



Πανεπιστήμιο
Ιωαννίνων

ΔΙΔΡΥΜΑΤΙΚΟ ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ

ΣΠΟΥΔΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Φαρμακογενετική μελέτη των πολυμορφισμών rs2032582 και rs2229109 του γονιδίου ABCB1 σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα που λαμβάνουν λεναλιδομίδη: Συσχέτιση με την ανταπόκριση και την τοξικότητα

Αικατερίνη-Λαμπρινή Γ. Αλεξίου

Επιβλέπουσα: Ελευθερία Χατζημιχαήλ, MD, PhD, Αν. Καθηγήτρια Αιματολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2024

Περιεχόμενα

I. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	4
1. Γενικές πληροφορίες Πολλαπλού Μυελώματος	4
2. Μονοκλωνική γαμμαπάθεια	7
2.1. Μονοκλωνική γαμμαπάθεια αδιευκρίνιστης σημασίας (MGUS)	7
2.2. Διαγνωστικά κριτήρια ασυμπτωματικού και συμπτωματικού ΠΜ	8
3. Κλινικά χαρακτηριστικά	9
3.1. Αναιμία	9
3.2. Νεφρική Δυσλειτουργία	9
3.3. Οστική νόσος	9
3.4. Υπερασβεσταιμία	10
3.5. Λοιμώξεις	10
3.6. Λοιπές κλινικές εκδηλώσεις	11
4. Διάγνωση και Πρόγνωση ΠΜ	11
4.1 Προγνωστικοί Παράγοντες	13
5. Καθορισμός σταδίου νόσου (Σταδιοποίηση) του ΠΜ	13
5.1 Durie-Salmon Staging System	13
5.2 The Revised International Staging System (R-ISS)	14
6. Κυτταρογενετικές ανωμαλίες στο ΠΜ	15
6.1 Χρωμοσωμικές μεταθέσεις και σημασία τους	15
7. Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν την πρόγνωση	21
7.1. Συνοσηρότητες και κλινική κατάσταση	21
7.2 Προγνωστικοί Παράγοντες στους Ηλικιωμένους Ασθενείς	21
7.3 Νεφρική λειτουργία	22
7.4 Εξωμυελική νόσος	22
7.5 ΠΛ και παρουσία PCs στο αίμα	22
8. Θεραπεία και νεότερα δεδομένα	23
8.1. Θαλιδομίδη	26
8.2. Αναστολείς πρωτεασώματος	26
8.3 Ανοσορυθμιστικοί παράγοντες	28
8.4. Μονοκλωνικά αντισώματα	29
9. Φαρμακογενετική και ΠΜ	31
9.3.1 Ρ-γλυκοπρωτεΐνη (P-gp/MDR1) και ABCB1 γονίδιο	31
10. Γενετικοί πολυμορφισμοί του γονιδίου	32
II. ΣΚΟΠΟΣ	34
III. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	34
1. Συμμετέχοντες	34
2. Συλλογή δειγμάτων και δεδομένων της έρευνας	34

2.1	Συλλογή δείγματος αίματος	35
2.2	Ανάλυση πρωτοκόλλων	35
2.2.1	DNA extraction	35
3.	Στατιστική ανάλυση	43
IV.	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	43
1.	Δημογραφικά και Βασικά Χαρακτηριστικά	44
2.	Γενετική και Μοριακή Ανάλυση.....	44
3.	Κυτταρογενετικά Χαρακτηριστικά και Στρωματοποίηση Κινδύνου	44
4.	Κυτταρογενετικά χαρακτηριστικά του πολυμορφισμού rs2032582	44
5.	Θεραπευτική Ανταπόκριση και Κλινική Έκβαση	45
6.	Διάρκεια Θεραπείας και Ανάλυση Επιβίωσης	48
7.	Πολυπαραγοντική Ανάλυση Προγνωστικών Παραγόντων	48
8.	Προγνωστική Αξία Συνδυασμένων Βιοδεικτών.....	49
9.	Αξιολόγηση Προγνωστικού Μοντέλου	49
10.	Ανοσοφαινοτυπικά Χαρακτηριστικά και Κλινική Έκβαση	49
11.	Περαιτέρω Αναλύσεις και Αποτελέσματα	49
V.	Συζήτηση	52
VI.	Βιβλιογραφία	54

I. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1. Γενικές πληροφορίες Πολλαπλού Μυελώματος

Το Πολλαπλό Μυέλωμα (ΠΜ) είναι η δεύτερη συχνότερη αιματολογική κακοήθεια, αποτελώντας το 13% όλων των αιματολογικών κακοηθειών και το 1% όλων των τύπων ανθρώπινου καρκίνου ([1, 2](#)). Η μέση ηλικία διάγνωσης του ΠΜ είναι τα 69 έτη, και περισσότερο από το 60% των ασθενών είναι άνδρες. Σε παγκόσμιο επίπεδο, το ετήσιο ποσοστό των νέων περιπτώσεων καρκίνου και θανάτων που αποδίδονται στο ΠΜ εκτιμάται περίπου στο 0,8% και 1%, αντίστοιχα. Η επίπτωση του ΠΜ στην Αφρική και την Αμερική κυμαίνεται μεταξύ 10-12 των περιπτώσεων ανά 100.000, ενώ στην Ασία είναι πολύ χαμηλότερη, κυμαινόμενη από 0,5-1 ανά 100.000. Η επίπτωση του ΠΜ έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια, ενώ ο χρόνος επιβίωσης των ασθενών κυμαίνεται από μερικούς μήνες έως αρκετά χρόνια. Γενικά, τα ποσοστά επίπτωσης αυξάνονται με την ηλικία και είναι υψηλότερα στους Αφροαμερικανούς άνδρες ([3](#)).

Το ΠΜ είναι μια νεοπλασματική διαταραχή ώριμων Β-λεμφοκυττάρων με περίπλοκη παθοφυσιολογία, που οδηγεί σε καταστροφή οργάνων και σημαντική νοσηρότητα. Αποτελεί έναν μονοκλωνικό όγκο πλασματοκυττάρων (PCs) που εντοπίζεται κυρίως στον μυελό των οστών (ΜΟ). Τα PCs του ΠΜ παρουσιάζουν έντονη εξάρτηση από το μικροπεριβάλλον του ΜΟ, εκτεταμένη σωματική υπερμετάλλαξη (somatic hypermutation, SHM) των γονιδίων ανοσοσφαιρινών (Ig), καθώς και απουσία έκφρασης της IgM στις περισσότερες περιπτώσεις (το IgM ΠΜ αποτελεί μια εξαιρετικά σπάνια διαταραχή, παρατηρούμενη σε λιγότερο από 1%). Παρόλο που τα κύτταρα του ΠΜ φέρουν χαρακτηριστικά ώριμων πλασματοκυττάρων, διαφέρουν σημαντικά από τα φυσιολογικά, καθώς εμφανίζουν έναν χαμηλό ρυθμό κυτταρικού πολλαπλασιασμού (μόλις 1%-3% των κυττάρων βρίσκονται σε φάση κυτταρικού κύκλου) ([4](#)).

Η εξέλιξη του ΠΜ περιλαμβάνει μια σειρά από καρκινογόνα γεγονότα και αποτελεί μια σταδιακή εξελικτική διαδικασία. Ξεκινά από κλινικά καλοήθεις καταστάσεις, όπως η μονοκλωνική γαμμαπάθεια αδιευκρίνιστης σημασίας (MGUS) και το ασυμπτωματικό ΠΜ (SMM), οι οποίες μπορεί να εξελιχθούν σε συμπτωματικό ΠΜ και, σε ορισμένες περιπτώσεις, να καταλήξουν σε εξωμυελικό ΠΜ (EMM) ή Πλασματοκυτταρική λευχαιμία (ΠΛ) ([5](#)). Η προοδευτική αυτή πορεία εμπλέκει μια σύνθετη σειρά γενετικών, επιγενετικών και βιοχημικών μεταβολών, που οδηγούν στη μετατροπή των PCs και στον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό τους στον μυελό των οστών. Παράλληλα, τα κακοήθη PCs εκκρίνουν μη λειτουργικά μονοκλωνικά αντισώματα (Μ-πρωτεΐνη), τα οποία ανιχνεύονται στην κυκλοφορία του αίματος και συμβάλλουν στις επιπλοκές της νόσου.

Η ακριβής αιτιολογία του ΠΜ παραμένει άγνωστη, αν και αρκετοί βιοδείκτες, συμπεριλαμβανομένων γενετικών και κυτταρογενετικών παραγόντων, έχουν συσχετιστεί με την ανάπτυξη και την εξέλιξη της νόσου. Σύμφωνα με τον ορισμό του NIH Biomarkers Definitions Working Group, ένας βιοδείκτης ορίζεται ως «ένα χαρακτηριστικό που μετράται και αξιολογείται αντικειμενικά ως δείκτης φυσιολογικών βιολογικών διεργασιών, παθολογικών διεργασιών ή φαρμακολογικών αποκρίσεων σε μια θεραπευτική παρέμβαση» ([6](#)). Οι βιοδείκτες διαδραματίζουν

καθοριστικό ρόλο τόσο στη διάγνωση όσο και στην πρόγνωση των ασθενειών, ενώ αποτελούν πολύτιμα εργαλεία για την αξιολόγηση κλινικών αποτελεσμάτων και την εξατομίκευση της θεραπείας.

Οι βιοδείκτες ανιχνεύονται σε σωματικά υγρά, όπως το αίμα και τα ούρα, καθώς και σε ιστούς, και ταξινομούνται σε διάφορες κατηγορίες. Οι κύριες κατηγορίες περιλαμβάνουν:

- Γονιδιωματικούς: Εστιάζουν σε γενετικές μεταλλάξεις ή ανωμαλίες.
- Μεταγραφωματικούς: Εξετάζουν την έκφραση γονιδίων μέσω RNA.
- Πρωτεϊνωματικούς: Αφορούν πρωτεΐνες και την έκφρασή τους.
- Κλινικοπαθολογικούς και απεικονιστικούς: Περιλαμβάνουν χαρακτηριστικά από κλινικές εξετάσεις και απεικονιστικές μεθόδους.

Οι διαγνωστικοί βιοδείκτες παίζουν καθοριστικό ρόλο στην ανίχνευση της παρουσίας της νόσου, επιτρέποντας την έγκαιρη διάγνωση και τον έλεγχο των ασθενών. Είναι ιδιαίτερα χρήσιμοι για τη διαλογή ατόμων με ύποπτα συμπτώματα ή αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΠΜ, εξασφαλίζοντας στοχευμένες και αποτελεσματικές κλινικές παρεμβάσεις. Από την άλλη, οι προγνωστικοί βιοδείκτες παρέχουν κρίσιμες πληροφορίες για την πιθανή εξέλιξη της νόσου, διευκολύνοντας την πρόβλεψη της πορείας της και την εξατομίκευση της θεραπείας. Με τη χρήση αυτών των εργαλείων, οι ιατροί είναι σε θέση να σχεδιάσουν πιο αποτελεσματικές στρατηγικές διαχείρισης, μειώνοντας τις επιπλοκές και βελτιώνοντας τα κλινικά αποτελέσματα. Κατά συνέπεια, η αξιοποίηση των βιοδεικτών αναβαθμίζει σημαντικά τη διαδικασία διάγνωσης, παρακολούθησης και θεραπείας στο ΠΜ, συνεισφέροντας στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών ([7](#), [8](#)).

Προς το παρόν, πολλοί βιοδείκτες χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση και την πρόγνωση του ΠΜ, αξιοποιώντας σύγχρονες διαγνωστικές τεχνικές. Η ανίχνευσή τους βασίζεται σε βιοχημικές εξετάσεις αίματος, βιοψία μυελού των οστών, ανάλυση ούρων 24ώρου, κυτταρογενετικές εξετάσεις (όπως ο καρυότυπος και η τεχνική φθορίζοντος In Situ Υβριδισμού - FISH), καθώς και απεικονιστικές μεθόδους.

Οι κύριοι βιοδείκτες που αξιολογούνται μέσω ανάλυσης ορού και ούρων περιλαμβάνουν τη μονοκλωνική πρωτεΐνη (M-protein), η οποία μπορεί να είναι είτε ακέραιη ανοσοσφαιρίνη (Ig) είτε ελεύθερες ελαφριές αλυσίδες (FLC). Επιπλέον, η ανίχνευση οστεολυτικών βλαβών μέσω απεικονιστικών εξετάσεων και η αξιολόγηση χρωμοσωμικών ανωμαλιών μέσω κυτταρογενετικής ανάλυσης διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη διάγνωση και την πρόγνωση.

Το International Myeloma Working Group (IMWG) έχει καθορίσει διαγνωστικά κριτήρια για το ΠΜ και τις πρόδρομες καταστάσεις της νόσου, όπως η MGUS και το SMM. Αυτά τα κριτήρια περιλαμβάνουν τη μέτρηση της M-πρωτεΐνης στον ορό ή τα ούρα και την αξιολόγηση της παρουσίας οργάνων-στόχων που έχουν επηρεαστεί. Ενδεικτικά παραδείγματα είναι:

- Επίπεδα ασβεστίου στον ορό (υπερασβεστιαμία),
- Κρεατινίνη (ένδειξη νεφρικής λειτουργίας),
- Αιμοσφαιρίνη (αναιμία),
- Εξετάσεις οστών για οστεολυτικές βλάβες.

Αυτοί οι βιοδείκτες και οι αντίστοιχες διαγνωστικές τεχνικές παρέχουν ζωτικής σημασίας πληροφορίες για την ακριβή διάγνωση, την πρόγνωση και τη στρατηγική θεραπείας στις διάφορες φάσεις της νόσου, επιτρέποντας την εξατομικευμένη προσέγγιση στη φροντίδα των ασθενών.

