευρικού συστήματος, και την αντιγραφή του κυττάρου¹⁶⁵. Απορρύθμιση των πρωτεϊνικών κινασών παρατηρείται σε διάφορες ασθένειες συμπεριλαμβανομένων αυτοάνοσων, νευρολογικών, καρδιαγγειακών και φλεγμονωδών νόσων, του σακχαρώδους διαβήτη καθώς και στον καρκίνο.

Οι πρωτεϊνικές κινάσες καταλύουν την εξής αντίδραση:



Τα ένζυμα αυτά ταξινομούνται ως πρωτεϊνικές κινάσες σερίνης/θρεονίνης και πρωτεϊνικές κινάσες τυροσίνης ανάλογα με τη φύση της ομάδας που θα φωσφορυλιωθεί.

Κάποιες από τις πρωτεϊνικές κινάσες έχουν και την ιδιότητα των υποδοχέων. Υπάρχει μια μικρή ομάδα ενζύμων, που περικλείει τη MEK (mitogen-activated protein kinase), που καταλύει τη φωσφορυλίωση τόσο της θρεονίνης όσο και της τυροσίνης στις πρωτεΐνες. Τα ένζυμα αυτά ονομάζονται ως κινάσες σερίνης/θρεονίνης ¹⁶⁶. Η οικογένεια των πρωτεϊνικών κινασών είναι η μεγαλύτερη οικογένεια ενζύμων και η τέταρτη μεγαλύτερη οικογένεια γονιδίων στον άνθρωπο ¹⁶⁷. Η αναλογία πρωτεϊνικών κινασών φωσφοσερίνης / φωσφοθρεονίνης / φωσφοτυροσίνης σε φυσιολογικά ζωικά κύτταρα είναι 3000\300\1 ¹⁶⁸. Παρά τη σπανιότητα των πρωτεϊνικών κινασών τυροσίνης, αυτές παίζουν σημαντικό ρόλο στη μεταβίβαση σημάτων στο κύτταρο. Οι πρωτεϊνικές κινάσες σερίνης \ θρεονίνης φωσφορυλιώνουν εξωγενείς πρωτεΐνες και αυτό πιθανώς σχετίζεται με το πολλαπλασιασμό. Σε αντίθεση, οι κινάσες τυροσίνης δεν σχετίζονται με πολλαπλασιασμό. Αυτοφωσφορυλιώνονται και καταλύουν τη φωσφορυλίωση μόνο λίγων εξωγενών μορίων. Στα σημεία που έχουν φωσφορυλιωθεί προσκολλώνται μόρια που μεταβιβάζουν ενδοκυτταρίως σήματα που συχνά έχουν σαν αποτέλεσμα την ενεργοποίηση πρωτεϊνικών κινάσεων σερίνης\ θρεονίνης.

Έχουν ανακαλυφθεί πολλές πρωτεϊνικές κινάσες που σχετίζονται με την αιτιολογία εμφάνισης κακοηθειών ¹⁶⁹. Το προϊόν του Rous sarcoma virus (vsrc) είναι πρωτεϊνική κινάση τυροσίνης μη υποδοχέας. Η πρώτη κινάση τυροσίνης\υποδοχέας

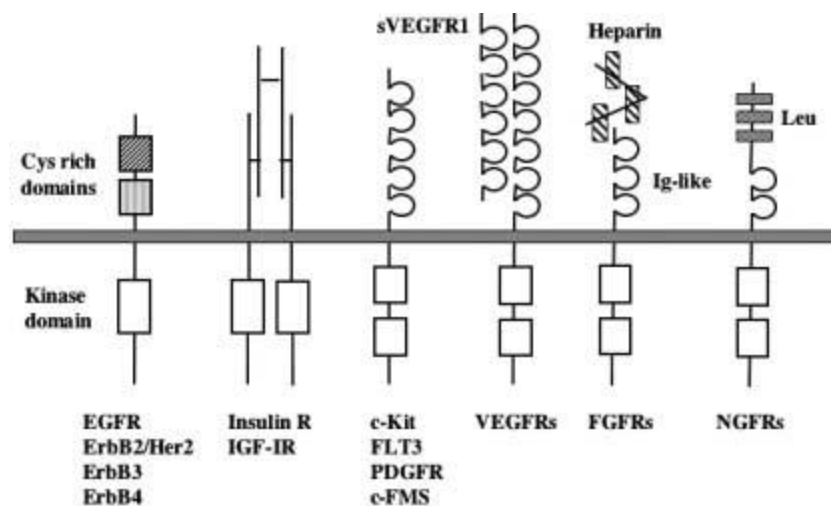
που ανακαλύφθηκε είναι ο υποδοχέας για τον επιδερμικό αυξητικό παράγοντα ^{170,171} Είναι μια μεμβρανική πρωτεΐνη που αναγνωρίζει τον επιδερμικό αυξητικό παράγοντα και συγχρόνως έχει δράση κινάσης\τυροσίνης. Πολλές κακοήθειες σχετίζονται με την ενεργοποίηση των υποδοχέων EGF, η οποία μπορεί να οφείλεται σε μετάλλαξη ή υπερέκφραση του υποδοχέα ή ακόμη και σε ενεργοποίησή του μέσω υπερπαραγωγής αυξητικών παραγόντων ¹⁷²⁻¹⁷⁴.

Υποδοχείς κινάσων τυροσίνης

Για την ανάπτυξη και την επιβίωση πολλών τύπων κυττάρων, μεταξύ αυτών και των αιμοποιητικών, απαιτείται ρύθμιση αυτών των διαδικασιών από διαλυτούς παράγοντες όπως οι κυτοκίνες και οι ορμόνες, καθώς και ενδοκυττάριας αλληλεπιδράσεις. Τα μόρια αυτά που δρουν ως προσδέτες, προσδέονται σε άλλα διακυτταρικά μόρια, που έχουν την ικανότητα να υπόκεινται σε αλλαγές της δομής τους και με αυτόν τον τρόπο να μεταδίδουν το σήμα στο εσωτερικό του κυττάρου, με τελικό στόχο τον πυρήνα, για την έκφραση ή την αποσιώπηση των κατάλληλων γονιδίων. Αυτού του είδους τα μόρια ονομάζονται υποδοχείς κινάσης τυροσίνης, επειδή μετά από την πρόσδεση του προσδέτη τους, που συχνά είναι ένας αυξητικός παράγοντας, έχουν την ικανότητα να φωσφορυλιώνουν συγκεκριμένες περιοχές σε κατάλοιπα τυροσίνης, λειτουργώντας έτσι ως άγκυρες προσέλκυσης άλλων σηματοδοτικών μορίων, εκκινώντας τη μετάδοση του σήματος. ^{175,176}

Αναλυτικά, οι υποδοχείς κινάσης τυροσίνης είναι ένζυμα που προσδέονται στην κυτταρική μεμβράνη. Αποτελούνται από μία εξωκυττάρια περιοχή που είναι υπεύθυνη για την πρόσδεση των μορίων που λειτουργούν ως εξωκυττάρια σήματα, μία πολύ συντηρημένη ενδοκυττάρια περιοχή κινάσης και μία καρβοξυτελική ουρά.

Οι υποδοχείς κινάσης τυροσίνης συμπεριλαμβάνουν 20 υπο-οικογένειες, που διαιρούνται σε 3 κλάσεις: Η κλάση I περιλαμβάνει τον VEGFR, η κλάση II περιλαμβάνει τον IGF-1, η κλάση III περιλαμβάνει τον PDGFR, c-FMS, c-KIT και FLT3R και η κλάση IV που περιλαμβάνει τον FGFR. Μεταξύ αυτών, οι υποδοχείς κινάσης τυροσίνης κλάσης III, οι οποίοι χαρακτηρίζονται από 5 εξωκυττάριας περιοχές που μοιάζουν με ανοσοσφαιρίνες και δύο ενδοκυττάριας περιοχές κινάσης, διαχωριζόμενες από την εισαγωγή της κινάσης, μεταλλάσσονται πολύ συχνά και εμπλέκονται στην παθογένεση των αιμοποιητικών κακοηθειών^{175,177}



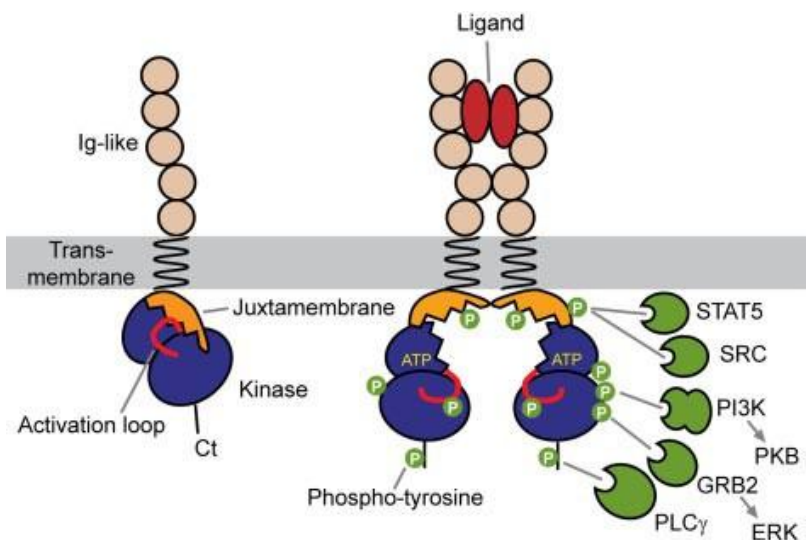
Εικόνα 21. Οι δομές και η κατηγοριοποίηση των υποδοχέων κινάσεων τυροσίνης¹⁷⁶

3. Υποδοχείς του αιμοπεταλιακού αυξητικού παράγοντα α και β (PDGFR-α, β)

Η οικογένεια των αιμοπεταλιακών αυξητικών παραγόντων (PDGFs) αποτελείται από πέντε ισομορφές ομοδιμερών A-, B-, C-, D- και ενός ετεροδιμερούς AB- (2). Αυτές οι ισομορφές ασκούν τις κυτταρικές τους αποκρίσεις μέσω πρόσδεσης στους υποδοχείς τους PDGFR-α και -β, οι οποίοι έχουν παρόμοια δομή. Κάθε υποδοχέας διαθέτει πέντε εξωκυττάρια περιοχές που μοιάζουν με ανοσοσφαιρίνες, στις οποίες προσδένονται οι προσδέτες και μία ενδοκυττάρια περιοχή τυροσινικής κινάσης που έχει τη χαρακτηριστική αλληλουχία των 100 αμινοξικών καταλοίπων χωρίς ομοιότητα στις ήδη γνωστές περιοχές κινασών. Οι υποδοχείς ενεργοποιούνται από το διμερισμό τους, ο οποίος διαμεσολαβείται από τον προσδέτη. Στον PDGFR-α προσδένονται οι ισομορφές A-, B- και C-.¹⁷⁸

Μετά την πρόσδεση του παράγοντα PDGF στον αντίστοιχο υποδοχέα του ξεκινά η μετάδοση του σήματος στο εσωτερικό του κυττάρου. Τα σηματοδοτικά μονοπάτια που αποκρίνονται σε αυτό το σήμα ξεκινούν από την ενδοκυττάρια περιοχή του υποδοχέα SH2-, η οποία διαθέτει αμινοξικά κατάλοιπα που μπορούν να αυτοφωσφορυλιωθούν. Στον PDGFR-α έχουν βρεθεί 11 τέτοιες περιοχές στην ενδοκυττάρια περιοχή του.¹⁷⁹ Τα μόρια που προσδένονται σε αυτές τις περιοχές περιλαμβάνουν τις τυροσινικές κινάσες της οικογένειας Src, την PI3K, τη φωσφολιπάση C-γ1, το σύμπλοκο Grb2/Sos1 που ενεργοποιεί το μονοπάτι Ras και Erk MAP κινασών, την πρωτεΐνη ενεργοποίησης κινασών Ras, την τυροσινική φωσφατάση SHP-2 και μεταγραφικούς παράγοντες της οικογένειας STAT. Επιπλέον, οι ενεργοποιημένοι υποδοχείς προσδένουν και πολλά μόρια προσαρμογείς στις περιοχές SH2-, όπως τα Nck, Shc και Crk που δεν έχουν ενζυμική ενεργότητα και η

λειτουργία τους είναι να σχηματίζουν γέφυρες μεταξύ των υποδοχέων και άλλων σηματοδοτικών μορίων.¹⁸⁰



Ενεργοποίηση των υποδοχέων κλάσης III¹⁸⁰.

Η ενεργοποίηση του μονοπατιού της PI3K από τον PDGFR-α ρυθμίζεται από την πρωτεΐνη NHERF και από τη φωσφατάση φωσφοϊνοσιτιδίων PTEN που αποφωσφορυλιώνει τα προϊόντα της PI3K.¹⁸⁵ Επιπλέον, η τυροσινική φωσφατάση SHP-2 προσδέεται στον υποδοχέα α και καταπολεμά τη φωσφορυλίωση που επάγεται από τους υποδοχείς, αλλάζοντας την ισχύ του σήματος από αυτούς. Είναι επίσης σημαντικό το γεγονός ότι διαφορετικές τυροσινικές φωσφατάσες μπορούν να αποφωσφορυλιώσουν επιλεκτικά, διαφορετικές περιοχές φωσφορυλίωσης στον υποδοχέα PDGFR-α και να μεταβάλουν τη σηματοδότηση.^{183,184} Στην πραγματικότητα, η αποτελεσματική σηματοδότηση από τον PDGFR-α εξαρτάται από την παροδική και αντιστρεπτή αναστολή των τυροσινικών φωσφατασών, που επάγεται από το παραγόμενο H₂O₂ που τις οξειδώνει και τις απενεργοποιεί.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ – ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Όπως προαναφέρθηκε το πολλαπλούν μυέλωμα αποτελεί μία από τις συχνότερες αιματολογικές κακοήθειες με υψηλή σχετική θνησιμότητα. Η πρόγνωση της νόσου χαρακτηρίζεται από ένα μεγάλο εύρος που κυμαίνεται από ολίγους μήνες μέχρι και σημαντικά πλέον της δεκαετίας σε εξαιρετικές περιπτώσεις, ενώ η διάμεση επιβίωση είναι περίπου τα 6,5 έτη.