Στην αξιολόγηση της εξέλιξης και της σταδιοποίησης του ΠΜ χρησιμοποιούνται καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες που βασίζονται στον συνδυασμό δύο συστημάτων: το Σύστημα Durie-Salmon (DSS) (9) και το Αναθεωρημένο Διεθνές Σύστημα Σταδιοποίησης (Revised International Staging System, R-ISS) (10). Αυτά τα συστήματα αξιοποιούν δεδομένα από τα επίπεδα ορισμένων βιοδεικτών στον ορό ή στα ούρα, καθώς και από συγκεκριμένες κυτταρογενετικές ανωμαλίες, για την ακριβέστερη ταξινόμηση της νόσου.

Το Σύστημα Durie-Salmon (DSS) είναι ένα παλαιότερο σύστημα που βασίζεται σε κλινικές παραμέτρους, όπως τα επίπεδα της Μ-πρωτεΐνης, την παρουσία οστεολυτικών βλαβών, την τιμή της αιμοσφαιρίνης και τη συγκέντρωση ασβεστίου στον ορό, για να προσδιορίσει τη βαρύτητα της νόσου. Ωστόσο, το DSS έχει περιορισμούς, καθώς δεν λαμβάνει υπόψη τις πρόσφατες κυτταρογενετικές ανακαλύψεις.

Το R-ISS συνδυάζει το αρχικό ISS με νέους παράγοντες, όπως τα επίπεδα της β2-μικροσφαιρίνης και της λευκωματίνης στον ορό, αλλά και την παρουσία συγκεκριμένων κυτταρογενετικών ανωμαλιών (π.χ. del(17p), t(4;14), t(14;16)) και τα επίπεδα της LDH (γαλακτικής αφυδρογονάσης). Αυτό το σύστημα παρέχει μεγαλύτερη προγνωστική ακρίβεια και είναι πιο χρήσιμο στην κλινική πράξη.

Η συνδυαστική χρήση αυτών των συστημάτων είναι εξαιρετικά σημαντική για την ταξινόμηση της εξέλιξης της νόσου, τον προσδιορισμό της μέσης επιβίωσης και την επιλογή των καταλληλότερων θεραπευτικών στρατηγικών. Έτσι, συμβάλλει στην εξατομίκευση της φροντίδας των ασθενών και στη βελτίωση των κλινικών αποτελεσμάτων.

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, οι κυτταρογενετικές ανωμαλίες που ανιχνεύονται στα κύτταρα του ΠΜ διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη μοριακή παθογένεια της νόσου και χρησιμοποιούνται ευρέως ως προγνωστικοί βιοδείκτες (11). Μεταξύ αυτών, η ανευπλοειδία και οι χρωμοσωμικές μεταθέσεις είναι ιδιαίτερα σημαντικές, καθώς επηρεάζουν κρίσιμα γονίδια που ρυθμίζουν τον κυτταρικό κύκλο και τον πολλαπλασιασμό των PCs. Οι τρισωμίες συγκεκριμένων χρωμοσωμάτων, όπως τα χρωμοσώματα 3, 5, 7, 11, 15, 19 και 21, καθώς και οι μεταθέσεις t(11;14), t(4;14), t(14;16), t(14;20), και t(6;14), έχουν αναγνωριστεί ως σημαντικές ανωμαλίες που συμβάλλουν στην εξέλιξη του ΠΜ (12). Αυτές οι γενετικές αλλαγές διαταράσσουν τη λειτουργία των γονιδίων της κυκλίνης D, τα οποία είναι κρίσιμα για τον έλεγχο της μετάβασης από τη φάση G0/G1 στη φάση S του κυτταρικού κύκλου. Ως αποτέλεσμα, παρατηρείται ανώμαλος και ανεξέλεγκτος πολλαπλασιασμός των PCs, που αποτελεί βασικό μηχανισμό στην παθογένεση της νόσου.

Αξίζει να σημειωθεί ότι ο ανώμαλος πολλαπλασιασμός των PCs σχετίζεται με την πρώιμη φάση της MGUS, η οποία θεωρείται προκαταρκτικό στάδιο για την ανάπτυξη του ΠΜ (13). Οι γενετικές αυτές μεταβολές παρέχουν πολύτιμες πληροφορίες για την κατανόηση της μοριακής βάσης της νόσου και συμβάλλουν στον καθορισμό της πρόγνωσης και της στρατηγικής θεραπείας των ασθενών.

Πολλές γενετικές μεταλλάξεις και επιγενετικά γεγονότα έχουν συσχετιστεί με τη μετάβαση από πρόδρομες καταστάσεις, όπως η MGUS, στο συμπτωματικό ΠΜ και το EMM (14). Το προφίλ

υπομεθυλίωσης του DNA στα κακοήθη PCs έχει συσχετιστεί με την εξέλιξη του ΠΜ, υπογραμμίζοντας τον ρόλο της επιγενετικής ρύθμισης στη νόσο (15).

Επιπλέον, η διαγραφή του χρωμοσώματος 13 συνδέεται στενά με την προοδευτική επιδείνωση από MGUS σε ΠΜ και σχετίζεται με δυσμενή πρόγνωση. Παράλληλα, η υπερέκφραση των ογκογονιδίων RAS και Myc προάγει τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό και την επιβίωση των PCs, συμβάλλοντας στη μετάβαση προς το ΠΜ (16). Οι μεταλλάξεις του NF-κΒ επηρεάζουν βασικά μονοπάτια επιβίωσης των κυττάρων, ενισχύοντας την ανάπτυξη πιο επιθετικών μορφών της νόσου.

2. μετατόπιση του Myc συνδέεται ιδιαίτερα με την ανάπτυξη του EMM, καθώς αυξάνει τον ανώμαλο πολλαπλασιασμό και την ικανότητα των PCs να εξαπλώνονται εκτός του ΜΟ. Παράλληλα, η απώλεια των χρωμοσωμικών περιοχών 1p και 17p έχει συσχετιστεί με επιθετικές μορφές ΠΜ και δυσμενείς κλινικές εκβάσεις, ενώ η αύξηση του 1q προάγει την εξέλιξη της νόσου και τη μετάβαση στο εξωμυελικό στάδιο (16).

Αυτές οι γενετικές και επιγενετικές αλλαγές επηρεάζουν κρίσιμα μονοπάτια που σχετίζονται με τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την επιβίωση και τη διήθηση των PCs, διευκολύνοντας τη μετάβαση από την MGUS στο ΠΜ και ενισχύοντας την ανάπτυξη επιθετικών μορφών της νόσου. Οι μεταβολές αυτές αποτελούν σημαντικούς παράγοντες για τη διάγνωση, την πρόγνωση και την επιλογή κατάλληλων θεραπευτικών στρατηγικών (16).

2. Μονοκλωνική γαμμαπάθεια

2.1. Μονοκλωνική γαμμαπάθεια αδιευκρίνιστης σημασίας (MGUS)

Είναι μια μη κακοήθη κλωνική διαταραχή η ταξινόμηση της οποίας γίνεται ανάλογα με την εμπλεκόμενη αιμοσφαιρίνη. Η συχνότερη βαριά αλυσίδα στο MGUS είναι η IgG με εμφάνιση στο 70% των ασθενών και έπειτα επέρχεται η IgM με 15 %, η IgA με 12% και η δικλωνική γαμμαπάθεια με 3 % (5). Ορίζεται ως:

- μη IgM μονοκλωνική παραπρωτεΐνη <3 g/dl,
- <10% μονοκλωνικά PCs στον μυελό
- απουσία συμβαμάτων από το ΠΜ ή κριτηρίων CRAB, όπου CRAB αποτελεί το ακρωνύμιο των:

C: Ασβέστιο (>11mg/dl ή >1 mg/dl υψηλότερο από το ULN)

R: Νεφρική Ανεπάρκεια (CrCl< 40 ml/min ή κρεατινίνη ορού >2 mg/dl)

A: Αναιμία (Hb< 10g/dl ή 2 g/dL< NV)

B: Οστική νόσος (≥ 1 λυτική εστία στις ακτινογραφίες, CT ή PET/CT).

MGUS ελαφρών αλύσεων ορίζεται ως:

- ο λόγος FLC<0,26 ή >1,65 με παρουσία αυξημένης τιμής της εμπλεκόμενης ελαφράς αλυσού στον ορό
- <10% διήθηση κλωνικών PCs στον ΜΟ και
- απουσία μονοκλωνικής βαριάς αλυσίδας, κριτηρίων CRAB ή αμυλοείδωση.

Η διαταραχή εμφανίζεται σε ποσοστό περίπου 3% στις ηλικίες άνω των 50 ετών και εξελίσσεται σε ΠΜ με ρυθμό 1% ετησίως. Η πιθανότερη αιτία ανάπτυξης της MGUS αποδίδεται σε κυτταρογενετικές ανωμαλίες, οι οποίες εμφανίζονται όταν δεν υπάρχει φυσιολογική ανοσιακή ανταπόκριση σε αντιγονική πρόκληση. Αυτό οδηγεί στην παραγωγή μονοκλωνικής ανοσοσφαιρίνης. Επιπλέον, επίκτητες κυτταρογενετικές διαταραχές που προκύπτουν από τον αρχικό πλασματοκυτταρικό κλώνο, είτε λόγω γενετικής αστάθειας είτε εξαιτίας ανωμαλιών στο μικροπεριβάλλον του μυελού των οστών, συμβάλλουν στην εξέλιξη της διαταραχής ([17](#)).

2.2. Διαγνωστικά κριτήρια ασυμπτωματικού και συμπτωματικού ΠΜ

Το IMWG διακρίνει το ΠΜ σε SMM (ασυμπτωματικό) και ενεργό (συμπτωματικό) ([18](#)). Το SMM έχει περίπου 10% πιθανότητα ανά έτος να εξελιχθεί σε συμπτωματικό ΠΜ κατά τα πρώτα 5 έτη μετά τη διάγνωση. Η πιθανότητα αυτή μειώνεται σε 3% ανά έτος για τα επόμενα 5 έτη και σε 1% ανά έτος για τη δεκαετία που ακολουθεί. Ο υποκείμενος κυτταρογενετικός τύπος της νόσου παίζει καθοριστικό ρόλο στον κίνδυνο εξέλιξης. Οι ασθενείς με κυτταρογενετικές ανωμαλίες όπως t(4;14), del17p και gain(1q) διατρέχουν τον υψηλότερο κίνδυνο για την ανάπτυξη συμπτωματικού ΠΜ ([19](#)).

Παρακάτω παρατίθενται κριτήρια του SMM σύμφωνα με το National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

- Μονοκλωνική πρωτεΐνη ορού: IgG ή IgA $\geq$ 3g/dL ή
- Bence Jones πρωτεΐνη $\geq$ 500mg/24ώρες και/ή
- Κλωνικά πλασματοκύτταρα μυελού 10%-59% και
- Απουσία σημείων και συμπτωμάτων μυελώματος ή αμυλοείδωσης

Στην περίπτωση που ο ακτινογραφικός οστικός έλεγχος σε έναν ασθενή έχει αρνητικό αποτέλεσμα, συστήνεται ο ασθενής να υποβληθεί σε ολόσωμη χαμηλής έντασης CT ή MRI ή PET/CT προκειμένου να διαφοροποιηθεί από το συμπτωματικό ΠΜ.

Τα πρόσφατα διαγνωστικά κριτήρια του συμπτωματικού ΠΜ είναι τα κάτωθι (για τη διάγνωση απαιτούνται και τα δύο κριτήρια) ([18](#)):

Κλωνική πλασματοκυτταρική διήθηση $\geq$ 10% ή οστικό ή εξωμυελικό πλασματοκύττωμα επιβεβαιωμένο με βιοψία και

Ένα ή περισσότερα από τα:

- Τιμή ασβεστίου ορού >1 mg/dL (>0.25 mmol/L) υψηλότερη από την ανώτερη φυσιολογική τιμή ή >11 mg/dL (>2,75 mmol/L)
- Νεφρική ανεπάρκεια: κάθαρση κρεατινίνης <40ml/min ή κρεατινίνη ορού >2 mg/dL (>177 μmol/L)
- Αναιμία: Hb>2 g/dL μικρότερη τιμή από την κατώτερη φυσιολογική ή τιμή Hb<10 g/dL.
- Οστικές αλλοιώσεις: μία ή περισσότερες οστεολύσεις στον ακτινολογικό έλεγχο, CT ή PET-CT.
- Πλασματοκυτταρική κλωνική διήθηση μυελού ≥60%
- FLC λόγος ≥100 (η εμπλεκόμενη ελαφρά αλυσος ≥100 mg/L).
- 1 εστιακή αλλοίωση στην MRI τουλάχιστον 5 mm

3. Κλινικά χαρακτηριστικά

Σε ότι αφορά τα κλινικά γνωρίσματα και ιδίως στους ασθενείς χωρίς συμπτώματα, η ανεύρεση της νόσου έρχεται μέσω παθολογικών ευρημάτων από εργαστηριακό έλεγχο όπως αναιμία, υπερασβεσταιμία ή λευκωματουρία. Οι ασθενείς μπορεί να φέρουν μη ειδικά συμπτώματα όπως ναυτία, έμετους, αδυναμία, υποτροπιάζουσες λοιμώξεις ή απώλεια βάρους αλλά και συμπτώματα από την οστική νόσο (αυτόματα κατάγματα, συμπίεση νωτιαίου μυελού), περιφερική νευροπάθεια ή συμπτώματα υπεργλυκότητας.

3.1. Αναιμία

Το 60-70% των ασθενών με ΠΜ έχει κάποιου είδους αναιμία ([20](#), [21](#)). Σε ασθενείς με προχωρημένα στάδια της νόσου ανευρίσκονται λευκοπενίες και θρομβοπενίες. Η εμφάνιση της αναιμίας οφείλεται σε μια σειρά αιτιών. Η διήθηση του μυελού από τα PCs απωθεί τη φυσιολογική αιμοποίηση. Επίσης, ο μεταβολισμός του σιδήρου επηρεάζεται με τρόπο που να μειώνει την παραγωγή και την επιβίωση των αιμοσφαιρίων από τη δράση των κυτταροκινών όπως IL-1β, η IL-6, η IFN-γ και από παράγοντες όπως ο Tumor Necrosis Factor και η εψιδίνη μέσω μηχανισμών που δεν έχουν ακόμη διερευνηθεί πλήρως ([22](#)). Ακόμη, η αναιμία επιδεινώνεται εξαιτίας της νεφρικής δυσλειτουργίας που προκαλείται από την νόσο. Η αναιμία δύναται να συνεχιστεί και λόγω του αυξημένου όγκου του πλάσματος στις περιπτώσεις υπεργλυκότητας.