Η αγγειογένεση είναι μία πολυπαραγοντική διαδικασία η οποία επάγει την ογκογένεση στο πολλαπλό μυέλωμα, ενώ ο υποδοχέας του αυξητικού αιμοπεταλιακού παράγοντα ως κυτταρικής επιφάνειας υποδοχέας τυροσινικής κινάσης, διαδραματίζει επίσης σημαντικό ρόλο στην αγγειογένεση και στον πολλαπλασιασμό του καρκινικού κυττάρου και της διασποράς του. Ελάχιστες μελέτες που άπτονται των υποδοχέων του PDGF έχουν διεξαχθεί με στόχευση τις κλινικο-παθολογοανατομικές παραμέτρους και την πρόγνωση στο πολλαπλό μυέλωμα, ενώ η παρούσα μελέτη σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά δεδομένα είναι η πρώτη μελέτη που έχει ως πυρήνα την οστεομυελική βιοψία νεοδιαγνωσμένων ασθενών με ΠΜ.

Είναι υπαρκτή και συνεχής η ανάγκη για την αναζήτηση δεικτών που θα μπορούν να προσφέρουν προγνωστική αξία, δηλαδή να προσδώσουν πληροφορία κατά την διάγνωση, η οποία να αφορά και να σχετίζεται με την πορεία του αρρώστου, με την έκβαση της νόσου. Τέτοιου τύπου πληροφορίες με προγνωστική αξία που αντικατοπτρίζουν σε σημαντικό βαθμό και την βιολογική συμπεριφορά του νοσήματος, σε επίπεδο πιο ειδικό δύναται να αποτελέσουν τμήμα των εφοδίων για μια στρατηγικά εξατομικευμένη προσέγγιση, ιδιαίτερα στο ΠΜ όπου για την

πλειοψηφία των αρρώστων αποτελεί ανίατο νόσημα. Βέβαια η άντληση της προγνωστικής πληροφορίας από την χρήση των βιοδεικτών θα αποτελεί πραγματικό πλεονέκτημα και εργαλείο στα χέρια του κλινικού ιατρού όταν θα βασίζεται σε μία απλή, εύκολα και αξιόπιστα αναπαραγώγιμη μέθοδο, που στην παρούσα μελέτη είναι η ανοσοϊστοχημεία.

Ο πυρήνας λοιπόν και η σπουδή της μελέτης, έγκειται στην διερεύνηση των υποδοχέων του PDGF α και β (CD140a και CD140b) στο πολλαπλό μύελωμα, η ανάλυση της ενδεχόμενης προγνωστικής αξίας και η συσχέτισή τους με την αγγειογένεση, μέσω της πυκνότητας των νεοαγγείων του μυελού (microvascular density, MVD, με την εφαρμογή των μονοκλωνικών αντισωμάτων CD34 και VEGF) κατά τη διάγνωση που διαδραματίζει κομβικής σημασίας παράγοντα του μικροπεριβάλλοντος. Η μελέτη βασίστηκε στις παθολογοανατομικές παραμέτρους και κυρίως την ανοσοϊστοχημεία, κάτι που για πρώτη φορά έχει επιχειρηθεί σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά δεδομένα. Βέβαια οι ανοσοϊστοχημικοί “στόχοι” που έχουν επιλεχθεί PDGFα και β (CD140a και CD140b), έχουν αποτελέσει για περισσότερο από μία δεκαετία και συνεχίζουν να αποτελούν “στόχο” τόσο στους συμπαγείς όγκους όσο και στις αιματολογικές κακοήθειες, για αρκετούς αναστολείς τυροσινικών κινασών. Αυτό είναι ένα γεγονός που ενδεχόμενα δύναται να αποτελέσει το ενδιαφέρον περαιτέρω διερεύνησης και στο πολλαπλό μύελωμα.

2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Η παρούσα αναδρομική μελέτη βασίζεται σε 120 ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα, στους οποίους η ΟΜΒ που διενεργήθηκε κατά την διάγνωση ήταν διαθέσιμη και αξιοποιήσιμη για περαιτέρω ανοσοιστοχημική ανάλυση καθώς επίσης ήταν διαθέσιμα και τα κλινικά δεδομένα που σχετίζονται με την πορεία των αρρώστων καθ' όλη την διάρκεια της θεραπευτικής τους αντιμετώπισης. Ασθενείς με πλασματοκυτταρική λευχαιμία στην διάγνωση και ασθενείς στους οποίους δεν απαιτήθηκε θεραπεία κατά την διάγνωση (έρπον μυέλωμα) δεν έχουν συμπεριληφθεί στην μελέτη.

Η μελέτη διεξήχθη κατόπιν εγκρίσεως της Επιτροπής Ηθικής και Δεοντολογίας και σύμφωνα με τις αρχές της Διακήρυξης του Ελσίνκι. Τα χαρακτηριστικά των αρρώστων περιγράφονται στον πίνακα 14:

Πίνακας 14. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών	
<i>Χαρακτηριστικά</i>	<i>Ασθενείς n (%)</i>
Φύλο	
Άντρες	74 (62)
Γυναίκες	46 (38)
Ηλικία, έτη, διάμεση τιμή (εύρος)	67 (31 – 85)
ECOG PS	
0,1	67 (56)
>2	53 (44)
Τύπος μυελώματος	
IgG	68 (57)
IgA	29 (24)
Light-chain	23 (19)
International Staging System (ISS)	
Stage I/ II	66 (55)
Stage III	54 (45)
Πλασματοκύτταρα στον μυελό (%)	
<50	37 (31)
>50	83 (69)
Κυτταρογενετικό προφίλ (σε 72 ασθενείς που ελέχθησαν)	
t(11;14)	(18)
t(4;14)	(9)
t(14;16)	(6)
del(13q)	(34)
del(17p)	(12)
1q+	(21)

Με την οστεομυελική βιοψία εξετάστηκε ο βαθμός διήθησης, το ιστολογικό grade του μυελώματος και η μορφολογία των πλασματοκυττάρων. Η αξιολόγηση της οστεομυελικής βιοψίας κατά τη διάγνωση περιελάμβανε την ανοσοϊστοχημική μελέτη πλασματοκυτταρικών αντιγόνων όπως: CD138, CD38, CD56, MUM1, CD20, CD79a, Cyclin D1, BCL-2, CD117, CD45, ενώ στα πλαίσια της μελέτης χρησιμοποιήθηκαν οι δείκτες CD 140a, CD140b, CD34 και έναντι του VEGF (πίνακας 15)

Πίνακας 15.			
Πρωτ. Αντίσωμα	Αραίωση	Οίκος	Αυτόματο Σύστημα
CD140a (PDGFrA)	1/100	Santa Cruz Biotechnology USA	DAKO Autostainer Link 48
CD140b (PDGFrB)	1/100	Santa Cruz Biotechnology USA	DAKO Autostainer Link 48
CD34	1/50	DACO(Glostrup, Denmark)	DAKO Autostainer Link
Anti - VEGF	1/50	DAKO (Glostrup, Denmark)	DAKO Autostainer Link

Ανοσοϊστοχημεία: βασικές αρχές και πρωτόκολλο εργασίας

Η μελέτη της πρωτεϊνικής έκφρασης μπορεί να γίνει με διάφορες εργαστηριακές μεθόδους, βιοχημικές, ανοσολογικές ή μορφολογικές. Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της ανοσοϊστοχημείας καθώς επιτρέπει τη μελέτη έκφρασης πρωτεϊνών in situ στον υπό εξέταση ιστό.¹⁶³ Το γεγονός αυτό, δίνοντας τη δυνατότητα εντόπισης των πρωτεϊνών και άμεσης συσχέτισης της πρωτεϊνικής έκφρασης με ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά, συμβάλλει στην εξαγωγή συμπερασμάτων για το μηχανισμό δράσης των πρωτεϊνών και το ρόλο

τους στην παθογένεια της συγκεκριμένης νόσου. Είναι ευαίσθητη και ειδική μέθοδος καθώς στηρίζεται στην ειδική δέσμευση αντιγόνου-αντισώματος. Δίνει μόνιμα αποτελέσματα, επιτρέποντας την επανεκτίμησή τους. Η εφαρμογή της σε μονιμοποιημένους ιστούς δίνει τη δυνατότητα αξιοποίησης μεγάλου αριθμού περιστατικών σε σύντομο χρόνο καθώς και τη διεξαγωγή αναδρομικών μελετών. 73

Βασικές αρχές ανοσοϊστοχημείας: Η ανοσοϊστοχημεία βασίζεται στην ειδική δέσμευση αντισωμάτων (μονοκλωνικών ή πολυκλωνικών) με ενδοκυττάρια ή εξωκυττάρια αντιγόνα που βρίσκονται στον υπό μελέτη ιστό. Η ανίχνευση των θέσεων δέσμευσης γίνεται με τη χρήση είτε φθορίζοντων μορίων (ανοσοφθορίζουσες τεχνικές) είτε, συνηθέστερα, με τη χρήση ενζυμικής χρωμογόνου αντίδρασης (ανοσοενζυμικές τεχνικές) [159].

Στην ανοσοϊστοχημεία το ένζυμο που κυρίως χρησιμοποιείται για τη σήμανση των αντισωμάτων είναι η υπεροξειδάση. Η υπεροξειδάση καταλύει, παρουσία ενός δότη ηλεκτρονίων, τη διάσπαση του υπεροξειδίου σε νερό και οξυγόνο. Ως δότες ηλεκτρονίων χρησιμοποιούνται ουσίες οι οποίες οξειδούμενες, παράγουν χρώμα (χρωμογόνα). Το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο χρωμογόνο στην ανοσοϊστοχημεία είναι η 3,3 τετραυδροχλωρική διάμινο-βενζιδίνη (DAB) που παράγει ένα σκούρο καφέ χρώμα [159].

Ιστοπαθολογική και ανοσοϊστοχημική μελέτη

Αρχικά συλλέχθηκαν από το αρχείο του Αιμοπαθολογοανατομικού Εργαστηρίου οι κύβοι παραφίνης που αφορούν τις OMB που έγιναν στα πλαίσια της διάγνωσης των αρρώστων με ΠΜ και αποτελούν το αντικείμενο της μελέτης. Στους συγκεκριμένους ασθενείς είναι διαθέσιμη η παθολογοανατομική - ανοσοϊστοχημική

μελέτη που είχε διενεργηθεί στα πλαίσια της διάγνωσης. Ακολούθως πραγματοποιήθηκε χρώση αιματοξυλίνης/ηωσίνης για μια αδρή μορφολογική εκτίμηση.

Ακολούθησε ανοσοιστοχημική μελέτη με τα ακόλουθα αντισωμάτα: CD140a (PDGFrA), CD140b (PDGFrB), VEGF, CD34.

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στο αυτόματο σύστημα AUTOSTAINER-LINK της DAKO με ανιχνευτικό σύστημα το ENVISION FLEX με την χρήση προεπιλεγμένων πρωτοκόλλων εργασίας πλήρως αυτοματοποιημένων από το σύστημα.

Για κάθε περίπτωση είχαμε στη διάθεση μας ιστολογικές τομές κομμένες στα 2μm επιστρωμένες σε θετικά φορτισμένα αντικειμενοφόρα πλακίδια. Οι τομές αυτές παρέμειναν σε κλίβανο στους 60⁰C για μία ώρα για να στεγνώσουν.

Πρωτόκολλο εργασίας στο AUTOSTAINER-LINK της DAKO

Η αποπαραφίνωση των τομών έγινε με διάλυμα, υποκατάστατο της ξυλόλης, (OTTIX PLUS, οίκου DIAPATH) και, στη συνέχεια, η ενυδάτωσή τους έγινε με υποκατάστατο διάλυμα προοδευτικά μικρότερης συγκέντρωσης διαλυμάτων αιθανόλης (OTTIX SHAPER, οίκου DIAPATH) και αποσταγμένου νερού.

Στη συνέχεια, οι τομές παρέμειναν σε υδατικό διάλυμα έκπλυσης TBS (Tris Buffered Saline, Dako) επί 10 λεπτά.

Η αποκάλυψη αντιγονικότητας έγινε σε φούρνο μικροκυμάτων για 10 λεπτά με την χρήση διαλύματος EDTA (Dako) το οποίο είχε προθερμανθεί. Ακολούθως, οι τομές παρέμειναν στο ίδιο διάλυμα για επιπλέον 20 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου.

Έπειτα, οι τομές εμβαπτίστηκαν στο διάλυμα έκπλυσης TBS για 2 φορές επί 5 λεπτά και ακολούθως εφαρμόστηκε διάλυμα 3% υπεροξειδίου του υδρογόνου για 10 λεπτά, για να δεσμευτεί η ενδογενής υπεροξειδάση.

Μετά από νέο ξέπλυμα με το ειδικό διάλυμα έκπλυσης για 2 φορές επί 5 λεπτά, οι τομές επώαστηκαν με το αντίστοιχο πρωτοταγές αντίσωμα για 25 λεπτά.

Ακολούθησε νέο ξέπλυμα για 2 φορές και επώαση με το πολυμερές Envision Flex/HRP για 25 λεπτά.

Ύστερα, οι τομές επώαστηκαν με χρωμογόνο DAB (3,3'-diaminobenzidine-4 tetrahydrochloride, Dako) για 10 λεπτά, ξεπλύθηκαν με απεσταγμένο νερό και ακολούθησε αντίχρωση με αιματοξυλίνη Gill's (Sigma-Aldrich) για 1 λεπτό.

Στη συνέχεια, αφυδατώθηκαν με το OTTIX SHAPER και εμβαπτίστηκαν στο διάλυμα OTTIX PLUS.

Τέλος, οι τομές επικαλύφθηκαν με καλυπτρίδα, με τη χρήση του συμβατού με τα υποκατάστατα καλυπτικό Diamount.

Ανοσοϊστοχημική μελέτη CD140a / PDGFRa

Χρησιμοποιήθηκε το πολυκλωνικό αντίσωμα polyclonal antibody (P-20): sc-338 (Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA, USA). Εφαρμόστηκε το πρωτόκολλο εργασίας όπως αναλύεται παραπάνω στο κεφάλαιο ανοσοϊστοχημεία. Σαν θετικά περιστατικά ελέγχου χρησιμοποιήθηκαν αντικειμενοφόρα πλακίδια από OMB ασθενών με χρόνια μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα, στα οποία διενεργήθει η ανοσοϊστοχημική χρώση με το συγκεκριμένο αντίσωμα και διαπιστώθηκε η θετική έκφραση (παράρτημα) σύμφωνα με την μεθοδολογία προσδιορισμού της έκφρασης, ενώ αντιστοίχως, για τον προσδιορισμό των αρνητικών περιστατικών

ελέγχου χρησιμοποιήθηκε ιστολογικό υλικό εκ αμυγδαλεκτομών όπου δεν παρατηρήθηκε έκφραση του συγκεκριμένου δείκτη (παράρτημα). Η ανοσοαντίδραση του PDGFR α ελέγχθηκε και αξιολογήθηκε επί τη βάσει θετικών πλασματοκυττάρων σύμφωνα με τα παρακάτω όρια: <20% θετικά πλασματοκύτταρα (αρνητική έκφραση, ομάδα I), 20 – 40% θετικά πλασματοκύτταρα (ενδιάμεσου βαθμού έκφραση, ομάδα II) και >40% θετικά πλασματοκύτταρα (υψηλού βαθμού έκφραση, ομάδα III).

Ανοσοϊστοχημική μελέτη CD140 β / PDGFR α

Χρησιμοποιήθηκε το πολυκλωνικό αντίσωμα polyclonal antibody (P-20): sc-339 (Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA, USA). Εφαρμόστηκε το πρωτόκολλο εργασίας όπως αναλύεται παραπάνω στο κεφάλαιο ανοσοϊστοχημεία. Σαν θετικά περιστατικά ελέγχου χρησιμοποιήθηκαν αντικειμενοφόρα πλακίδια από OMB ασθενών με χρόνια μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα, στα οποία διενεργήθει η ανοσοϊστοχημική χρώση με το συγκεκριμένο αντίσωμα και διαπιστώθηκε η θετική έκφραση (παράρτημα) σύμφωνα με την μεθοδολογία προσδιορισμού της έκφρασης, ενώ αντιστοίχως, για τον προσδιορισμό των αρνητικών περιστατικών ελέγχου χρησιμοποιήθηκε ιστολογικό υλικό εκ αμυγδαλεκτομών όπου δεν παρατηρήθηκε έκφραση του συγκεκριμένου δείκτη (παράρτημα). Η ανοσοαντίδραση του PDGFR β ελέγχθηκε και αξιολογήθηκε επί τη βάσει θετικών πλασματοκυττάρων σύμφωνα με τα παρακάτω όρια: <20% θετικά πλασματοκύτταρα (αρνητική έκφραση, ομάδα I), 20 – 40% θετικά πλασματοκύτταρα (ενδιάμεσου βαθμού έκφραση, ομάδα II) και >40% θετικά πλασματοκύτταρα (υψηλού βαθμού έκφραση, ομάδα III).

Αγγειογένεση – πυκνότητα νεοαγγείων (microvascular density, MVD)

Η μελέτη της πυκνότητας των νεοαγγείων (microvascular density, MVD) του μυελού των οστών βασίσθηκε αποκλειστικά στις οστεομυελικές βιοψίες που έγιναν κατά την διάγνωση. Χρησιμοποιήθηκαν τα μονοκλωνικά αντισώματα CD34 (DAKO A/S, Glostrup, Denmark) και VEGF (DAKO A/S, Glostrup, Denmark). Εφαρμόστηκε το πρωτόκολλο εργασίας όπως αναλύεται παραπάνω στο κεφάλαιο ανοσοϊστοχημεία. Σε κάθε αντικειμενοφόρο πλακίδιο της OMB μετρήθηκαν μικροαγγεία σε τουλάχιστον 3 ανεξάρτητα σημεία (hot spots) από δύο έμπειρους αιμοπαθολογοανατόμους και η MVD του μυελού των οστών υπολογίστηκε ως η μέση τιμή όλων των ανεξάρτητων μικροσκοπήσεων και καταγράφηκε ως ο αριθμός των μικροαγγείων στη μεγένθυση $\times 400$. Η διαφοροποίηση της εκτίμησης μεταξύ των 2 αιμοπαθολογοανατόμων ως προς τον υπολογισμό των μικροαγγείων ήταν μικρότερη του 5% ($\pm 3.5\%$). Με χαμηλού βαθμού αγγειογένεση χαρακτηρίστηκε το βιοπτικό υλικό στο οποίο μετρήθηκαν κατά οπτικό πεδίο 1-2 μικροαγγεία, ενδιάμεσου βαθμού 3-6 μικροαγγεία και υψηλού βαθμού >7 μικροαγγεία ανά οπτικό πεδίο.

Στατιστική ανάλυση

Τα δεδομένα εκφράστηκαν ως οι μέσες τιμές \pm SD για ποσοτικές μεταβλητές και ως ποσοστά για ποιοτικές μεταβλητές. Η δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση κανονικότητας των ποσοτικών μεταβλητών. Διμεταβλητές αναλύσεις έγιναν χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Ανεξάρτητων δειγμάτων t-test ή τη μέθοδο Mann-Whitney U σε περίπτωση παραβίασης της κανονικότητας και της δοκιμής chi-square, η μέθοδος Fisher exact test για την

ανάλυση της σχέσης μεταξύ των μεταβλητών ενδιαφέροντος και των ποσοτικών, ποιοτικών, δημογραφικών και των κλινικών χαρακτηριστικών, αντιστοίχως. Όλες οι δημογραφικές ή κλινικές μεταβλητές με τιμή $p < 0,2$ σε διμεταβλητές αναλύσεις συμπεριλήφθηκαν στο πολυπαραγοντικό μοντέλο multivariate Cox regression model για τον προσδιορισμό της επίδρασης των μεταβλητών ενδιαφέροντος στην επιβίωση και στην επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) μετά την προσαρμογή για πιθανούς confounders καθώς και σε κλινικού και δημογραφικού ενδιαφέροντος μεταβλητές. Όλες οι δοκιμές ήταν διπλής όψης (two-sided) και η τιμή $p < 0.05$ θεωρήθηκε ότι υποδηλώνει στατιστική σημασία. Όλες οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας το στατιστικό πακέτο SPSS έκδοση 17.00 (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, Ill., USA).

3. Αποτελέσματα

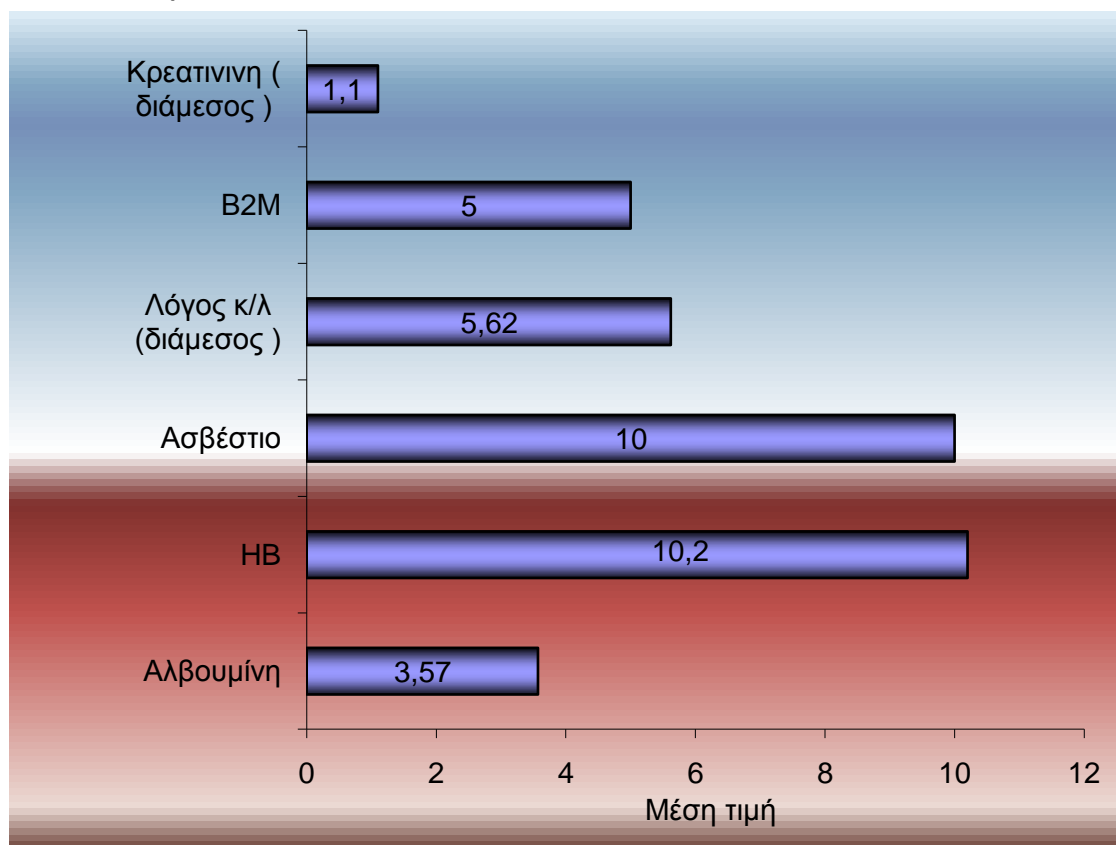
Η μελέτη αφορά 120 ασθενείς με πολλαπλό μύελωμα, στους οποίους η OMB που διενεργήθηκε κατά την διάγνωση αποτέλεσε το πρωταρχικό υλικό, το οποίο περαιτέρω χρησιμοποιήθηκε για το εργαστηριακό τμήμα της μελέτης, δηλαδή την ανοσοϊστοχημική ανάλυση με τους υπό έρευνα δείκτες και το οποίο ακολούθως συσχετίθηκε με τις κλινικές παραμέτρους και δεδομένα των αρρώστων.

Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 67 έτη (εύρος: 31-85), εκ των οποίων 74 άνδρες και 46 γυναίκες. Εξήντα επτά ασθενείς (56%) είχαν κατάσταση ικανότητας κατά ECOG 0 και 1 και οι υπόλοιποι > 2 . Πενήντα τέσσερις ασθενείς (45%) είχαν υψηλό στάδιο της νόσου κατά τη διάγνωση (στάδιο III σύμφωνα με το ISS). Τα χαρακτηριστικά των ασθενών παρουσιάζονται στον Πίνακα 16.

Πίνακας 16. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών	
<i>Χαρακτηριστικά</i>	<i>Ασθενείς n (%)</i>
Φύλο	
Άντρες	74 (62)
Γυναίκες	46 (38)
Ηλικία, έτη, διάμεση τιμή (εύρος)	67 (31 – 85)
ECOG PS	
0,1	67 (56)
>2	53 (44)
Τύπος μυελώματος	
IgG	68 (57)
IgA	29 (24)
Light-chain	23 (19)
International Staging System (ISS)	
Stage I/ II	66 (55)
Stage III	54 (45)
Πλασματοκύτταρα στον μυελό (%)	
<50	37 (31)
>50	83 (69)
Κυτταρογενετικό προφίλ (σε 72 ασθενείς που ελέχθησαν)	
t(11;14)	(18)
t(4;14)	(9)
t(14;16)	(6)
del(13q)	(34)
del(17p)	(12)
1q+	(21)

Πίνακας 17. Ποσοτικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά						
	Μεση τιμή	Διάμεσος	ΤΑ	IQR	Ελάχιστο	Μέγιστο
Ηλικία	66,57	69,00	11,38	16	31,00	85,00
ΗΒ	10,20	10,00	1,88	2,3	5,10	15,30
Αλβουμίνη	3,57	3,60	,69	1,1	1,80	5,50
Κρεατινίνη	1,75	1,09	1,93	0,9	,51	12,60
Ασβέστιο	10,08	9,80	1,54	1,2	7,20	16,00
B2M	6,83	5,03	5,75	5,07	1,05	35,49
LDH	189,09	169,00	83,18	56	85,00	566,00
κ/λ	532,19	5,62	1765,47	137,1	,00	13663,00

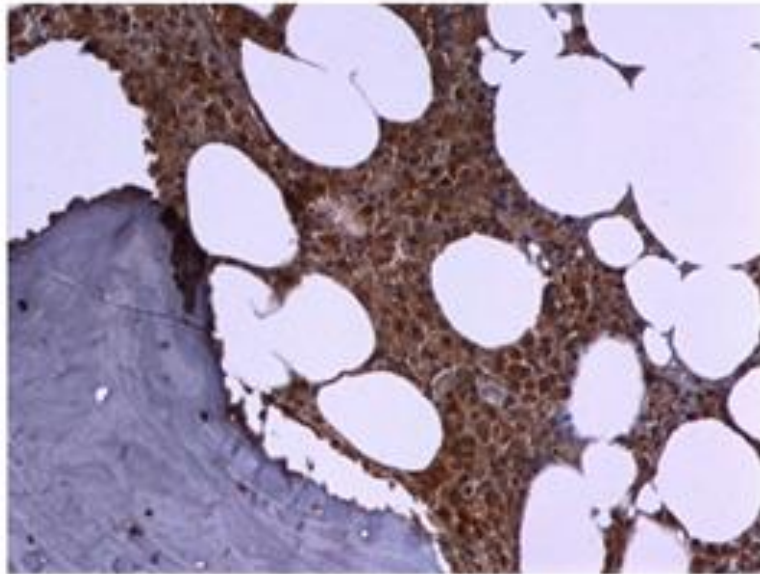
Πίνακας 18.