3.2. Νεφρική Δυσλειτουργία

Το 50% των ασθενών με ΠΜ εμφανίζουν νεφρική δυσλειτουργία. Αυτή μπορεί να οφείλεται είτε σε βλάβη που έχουν υποστεί τα νεφρικά σωληνάκια από την εναπόθεση ελαφρών αλύσεων, ή από την απόφραξη των νεφρικών σωληναρίων από πρωτεϊνικούς κυλίνδρους που σχηματίζονται από τις ελαφρές αλυσίδες ([23](#)). Η υπερασβεσταιμία, οι λοιμώξεις, η αφυδάτωση και τα νεφροτοξικά φάρμακα είναι υπεύθυνα για την πρόκληση της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας. Προκειμένου να ελαττωθεί το φορτίο της νόσου των ασθενών που εμφανίζουν νεφρική βλάβη και συνάμα αυξημένες τιμές των ελαφρών αλύσεων, χορηγείται δεξαμεθαζόνη συνδυαστικά με κατάλληλη θεραπεία ([23](#)).

3.3. Οστική νόσος

Η πλειονότητα των ασθενών με ΠΜ (80-90%) παρουσιάζει οστική νόσο, με τα συνηθέστερα συμπτώματα να περιλαμβάνουν άλγος, παθολογικά κατάγματα (40%), συμπίεση του νωτιαίου μυελού (5%) και υπερασβεσταιμία. Αυτά τα συμπτώματα επηρεάζουν σημαντικά την ποιότητα ζωής

των ασθενών, καθώς περιορίζουν την κινητικότητά τους και, κατ' επέκταση, την ανεξαρτησία τους. Η οστική νόσος χαρακτηρίζεται από αύξηση της οστεοκλαστικής δραστηριότητας (μέσω μορίων όπως RANKL, OPG και Dkk-1) και παράλληλη μείωση της παραγωγής νέου οστίτη ιστού (24).

Από το 2013, το IMWG συστήνει τη χρήση διφωσφονικών, όπως η παμιδρονάτη ή το ζολεδρονικό οξύ, για τους ασθενείς που βρίσκονται υπό θεραπεία, ανεξαρτήτως της παρουσίας κλινικής οστικής νόσου. Το ζολεδρονικό οξύ, συγκεκριμένα, έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την επιβίωση των ασθενών, παρέχοντας παράλληλα έλεγχο των οστικών επιπλοκών (25).

3.4. Υπερασβεστιαμία

Η εκτεταμένη καταστροφή των οστών στους ασθενείς με ΠΜ αποτελεί τον κύριο λόγο που η υπερασβεστιαμία είναι η συχνότερη μεταβολική επιπλοκή της νόσου. Οι κυτταροκίνες που εκφράζονται ή εκκρίνονται τοπικά από τα μυελωματικά κύτταρα, όπως το RANKL, το MIP-1α και οι TNFs, καθώς και η υπερέκφραση παραγόντων από άλλα κύτταρα του μικροπεριβάλλοντος, οδηγούν σε αυξημένη οστική απορρόφηση. Η απορρόφηση αυτή προκαλεί απελευθέρωση ασβεστίου στο εξωκυττάριο υγρό.

Τα κυριότερα συμπτώματα της υπερασβεστιαμίας περιλαμβάνουν ξηροστομία, ανορεξία, εμετούς, πολυουρία, πολυδιψία, κατάθλιψη, σύγχυση και, σε σοβαρότερες περιπτώσεις, κώμα. Παρ' όλα αυτά, ορισμένοι ασθενείς μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί. Αξίζει να σημειωθεί ότι η διάγνωση της υπερασβεστιαμίας βασίζεται στη μέτρηση της συγκέντρωσης του ιονισμένου ασβεστίου, καθώς τα επίπεδα του ολικού ασβεστίου ορού μπορεί να είναι ψευδώς χαμηλά λόγω της σύνδεσης του ασβεστίου με τη λευκωματίνη (26).

3.5. Λοιμώξεις

Στους ασθενείς με ΠΜ, οι κλωνικές ανοσοσφαιρίνες στερούνται της αντιμικροβιακής δράσης που παρατηρείται στους υγιείς, ενώ παράλληλα υπάρχει μειωμένη παραγωγή φυσιολογικών ανοσοσφαιρινών. Επιπρόσθετα, παρατηρείται δυσλειτουργία των Β και Τ λεμφοκυττάρων, των δενδριτικών κυττάρων και των φυσικών φονικών (NK) κυττάρων. Αυτές οι ανοσολογικές ανεπάρκειες καθιστούν τους ασθενείς ιδιαίτερα ευάλωτους σε λοιμώξεις, οι οποίες αποτελούν σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνητότητας.

Σύμφωνα με διάφορες μελέτες, οι λοιμώξεις είναι η κύρια αιτία πρόωρων θανάτων σε ασθενείς με ΠΜ (27). Ασθενείς με ΠΜ διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης λοιμώξεων, όπως πνευμονία ή σηψαιμία, έως και 10 φορές περισσότερο από το γενικό πληθυσμό (27). Όσον αφορά τις θεραπείες, η χρήση της θαλιδομίδης έχει συσχετιστεί με λοιμώξεις βαθμού 3 και 4 σε ποσοστό 16-22%, όπως αναφέρθηκε από τους Palumbo et al (28). Επίσης, η χορήγηση βορτεζομίμπης αυξάνει σημαντικά την πιθανότητα εμφάνισης έρπητα ζωστήρα, γεγονός που απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή κατά την κλινική παρακολούθηση (27, 29).

3.6. Λοιπές κλινικές εκδηλώσεις

Οι ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες συχνά παρουσιάζουν θρομβοεμβολικά επεισόδια, τα οποία μπορούν να μειωθούν με ταυτόχρονη χορήγηση ηπαρίνης, βαρφαρίνης ή ασπιρίνης. Συνιστάται προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή για διάστημα 4-6 μηνών κατά τη διάγνωση ή μέχρι την επίτευξη ελέγχου της νόσου. Η American Society of Clinical Oncology (ASCO) προτείνει τη χρήση χαμηλής δόσης ηπαρίνης ή βαρφαρίνης, με στόχο INR 2-3, ενώ το IMWG προτείνει την κατηγοριοποίηση των ασθενών βάσει παραγόντων κινδύνου. Για ασθενείς χαμηλού κινδύνου, το IMWG συνιστά τη χορήγηση ασπιρίνης.

Επιπρόσθετες εκδηλώσεις της νόσου περιλαμβάνουν το σύνδρομο υπεργλοιοτότητας και την αμυλοείδωση. Στα πλαίσια των οργανοσυστημικών επιπλοκών, το πλασματοκύττωμα αποτελεί ιδιαίτερη μορφή. Εμφανίζεται όταν ένα οστό ή μαλακό μόριο αλλοιώνεται από την παρουσία κλωνικών PCs χωρίς να υπάρχει διάχυτη διήθηση του μυελού (μεμονωμένο πλασματοκύττωμα) ή με διήθηση <10% χωρίς επιπλέον οστικές αλλοιώσεις. Το πλασματοκύττωμα, αν και υποκατηγορία του ΠΜ, είναι επιθετικό, ανθεκτικό στη θεραπεία και μπορεί να προκαλέσει πιεστικά συμπτώματα σε γειτονικούς ιστούς και νεύρα. Εμφανίζεται επίσης σε 6-20% των περιπτώσεων υποτροπής ήδη διαγνωσμένου μυελώματος ([30](#)).

Σε γενετικό επίπεδο, υψηλού κινδύνου κυτταρογενετικές ανωμαλίες σχετίζονται με τη νόσο. Συγκεκριμένα, οι ανωμαλίες όπως η *1q21 gain* και η *del(1p32)* παρατηρούνται σε >55% των ασθενών, *t(4;14)* σε 52%, η *myc* σε 38%, η *del(17p)* σε 35%, και η *del(13q14)* σε 31%. Έχει τεκμηριωθεί συσχέτιση των χρωμοσωμικών αλλοιώσεων στο χρωμόσωμα 1 με την εμφάνιση εξωμυελικών πλασματοκυττωμάτων, υποδεικνύοντας τη σημασία της γενετικής ανάλυσης για την πρόγνωση και τη θεραπευτική διαχείριση.

Η ΠΛ ορίζεται από την παρουσία παθολογικών πλασματοκυττάρων σε ποσοστό >20% ή σε απόλυτο αριθμό >2x10⁹/L στο περιφερικό αίμα. Πρόκειται για μια ιδιαίτερα επιθετική μορφή της νόσου, με δυσμενή πρόγνωση, που εμφανίζεται στο 1-2% των ασθενών με ΠΜ ([18](#), [31](#)).

Οι γενετικές ανωμαλίες στους ασθενείς με ΠΛ είναι συχνότερες και πιο σοβαρές σε σχέση με εκείνες των ασθενών με ΠΜ, γεγονός που συμβάλλει στην επιθετικότητα της νόσου. Συγκεκριμένα, οι ελλείψεις των *13q* και *17p*, η ενίσχυση του *1q* (*amplification 1q*), καθώς και η αντιμετάθεση *t(14;16)*, παρατηρούνται με υψηλότερη συχνότητα. Επιπλέον, ακόμα και ασθενείς με χαρακτηριστικά παραδοσιακά χαμηλού κινδύνου, όπως η αντιμετάθεση *t(11;14)* ή η υπερδιπλοειδία, παρουσιάζουν ανθεκτικότητα στη θεραπεία και δυσμενή πρόγνωση όταν εμφανίζουν ΠΛ. Αυτό υπογραμμίζει τη βιολογική διαφοροποίηση της ΠΛ από το κλασικό ΠΜ και την ανάγκη για εξατομικευμένη διαχείριση ([31](#)).

4. Διάγνωση και Πρόγνωση ΠΜ

Ο παρακάτω **Πίνακας 1** συνοψίζει όλα όσα περιλαμβάνει η τυπική διαγνωστική προσέγγιση της νόσου.

Πίνακας 1: Στοιχεία που περιλαμβάνει η τυπική διαγνωστική προσέγγιση της νόσου

Βιολογικό δείγμα	Έλεγχος
------------------	---------

Απεικονιστικά	
Αίμα	Ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών και ανοσοκαθήλωση Ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοσφαιρινών Ελεύθερες κ, λ αλυσίδες Ολικές πρωτεΐνες ορού, λευκωματίνη ορού, κρεατινίνη, LDH, β2-μικροσφαιρίνη, ηλεκτρολύτες
Ούρα	Ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων ούρων και ανοσοκαθήλωση ούρων Ολικές πρωτεΐνες και ελεύθερες κ,λ αλυσίδες 24ώρου
Μυελός οστών	Μυελόγραμμα και βιοψία Απλός Καρυότυπος και FISH για ανίχνευση χρωμοσωμικών ανωμαλιών
Απεικόνιση	Ακτινολογικός έλεγχος οστών ή χαμηλής έντασης CT MRI, PET-CT Έλεγχος πλασματοκυττώματος

Οι ασθενείς με διάγνωση SMM δεν ενδείκνυται να ξεκινήσουν θεραπεία, αλλά παρακολουθούνται τακτικά, καθώς δεν έχει αποδειχθεί κλινικό όφελος από την πρώιμη έναρξη της θεραπείας. Αντίθετα, οι ασθενείς που εμφανίζουν βλάβες τελικού οργάνου, όπως αυτές ορίζονται από το γνωστό ακρωνύμιο «CRAB» – όπου το κάθε γράμμα αντιπροσωπεύει μια παθολογική κατάσταση:

- **C (Calcium):** Υπερασβεστιαμία,
- **R (Renal):** Νεφρική ανεπάρκεια,
- **A (Anemia):** Αναιμία,
- **B (Bone lesions/pain):** Οστικές βλάβες ή άλγος –

απαιτούν άμεση έναρξη θεραπείας για τον έλεγχο της νόσου και την πρόληψη περαιτέρω επιπλοκών.

4.1 Προγνωστικοί Παράγοντες

Η θεραπεία του ΠΜ στους νεότερους ασθενείς έχει σημειώσει σημαντική πρόοδο, αλλά η νόσος παραμένει ανίατη. Ο μέσος χρόνος επιβίωσης μετά τη θεραπεία κυμαίνεται στα 3-4 χρόνια, ενώ αυξάνεται στα 5-7 χρόνια με τη χρήση μεγαθεραπείας και αυτόλογης μεταμόσχευσης αιμοποιητικών κυττάρων. Παρά την πρόοδο αυτή, η εξέλιξη της νόσου διαφέρει σημαντικά μεταξύ των ασθενών. Κάποιοι μπορεί να παρουσιάσουν ταχεία επιδείνωση και κατάληξη μέσα σε εβδομάδες λόγω ανθεκτικού μυελώματος, ενώ άλλοι μπορεί να επιβιώσουν για περισσότερα από δέκα χρόνια.

Η παρατηρούμενη ετερογένεια στη συμπεριφορά της νόσου οδήγησε στην ανάπτυξη προγνωστικών δεικτών και συστημάτων σταδιοποίησης για την ταξινόμηση των ασθενών, την εκτίμηση της πρόγνωσης και τον καθορισμό της θεραπευτικής στρατηγικής. Το ISS εισήγαγε ως προγνωστικούς δείκτες τον συνδυασμό της β2-μικροσφαιρίνης ορού και της λευκωματίνης ορού (32). Παρά την ευρεία χρήση του, η κλινική του αξία είναι περιορισμένη, καθώς δεν περιλαμβάνει παράγοντες που σχετίζονται με τις κυτταρογενετικές ανωμαλίες. Η τεχνική FISH αποτελεί σημαντική πρόοδο, επιτρέποντας την ανίχνευση ειδικών κυτταρογενετικών ανωμαλιών ακόμη και σε μεσοφασικά κύτταρα. Αυτό ξεπερνά τον περιορισμό της ανάγκης για διαιρούμενα κύτταρα, που απαιτούνται για τον συμβατικό κυτταρογενετικό έλεγχο, και επιτρέπει μια πιο ακριβή και ολοκληρωμένη εκτίμηση των γενετικών ανωμαλιών.