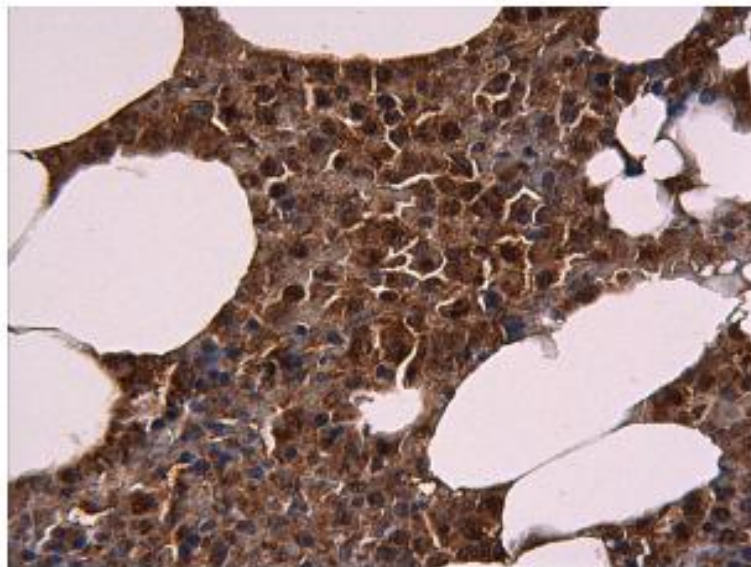
Έκφραση του CD140a / PDGFRA στην OMB ασθενών με ΠΜ

Η ανοσοϊστοχημεία για την έκφραση του δείκτη PDGFRA στα πλασματοκύτταρα του μυελού των οστών, κατέδειξε ότι από τις 120 OMB, που έγιναν στους αντίστοιχους ασθενείς κατά την διάγνωση, σε 44 (37%) η έκφραση του PDGFRA ήταν μικρότερη του 20%. Αυτή η ομάδα των δειγμάτων αντιπροσωπεύει την ομάδα των ασθενών με αρνητική έκφραση του PDGFRA (group I). Ενδιαμέσου βαθμού έκφραση παρατηρήθηκε στα πλασματοκύτταρα του μυελού των οστών σε 28 (23%) των βιοψιών (group II). Υψηλού βαθμού έκφραση του PDGFRA παρατηρήθηκε σε 48 (40%) βιοψίες μυελού των οστών με ΠΜ (group III). Στην ανάλυση μας όμως δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση του PDGFRA με κάποια από τις παραμέτρους με ιδιαίτερα υψηλή κλινική σημασία όπως το PFS, ή η ολική επιβίωση, το στάδιο της νόσου κατά ISS και η κλινική ανταπόκριση. Η πολυπαραγοντική ανάλυση όμως ανέδειξε συσχέτιση με δείκτες που συνδέονται ή δύναται να αποδώσουν μια κατά τι, επιδεινωμένη νόσο όπως το χαμηλό επίπεδο της αιμοσφαιρίνης <10g/dl ($p<0.02$) και η διήθηση του μυελού των οστών με πλασματοκύτταρα >50% ($p<0.053$). Αμφότερες οι τιμές της αιμοσφαιρίνης και το ποσοστό των πλασματοκυττάρων αφορούν την διάγνωση, πριν δηλαδή την εφαρμογή οποιασδήποτε θεραπευτικής παρέμβασης.

A

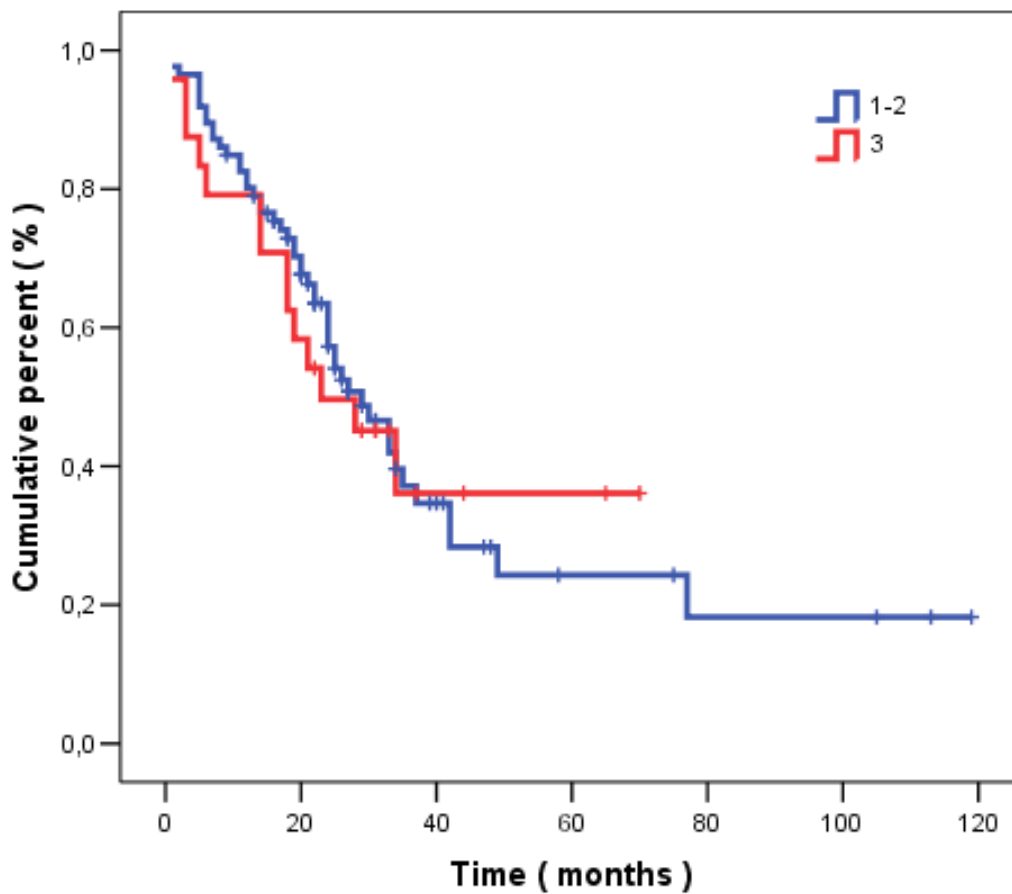


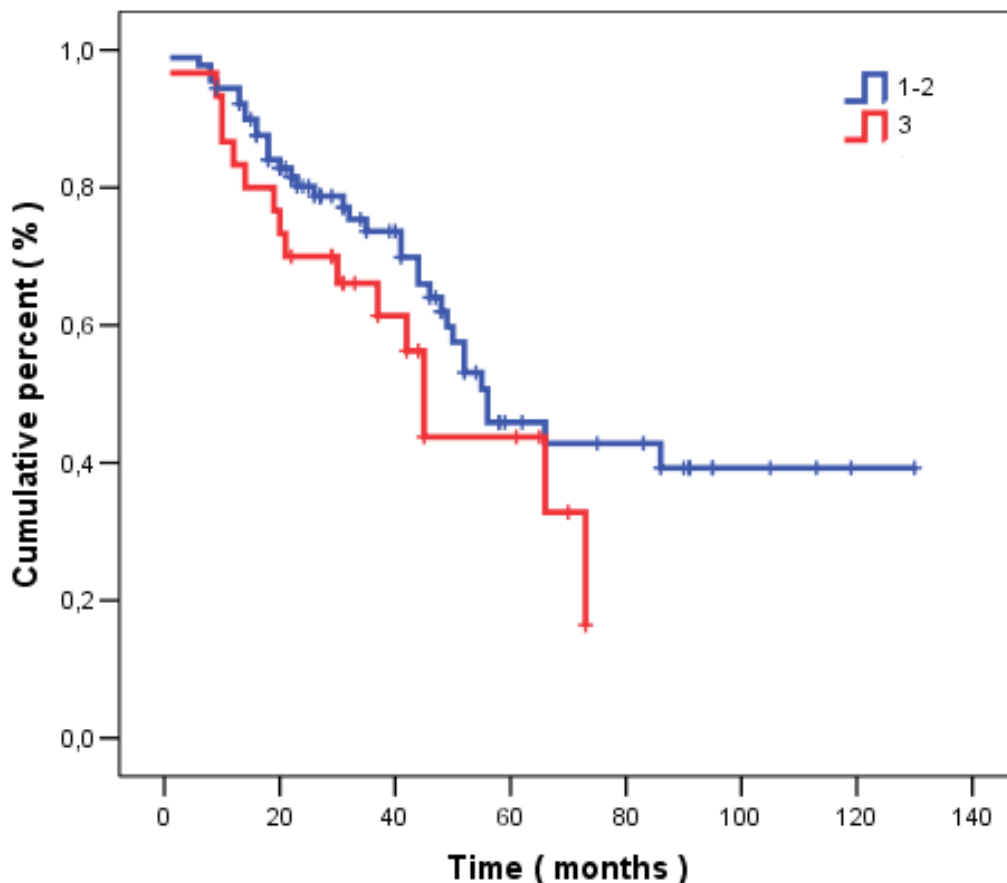
B



Υψηλού **(A)** και ενδιάμεσου **(B)** βαθμού έκφραση του PDGFRα σε OMB 2 ασθενών με πολλαπλό μύελωμα (μεγένθυση*400)

Πίνακας 19. Μονοπαραγοντική ανάλυση PFS και ολικής επιβίωσης της ανοσοϊστοχημικής έκφρασης του PDGFRα					
		Διάμεσος	95%ΔΕ		p-value
PFS	PDGFRα (1-2)	29,00	22,10	35,90	0,892
	PDGFRα (3)	23,00	9,40	36,60	
		Διάμεσος	95%ΔΕ		
OS	PDGFRα (1-2)	56,00	41,23	70,77	0,252
	PDGFRα (3)	45,00	39,86	50,14	





Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 2 ομάδες (έκφραση PDGFRa<40% δηλαδή ομάδα I και II vs >40%, ομάδα III,) σε σχέση με το PFS ($p=0,892$) και τον χρόνο επιβίωσης ($p=0,252$).

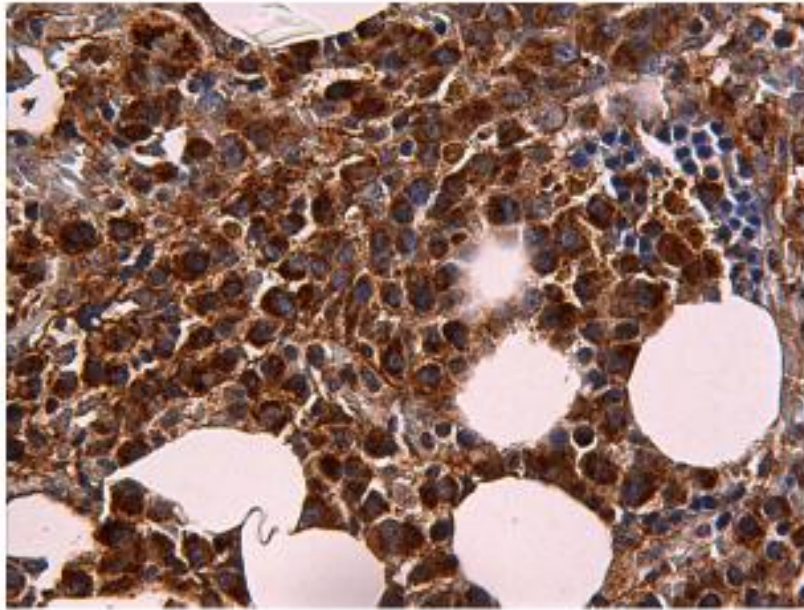
Έκφραση του CD140b / PDGFRb στην OMB ασθενών με ΠΜ

Η ανοσοϊστοχημεία για την έκφραση του δείκτη PDGFRb στα πλασματοκύτταρα του μυελού των οστών, κατέδειξε ότι από τις 120 OMB, που έγιναν στους αντίστοιχους ασθενείς κατά την διάγνωση, σε 27 (15%) η έκφραση του PDGFRb ήταν μικρότερη του 20%. Αυτή η ομάδα των δειγμάτων αντιπροσωπεύει την ομάδα των ασθενών με αρνητική έκφραση του PDGFRb (group I). Ενδιαμέσου βαθμού έκφραση παρατηρήθηκε στα πλασματοκύτταρα του μυελού των οστών σε 27 (23%) των βιοψιών (group II). Υψηλού βαθμού έκφραση του PDGFRb παρατηρήθηκε σε 75

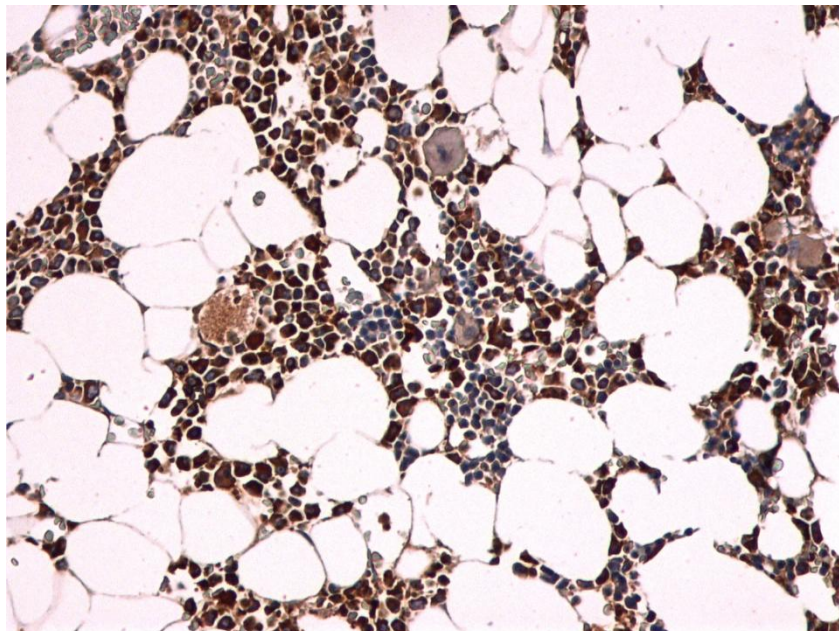
(62%) βιοψίες μυελού των οστών με ΠΜ (group III). Στην ανάλυση μας διαπιστώθηκε η συσχέτιση της έκφρασης του PDGFRb με σημαντικές παραμέτρους όπου καταδεικνύεται η προγνωστική αξία που εν προκειμένω έχει αρνητική επίδραση. Πιο συγκεκριμένα διαπιστώνεται ότι η πρόγνωση επηρεάζεται δυσμενώς στους ασθενείς στους οποίους υπήρξε υψηλή έκφραση του PDGFRb (>40% έκφραση του PDGFRb, δηλαδή ομάδα III ασθενών). Αυτό προκύπτει από το γεγονός ότι σε αυτούς τους ασθενείς το διάστημα χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) είναι σημαντικά μικρότερο (PFS: 22 μήνες διάμεση τιμή, εύρος 18.14-25.86, p value 0.005). Επιπροσθέτως η υψηλή έκφραση του PDGFRb συσχετίσθηκε και με το υψηλό στάδιο κατά ISS (ISS III, $p < 0.030$) και αποτέλεσε και ανεξάρτητο παράγοντα κατά την πολυπαραγοντική ανάλυση.