5. Καθορισμός σταδίου νόσου (Σταδιοποίηση) του ΠΜ

Η σταδιοποίηση των ασθενών με ΠΜ αποσκοπεί στην εκτίμηση της πρόγνωσης και του αναμενόμενου χρόνου επιβίωσης. Το σύστημα Durie-Salmon, που χρησιμοποιείται ευρέως, αποτελεί σημείο αναφοράς για την αξιολόγηση της νόσου. Το 2006, ο ιδρυτής του συστήματος προχώρησε σε αναθεώρηση, ενσωματώνοντας νέες διαγνωστικές τεχνικές όπως η αξονική τομογραφία (CT), η μαγνητική τομογραφία (MRI) και το PET scan. Αυτές οι εξετάσεις παρέχουν μεγαλύτερη ακρίβεια και λεπτομέρεια στην απεικόνιση της οστικής νόσου, επιτρέποντας την καλύτερη εκτίμηση της έκτασης και της σοβαρότητας των βλαβών. Η αναθεώρηση αυτή ενίσχυσε τη δυνατότητα εξατομικευμένης διαχείρισης των ασθενών και την ακριβέστερη πρόγνωση της νόσου. Ένα πιο πρόσφατο σύστημα είναι το Διεθνές Σύστημα Βαθμολόγησης (ISS, International Scoring System) και βασίζεται στις τιμές β2-μικροσφαιρίνης και λευκωματίνης ορού (32).

5.1 Durie-Salmon Staging System

Το σύστημα Durie-Salmon (9), που χρησιμοποιήθηκε ευρέως για δεκαετίες, σήμερα εφαρμόζεται αρκετά περιορισμένα, καθώς έχει αντικατασταθεί σε μεγάλο βαθμό από νεότερα και πιο ακριβή συστήματα σταδιοποίησης. Σύμφωνα με το συγκεκριμένο σύστημα, οι ασθενείς ταξινομούνται σε τρεις ομάδες κινδύνου: χαμηλού, μέσου και υψηλού κινδύνου, βάσει του φορτίου της νόσου και της σοβαρότητας των βλαβών που αυτή έχει προκαλέσει. Οι παράμετροι που λαμβάνονται υπόψη περιλαμβάνουν την παρουσία οστικής νόσου, υπερασβεστιαϊμίας και αναιμίας.

Επιπλέον, οι ασθενείς κατατάσσονται σε δύο υποομάδες, ανάλογα με τη νεφρική τους λειτουργία. Αυτή η διάκριση παρέχει χρήσιμες πληροφορίες για τη συνολική πρόγνωση και την επιλογή

θεραπευτικής στρατηγικής, αν και πλέον το σύστημα έχει αντικατασταθεί από το ISS και άλλες πιο σύγχρονες μεθόδους που ενσωματώνουν γενετικούς και μοριακούς δείκτες.

Στάδιο I: Απαιτείται η παρουσία όλων των παρακάτω:

- Χαμηλά επίπεδα παραπρωτεΐνης (IgG < 5g/dL, IgA < 3g/dL, <4 g/24h για το ΠΜ ελαφρών αλύσεων)
- Αιμοσφαιρίνη ≥ 10 g/dL
- Ασβέστιο $\leq 10,5$ mg/dl
- Φυσιολογικός οστικός έλεγχος ή παρουσία μονήρους πλασματοκυττώματος

Στάδιο II: Στοιχειοθετείται όταν δεν πληρούνται ούτε τα κριτήρια του σταδίου I ούτε και αυτά του σταδίου III

Στάδιο III: Απαιτείται η παρουσία μόνο ενός από τα παρακάτω:

- Υψηλά επίπεδα παραπρωτεΐνης (IgG > 7g/dL, IgA > 5 g/dL, >12 g/24h για το ΠΜ ελαφρών αλυσίδων)
- Αιμοσφαιρίνη < 8,5 g/dL
- Ασβέστιο > 12 mg/dL
- Εκτεταμένες οστικές βλάβες (>3) ή παθολογικό κάταγμα

Επιπλέον γίνεται διάκριση των ασθενών ανάλογα με τη νεφρική λειτουργία.

A: φυσιολογική νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη ορού: <2 mg/dl) και

B: παθολογική νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη ορού: >2 mg/dL).

5.2 The Revised International Staging System (R-ISS)

Το αναθεωρημένο σύστημα ISS ([10](#)) ενσωματώνει κυτταρογενετικές ανωμαλίες και τα επίπεδα της LDH στις ήδη υπάρχουσες παραμέτρους της λευκωματίνης και της β2-μικροσφαιρίνης, δημιουργώντας ένα πιο ολοκληρωμένο και απλοποιημένο προγνωστικό εργαλείο. Με τον τρόπο αυτό, λαμβάνει υπόψη το ετερογενές γενετικό υπόστρωμα του ΠΜ, παρέχοντας ακριβέστερη εκτίμηση της πρόγνωσης.

Η σταδιοποίηση σύμφωνα με το R-ISS βασίζεται στους παρακάτω τέσσερις παράγοντες:

1. **Επίπεδα λευκωματίνης ορού:** Υποδηλώνουν τη γενική κατάσταση του ασθενούς και τη φλεγμονώδη αντίδραση.
2. **Επίπεδα β2-μικροσφαιρίνης ορού:** Αντανακλούν τη βαρύτητα της νόσου και τη λειτουργία των νεφρών.
3. **Επίπεδα LDH ορού:** Υψηλά επίπεδα υποδεικνύουν επιθετικότερη νόσο.

4. **Κυτταρογενετικές ανωμαλίες:** Περιλαμβάνουν υψηλού κινδύνου μεταλλάξεις, όπως *t(4;14)*, *t(14;16)* και *del(17p)*.

Το R-ISS διακρίνει τους ασθενείς σε τρία στάδια (I, II, III) και χρησιμοποιείται ευρέως στη σύγχρονη κλινική πρακτική για την καθοδήγηση της θεραπευτικής στρατηγικής και την εκτίμηση της πρόγνωσης ([10](#)).

Παρακάτω αναλύονται τα Στάδια του R-ISS:

Στάδιο I : Όλα τα παρακάτω

- Λευκωματίνη ορού $\geq 3.5\text{g/dL}$ και $\beta 2$ μικροσφαιρίνη ορού $< 3.5\text{mg/L}$
- Χωρίς κυτταρογενετικές ανωμαλίες υψηλού κινδύνου *t(4;14)*, *t(14;16)*, *del(17p)*
- Φυσιολογική LDH

Στάδιο II : Κανένα από τα κριτήρια των σταδίων I ή III

Στάδιο III: Και τα τρία κριτήρια

1. $\beta 2$ μικροσφαιρίνη $>5.5\text{ mg/L}$ και
2. Αυξημένη LDH, ή
3. Υψηλού κινδύνου κυτταρογενετικές ανωμαλίες *t(4;14)*, *t(14;16)* ή έλλειψη 17p

6. Κυτταρογενετικές ανωμαλίες στο ΠΜ

Μια από τις πιο βαρυσήμαντες διαγνωστικές μεθόδους για την ανίχνευση κυτταρογενετικών ανωμαλιών ([33](#)) στους ασθενείς με ΠΜ είναι η χρήση της τεχνικής FISH, η οποία ανιχνεύει

1. μεταθέσεις που εμπλέκουν τη βαριά αλυσίδα των ανοσοσφαιρινών στο χρωμόσωμα 14: *t(4;14)(p16;q32)*, *t(11;14)(q13;q32)*, *t(14;16)(q32;q23)*, *t(14;20)(q32;q11)*
2. την έλλειψη του χρωμοσώματος 17p13
3. την υπερδιπλοειδία με τρισωμίες των χρωμοσωμάτων 3,5,7,9,11,15,19, 21,
4. την εστιακή προσθήκη ή έλλειψη τμήματος χρωμοσωμάτων: *gain(1q21)*, *del(1p)*, *del(13q14)*, 14q32.

Ο ορισμός του ΠΜ υψηλού κινδύνου βασίζεται στην ανίχνευση συγκεκριμένων κυτταρογενετικών ανωμαλιών μέσω της τεχνικής FISH. Οι ανωμαλίες αυτές περιλαμβάνουν: *del(17p)*, *t(4;14)*, *t(14;16)*, *t(14;20)*. Επιπλέον, δείκτες υψηλού κινδύνου θεωρούνται η έλλειψη του 1p και η υποδιπλοειδία, τα οποία συνδέονται με επιθετική κλινική πορεία και μειωμένη ανταπόκριση στη θεραπεία ([33](#), [34](#)).

6.1 Χρωμοσωμικές μεταθέσεις και σημασία τους

Περίπου το 40% των πρωτογενών γεγονότων στο ΠΜ σχετίζονται με χρωμοσωμικές μεταθέσεις που εμπλέκουν το γονίδιο της βαριάς αλυσίδας των ανοσοσφαιρινών (IgH) (34). Τα πιο συχνά χρωμοσώματα και γονίδια που συμμετέχουν είναι:

- 4p16 (FGFR3/MMSET): 12-15%,
- 11q13 (CCND1): 15-20%,
- 16p23 (MAF): 3%,
- 6p21 (CCND3): <5%,
- 20q11 (MAFB): 1%.

6.1.1 Μηχανισμός Δράσης των Χρωμοσωμικών Μεταθέσεων στο ΠΜ

Οι μεταθέσεις t(4;14), t(6;14), t(11;14), t(14;16) και t(14;20) οδηγούν σε υπερέκφραση ογκογονιδίων που διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στη βιολογία του μυελώματος, επηρεάζοντας την επιβίωση και τη συμπεριφορά των καρκινικών κυττάρων. Αυτές οι ανωμαλίες λειτουργούν ως προγνωστικοί δείκτες και κατευθύνουν τη θεραπευτική προσέγγιση, με ιδιαίτερη έμφαση σε εντατικές θεραπείες για τους ασθενείς υψηλού κινδύνου (35).

Λεπτομερής Ανάλυση των Μεταθέσεων

- **t(4;14)(p16.3;q32.3):** Απορρυθμίζει τον υποδοχέα αυξητικού παράγοντα ινοβλαστών 3 (FGFR3) και το γονίδιο MMSET. Το MMSET θεωρείται ο κύριος στόχος της μετάθεσης, καθώς το FGFR3 δεν εκφράζεται στο 1/3 των ασθενών. Συνδέεται με μειωμένη ελεύθερη νόσου επιβίωση (PFS) και συνολική επιβίωση (OS). Η θεραπεία με **Bortezomib** αυξάνει την πιθανότητα επιβίωσης (12, 35, 36).
- **t(14;16)(q32;q23):** Απορρυθμίζει το πρωτοογκογονίδιο c-MAF. Η παρουσία της μετάθεσης σχετίζεται με κακή πρόγνωση (12, 33).
- **t(14;20)(q32;q12):** Απορρυθμίζει το ογκογονίδιο MAFB. Όπως και η t(14;16), θεωρείται δείκτης κακής πρόγνωσης.
- **t(11;14)(q13;q32):** Αυξάνει την έκφραση της κυκλίνης D1 (CyclinD1). Θεωρείται καλή προγνωστική ένδειξη σε ορισμένες μελέτες, ενώ άλλες τη χαρακτηρίζουν ουδέτερη. Συνδέεται με την έκφραση του CD20 και λεμφοπλασματοκυτταρική μορφολογία. Μεταθέσεις όπως η t(11;14), t(6;14), το gain(5q) και η υπερδιπλοειδία δεν προσδίδουν γενικά κακή πρόγνωση.
- **t(6;14)(p21;q32):** Οδηγεί σε δυσλειτουργία της κυκλίνης D3 (CyclinD3). Δεν είναι ειδική για το μυέλωμα, καθώς παρατηρείται και σε μη-Hodgkin λεμφώματα. Η χαμηλή της συχνότητα (~4%) περιορίζει τη δυνατότητα εκτίμησης της προγνωστικής της αξίας.
- **t(8;14)(q24;q32):** Εμφανίζεται σε λέμφωμα Burkitt και μη-Hodgkin λεμφώματα. Περιλαμβάνει αναδιατάξεις του c-myc, οι οποίες παρατηρούνται στο 15% των περιπτώσεων ΠΜ, αλλά χωρίς σαφή κλινική σημασία.

Οι μεταθέσεις αυτές παρέχουν σημαντικές πληροφορίες για τη βιολογία του μυελώματος και καθορίζουν τη στρατηγική θεραπείας. Οι υψηλού κινδύνου ανωμαλίες, όπως οι **t(4;14)**, **t(14;16)**, **t(14;20)** και **del(17p)**, απαιτούν πιο επιθετικές θεραπευτικές προσεγγίσεις. Αντίθετα, η παρουσία μεταθέσεων όπως η **t(11;14)** συσχετίζεται με πιο ευνοϊκή πρόγνωση ή ουδέτερη κλινική πορεία.

6.1.2 Αριθμητικές ανωμαλίες

Το 50%-60% των ασθενών με ΠΜ εμφανίζει μεμονωμένη υπερδιπλοειδία, η οποία συσχετίζεται με καλύτερη πρόγνωση και μεγαλύτερη επιβίωση. Ωστόσο, σύμφωνα με τη μελέτη MRC IX, το όφελος αυτό εξαλείφεται όταν η υπερδιπλοειδία συνυπάρχει με ανωμαλίες πτωχής πρόγνωσης, όπως η έλλειψη του 17p13, η οποία συνδέεται με επιθετική νόσο και μειωμένη επιβίωση ([37-39](#)). Εντούτοις, ασθενείς που φέρουν υπερδιπλοειδία και την προσθήκη του 5q31 φαίνεται να έχουν καλύτερη κλινική έκβαση, γεγονός που υποδεικνύει προστατευτικό ρόλο της συγκεκριμένης χρωμοσωμικής αλλαγής.

Αντίθετα, το 10% των ασθενών παρουσιάζει μεμονωμένη υποδιπλοειδία, η οποία έχει συσχετιστεί με πτωχή πρόγνωση. Η δυσμενής αυτή πρόγνωση πιθανώς σχετίζεται με τη μονοσωμία συγκεκριμένων χρωμοσωμάτων, αν και έχει αποδειχθεί ότι η υποδιπλοειδία παραμένει δείκτης πτωχής πρόγνωσης ακόμη και ανεξάρτητα από συγκεκριμένες μονοσωμίες ([16](#)).

Η έλλειψη του 17p παρατηρείται στο 10% των ασθενών κατά τη διάγνωση του ΠΜ, ενώ σε προχωρημένα στάδια της νόσου το ποσοστό αυτό αυξάνεται στο 80% ([16](#), [40](#)). Η περιοχή του 17p περιλαμβάνει το ογκοκατασταλτικό γονίδιο TP53, το οποίο έχει κρίσιμους ρόλους στη διακοπή του κυτταρικού κύκλου, την επιδιόρθωση του DNA και την επαγωγή της απόπτωσης σε απόκριση στη βλάβη του DNA. Μεταλλάξεις στο TP53 συνυπάρχουν στο 25-40% των ασθενών με έλλειψη του 17p, επιδεινώνοντας την πρόγνωση.

Οι ασθενείς με έλλειψη του 17p παρουσιάζουν:

- Πτωχή συνολική επιβίωση (OS).
- Χειρότερη κλινική έκβαση.
- Αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης εξωμυελικής νόσου και πλάσματοκυτώματος.

Σύμφωνα με αρκετές μελέτες, ο βαθμός της έλλειψης έχει προγνωστική σημασία. Ασθενείς με 17p del >60% έχουν σημαντικά μικρότερη PFS σε σύγκριση με εκείνους με 17p del <60%, υπογραμμίζοντας τη σημασία της ποσοτικής εκτίμησης της ανωμαλίας ([40](#)). Η παρουσία αυτής της γενετικής ανωμαλίας αποτελεί ένδειξη για εντατικότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις, καθώς και για ένταξη των ασθενών σε κλινικές δοκιμές για στοχευμένες θεραπείες ([16](#)).

Η επίκτητη έλλειψη του 17p κατά την παρακολούθηση των ασθενών με ΠΜ είναι ένα σχετικά σπάνιο φαινόμενο, με συχνότητα περίπου 3.8%. Η εμφάνιση αυτής της ανωμαλίας συνδέεται με σημαντικά χειρότερη πρόγνωση. Σε μελέτη με 80 ασθενείς που ανέπτυξαν την έλλειψη 17p κατά την πορεία της νόσου, το PFS ήταν 5.4 μήνες, ενώ η OS υπολογίστηκε περίπου στους 18 μήνες.

Προηγούμενες μελέτες έδειξαν ότι το μέσο PFS σε ασθενείς με ανθεκτικό ή υποτροπιάζον μύελωμα και έλλειψη 17p, που έλαβαν θεραπεία με Bortezomib ή Λεναλιδομίδη, κυμαινόταν μεταξύ 3, 4 και

5 μηνών. Επιπλέον, σε μία μελέτη φάσης III που συνέκρινε τη Καρφλιζομίμπη έναντι του Bortezomib σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη, το PFS ήταν 7.6 μήνες για την ομάδα της Καρφλιζομίμπης και 4,9 μήνες για την ομάδα του Bortezomib.

Αυτά τα δεδομένα υπογραμμίζουν την επιθετική φύση της νόσου στους ασθενείς με επίκτητη ή αρχική έλλειψη 17p και την ανάγκη για εξατομικευμένες και εντατικές θεραπευτικές προσεγγίσεις. Οι θεραπείες με νέους παράγοντες, όπως η Καρφλιζομίμπη, φαίνεται να προσφέρουν ελαφρώς καλύτερα αποτελέσματα σε αυτή την υποομάδα ασθενών (41-43).

Η έλλειψη του 13q στον καρυότυπο αποτελεί αρνητικό προγνωστικό δείκτη, συσχετιζόμενη με χειρότερη PFS και OS (44). Η μονοσωμία του μακρού σκέλους του χρωμοσώματος 13 παρατηρείται στο 45-50% των ασθενών ΠΜ, χωρίς όμως να συνδέεται πάντα με υψηλού κινδύνου πρόγνωση όταν αποτελεί μοναδική ανωμαλία (16, 45). Εντοπίζεται επίσης σε περιπτώσεις MGUS, γεγονός που υποδηλώνει ότι μπορεί να λειτουργεί ως αρχικό γεγονός στην ογκογένεση του μυελώματος.

Η περιοχή 13q14.11-13q14.3, που συνήθως απουσιάζει, περιέχει 68 γονίδια, όπως:

- RB1: Ρυθμιστής του κυτταρικού κύκλου.
- EBPL, RNASEH2B, RCBTB2: Με πιθανές λειτουργίες σε βασικές κυτταρικές διεργασίες.
- Τα miR-16-1 και miR-15a: Μικρομόρια RNA με ρόλο στην απορρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης.

Η ανίχνευση της έλλειψης 13q μέσω FISH είναι πιο πιθανό να συνδυάζεται με άλλες υψηλού κινδύνου ανωμαλίες, όπως η έλλειψη του 17p και η μετάθεση t(4;14), αυξάνοντας την πτωχή πρόγνωση. Ωστόσο, όταν αποτελεί μοναδική ανωμαλία, δεν προσδίδει κακή πρόγνωση (44).

Η έλλειψη του 8p21 είναι ανεξάρτητος παράγοντας πτωχής πρόγνωσης, επιδεινώνοντας τόσο το PFS όσο και την OS (46). Η περιοχή αυτή περιέχει γονίδια που σχετίζονται με βασικές βιολογικές λειτουργίες και απόπτωση, και μπορεί να αποτελέσουν θεραπευτικούς στόχους σε μελλοντικές μελέτες. Ενδεικτικά γονίδια περιλαμβάνουν:

- TRAIL receptor: Υποδοχέας που ρυθμίζει την απόπτωση.
- BMP1, BMP2, BMP4: Πρωτεΐνες μορφογένεσης των οστών, σημαντικές για την οστική αναδόμηση.
- BNIP3L (Nix): Προαποπτωτική μιτοχονδριακή πρωτεΐνη.
- SCARA3: Ογκοκατασταλτικό γονίδιο με ρόλο στην κυτταρική επιβίωση.

Περίπου 1 στους 3 ασθενείς με ΠΜ εμφανίζουν ελλείψεις του 1p31, που συνδέονται με κακή πρόγνωση (47). Οι πιο κρίσιμες περιοχές αυτής της έλλειψης είναι:

- 1p12: Περιέχει το ογκοκατασταλτικό γονίδιο FAM46C, το οποίο συνδέεται με ριβοσωμικές πρωτεΐνες και ευκαρυωτικούς παράγοντες που εμπλέκονται στη μετάφραση των πρωτεϊνών.

Η απώλεια του FAM46C παρατηρείται στο 10% των ασθενών και αποτελεί δείκτη φτωχής πρόγνωσης.

- 1p32.3: Περιέχει τα γονίδια CDKN2C και FAF1. Το CDKN2C (cyclin-dependent kinase inhibitor 2C) λειτουργεί ως αναστολέας της κυκλίνης-εξαρτώμενης κινάσης 6 (CDK6) και εμπλέκεται στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου. Η έλλειψή του παρατηρείται στο 1,5% των ασθενών. Το FAF1 κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη που ενεργοποιεί την απόπτωση μέσω του μονοπατιού FAS, παίζοντας σημαντικό ρόλο στον έλεγχο της κυτταρικής επιβίωσης.

Η προσθήκη (gain) του 1q είναι επίσης παράγοντας πτωχής πρόγνωσης, ειδικά όταν υπάρχουν 3 ή περισσότερα αντίγραφα. Αυτό συνδέεται με γονίδια όπως το CKS1B, τα οποία εμπλέκονται στην κυτταρική διαίρεση και την αντίσταση στη θεραπεία ([47](#)).

Η Gain (1q) συνήθως συνυπάρχει με την έλλειψη του 1p32, και ο συνδυασμός αυτός επιδεινώνει την πρόγνωση, αντικατοπτρίζοντας μια πιο επιθετική μορφή της νόσου και χειρότερη ανταπόκριση στη θεραπεία ([48](#)).

Οι γενετικές ανωμαλίες στο 1p και 1q αποτελούν σημαντικούς προγνωστικούς δείκτες. Η ανίχνευσή τους είναι κρίσιμη για τον καθορισμό της θεραπευτικής στρατηγικής, με έμφαση σε εξατομικευμένες προσεγγίσεις που στοχεύουν την υποκείμενη μοριακή παθολογία ([49](#)).

6.1.3 Αναδιατάξεις του γονιδίου της βαριάς αλυσίδας των ανοσοσφαιρινών

Οι αναδιατάξεις του γονιδίου της βαριάς αλυσίδας των ανοσοσφαιρινών (IgVH) συσχετίζονται συχνά με άλλες χρωμοσωμικές ανωμαλίες που επηρεάζουν σημαντικά την πρόγνωση: σε 62% των ασθενών με IgVH αναδιατάξεις συνυπάρχει gain(1q), συγκριτικά με το 32,4% στους μάρτυρες. Η έλλειψη του 17p (del17p) εμφανίζεται με παρόμοια συχνότητα τόσο σε ασθενείς με, όσο και χωρίς IgVH μεταθέσεις. Ασθενείς με IgVH μετάθεση, gain(1q) και del(17p) έχουν μέση OS 9,1 μηνών, υποδεικνύοντας την ιδιαίτερα δυσμενή πρόγνωση αυτών των ανωμαλιών.

Το PFS είναι χειρότερο σε ασθενείς με t(4;14) όταν συνυπάρχουν Del(1q32) ή del(22q). Η OS μειώνεται όταν παρατηρούνται οι ελλείψεις: Del(13q14) ή del(1p32).

Ειδικόί Ρόλοι Χρωμοσωμικών Ανωμαλιών

Del(17p) και del(6q): Μειώνουν το PFS των ασθενών, καθιστώντας αυτές τις ανωμαλίες δείκτες επιθετικής νόσου.

Gain(15): Έχει προστατευτικό ρόλο, συνδέεται με βελτίωση της επιβίωσης.

Del(14): Εμφανίζει επίσης προστατευτική δράση σε συγκεκριμένες περιπτώσεις.

Del(1p32): Μειώνει την OS, αποτελώντας δείκτη δυσμενούς πρόγνωσης.

>8 αριθμητικές ανωμαλίες: Φαίνεται να αυξάνουν την επιβίωση, πιθανώς λόγω αντισταθμιστικών μηχανισμών ή διαφορών στη βιολογία της νόσου.

Οι παραπάνω παρατηρήσεις τονίζουν την πολυπλοκότητα της προγνωστικής σημασίας των χρωμοσωμικών ανωμαλιών στο ΠΜ. Η ανίχνευση και ο συνδυασμός αυτών των γενετικών δεικτών είναι κρίσιμοι για την ακριβή εκτίμηση της πρόγνωσης και την εξατομίκευση της θεραπείας (10).

Με βάση τη συσχέτιση των κυτταρογενετικών ανωμαλιών με την πρόγνωση στο ΠΜ, οι ασθενείς διακρίνονται σε τρεις ομάδες κινδύνου:

1. Χαμηλού κινδύνου: Απουσία δυσμενών κυτταρογενετικών ανωμαλιών.
 - Διάμεση OS: 60,6 μήνες, διάμεση PFS: 23,5 μήνες.
2. Ενδιάμεσου κινδύνου: Παρουσία μίας δυσμενούς κυτταρογενετικής ανωμαλίας.
 - Διάμεση OS: 41,9 μήνες, διάμεση PFS: 17,8 μήνες.
3. Υψηλού κινδύνου: Παρουσία περισσότερων από μία δυσμενών κυτταρογενετικών ανωμαλιών.
 - Διάμεση OS: 21,7 μήνες, διάμεση PFS: 11,7 μήνες.
 - Ασθενείς με τρεις κυτταρογενετικές ανωμαλίες έχουν μέση επιβίωση <2 ετών.

Η κλωνική εξέλιξη οδηγεί σε μεταβολές στις κυτταρογενετικές ανωμαλίες κατά την πορεία της νόσου ή στην πρώτη υποτροπή (16). Αυτές οι μεταβολές μπορεί να επηρεάσουν: α. Την αποτελεσματικότητα της θεραπείας διάσωσης και β. την πρόγνωση, υποδεικνύοντας την ανάγκη επαναξιολόγησης του γενετικού προφίλ κατά τη διάρκεια της νόσου.

Παρά τη σημαντική πρόοδο στην κατανόηση της βιολογίας του ΠΜ και την ανάπτυξη νέων θεραπειών που παρατείνουν την επιβίωση, το ΠΜ παραμένει νόσημα πτωχής πρόγνωσης για ασθενείς με ειδικά δυσμενή χαρακτηριστικά.

Το IMWG (18, 50) έχει καθορίσει ότι οι ασθενείς υψηλού κινδύνου είναι αυτοί που έχουν:

- Μέση OS <3 ετών εάν μπορούν να υποβληθούν σε αυτόλογη μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων.
- Μέση OS <2 ετών εάν δεν είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση.

Αυτή η κατηγορία περιλαμβάνει ασθενείς με:

- Δυσμενείς κυτταρογενετικές ανωμαλίες, όπως *del(17p)*, *t(4;14)*, *t(14;16)*, *gain(1q)* σε συνδυασμό με *del(1p)*.
- Επιθετική κλινική πορεία και ανθεκτικότητα στις συμβατικές θεραπείες.