Πίνακας 20. Μονοπαραγοντική ανάλυση επιβίωσης και χρόνου ελευθέρας νόσου της ανοσοιστοχημικής έκφρασης του PDGFRb					
		Διάμεσος	95%ΔΕ		p-value
PFS	PDGFRb (40%)	35,00	27,78	42,22	0,005
	PDGFRb (>40%)	22,00	18,14	25,86	
		Διάμεσος	95%ΔΕ		
επιβίωση	PDGFRb (<40%)	66,00	57,33	76,18	0,012
	PDGFRb (>40%)	46,00	39,10	52,91	

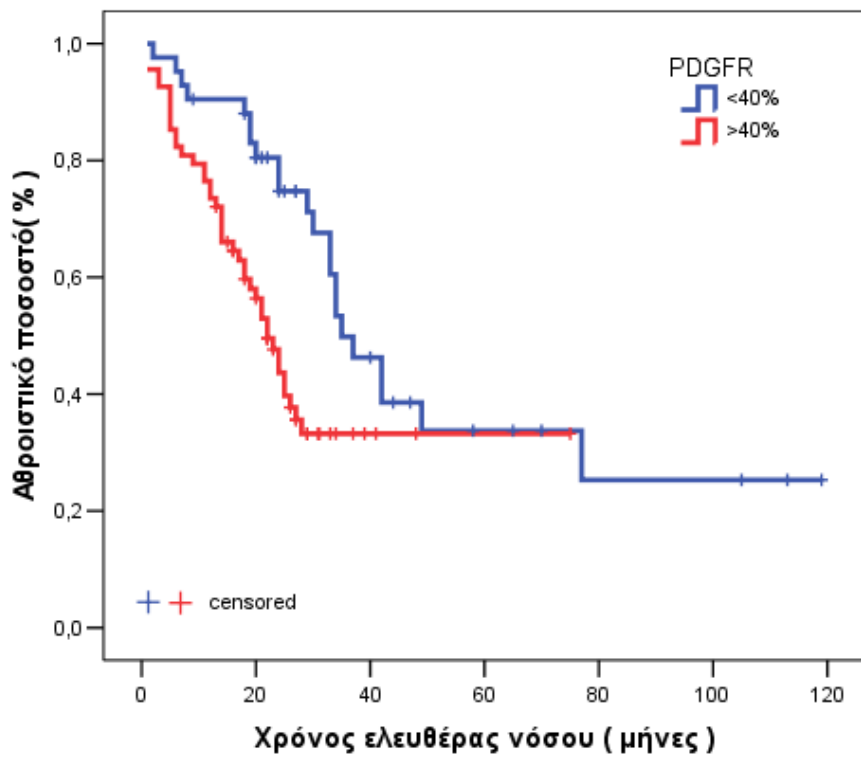
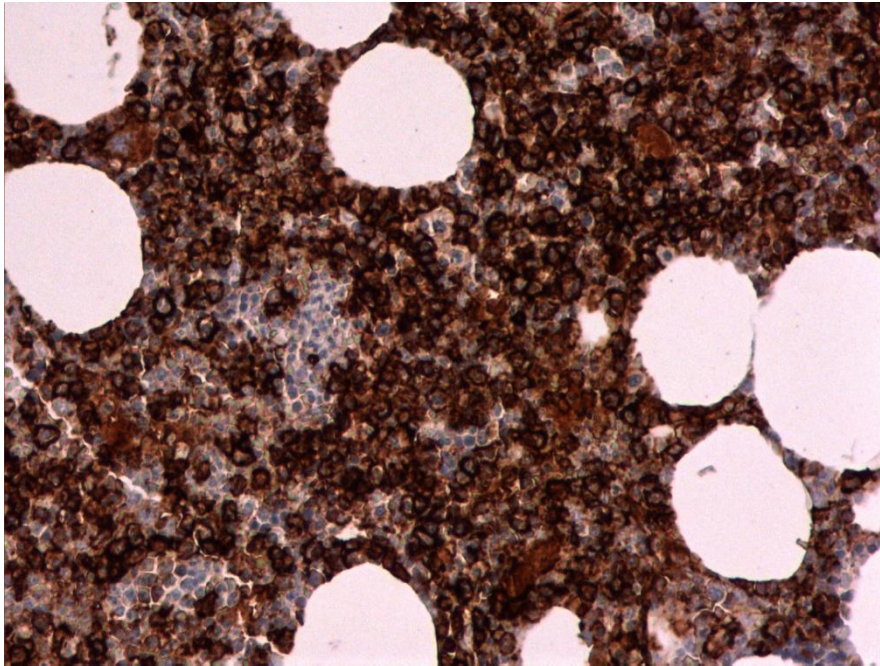
A) Ενδιαμέσου Βαθμού (II) Έκφραση του PDGFRα

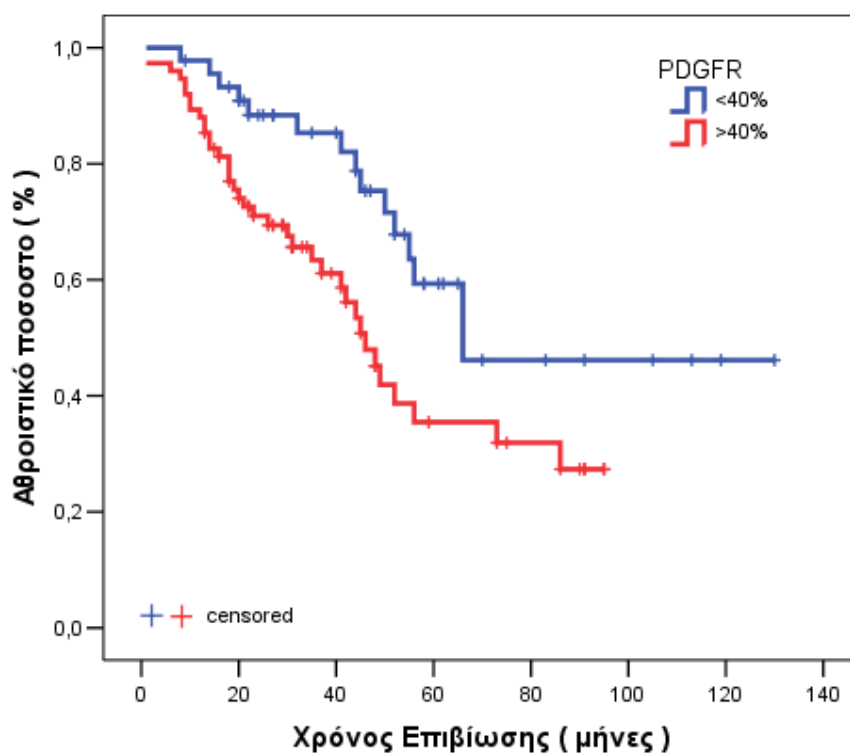


B) Χαμηλού Βαθμού (I) Έκφραση του PDGFRα



Γ) Σημαντικού Βαθμού Έκφραση του CD138





Στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 2 ομάδες σε σχέση με το PFS ($p=0,005$) και την επιβίωση ($p=0,002$)

Πίνακας 21. Σύγκριση των ποσοτικών μεταβλητών ανάμεσα στην ομάδα χαμηλής και ενδιάμεσου βαθμού έκφρασης του PDGFRb έναντι της ομάδας υψηλής έκφρασης.

	PDGFRb (<40%)		PDGFRb (>40%)		p-value
	Μεση τιμή	TA	Μεση τιμή	TA	
Ηλικία	64,45	12,04	66,73	11,48	0,371
HB	10,91	2,20	9,80	1,70	0,018
Αλβουμίνη	3,66	,73	3,50	,71	0,312
Ασβεστιο	9,83	,73	10,24	1,85	0,246
LDH	182,93	83,82	198,41	89,09	0,421

	Διάμεσος	IQR	Διάμεσος	IQR	
Κρεατινίνη	0,89	,74	1,20	1,42	0,204
B2M	4,02	4,08	6,00	5,67	0,093
κ/λ	11,02	95,01	2,06	139,79	0,345

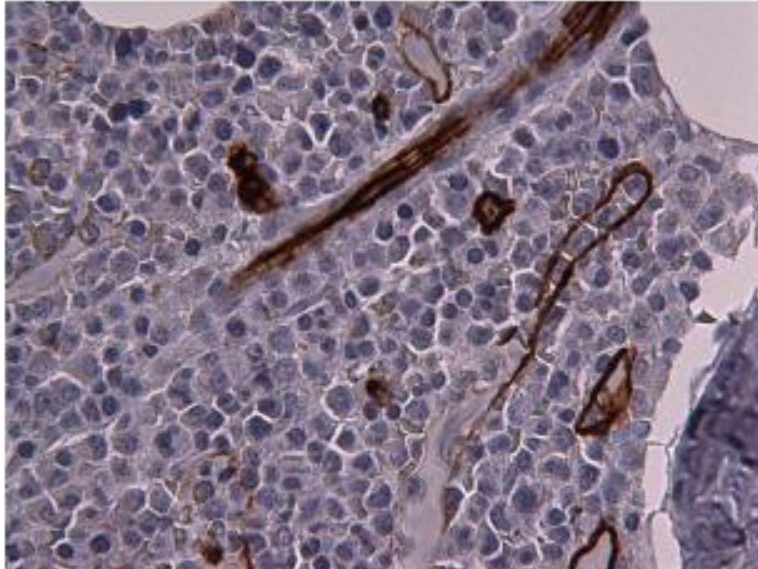
Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στους 2 πληθυσμούς για την Hb ($p=0,018$) όπου τα άτομα με PDGFRb (>40%) έχουν μικρότερη τιμή συγκρινόμενα με τα άτομα με PDGFRb (<40%). Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 2

Έκφραση της Αγγειογένεσης - πυκνότητα νεοαγγείων (microvascular density, MVD)

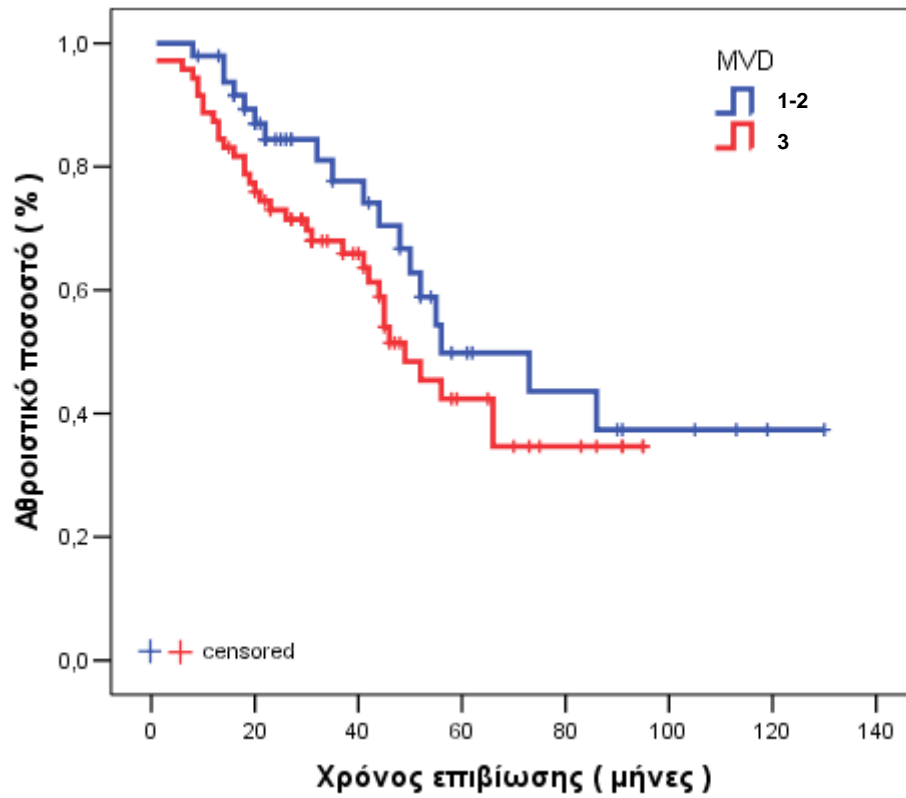
Η ανοσοϊστοχημεία για την έκφραση και τον προσδιορισμό της πυκνότητας των νεοαγγείων στο μυελό των οστών των ασθενών με ΠΜ όπως προκύπτει από την μελέτη των οστεομυελικών βιοψιών τους, κατέδειξε μικρού βαθμού MVD σε 30 (25%) βιοψίες, ενδιαμέσου βαθμού πυκνότητα νεοαγγείων προσδιορίσθηκε σε 19 (16%) βιοψίες, ενώ υψηλού βαθμού αγγειογένεση αναδείχθηκε σε 71 (59%) βιοψίες μυελού των οστών με ΠΜ. Στην ανάλυση μας η οποιαδήποτε βαθμού MVD δεν συσχετίσθηκε είτε με τους άλλους υπό μελέτη δείκτες, αλλά ούτε και με άλλες εργαστηριακές ή κλινικές παραμέτρους που χαρακτηρίζουν και περιγράφουν σε κλινικοαργαστηριακό επίπεδο τη σύγχρονη, πρακτική προσέγγιση στο ΠΜ.