Οι ασθενείς με υψηλού κινδύνου χαρακτηριστικά απαιτούν εξατομικευμένες θεραπευτικές προσεγγίσεις, με στόχο την παράταση της επιβίωσης και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής τους. Η αναγνώριση και η σωστή διαχείριση αυτών των ασθενών αποτελεί πρόκληση, υπογραμμίζοντας την ανάγκη για περαιτέρω έρευνα και ανάπτυξη καινοτόμων θεραπειών.

7. Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν την πρόγνωση

7.1. Συννοσηρότητες και κλινική κατάσταση

Με σκοπό την καλύτερη κατηγοριοποίηση των ασθενών με ΠΜ και τη σύνδεση των συννοσηροτήτων με την ευπάθεια, το IMWG πρότεινε ένα νέο σύστημα αξιολόγησης. Το σύστημα αυτό βασίζεται σε τρεις διαγνωστικές κλίμακες:

1. Katz Activity of Daily Living (ADL): Αξιολογεί τις βασικές καθημερινές δραστηριότητες.
2. Lawton Instrumental Activity of Daily Living (IADL): Εστιάζει σε πιο σύνθετες δραστηριότητες που απαιτούν αυτονομία.
3. Charlson Comorbidity Scale (CCS): Μετρά τη βαρύτητα των συννοσηροτήτων.

Σε μια μελέτη με 869 ασθενείς >65 ετών που λάμβαναν νέους θεραπευτικούς παράγοντες, οι ασθενείς κατατάχθηκαν σε τρεις ομάδες:

1. Καλή κατάσταση: Ασθενείς με μικρές ή καθόλου επιπτώσεις από συννοσηρότητες ή προβλήματα ευπάθειας.
 - Τριετής επιβίωση: 84%.
2. Ενδιάμεση κατάσταση: Ασθενείς με μέτρια επιβάρυνση ή συνδυασμό συννοσηροτήτων.
3. Ευπαθής ομάδα: Ασθενείς με σημαντική ευπάθεια και συννοσηρότητες.
 - Τριετής επιβίωση: 57%.

Η ευπαθής ομάδα έχει σημαντικά μειωμένη επιβίωση, γεγονός που υπογραμμίζει την ανάγκη προσαρμογής της θεραπείας στις ιδιαίτερες ανάγκες αυτών των ασθενών. Το εργαλείο αυτό επιτρέπει την εξατομίκευση της θεραπευτικής στρατηγικής, αποφεύγοντας τις υπερβολικά τοξικές θεραπείες σε ευπαθείς ασθενείς, ενώ διασφαλίζει την αποτελεσματική θεραπεία σε εκείνους με καλύτερη φυσική κατάσταση.

Σύμφωνα με τα δεδομένα της μελέτης του Chretien et al. από την Intergroupe Francophone Du Myelome (IFM), η μέση συνολική επιβίωση για ασθενείς με ΠΜ είναι:

- 4-6 έτη για ασθενείς ηλικίας ≥65 ετών.
- Περίπου 10 έτη για νεότερους ασθενείς (<65 ετών).

7.2 Προγνωστικοί Παράγοντες στους Ηλικιωμένους Ασθενείς

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς εμφανίζουν πτωχότερη πρόγνωση, η οποία αποδίδεται σε:

1. Συννοσηρότητες: Οι χρόνιες ασθένειες και οι επιβαρυνμένες φυσιολογικές καταστάσεις επηρεάζουν την ικανότητα του ασθενούς να ανεχθεί τη θεραπεία.

2. Λιγότερο εντατικές θεραπείες: Οι ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας συχνά λαμβάνουν ηπιότερα θεραπευτικά σχήματα, μειώνοντας την αποτελεσματικότητα της θεραπείας.
3. Τοξικότητα των θεραπειών: Η τοξικότητα που σχετίζεται με τις θεραπείες επηρεάζει ιδιαίτερα τις ηλικιακές ομάδες >75 ή >80 ετών, επιδεινώνοντας την κλινική τους κατάσταση και τη δυνατότητα ολοκλήρωσης της θεραπείας.

7.3 Νεφρική λειτουργία

Η νεφρική ανεπάρκεια είναι μια σοβαρή επιπλοκή στους ασθενείς με ΠΜ, η οποία επηρεάζει σημαντικά την πρόγνωση. Τα δεδομένα δείχνουν ότι:

- Οι ασθενείς με επίπεδα κρεατινίνης ορού >2 mg/dL έχουν τριπλάσιο κίνδυνο θανάτου μέσα στους πρώτους 2 μήνες από τη διάγνωση, συγκριτικά με εκείνους χωρίς νεφρική δυσλειτουργία.
- Ασθενείς που απαιτούν αιμοκάθαρση έχουν μέση OS μικρότερη από 12 μήνες, υπογραμμίζοντας την επιβαρυντική επίδραση της νεφρικής ανεπάρκειας.

7.3.1 Θεραπευτική Παρέμβαση με Bortezomib

Η Bortezomib, ένας αναστολέας του πρωτεασώματος (PI), έχει αποδειχθεί ευεργετική στη διαχείριση της νεφρικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με ΠΜ: Μπορεί να βελτιώσει τη νεφρική λειτουργία, μειώνοντας τις επιπτώσεις της δυσλειτουργίας στους ασθενείς. Είναι αποτελεσματική ανεξάρτητα από τη νεφρική λειτουργία, καθώς δεν απαιτεί δοσολογική προσαρμογή. Η χρήση της σε πρώιμο στάδιο της νόσου, ειδικά σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, μπορεί να παρατείνει την επιβίωση και να μειώσει την ανάγκη αιμοκάθαρσης.

7.4 Εξωμυελική νόσος

Οι ασθενείς που φέρουν μεταθέσεις όπως t(14;16), t(14;20) και t(4;14) παρουσιάζουν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης εξωμυελικής νόσου. Αυτή η κατάσταση συνδέεται με σημαντικά βραχύτερη PFS και OS, ακόμη και στις σύγχρονες θεραπευτικές εποχές με τη χρήση νέων φαρμακευτικών παραγόντων. Οι συγκεκριμένες κυτταρογενετικές ανωμαλίες αποτελούν δείκτες ιδιαίτερα επιθετικής νόσου, επηρεάζοντας αρνητικά την πρόγνωση και την ανταπόκριση στη θεραπεία ([51](#)).

7.5 ΠΛ και παρουσία PCs στο αίμα

Η ΠΛ, που αντιπροσωπεύει το 2-4% των πλάσματοκυτταρικών δυσκρασιών, χαρακτηρίζεται από την παρουσία PCs στο περιφερικό αίμα σε απόλυτο αριθμό >2 x10⁹/L ([31](#)). Πρόκειται για μια ιδιαίτερα επιθετική μορφή της νόσου, με πτωχή πρόγνωση τόσο στις πρωτοπαθείς όσο και στις δευτεροπαθείς μορφές της ([52](#)). Η OS κυμαίνεται μεταξύ 4-6 και 12 μηνών, ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου και την ανταπόκριση στη θεραπεία. Η πρωτοπαθής ΠΛ συνδέεται συχνά με εξωμυελική νόσο, νόσο ελαφρών αλυσίδων και υψηλό δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού. Οι ασθενείς παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα LDH και β2-μικροσφαιρίνης, ενώ τα καρκινικά κύτταρα εμφανίζουν

πλασμαβλαστική μορφολογία. Επιπλέον, η νόσος χαρακτηρίζεται από αυξημένη συχνότητα κυτταρογενετικών ανωμαλιών, όπως υποδιπλοειδία, έλλειψη του 17p (del17p) και τη μετάθεση t(14;16), οι οποίες υποδεικνύουν την επιθετική φύση και τη πτωχή πρόγνωση αυτής της μορφής πλασματοκυτταρικής δυσκρασίας ([21](#), [31](#)).

8. Θεραπεία και νεότερα δεδομένα

Τα κριτήρια ανταπόκρισης της θεραπείας για το ΠΜ σύμφωνα με το IMWG είναι τα εξής ([18](#)):

- sCR – Αυστηρή πλήρης ύφεση: Πλήρης ύφεση, φυσιολογικός λόγος FLC και απουσία κλωνικών κυττάρων στον μυελό επιβεβαιωμένο από ανοσοισοτοχημεία ή ανοσοφθορισμό.
- CR – Πλήρης ύφεση: Αρνητική ανοσοκαθήλωση στον ορό και ούρα, απουσία πλασματοκυττώματος και <5% πλασματοκύτταρα στον ΜΟ.
- VGPR – Πολύ καλή μερική ύφεση: Ανιχνεύσιμη μονοκλωνική πρωτεΐνη στην ανοσοκαθήλωση στον ορό και ούρα, αλλά όχι στην ηλεκτροφόρηση ή >90% μείωση της παραπρωτεΐνης στον ορό και παραπρωτεΐνη ούρων <100mg/24ωρο.
- PR – Μερική ύφεση:
 - Έχουμε >50% μείωση της παραπρωτεΐνης ορού και μείωση της παραπρωτεΐνης ούρων κατά >90% ή <200mg/24ωρο.
 - Αν η παραπρωτεΐνη ορού και ούρων και οι ελεύθερες αλυσίδες ορού δεν είναι μετρήσιμες, >50% μείωση στα πλασματοκύτταρα αν το επίπεδο αναφοράς >30%.
 - Σε περίπτωση πλασματοκυττώματος >50% μείωση του μεγέθους του.
- Σταθερή νόσος: Δεν πληροί τα κριτήρια για CR, VGPR, PR ή πρόοδο νόσου
- Πρόοδος νόσου: Αύξηση > 25% από τη χαμηλότερη τιμή που επιτεύχθηκε σε οποιοδήποτε από τα παρακάτω:
 1. Μονοκλωνική πρωτεΐνη ορού ή/και (η απόλυτη αύξηση πρέπει να είναι > 0,5 g/dL).
 2. Μονοκλωνική πρωτεΐνη ούρων ή/και (η απόλυτη αύξηση πρέπει να είναι ≥200 mg/24ωρο).
 3. Μόνο για ασθενείς με μη μετρήσιμα επίπεδα μονοκλωνικής πρωτεΐνης σε ορό και ούρα:
Η διαφορά ανάμεσα στα επίπεδα της παθολογικής και φυσιολογικής ελαφράς αλυσού.
Η απόλυτη αύξηση πρέπει να είναι >10 mg/dL.
 4. Ποσοστό διήθησης μυελού: Ο απόλυτος αριθμός πρέπει να είναι > 10%.
 5. Εμφάνιση νέων οστικών βλαβών ή πλασματοκυττωμάτων ή αύξηση μεγέθους των ήδη υπαρχόντων οστικών βλαβών ή πλασματοκυττωμάτων.
 6. Εμφάνιση υπερασβεστιαϊμίας (διορθωμένο ασβέστιο ορού > 11,5 mg/dL ή 2,65mmol/L) ή που μπορεί να αποδοθεί αποκλειστικά στη νόσο.
- Υποτροπή: Ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω:
 1. Επανεμφάνιση θετικής ανοσοκαθήλωσης ή ανοσοηλεκτροφόρησης ορού ή ούρων.
 2. Πλασματοκύτταρα > 5% στο μυελό
 3. Νέο πλασματοκύττωμα ή οστική βλάβη.

4. 50% αύξηση της εγκάρσιας διαμέτρου του ήδη υπάρχοντος πλάσματοκυττώματος ή οστικής αλλοίωσης.
5. Υπερασβεστιαμία >11,5mg/dl Μείωση της αιμοσφαιρίνης >2g/dl.
6. Αύξηση της κρεατινίνης ορού κατά $\geq 2\text{mg/dl}$.
- 7.

Παρά τη βελτίωση στη OS των ασθενών λόγω της βαθύτερης κατανόησης της παθοφυσιολογίας του ΠΜ και της ανάπτυξης νέων θεραπευτικών παραγόντων, η νόσος παραμένει ανίατη. Οι ασθενείς συχνά περνούν από επαναλαμβανόμενες φάσεις ύφεσης, οι οποίες ακολουθούνται από υποτροπές, καθώς τα καρκινικά κύτταρα αναπτύσσουν αντοχή στις διαθέσιμες θεραπείες. Αυτό καθιστά αναγκαία την ανάπτυξη νέων και πιο αποτελεσματικών θεραπευτικών εργαλείων για την αντιμετώπιση της νόσου.

Η μέση OS για ασθενείς με ανθεκτικό ή υποτροπιάζον ΠΜ, οι οποίοι έχουν ήδη λάβει θεραπεία πρώτης γραμμής που περιλαμβάνει PI, ανοσορυθμιστικούς παράγοντες και αλκυλιούντες παράγοντες, περιορίζεται στους 13 μήνες. Παρά τις προκλήσεις αυτές, η έρευνα έχει οδηγήσει σε αξιοσημείωτη πρόοδο, με τη συνολική επιβίωση να παρατείνεται χάρη στην εισαγωγή νέων φαρμακευτικών παραγόντων που έχουν επαναπροσδιορίσει τη θεραπευτική προσέγγιση.

Η πρόγνωση του ΠΜ άλλαξε σημαντικά με την εμφάνιση ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων (IMiDs), όπως η θαλιδομίδη και η λεναλιδομίδη, καθώς και των PI, με χαρακτηριστικό παράδειγμα τη βορτεζομίμη. Αυτά τα φάρμακα αποτελούν πλέον ακρογωνιαίους λίθους της θεραπείας, παρέχοντας στους ασθενείς καλύτερες πιθανότητες για ύφεση και μακρύτερη επιβίωση.

Συγκεκριμένα:

- για τους ασθενείς με πρώτη διάγνωση μυελώματος, οι οποίοι είναι κατάλληλοι για αυτόλογη μεταμόσχευση, η τριπλέτα που αποτελείται από ένα IMiD, έναν PI και κορτικοειδές, αποτελούν την πιο συνηθισμένη θεραπεία, ακολουθούμενοι από αυτόλογη μεταμόσχευση και θεραπεία συντήρησης με χαμηλή δόση IMiD.
- για τους ακατάλληλους για αυτόλογη μεταμόσχευση ασθενείς, η επιλογή της θεραπείας εξαρτάται από την κλινική κατάσταση του ασθενούς και τις συνοσηρότητες.