Ενδιαμέσου βαθμού MVD

A



Πίνακας 22. Μονοπαραγοντική ανάλυση επιβίωσης και χρόνου ελευθερας νόσου του ανοσοιστοχημικού δείκτη MVD					
		Διάμεσος	95%ΔΕ		p-value
Χρόνος ελευθερας νόσου	MVD (1-2)	30,00	20,34	39,66	0,847
	MVD (3)	26,00	17,03	34,97	
		Διάμεσος	95%ΔΕ		
επιβίωση	MVD (1-2)	56,00	30,13	81,87	0,197
	MVD (3)	49,00	38,81	59,19	



Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ χαμηλής και ενδιάμεσου MVD έναντι υψηλού βαθμού με την ολική επιβίωση ($p=0,197$)

4. Συζήτηση

Είναι αποδεδειγμένο ότι η αγγειογένεση παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια των κακοηθειών, τόσο σε συμπαγείς όγκους όσο και σε αιματολογικές κακοήθειες ή ρευστούς όγκους (liquid tumors) όπως το ΠΜ. Διάφοροι και ποικίλοι παράγοντες συμβάλλουν στην ανάπτυξη της αγγειογένεσης και μεταξύ αυτών ιδιαίτερο ρόλο διαδραματίζουν οι υποδοχείς των PDGF. Λίγες μελέτες έχουν διερευνήσει την έκφραση του PDGFR α και PDGFR β σε ΠΜ και έχουν δείξει τη συσχέτιση και την επίδραση αυτών των παραγόντων στην πρόγνωση ασθενών με ΠΜ [19]. Οι προγνωστικοί παράγοντες που έχουν αξία στην αξιολόγηση των ασθενών με νεοδιαγνωσμένο πολλαπλό μύελωμα είναι, θα μπορούσαν να ταξινομηθούν σε βιοχημικούς δείκτες (LDH, αιμοσφαιρίνη, ασβέστιο, λευκωματίνη, νεφρική λειτουργία, beta2 μικροσφαιρίνη) [20], δείκτες απεικόνισης μέσω ειδικών τεχνικών (MRI, PET-CT), κυτταρογενετικοί παράγοντες (t(4;14), t(14;16), del(13q), del(17p) del 17, Διαγραφή στο χρωμόσωμα 17, διαγραφή στο χρωμόσωμα 13, ανωμαλίες στην περιοχή 1q, μετατοπίσεις t (4; 14) και t (14; 16)), σε (CD38, CD56, CD27, MUM- και σε παθολογοανατομικές παραμέτρους όπως η MVD [20]. Σε αυτή τη μελέτη αξιολογήσαμε και αναλύσαμε το PDGFR α ή CD140a, PDGFR β ή CD140b και MVD σε 120 βιοψίες μυελού των οστών, ασθενών με ΠΜ . Στην ανάλυσή μας δεν υπήρξε διαστρωμάτωση με βάση τη θεραπεία και τα χορηγούμενα θεραπευτικά σχήματα που έλαβαν οι ασθενείς. Πρέπει όμως να αναφέρουμε ότι μπορούμε να θεωρήσουμε ότι όλοι οι ασθενείς είχαν "ομοιόμορφη" θεραπευτική αγωγή καθώς έλαβαν θεραπεία στην εποχή των νέων παραγόντων με σχήματα βασισμένα σε αναστολέα πρωτεασώματος καθώς και σε ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες.

Όσον αφορά τις αναφερθείσες μελέτες, πρέπει να υπογραμμίσουμε το έγγραφο που δημοσίευσε ο Coluccia et al. [21] με βάση κυρίως τις MM κυτταρικές καλλιέργειες και MM κυτταρικές σειρές που αποκάλυψαν ότι το dasatinib, ένα PDGFR β / Src TKI, καθυστέρησε σημαντικά την ανάπτυξη του MM και την αγγειογένεση in vivo. Επιπροσθέτως, ένα έγγραφο που δημοσιεύτηκε από τους Tsirakis et al. [15] έδειξε ότι υπάρχει ισχυρός θετικός συσχετισμός μεταξύ PDGF-AB και MVD και φαίνεται ότι ο PDGF-AB παίζει ρόλο στο πολύπλοκο δίκτυο κυτοκινών που προκαλούν νεοαγγειοποίηση μυελού των οστών σε ασθενείς με MM. Έδειξαν επίσης ότι το υψηλό MVD συσχετίζεται σημαντικά με τον μειωμένο χρόνο επιβίωσης.

Υπάρχει συνεχής ανάγκη για διερεύνηση και επικύρωση τεχνικών και δεικτών που μπορούν να παράσχουν με δυνατότητα αναπαραγωγής άμεσα και εύκολα, πληροφορίες σχετικές με την πρόγνωση και την κλινική επίδραση στους ασθενείς με MM. Επιπλέον, η ανάγκη για νέους θεραπευτικούς στόχους συνεχώς υφίσταται. Η μελέτη μας προσπάθησε να μην καλύψουμε και να εκπληρώσουμε άμεσα αλλά να προσεγγίσουμε αυτές τις δύο παραμέτρους [NAME NAME].

Με τη χρήση της ανοσοϊστοχημείας διερευνήσαμε την έκφραση δύο υποδοχέων κινάσης τυροσίνης κυτταρικής επιφάνειας του PDGFR α και β. Η οικογένεια PDGFR αποτελείται από PDGFR-α, -β, -γ και -δ, τα οποία σχηματίζουν είτε ομο- είτε ετεροδιμερή και δεν είναι ενεργά στις μονομερείς μορφές τους. Οι PDGFRs δεσμεύονται στους υποδοχείς πρωτεϊνικής κινάσης τυροσίνης PDGFR α και β. Αυτά τα δύο ισόμορφα υποδοχέα διμερίζονται κατά τη δέσμευση του διμερούς PDGF. Ο διμερισμός είναι η προϋπόθεση για την ενεργοποίηση της κινάσης. Από την άλλη πλευρά, ο PDGFR μπορεί να συμμετέχει σε διαφορετικούς τύπους κυττάρων

μέσω ενεργοποιημένων από μιτογόνο πρωτεϊνικών κινασών 8-10 (MAPK8-10) [22] και μέσω μιας διαφορετικής οδού PDGFR ενεργοποιεί άμεσα την φωσφοϊνοσιτίτη - 3-κινάσης (PI3K). Η εμφάνιση κλινικά χρήσιμων ανταγωνιστών PDGFR, όπως το μεσουλικό ματινίμπη, το dasatinib, το nilotinib, το sorafenib, το crenolanib, το rīnucumab, επιτρέπουν και "ενεργοποιούν" την αξιολόγηση της σημασίας του PDGFR σε MM.

Τα αποτελέσματά μας επιβεβαιώνουν την έκφραση του PDGFR α και β σε υπολογιστές ασθενών με NDMM και επιπλέον υποδεικνύουν τη συσχέτιση του PDGFR β με προχωρημένη νόσο. Η μελέτη αυτή έχει περιορισμούς λόγω του αναδρομικού της χαρακτήρα και της απουσίας διαστρωμάτωσης των χορηγούμενων θεραπειών.

Συμπερασματικά παρατηρήσαμε υψηλή έκφραση της PDGFR α και β στους υπολογιστές των ασθενών με NDMM. Έχει παρατηρηθεί θετική συσχέτιση μεταξύ της υψηλής έκφρασης της PDGFR β και της προχωρημένης νόσου. Ωστόσο, απαιτούνται πρόσθετες μελέτες για να διασαφηνιστεί η σημασία των PDGFRs ως βιοδείκτες σε ΠΜ.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Zink A, Rohrbach H, Szeimies U, Hagedorn HG, Haas CJ, Weyss C, Bachmeier B, Nerlich AG (1999) Malignant tumors in an ancient Egyptian population. *Anticancer Res* 19:4273–4277
2. Kyle RA (2000) Multiple myeloma: an odyssey of discovery. *Br J Haematol* 111:1035–1044
3. Kyle RA, Steensma DP. History of Myeloma, *Recent Results Cancer Res.* 2011;183:3-23. doi: 10.1007/978-3-540-85772-3_1
4. Waldeyer W (1875) Ueber bindegewebszellen. *Arch Microbiol Anat* 11:176–194
5. Kahler O (1889) Zur symptomatologie des multiplen myeloms: Beobachtung von Albumosurie. *Prager Med Wochenschr (Prague)* 14:45
6. Grabar P, Williams CA (1953) Method permitting the combined study of the electrophoretic and the immunochemical properties of protein mixtures; application to blood serum. *Biochim Biophys Acta* 10:193–194
7. Waldenstrom J (1960–1961) Studies on conditions associated with disturbed gamma globulin formation (gammopathies). *Harvey Lect* 56:211–231
8. Blokhin N, Larionov L, Perevodchikova N, Chebotareva L, Merkulova N (1958) Clinical experiences with sarcolysin in neoplastic diseases. *Ann NY Acad Sci* 68:1128–1132
9. Alexanian R, Haut A, Khan AU, Lane M, McKelvey EM, Migliore PJ, Stuckey WJ Jr, Wilson HE Treatment for multiple myeloma. Combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *JAMA* 208:1680–1685

10. McElwain TJ, Powles RL (1983) High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma. *Lancet* 2:822–824
11. Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemon P, Munshi N, Anaissie E, Wilson C, Dhodapkar M, Zeddis J, Barlogie B (1999) Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 341:1565–1571
12. Richardson PG, Blood E, Mitsiades CS, Jagannath S, Zeldenrust SR, Alsina M, Schlossman RL, Rajkumar SV, Desikan KR, Hideshima T, Munshi NC, Kelly-Colson K, Doss D, McKenney ML, Gorelik S, Warren D, Freeman A, Rich R, Wu A, Olesnyckyj M, Wride K, Dalton WS, Zeldis J, Knight R, Weller E, Anderson KC (2006) A randomized phase 2 study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 108:3458–3464
13. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, Harousseau JL, Ben-Yehuda D, Lonial S, Goldschmidt H, Reece D, San-Miguel JF, Blade J, Boccadoro M, Cavenagh J, Dalton WS, Boral AL, Esseltine DL, Porter JB, Schenkein D, Anderson KC (2005) Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 352:2487–2498
14. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, et al: Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: A prospective study *Blood* 113:5412, 2009.
15. Sawyer JR: The prognostic significance of cytogenetics and molecular profiling in multiple myeloma. *Cancer Genet* 204:3, 2011.

16. Avet-Loiseau H, Attal M, Campion L, et al: Long-term analysis of the IFM 99 trials for myeloma: Cytogenetic abnormalities [t(4;14), del(17p), 1q gains] play a major role in defining long-term survival. *J Clin Oncol* 2012.
17. Avet-Loiseau H, Minvielle S, Mellerin MP, et al: 14q32 chromosomal translocations: A hallmark of plasma cell dyscrasias? *Hematol J* 1:292, 2000.
18. Gonzalez D. et al, Immunoglobulin gene rearrangements and the pathogenesis of multiple myeloma, *Blood*, 2007;110:3112-3121
19. van Zelm MC, van der Burg M, de Ridder D, et al. Ig gene rearrangement steps are initiated in early human precursor B cell subsets and correlate with specific transcription factor expression. *J Immunol*. 2005;175:5912-5922
20. van der Burg M, Barendregt BH, Szczepanski T, et al. Immunoglobulin light chain gene rearrangements display hierarchy in absence of selection for functionality in precursor-B-ALL. *Leukemia*. 2002;16:1448-1453
21. Honjo T, Kinoshita K, Muramatsu M. Molecular mechanism of class switch recombination: linkage with somatic hypermutation. *Annu Rev Immunol*. 2002;20:165-196
22. Greipp PR, San Miguel JF, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005;23:3412-3420
23. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2003;78:21-33
24. Garcia-Sanz R, Gonzalez-Fraile MI, Mateo G, et al. Proliferative activity of plasma cells is the most relevant prognostic factor in elderly multiple myeloma patients. *Int J Cancer*. 2004;112:884-889

25. Reiman T, Seeberger K, Taylor BJ, et al. Persistent preswitch clonotypic myeloma cells correlate with decreased survival: evidence for isotype switching within the myeloma clone. *Blood*. 2001; 98:2791-2799
26. Kosmas C, Stamatopoulos K, Stavroyianni N, et al. Origin and diversification of the clonogenic cell in multiple myeloma: lessons from the immunoglobulin repertoire. *Leukemia*. 2000;14:1718-1726
27. Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myelome. *Blood*. 2007;109:3489-3495
28. Hideshima T, Mitsiades C, Tonon G, et al: Understanding multiple myeloma pathogenesis in the bone marrow to identify new therapeutic targets. *Nat Rev Cancer* 7:585, 2007.
29. Braga WM, Atanackovic D, Colleoni GW: The role of regulatory T cells and TH17 cells in multiple myeloma. *Clin Dev Immunol* 2012:293479, 2012.
30. Hoffman Hematology - Basic Principles and Practice 6th edition
31. Raje N, Roodman GD: Advances in the biology and treatment of bone disease in multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 17:1278, 2011.
32. Tian E, Zhan F, Walker R, et al: The role of the Wnt-signaling antagonist DKK1 in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. *N Engl J Med* 349:2483, 2003.
33. Ludwig H, Pohl G, Osterborg A: Anemia in multiple myeloma. *Clin Adv Hematol Oncol* 2:233, 2004.
34. Nucci M, Anaissie E: Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents. *Clin Infect Dis* 49:1211, 2009.

35. Dimopoulos M, Kyle R, Fermand JP, et al: Consensus recommendations for standard investigative workup: Report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. *Blood* 117:4701, 2011.
36. Group IMW: Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: A report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 121:749, 2003.
37. Munshi NC, Anderson KC, Bergsagel PL, et al: Consensus recommendations for risk stratification in multiple myeloma: Report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 2. *Blood* 117:4696, 2011.
38. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al: International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 23:3412, 2005.
39. Broyl A, Hose D, Lokhorst H, et al: Gene expression profiling for molecular classification of multiple myeloma in newly diagnosed patients. *Blood* 116:2543, 2010.
40. Avet-Loiseau H, Li C, Magrangeas F, et al: Prognostic significance of copy-number alterations in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 27:4585, 2009.
41. Shaughnessy JD, Jr, Zhan F, et al: A validated gene expression model of high-risk multiple myeloma is defined by deregulated expression of genes mapping to chromosome 1. *Blood* 109:2276, 2007.
42. Decaux O, Lode L, Magrangeas F, et al: Prediction of survival in multiple myeloma based on gene expression profiles reveals cell cycle and chromosomal instability signatures in high-risk patients and hyperdiploid signatures in low-risk patients: A study of the Intergroupe Francophone du Myelome. *J Clin Oncol* 26:4798, 2008.

43. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, et al: Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med* 356:2582, 2007.
44. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al: A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 346:564, 2002.
45. Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, et al: Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: Results of the IFM 2005-01 phase III trial. *J Clin Oncol* 28:4621, 2010.
46. Richardson PG, Weller E, Lonial S, et al: Lenalidomide, bortezomib, dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 116:679, 2010.
47. Kumar S, Flinn I, Richardson PG, et al: Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma. *Blood* 119:4375, 2012.
48. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al: A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome. *N Engl J Med* 335:91, 1996.
49. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al: High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 348:1875, 2003.

50. Koreth J, Cutler CS, Djulbegovic B, et al: High-dose therapy with single autologous transplantation versus chemotherapy for newly diagnosed multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Biol Blood Marrow Transplant* 13:183, 2007.
51. Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al: Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 349:2495, 2003.
52. Cavo M, Pantani L, Petrucci MT, et al: Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy following autologous hematopoietic stem-cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 120:9, 2012.
53. Bruno B, Rotta M, Patriarca F, et al: A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N Engl J Med* 356:1110, 2007.
54. Reece DE: Posttransplantation maintenance therapy and optimal frontline therapy in myeloma. *Hematology/the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program* 2011:197, 2011.
55. Lonial S, Mitsiades CS, Richardson PG: Treatment options for relapsed and refractory multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 17:1264, 2011.
56. Glasmacher A, Hahn C, Hoffmann F, et al: A systematic review of phase-II trials of thalidomide monotherapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Br J Haematol* 132:584, 2006.
57. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, et al: Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: A randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol* 12:431, 2011.

58. Mitsiades CS, Davies FE, Laubach JP, et al: Future directions of next- generation novel therapies, combination approaches, and the development of personalized medicine in myeloma. *J Clin Oncol* 29:1916, 2011.
59. Morgan GJ, Child JA, Gregory WM, et al: Effects of zoledronic acid versus clodronic acid on skeletal morbidity in patients with newly diagnosed multiple myeloma (MRC Myeloma IX): Secondary outcomes from a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 12:743, 2011.
60. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al: First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): A randomised controlled trial. *Lancet* 376:1989, 2010.
61. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al: Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 359:906, 2008.
62. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, et al: Eastern Cooperative Oncology Group: Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: An open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 11:29, 2010.
63. Harousseau, JL, Attal, M, Avet-Loiseau, H, et al: Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: Results of the IFM 2005-01 phase III trial. *J Clin Oncol* 28:4621, 2010.

64. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al: GIMEMA Italian Myeloma Network: Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: A randomised phase 3 study. *Lancet* 376:2075, 2010
65. Richardson PG, Weller E, Lonial S, et al: Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 116:679, 2010.
66. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al: VISTA Trial Investigators: Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 359:906, 2008.
67. Facon T, Mary JY, Hulin C, et al: Intergroupe Francophone du Myelome: Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): A randomised trial. *Lancet* 370:1209, 2007.
68. Hulin C, Facon T, Rodon P, et al: Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. *J Clin Oncol* 27:3664, 2009.
69. Wijermans P, Schaafsma M, Termorshuizen F, et al: Dutch-Belgium Cooperative Group HOVON: Phase III study of the value of thalidomide added to melphalan plus prednisone in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: The HOVON 49 Study. *J Clin Oncol* 28:3160, 2010.

70. Palumbo A, Bringhen S, Liberati AM, et al: Oral melphalan, prednisone, and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: Updated results of a randomized controlled trial. *Blood* 112:3107, 2008.
71. Beksac M, Haznedar R, Firatli-Tuglular T, et al: Addition of thalidomide to oral melphalan/prednisone in patients with multiple myeloma not eligible for transplantation: Results of a randomized trial from the Turkish Myeloma Study Group. *Eur J Haematol* 86:16, 2010.
72. Waage A, Gimsing P, Fayers P, et al: Nordic Myeloma Study Group: Melphalan and prednisone plus thalidomide or placebo in elderly patients with multiple myeloma. *Blood* 116:1405, 2010.
73. Barlogie B, Desikan R, Eddlemon P, et al: Extended survival in advanced and refractory multiple myeloma after single-agent thalidomide: Identification of prognostic factors in a phase 2 study of 169 patients. *Blood* 98:492, 2001.
74. Yakoub-Agha I, Mary J, Hulin C, et al: Low-dose vs. high-dose thalidomide for advanced multiple myeloma: A prospective trial from the Intergroupe Francophone du Myelome. *European Journal of Haematology* 88:249, 2012.
75. Neben K, Moehler T, Benner A, et al: Dose-dependent effect of thalidomide on overall survival in relapsed multiple myeloma. *Clinical cancer research* 8:3377, 2002.
76. Palumbo A, Bertola A, Falco P, et al: Efficacy of low-dose thalidomide and dexamethasone as first salvage regimen in multiple myeloma. *The hematology journal* 5:318, 2004.

77. Dimopoulos MA, Zervas K, Kouvatses G, et al: Thalidomide and dexamethasone combination for refractory multiple myeloma. *Annals of oncology* 12:991, 2001.
78. Kyriakou C, Thomson K, D'Sa S, et al: Low-dose thalidomide in combination with oral weekly cyclophosphamide and pulsed dexamethasone is a well tolerated and effective regimen in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *British Journal of Haematology* 129:763, 2005.
79. Garaa-Sanz R, Gonzalez-Porras JR, Hernandez JM, et al: The oral combination of thalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone (ThaCyDex) is effective in relapsed/refractory multiple myeloma. *Leukemia* 18:856, 2004.
80. Offidani M, Corvatta L, Marconi M, et al: Low-dose thalidomide with pegylated liposomal doxorubicin and high-dose dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma: A prospective, multicenter, phase II study. *Haematologica* 91:133, 2006.
81. Rajkumar SV, Rosinol L, Hussein M, et al: Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol* 26:2171, 2008.
82. Ludwig H, Hajek R, Tothova E, et al: Thalidomide-dexamethasone compared with melphalan-prednisolone in elderly patients with multiple myeloma. *Blood* 113:3435, 2009.
83. Lokhorst HM, van der Holt B, Zweegman S, et al: A randomized phase 3 study on the effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone, and

- high-dose melphalan, followed by thalidomide maintenance in patients with multiple myeloma. *Blood* 115:1113, 2010.
84. Palumbo A, Bringhen S, Liberati AM, et al: Oral melphalan, prednisone, and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: Updated results of a randomized controlled trial. *Blood* 112:3107, 2008.
 85. Facon T, Mary JY, Hulin C, et al: Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99—06): A randomised trial. *The Lancet* 370:1209, 2007.
 86. Hulin C, Facon T, Rodon P, et al: Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. *J Clin Oncol* 27:3664, 2009.
 87. Wijermans P, Schaafsma M, Termorshuizen F, et al: Phase III study of the value of thalidomide added to melphalan plus prednisone in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: The HOVON 49 Study. *J Clin Oncol* 28:3160, 2010.
 88. Waage A, Gimsing P, Fayers P, et al: Melphalan and prednisone plus thalidomide or placebo in elderly patients with multiple myeloma. *Blood* 116:1405, 2010.
 89. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al: Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *The New England Journal of Medicine* 357:2133, 2007.

90. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al: Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *The New England Journal of Medicine* 357:2123, 2007.
91. Richardson PG, Blood E, Mitsiades CS, et al: A randomized phase 2 study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 108:3458, 2006.
92. Richardson PG, Weller E, Jagannath S, et al: Multicenter, Phase I, Dose-Escalation Trial of Lenalidomide Plus Bortezomib for Relapsed and Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Oncology* 27:5713, 2009.
93. Knop S, Gerecke C, Liebisch P, et al: Lenalidomide, adriamycin, and dexamethasone (RAD) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: a report from the German Myeloma Study Group DSMM (Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom). *Blood* 113:4137, 2009.
94. Morgan GJ, Schey SA, Wu P, et al: Lenalidomide (Revlimid), in combination with cyclophosphamide and dexamethasone (RCD), is an effective and tolerated regimen for myeloma patients. *Br J Haematol* 137:268, 2007.
95. Rajkumar SV, Hayman SR, Lacy MQ, et al: Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma. *Blood* 106:4050, 2005.
96. Niesvizky R, Jayabalan DS, Christos PJ, et al: BiRD (Biaxin [clarithromycin]/Revlimid [lenalidomide]/dexamethasone) combination therapy results in high complete- and overall-response rates in treatment-naive symptomatic multiple myeloma. *Blood* 111:1101, 2007.

97. Rajkumar SV, Jacobus S, Call NS, et al: Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: An open-label randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* 11:29, 2010.
98. Palumbo A, Falco P, Corradini P, et al: Melphalan, Prednisone, and Lenalidomide Treatment for Newly Diagnosed Myeloma: A Report From the GIMEMA Italian Multiple Myeloma Network. *Journal of Clinical Oncology* 25:4459, 2007.
99. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al: Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone as induction therapy for newly diagnosed multiple myeloma patients destined for autologous stem-cell transplantation: MRC Myeloma IX randomized trial results. *Haematologica* 97:442, 2012. doi:10.3324/haematol.2011.043372.
100. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, et al: Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med* 366:1759, 2012.
101. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al: A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *The New England Journal of Medicine* 348:2609, 2003.
102. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster M, et al: Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: Final time-to-event results of the APEX trial. *Blood* 110:3557, 2007.
103. Orlowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, et al: Randomized Phase III Study of Pegylated Liposomal Doxorubicin Plus Bortezomib Compared With Bortezomib

- Alone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Combination Therapy Improves Time to Progression. *Journal of Clinical Oncology* 25:3892, 2007.
104. Palumbo A, Bringhen S, Rossi D, et al: Bortezomib-Melphalan- Prednisone- Thalidomide Followed by Maintenance With Bortezomib- Thalidomide Compared With Bortezomib-Melphalan-Prednisone for Initial Treatment of Multiple Myeloma: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Oncology* 28:5101, 2010.
 105. Jagannath S, Durie BGM, Wolf J, et al: Bortezomib therapy alone and in combination with dexamethasone for previously untreated symptomatic multiple myeloma. *British Journal of Haematology* 129:776, 2005.
 106. Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, et al: Bortezomib Plus Dexamethasone Is Superior to Vincristine Plus Doxorubicin Plus Dexamethasone As Induction Treatment Prior to Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Results of the IFM 2005-01 Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology* 28:4621, 2010.
 107. Neben K, Lokhorst HM, Jauch A, et al: Administration of bortezomib before and after autologous stem cell transplantation improves outcome in multiple myeloma patients with deletion 17p. *Blood* 119:1, 2012.
 108. Richardson PG, Weller E, Lonial S, et al: Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 116:679, 2010.
 109. Cavo M, Pantani L, Petrucci MT, et al: Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation

- therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 120:9, 2012.
110. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al: Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *The New England Journal of Medicine* 359:906, 2008.
 111. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al: A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome. *New England Journal of Medicine* 335:91, 1996.
 112. Fermand JP, Ravaud P, Chevret S, et al: High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. *Blood* 92:3131, 1998.
 113. Blade J, Surenda A, et al: High-dose therapy autotransplantation/intensification vs continued conventional chemotherapy in multiple myeloma patients responding to initial treatment chemotherapy. Results of a prospective randomized trial from the Spanish Cooperative group PETHEMA. *Blood* 98:815a, 2001.
 114. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al: High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 348:1875, 2003.
 115. Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, et al: Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: Final results of

- phase III US Intergroup Trial S9321. *J Clin Oncol* 24:929, 2006. Epub 2006 Jan 23.
116. Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al: Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 349:2495, 2003.
117. Fermand J, et al. *Hematol J* 4:S59:P10.2.2, 2003.
118. Sonneveld P, van der Holt B, Segeren CM, et al: Intermediate-dose melphalan compared with myeloablative treatment in multiple myeloma: Long-term follow-up of the Dutch cooperative group HOVON 24 trial. *Haematologica* 92:928, 2007.
119. Cavo M, Tosi P, Zamagni E, et al: Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. *J Clin Oncol* 25:2434, 2007.
120. Gahrton G, Tura S, Ljungman P, et al: Prognostic factors in allogeneic bone marrow transplantation for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 13:1312, 1995.
121. Bensinger WI, Buckner CD, Anasetti C, et al: Allogeneic marrow transplantation for multiple myeloma: An analysis of risk factors on outcome. *Blood* 88:2787, 1996.
122. Alyea E, Weller E, Schlossman R, et al: Outcome after autologous and allogeneic stem cell transplantation for patients with multiple myeloma: Impact of graft-versus-myeloma effect. *Bone Marrow Transplantation* 32:1, 2003. doi:10.1038/sj.bmt.1704289
123. Lee CK, Badros A, Barlogie B, et al: Prognostic factors in allogeneic transplantation for patients with high-risk multiple myeloma after reduced intensity conditioning. *Experimental Hematology* 31:73, 2003.