Γενικά η προσθήκη της bortezomib στη λεναλιδομίδη – δεξαμεθαζόνη έδειξε ότι βελτίωσε τόσο το PFS όσο και την OS. Συνεπώς, είτε ο συνδυασμός των τριών μπορεί να δοθεί για 12 -18 μήνες ή συνδυασμός δύο φαρμάκων μπορεί να χρησιμοποιηθεί μέχρι την υποτροπή.

Στη φάση της υποτροπής, η θεραπεία του ΠΜ έχει ενισχυθεί σημαντικά με τη χρήση νέων παραγόντων. Η πομαλιδομίδη, ένας IMiD τρίτης γενιάς, και η καρφιλιζομίμη, PI δεύτερης γενιάς, έχουν αποδειχθεί ότι βελτιώνουν τη OS και το PFS στους ασθενείς.

Η ανοσοθεραπεία έχει επίσης διαδραματίσει κρίσιμο ρόλο στη θεραπεία του ΠΜ, παρέχοντας συνεργικά οφέλη. Ο συνδυασμός της ελοτουζουμάμπης με τη λεναλιδομίδη και τη δεξαμεθαζόνη έχει δείξει παρατεταμένο PFS, επιβεβαιώνοντας τη σημαντική προστιθέμενη αξία αυτής της στρατηγικής. Επιπλέον, η νταρατουμουμάμη έχει αναδειχθεί ως βασικό εργαλείο στη θεραπεία των ανθεκτικών και υποτροπιάζόντων μυελωμάτων, και η συμβολή της θα αναλυθεί εκτενέστερα στη συνέχεια.

Οι ενδείξεις για την έναρξη θεραπείας βασίζονται στην παρουσία βλαβών σε ζωτικά όργανα, όπως υπερασβεστιαμία, νεφρική ανεπάρκεια, αναιμία και οστικές λύσεις, καθώς και σε δείκτες ενεργού νόσου. Αυτοί περιλαμβάνουν την αναλογία κ/λ >100, διήθηση ΜΟ από PCs σε ποσοστό >60% και την ανίχνευση περισσότερων από μία οστικών βλαβών σε MRI.

Η ανταπόκριση στη θεραπεία και η επιβίωση των νεοδιαγνωσθέντων ασθενών με ΠΜ παρουσιάζουν σημαντική διακύμανση, με τη μέση επιβίωση να κυμαίνεται από 2 έως και πάνω από 10 έτη. Το ΠΜ λόγω της χρωμοσωμικής αστάθειας και των κυτταρογενετικών ανωμαλιών που το χαρακτηρίζουν, επηρεάζει καθοριστικά την πρόγνωση. Στο πλαίσιο αυτό, έχουν οριστεί υψηλού κινδύνου κυτταρογενετικές ανωμαλίες, για τις οποίες υπάρχουν συγκεκριμένες συστάσεις που στοχεύουν στη βέλτιστη θεραπευτική διαχείριση των ασθενών.

Ο καρυότυπος παίζει επίσης σημαντικό ρόλο, καθώς αποκαλύπτει κυτταρογενετικές ανωμαλίες σε ποσοστό 20-30% των ασθενών, κυρίως αριθμητικές, όπως υπερδιπλοειδίες ή μονοσωμίες. Ωστόσο, ο συμβατικός καρυότυπος έχει περιορισμούς, καθώς δεν ανιχνεύει ορισμένες κρίσιμες μεταθέσεις, όπως η $t(4;14)$, οι οποίες απαιτούν ειδικές τεχνικές όπως FISH για την ταυτοποίησή τους. Αυτό υπογραμμίζει την ανάγκη για προηγμένες διαγνωστικές μεθόδους στην πλήρη κατανόηση του γενετικού προφίλ των ασθενών.

Το 2017, οι Zhang και συνεργάτες ([53](#)) ανέδειξαν τη σημαντική υπεροχή των θεραπευτικών σχημάτων που περιέχουν λεναλιδομίδη σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες, συγκριτικά με αυτά που βασίζονται σε βορτεζομίπη, θαλιδομίδη ή πομαλιδομίδη, όταν χρησιμοποιούνται ως τριπλέτες. Ειδικότερα, η νταρατουμουμάπη σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη αποδείχθηκε πιο δραστική από τη νταρατουμουμάπη σε συνδυασμό με πομαλιδομίδη ή βορτεζομίπη.

Παρόμοια, η ελοτουζουμάπη σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη υπερτερούσε σε αποτελεσματικότητα συγκριτικά με την ελοτουζουμάπη σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη και είτε βορτεζομίπη είτε θαλιδομίδη. Συνεπώς, το σχήμα νταρατουμουμάπης, λεναλιδομίδης και δεξαμεθαζόνης αναδεικνύεται ως το δραστικότερο μεταξύ όλων των τριπλέτων για τη θεραπεία του υποτροπιάζοντος ή ανθεκτικού ΠΜ, προσφέροντας τα καλύτερα αποτελέσματα σε αυτή την ομάδα ασθενών ([53](#)).

Η νταρατουμουμάπη, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει την πρωτεΐνη CD38, έχει αποδειχθεί ιδιαίτερα αποτελεσματική στη θεραπεία του υποτροπιάζοντος και ανθεκτικού ΠΜ. Ο μοναδικός μηχανισμός δράσης της, σε συνδυασμό με το ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας, την καθιστά σημαντικό παράγοντα στη διαχείριση της νόσου ([53](#)).

Ένα χαρακτηριστικό της βιολογίας του ΠΜ είναι η πρώιμη εμφάνιση ανοσολογικής δυσλειτουργίας στη φυσική ιστορία της νόσου. Ακόμη και ασθενείς με MGUS παρουσιάζουν διπλάσιο κίνδυνο βακτηριαιμίας σε σχέση με υγιή άτομα ίδιας ηλικίας. Επιπλέον, η ανοσολογική ανεπάρκεια αποτυπώνεται στην ανεπαρκή ανταπόκριση των ασθενών με ΠΜ σε εμβολιασμούς κατά ποικίλων παθογόνων παραγόντων. Οι ανοσολογικές βλάβες επηρεάζουν τη λειτουργία των Β και Τ λεμφοκυττάρων, των δενδριτικών και των NK κυττάρων. Αυτές οι δυσλειτουργίες συχνά υποκινούνται από ένα ανοσοκατασταλτικό μικροπεριβάλλον του ΜΟ, το οποίο ευνοεί την επιβίωση του όγκου και εξασθενεί την ανοσολογική απόκριση.

Η λειτουργική εξασθένηση του ανοσοποιητικού συστήματος στις πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες οφείλεται σε πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις στο μικροπεριβάλλον του ΜΟ. Στο στάδιο του MGUS, το ανοσοποιητικό σύστημα αποτυγχάνει να εξαλείψει τα κακοήγη κύτταρα, διατηρώντας μια εύθραυστη ισορροπία μεταξύ του πολλαπλασιασμού των κακοήθων PCs και της λειτουργίας των

ανοσολογικών παραγόντων. Κατά την εξέλιξη της νόσου, η ανοσολογική απάντηση επηρεάζεται από μηχανισμούς που ευνοούν την ανάπτυξη των μυελωματικών κυττάρων. Ένας από τους σημαντικότερους είναι η έκφραση του PD-L1 από τα νεοπλασματικά κύτταρα, που αλληλεπιδρά με την PD1 στα ενεργοποιημένα κυτταροτοξικά T κύτταρα, αναστέλλοντας τη δραστηριότητά τους και ενισχύοντας την ανοσοδιαφυγή.

Κάθε ένα από τα παραπάνω αντιπροσωπεύει μια μοναδική ευκαιρία για ανάπτυξη ανοσοθεραπευτικών παραγόντων που θα βοηθήσουν στην επανάκτηση της λειτουργίας του ανοσοποιητικού και θα προσθέσουν καινούριες θεραπευτικές στρατηγικές στη θεραπεία του ΠΜ.

Στη συνέχεια παρουσιάζονται οι περισσότεροι από τους νέους θεραπευτικούς παράγοντες:

8.1. Θαλιδομίδη

Η χρήση της θαλιδομίδης έχει περιοριστεί σημαντικά λόγω της ανάπτυξης νεότερων φαρμάκων με καλύτερο προφίλ ασφάλειας και αποτελεσματικότητας. Σύμφωνα με τη μελέτη MRC-IX, η θαλιδομίδη είχε αρνητική επίδραση σε ασθενείς με κυτταρογενετικές ανωμαλίες, υποδεικνύοντας ότι η χρήση της δεν μπορεί να αναστρέψει την επιβλαβή πρόγνωση στο ΠΜ. Ειδικότερα, στη μελέτη UAMS, οι ασθενείς με ΠΜ και έλλειψη του 13q που λάμβαναν θαλιδομίδη παρουσίασαν μικρότερη επιβίωση σε σύγκριση με ασθενείς με την ίδια ανωμαλία που δεν έλαβαν θαλιδομίδη. Παρόμοια ευρήματα παρατηρήθηκαν και σε άλλες μελέτες. Στη μελέτη HOVON50/GMMG-HD2, αν και η χρήση θαλιδομίδης φάνηκε να βελτιώνει το πρώτο PFS, το δεύτερο PFS και η OS ήταν βραχύτερες. Στη μελέτη TT2, η παρουσία κυτταρογενετικών ανωμαλιών σε συνδυασμό με τη χρήση θαλιδομίδης συσχετίστηκε με μικρότερη επιβίωση, αν και σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών παρατηρήθηκε όφελος μετά τα 10 έτη ([54](#)).

Επιπλέον, η θεραπεία με θαλιδομίδη αποδείχθηκε ανεπαρκής για την αναστροφή της πτωχής πρόγνωσης ασθενών με κυτταρογενετικές ανωμαλίες όπως οι t(4;14), t(14;16), t(14;20), del(17/17p) και gain(1q) ([28](#)). Παράλληλα, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την αποτελεσματικότητά της σε ηλικιωμένους ασθενείς ή ευπαθείς ομάδες.

Συνολικά, τα αποτελέσματα αυτών των μελετών καταδεικνύουν τους περιορισμούς της θαλιδομίδης στη θεραπεία του ΠΜ, ειδικά σε ασθενείς με κυτταρογενετικές ανωμαλίες, ενισχύοντας την ανάγκη για χρήση νεότερων, πιο αποτελεσματικών θεραπευτικών παραγόντων ([28](#)).

8.2. Αναστολείς πρωτεασώματος

8.2.1 Bortezomib

Η ομάδα UAMS, μέσω της μελέτης Total Therapy 3 (TT3), διαπίστωσε ότι η χρήση της βορτεζομίμπης στην αρχική θεραπεία είχε σημαντικά πλεονεκτήματα για νεότερους ασθενείς με ΠΜ υψηλού κινδύνου, συγκριτικά με την προηγούμενη στρατηγική TT2 ([55](#)). Το PFS στα δύο χρόνια και η OS ήταν καλύτερες στους ασθενείς που έλαβαν βορτεζομίμπη στην αρχική θεραπεία. Παράλληλα, η μελέτη του Jagannath και συνεργατών έδειξε ότι η βορτεζομίμπη μπορεί να είναι αποτελεσματική ανεξαρτήτως του επιπέδου κινδύνου των ασθενών ([56](#)).

Στη μελέτη IFM 2005-01, η βορτεζομίμη/δεξαμεθαζόνη συγκρίθηκε με το χημειοθεραπευτικό σχήμα VAD (vincristine/doxorubicin/dexamethasone) ως θεραπεία πριν από megaθεραπεία και αυτόλογη μεταμόσχευση. Ασθενείς με τη μετάθεση t(4;14) παρουσίασαν καλύτερη έκβαση με βορτεζομίμη/δεξαμεθαζόνη, σε σύγκριση με εκείνους με del(17p), για τους οποίους τα αποτελέσματα ήταν λιγότερο ευνοϊκά (57). Παρόμοια, σε μια άλλη μελέτη, ο συνδυασμός VTD (bortezomib/thalidomide/dexamethasone) αντιστάθμισε την αρνητική πρόγνωση που σχετίζεται με την t(4;14), ενώ το σχήμα TD (thalidomide/dexamethasone) δεν έδειξε αντίστοιχη αποτελεσματικότητα (28).

Στη μελέτη HONON65/GMMG-HD, η βορτεζομίμη στη θεραπεία εφόδου και στη συντήρηση έδειξε σημαντικά καλύτερα αποτελέσματα για τους ασθενείς με del(17p) (μέση PFS 26 μήνες έναντι 12 μηνών, και επιβίωση στην τριετία 69% έναντι 17%). Σε ασθενείς με t(4;14), το PFS δεν ήταν σημαντικά καλύτερο (25 μήνες έναντι 22 μηνών), αλλά η OS ήταν υψηλότερη (69% έναντι 44% στην τριετία). Ωστόσο, ασθενείς χωρίς τη μετάθεση είχαν ακόμη καλύτερη επιβίωση (85%) (58, 59).

Η χρήση του σχήματος (VTD), ακολουθούμενου από αυτόλογη μεταμόσχευση και θεραπεία συντήρησης, στη μελέτη GEM 2005 δεν οδήγησε σε βελτίωση της OS για ασθενείς με κυτταρογενετικές ανωμαλίες υψηλού κινδύνου (60). Στη μελέτη GIMEMA-MMY-3006 αξιολογήθηκε η απόδοση του σχήματος VTD έναντι του TD για θεραπεία εφόδου και σταθεροποίησης μετά από διπλή αυτόλογη μεταμόσχευση (61). Για ασθενείς με την αντιμετάθεση t(4;14), η OS ήταν σημαντικά βελτιωμένη με το VTD (69% έναντι 37%), ενώ για εκείνους χωρίς την t(4;14) ή/και την del(17p) τα ποσοστά ήταν υψηλότερα (74% έναντι 63%).