124. Kroger N, Schwerdtfeger R, Kiehl M, et al: Autologous stem cell transplantation followed by a dose-reduced allograft induces high complete remission rate in multiple myeloma. *Blood* 100:755, 2002.
125. Maloney DG, Molina AJ, Sahebi F, et al: Allografting with nonmyeloablative conditioning following cytoreductive autografts for the treatment of patients with multiple myeloma. *Blood* 102:3447, 2003. doi:10.1182/blood-2002-09-2955
126. Giralt S, Aleman A, Anagnostopoulos A, et al: Fludarabine/melphalan conditioning for allogeneic transplantation in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplantation* 30:1, 2002.
127. Bruno B, Rotta M, Patriarca F, et al: A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *The New England Journal of Medicine* 356:1110, 2007.
128. Spencer A, Prince HM, Roberts AW, et al: Consolidation therapy with low-dose thalidomide and prednisolone prolongs the survival of multiple myeloma patients undergoing a single autologous stem-cell transplantation procedure. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 27:1, 2009.
129. Barlogie B, Tricot G, Anaissie E, et al: Thalidomide and hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma. *The New England Journal of Medicine* 354:1021, 2006.
130. Attal M, Harousseau J, Leyvraz S, et al: Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 108:3289, 2006.

131. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al: Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 366:1782, 2012.
132. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, et al: Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *The New England Journal of Medicine* 366:1759, 2012.
133. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, et al: Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *The New England Journal of Medicine* 366:1770, 2012.
134. Mateos M, Oriol A, Martfnez-Lopez J, et al: Maintenance therapy with bortezomib plus thalidomide or bortezomib plus prednisone in elderly multiple myeloma patients included in the GEM2005MAS65 trial. *Blood* 1, 2012. doi:10.1182/blood-2012-05-427815
135. Carmeliet P (2003) Angiogenesis in health and disease. *Nat Med* 9:653–660
136. Carmeliet P, Jain RK (2000) Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature* 407:249–257
137. Kerbel RS (2000) Tumor angiogenesis: past, present and the near future. *Carcinogenesis* 21:505–515
138. Bergers G, Benjamin LE (2003) Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nat Rev Cancer* 3:401–410
139. Papetti M, Herman IM (2001) Mechanism of normal and tumorderived angiogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol* 282:947–970
140. Anderson KC, Carrasco RD (2011) Pathogenesis of myeloma. *Annu Rev Pathol* 28(6):249–274

141. Asosingh K, De Raeve H, Menu E, Van Riet I, Van Marck E, Van Camp B, Vanderkerken K (2004) Angiogenic switch during 5T2MM murine myeloma tumorigenesis: role of CD45 heterogeneity. *Blood* 103:3131–3137
142. Vacca A, Ribatti D, Presta M, Minischetti M, Iurlaro M, Ria R, Albini A, Bussolino F, Dammacco F (1999) Bone marrow neovascularization, plasma cell angiogenic potential, and matrix metalloproteinase-2 secretion parallel progression of human multiple myeloma. *Blood* 93:3064–3073
143. Jakob C, Sterz J, Zavrski I, Heider U, Kleeberg L, Fleissner C, Kaiser M, Sezer O (2006) Angiogenesis in multiple myeloma. *Eur J Cancer* 42:1581–1590
144. Rajkumar SV, Mesa RA, Fonseca R, Schroeder G, Plevak MF, Dispenzieri A, Lacy MQ, Lust JA, Witzig TE, Gertz MA, Kyle RA, Russell SJ, Greipp PR (2002) Bone marrow angiogenesis in 400 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance, multiple myeloma, and primary amyloidosis. *Clin Cancer Res* 8:2210–2216
145. Alexandrakis MG, Passam FH, Dambaki C, Pappa CA, Stathopoulos EN (2004) The relation between bone marrow angiogenesis and the proliferation index Ki-67 in multiple myeloma. *J Clin Pathol* 57:856–860
146. Andersen NF, Standal T, Nielsen JL, Heickendorff L, Borset M, Sørensen FB, Abildgaard N (2005) Syndecan-1 and angiogenic cytokines in multiple myeloma: correlation with bone marrow angiogenesis and survival. *Br J Haematol* 128:210–217
147. Bhatti SS, Kumar L, Dinda AK, Dawar R (2006) Prognostic value of bone marrow angiogenesis in multiple myeloma: use of light microscopy as well as computerized image analyzer in the assessment of microvessel density and

- total vascular area in multiple myeloma and its correlation with various clinical, histological, and laboratory parameters. *Am J Hematol* 81:649–656
148. Hillengass J, Wasser K, Delorme S, Kiessling F, Zechmann C, Benner A, Kauczor HU, Ho AD, Goldschmidt H, Moehler TM (2007) Lumbar bone marrow microcirculation measurements from dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging is a predictor of event-free survival in progressive multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 13:475–481
149. Kumar S, Fonseca R, Dispenzieri A, Lacy MQ, Lust JA, Wellik L, Witzig TE, Gertz MA, Kyle RA, Greipp PR, Rajkumar SV (2003) Prognostic value of angiogenesis in solitary bone plasmacytoma. *Blood* 101:1715–1717
150. Kumar S, Gertz MA, Dispenzieri A, Lacy MQ, Wellik LA, Fonseca R, Lust JA, Witzig TE, Kyle RA, Greipp PR, Rajkumar SV (2004) Prognostic value of bone marrow angiogenesis in patients with multiple myeloma undergoing high-dose therapy. *Bone Marrow Transplant* 34:235–239
151. Moulopoulos LA, Dimopoulos MA, Christoulas D, Kastiris E, Anagnostou D, Koureas A, Roussou M, Gavriatopoulou M, Migkou M, Iakovaki M, Gkotsamanidou M, Tasidou A, Terpos E (2010) Diffuse MRI marrow pattern correlates with increased angiogenesis, advanced disease features and poor prognosis in newly diagnosed myeloma treated with novel agents. *Leukemia* 24:1206–1212
152. Munshi NC, Wilson C (2001) Increased bone marrow microvessel density in newly diagnosed multiple myeloma carries a poor prognosis. *Semin Oncol* 28:565–569

153. Pruneri G, Ponzoni M, Ferreri AJ, Decarli N, Tresoldi M, Raggi F, Baldessari C, Freschi M, Baldini L, Goldaniga M, Neri A, Carboni N, Bertolini F, Viale G (2002) Microvessel density, a surrogate marker of angiogenesis, is significantly related to survival in multiple myeloma patients. *Br J Haematol* 118:817–820
154. Sezer O, Niemöller K, Eucker J, Jakob C, Kaufmann O, Zavrski I, Dietel M, Possinger K (2000) Bone marrow microvessel density is a prognostic factor for survival in patients with multiple myeloma. *Ann Hematol* 79:574–577
155. Sezer O, Niemöller K, Jakob C, Zavrski I, Heider U, Eucker J, Kaufmann O, Possinger K (2001) Relationship between bone marrow angiogenesis and plasma cell infiltration and serum beta2-microglobulin levels in patients with multiple myeloma. *Ann Hematol* 80:598–601
156. Schreiber S, Ackermann J, Obermair A, Kaufmann H, Urbauer E, Aletaha K, Gisslinger H, Chott A, Huber H, Drach J (2000) Multiple myeloma with deletion of chromosome 13q is characterized by increased bone marrow neovascularization. *Br J Haematol* 110:605–609
157. Hillengass J, Zechmann CM, Nadler A, Hose D, Cremer FW, Jauch A, Heiss C, Benner A, Ho AD, Bartram CR, Kauczor HU, Delorme S, Goldschmidt H, Moehler TM (2008) Gain of 1q21 and distinct adverse cytogenetic abnormalities correlate with increased microcirculation in multiple myeloma. *Int J Cancer* 122:2871–2875
158. Sezer O, Niemöller K, Kaufmann O, Eucker J, Jakob C, Zavrski I, Possinger K (2001) Decrease of bone marrow angiogenesis in myeloma patients achieving a remission after chemotherapy. *Eur J Haematol* 66:238–244

159. Rajkumar SV, Fonseca R, Witzig TE, Gertz MA, Greipp PR (1999) Bone marrow angiogenesis in patients achieving complete response after stem cell transplantation for multiple myeloma. *Leukemia* 13:469–472
160. Kumar S, Fonseca R, Dispenzieri A, Lacy MQ, Lust JA, Witzig TE, Gertz MA, Kyle RA, Greipp PR, Rajkumar SV (2002) Bone marrow angiogenesis in multiple myeloma: effect of therapy. *Br J Haematol* 119:665–671
161. Kumar S, Witzig TE, Dispenzieri A, Lacy MQ, Wellik LE, Fonseca R, Lust JA, Gertz MA, Kyle RA, Greipp PR, Rajkumar SV (2004) Effect of thalidomide therapy on bone marrow angiogenesis in multiple myeloma. *Leukemia* 18:624–627
162. Lisy K, Peet DJ (2008) Turn me on: regulating HIF transcriptional activity. *Cell Death Differ* 15:642–649
163. Dabbs JD. *Diagnostic immunocytochemistry*. New York: Elsevier; 2002.
164. Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell* 103:211-225, (2000).
165. Cohen P. The role of protein phosphorylation in human health and disease. *Eur. J Biochem* 268:5001-5010, (2001).
166. Manning G, Whyte D.B., Martinez R. et al. The protein kinase complement of the human genome. *Science* 298:1912-1934, (2002).
167. R. Roskorski Jr. STI-571 : an anticancer protein-tyrosine kinase inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun* 309:709-717, (2003).
168. Hunter T, Sefton B.M. Transforming gene product of Rous sarcoma virus phosphorylates tyrosine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:1311-1315, (1980).

169. Blume-Jensen P., Hunter T. Oncogenic kinase signaling, a comprehensive review of protein-tyrosine kinases implicated in cancer. *Nature* 411:355-365,(2001).
170. S.Cohen, Ushiro H., Stoscheck C. et al. A native 170,000 epidermal growth factor receptor-kinase complex form shed plasma membrane vesicles. *J Biol Chem* 257:1523-1531, (1982).
171. Carpenter G. Receptors for epidermal growth factor and other polypeptide mitogens. *Ann Rev Biochem* 56:881-914, (1987).
172. Salomon D.S., Brandt R., Ciardiello F. et al. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 19:183-232, (1995).
173. Yarden Y., Sliwkowski M.X. Untangling the erbB signaling network. *Nat Rev (Mol. Cell. Biol.)*2:127-137, (2001).
174. R.Roskorski Jr. The ErbB/HER receptor protein-tyrosine kinases and cancer. *Bioch Biophys Res Commun* 319:1-11, (2004).
175. Krause DS, Van Etten RA. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *N Engl J Med* 2005; 353: 172–87 2
176. Matsumura I., Mizuki M. and Kanakura Y., Roles for deregulated receptor tyrosine kinases and their downstream signaling molecules in hematologic malignancies, *Cancer Sci*, March 2008, vol. 99, no. 3, 479–485
177. Ravandi F, Talpaz M, Estrov Z. Modulation of cellular signaling pathways: prospects for targeted therapy in hematological malignancies. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 535–50.

178. Bae, Y. S., Sung, J. Y., Kim, O. S., Kim, Y. J., Hur, K. C., Kazlauskas, A., and Rhee, S. G. (2000). Platelet-derived growth factor-induced H₂O₂ production requires the activation of phosphatidylinositol 3-kinase. *J. Biol. Chem.* 275, 10527–10531.
179. Heldin, C.-H., Eriksson, U., and Ostman, A. (2002). New members of the platelet-derived growth factor family of mitogens. *Arch. Biochem. Biophys.* 398, 284–290
180. Heldin, C.-H., Ostman, A., and Ronnstrand, L. (1998). Signal transduction via platelet-derived growth factor receptors. *Biochim. Biophys. Acta* 1378, F79–F113.
181. Kovalenko, M., Denner, K., Sandstrom, J., Persson, C., Gross, S., Jandt, E., Vilella, R., Bohmer, F., and Ostman, A. (2000). Site-selective dephosphorylation of the platelet-derived growth factor α -receptor by the receptor-like protein-tyrosine phosphatase DEP-1. *J. Biol. Chem.* 275, 16219–16226
182. Ostman A and Heldin CH, PDGF Receptors as Targets in Tumor Treatment, *Adv Cancer Res.* 2007;97:247-74.
183. Persson, C., Saavenhed, C., Bourdeau, A., Tremblay, M. L., Markova, B., Bohmer, F. D., Haj, F. G., Neel, B. G., Elson, A., Heldin, C.-H., Ronnstrand, L., Ostman, A., et al. (2004). Siteselective regulation of platelet-derived growth factor α receptor tyrosine phosphorylation by T-cell protein tyrosine phosphatase. *Mol. Cell. Biol.* 24, 2190–2201

184. Takahashi, Y., Morales, F. C., Kreimann, E. L., and Georgescu, M. M. (2006). PTEN tumor suppressor associates with NHERF proteins to attenuate PDGF receptor signaling. *EMBO J.* 25, 910–920.7
185. Toffalini F and Demoulin JB, New insights into the mechanisms of hematopoietic cell transformation by activated receptor tyrosine kinases, *Blood.* 2010;116(14): 2429-2437