Σε μια μετανάλυση τεσσάρων τυχαιοποιημένων μελετών που περιλάμβανε 1874 ασθενείς, η βορτεζομίμη συνδυασμένη με αυτόλογη μεταμόσχευση έδειξε σαφή υπεροχή στο PFS (41 μήνες έναντι 33 μηνών, $p < 0.0001$). Για ασθενείς με κυτταρογενετικές ανωμαλίες υψηλού κινδύνου που ανιχνεύθηκαν με FISH, το PFS ήταν 32 μήνες έναντι 22 μηνών ($p < 0.0001$). Το όφελος στο PFS ήταν πιο εμφανές σε ασθενείς με t(4;14) χωρίς del(17p) (36 μήνες έναντι 24 μηνών, $p = 0.001$), καθώς και σε ασθενείς με del(17p) χωρίς t(4;14) (27 μήνες έναντι 19 μηνών, $p = 0.014$). Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε όφελος σε ασθενείς που είχαν και τις δύο ανωμαλίες.

Στη μελέτη TT3, η OS ήταν σημαντικά μικρότερη για ασθενείς με κυτταρογενετικές ανωμαλίες υψηλού κινδύνου (56% έναντι 88% στη διετία) συγκριτικά με εκείνους με ανωμαλίες χαμηλότερου κινδύνου, εκτός από περιπτώσεις με χαμηλή έκφραση του TP53, όπου η πρόγνωση ήταν καλύτερη.

Τα δεδομένα για ασθενείς που δεν μπορούν να υποβληθούν σε αυτόλογη μεταμόσχευση παραμένουν ασαφή και απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση, καθώς τα θεραπευτικά οφέλη σε αυτές τις υποομάδες δεν είναι ξεκάθαρα.

Η μελέτη VISTA (62) σύγκρινε το θεραπευτικό σχήμα μελφαλάνη/πρεδνιζόνη (MP) με το σχήμα μελφαλάνη/πρεδνιζόνη/βορτεζομίμη (VMP). Στους ασθενείς με υψηλού κινδύνου κυτταρογενετικές ανωμαλίες (HR-CA), η OS δεν επηρεάστηκε σημαντικά από τη λήψη του σχήματος VMP, σε σύγκριση με ασθενείς σταθερού κινδύνου (SR), με ποσοστά επιβίωσης 56% έναντι 71%.

Στη μελέτη PETHEMA, το VMP συγκρίθηκε με το σχήμα βορτεζομίμη/θαλιδομίδη/πρεδνιζόνη (VPT), ακολουθούμενο από θεραπεία συντήρησης με βορτεζομίμη/θαλιδομίδη ή βορτεζομίμη/πρεδνιζόνη. Οι ασθενείς HR-CA είχαν μικρότερο PFS και OS σε σχέση με τους ασθενείς SR. Το PFS στους HR-CA ήταν 24 μήνες έναντι 33 μηνών για την πρώτη τυχαιοποίηση και 17 μήνες

έναντι 27 μηνών για τη δεύτερη. Η τριετής επιβίωση ήταν 55% για τους HR-CA, συγκριτικά με 77% για τους SR (63).

Στη μελέτη GIMEMA, που συνέκρινε το VMP με VMP/θαλιδομίδη, οι ασθενείς HR-CA είχαν παρόμοιο PFS με τους ασθενείς SR. Τέλος, η ομάδα IFM κατέληξε ότι σε σχήματα που περιείχαν βορτεζομίπη, δεν υπήρχε σημαντικό όφελος για τους HR-CA ασθενείς που δεν ήταν κατάλληλοι για αυτόλογη μεταμόσχευση (64).

8.2.2 Ιξαζομίπη

Η ιξαζομίπη, ένας νεότερος PI που χορηγείται από το στόμα, έχει δώσει υποσχόμενα αποτελέσματα στη θεραπεία του ΠΜ. Στη μελέτη TOURMALINE-MM1, που περιελάμβανε 722 ασθενείς, συγκρίθηκαν δύο θεραπευτικά σχήματα: λεναλιδομίδη/δεξαμεθαζόνη (Rd) και ιξαζομίπη/λεναλιδομίδη/δεξαμεθαζόνη (iRd). Τα αποτελέσματα έδειξαν καλύτερα ποσοστά ανταπόκρισης και VGPR τόσο στους ασθενείς SR όσο και σε εκείνους με υψηλού κινδύνου κυτταρογενετικές ανωμαλίες. Το PFS με το iRd ήταν: 20,6 μήνες για ασθενείς SR, 18,5 μήνες για ασθενείς με t(4;14), 21,4 μήνες για ασθενείς με del(17p). Αντίστοιχα, με το Rd, το PFS ήταν: 15,6 μήνες για ασθενείς SR, 12 μήνες για ασθενείς με t(4;14), 9 μήνες για ασθενείς με del(17p) (65).

Αυτά τα αποτελέσματα, σε συνδυασμό με εκείνα από μελέτες που αξιολόγησαν το σχήμα καρφιλιζομίπης/λεναλιδομίδης/δεξαμεθαζόνης (KRd), υποστηρίζουν την άποψη ότι ένας PI σε συνδυασμό με έναν ανοσορρυθμιστικό παράγοντα και δεξαμεθαζόνη είναι ο πιο αποτελεσματικός συνδυασμός για ασθενείς HR-CA. Αυτός ο συνδυασμός προσφέρει σημαντική βελτίωση στην ανταπόκριση και παρατείνει το PFS, ειδικά σε ασθενείς με t(4;14) και del(17p), που παραδοσιακά έχουν πτωχή πρόγνωση.

8.3 Ανοσορρυθμιστικοί παράγοντες

1.5.1 Λεναλιδομίδη

Η χρήση της λεναλιδομίδης ως θεραπεία πρώτης γραμμής είναι περιορισμένη, ειδικά σε ασθενείς HR-CA. Το PFS στους HR-CA ασθενείς που έλαβαν λεναλιδομίδη ήταν μικρότερο συγκριτικά με τους ασθενείς SR (18 μήνες έναντι 26 μηνών). Στη μελέτη GINEMA, συγκρίθηκαν ασθενείς που έλαβαν υψηλές δόσεις μελφαλάνης με άλλους που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με μελφαλάνη, πρεδνιζολόνη και λεναλιδομίδη (MPR). Παρατηρήθηκε τάση για καλύτερο PFS στους ασθενείς SR σε συντήρηση με λεναλιδομίδη, σε σχέση με τους HR-CA (HR 0,38 [0,24-0,62] για τους SR έναντι 0,73 [0,37-1,42] για τους HR-CA. Ωστόσο, δεν διαπιστώθηκε επίδραση στη OS. Στη μελέτη IFM 2005-02, η συντήρηση με λεναλιδομίδη δεν βελτίωσε σημαντικά την πρόγνωση των ασθενών με t(4;14) (PFS: 27 μήνες με λεναλιδομίδη έναντι 24 μηνών χωρίς συντήρηση). Αντίθετα, παρατηρήθηκε μόνο μερική βελτίωση σε ασθενείς με del(17p) (PFS: 29 μήνες με λεναλιδομίδη έναντι 14 μηνών χωρίς συντήρηση), με τα καλύτερα αποτελέσματα να καταγράφονται στους συνολικούς ασθενείς ανεξαρτήτως κινδύνου (42 μήνες).

Η μελέτη FIRST έδειξε ότι η συνεχιζόμενη χρήση λεναλιδομίδης σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς δεν ωφέλησε τους ασθενείς HR-CA. Αντίθετα, στη φάση υποτροπής, ο συνδυασμός καρφιλιζομίπης,

λεναλιδομίδης και δεξαμεθαζόνης (KRd) απέδειξε μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα τόσο στους HR-CA όσο και στους SR ασθενείς (23 μήνες έναντι 29 μηνών), συγκριτικά με τη Rd, όπου τα αντίστοιχα αποτελέσματα ήταν 13 μήνες έναντι 19 μηνών ($p=0.004$) (66). Δεδομένα από τη μελέτη IFM επιβεβαίωσαν τη μη επαρκή αποτελεσματικότητα του σχήματος Rd σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό ΠΜ και κυτταρογενετικές ανωμαλίες όπως $del(13q)$ ή $t(4;14)$. Στη μελέτη Eloquent, η προσθήκη της ελοτουζουμάμπης στο σχήμα Rd (E-Rd) έδειξε βελτίωση στην έκβαση ασθενών με $del(17p)$, παρέχοντας ελπιδοφόρα δεδομένα για αυτήν την υποομάδα. Συνολικά, η λεναλιδομίδα φαίνεται να προσφέρει μερικό όφελος στους ασθενείς με $t(4;14)$ και $del(17p)$ όσον αφορά το PFS, αλλά δεν επηρεάζει θετικά την OS στους ασθενείς που είναι κατάλληλοι για αυτόλογη μεταμόσχευση. Για ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για αυτόλογη μεταμόσχευση, δεν υπάρχουν δεδομένα που να αποδεικνύουν σαφές όφελος της λεναλιδομίδης στους HR-CA ασθενείς. Αντίθετα, ο συνδυασμός πομαλιδομίδης και δεξαμεθαζόνης έχει δείξει υποσχόμενα αποτελέσματα στους ασθενείς με ανθεκτικό ή υποτροπιάζον ΠΜ και $del(17p)$. Όσον αφορά τη χρήση της λεναλιδομίδης ως θεραπεία έναρξης σε HR-CA ασθενείς, τα αποτελέσματα είναι απογοητευτικά. Σε 40 ασθενείς με $t(4;14)$, $t(14;20)$ ή $del(17p)$, το PFS ήταν μόλις 1,4 έτη, συγκρινόμενη με 3,4 έτη για ασθενείς SR. Η OS για τους HR-CA ασθενείς ήταν 47%, έναντι 77% για τους SR ασθενείς. Επίσης, τα αποτελέσματα από τη μελέτη FIRST δεν έδειξαν κανένα όφελος επιβίωσης για ασθενείς που δεν ήταν υποψήφιοι για αυτόλογη μεταμόσχευση, τονίζοντας τον περιορισμένο ρόλο της λεναλιδομίδης σε αυτή την υποομάδα (66).

Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι ένας συνδυασμός βορτεζομίδης, λεναλιδομίδης και δεξαμεθαζόνης (VRd) μπορεί να είναι ιδιαίτερα κατάλληλος για ασθενείς υψηλού κινδύνου που δεν είναι κατάλληλοι για αυτόλογη μεταμόσχευση. Ο συνδυασμός αυτός φαίνεται να αντιμετωπίζει ορισμένα από τα χαρακτηριστικά της υψηλής επικινδυνότητας, προσφέροντας βελτιωμένες προοπτικές επιβίωσης και ελέγχου της νόσου.

Σε ασθενείς με ανθεκτικό ή υποτροπιάζον ΠΜ, η Reece et al. αξιολόγησε την επίδραση των κυτταρογενετικών ανωμαλιών στη θεραπεία με Rd (67). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ασθενείς με $del(17p)$ είχαν ιδιαίτερα πτωχή πρόγνωση, με μέση OS μόλις 4,7 μήνες. Αντίθετα, οι ασθενείς με $t(4;14)$ παρουσίασαν παρόμοια μέση OS με εκείνους χωρίς κυτταρογενετικές ανωμαλίες. Αυτό το εύρημα υποδηλώνει ότι η Rd μπορεί να υπερνικήσει την πτωχή πρόγνωση των ασθενών με $t(4;14)$, καθιστώντας την μια πιο ευνοϊκή θεραπευτική επιλογή για αυτή την ομάδα (67).

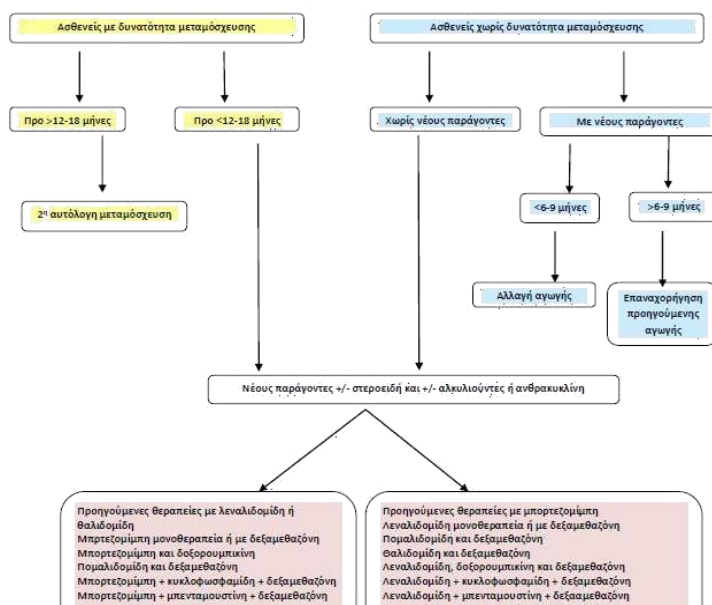
8.4. Μονοκλωνικά αντισώματα

8.4.1 Νταρατουμουμάμπη:

Η νταρατουμουμάμπη, ένα ανθρωποποιημένο αντίσωμα IgG1 που στοχεύει την πρωτεΐνη CD38, έχει δείξει εξαιρετική αποτελεσματικότητα στη θεραπεία του ΠΜ, είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες. Σε μονοθεραπεία, στη δόση των 16 mg/kg, καταγράφει ποσοστό ανταπόκρισης 29%. Ωστόσο, ο συνδυασμός της με Rd σε ασθενείς με υποτροπιάζον μυέλωμα, οι οποίοι είχαν λάβει περισσότερες από δύο γραμμές θεραπείας, αύξησε το ποσοστό ανταπόκρισης στο 81%, με το 63% να επιτυγχάνει τουλάχιστον VGPR. Παρόλο που τα ανεπιθύμητα συμβάματα βαθμού >3 ήταν συχνά (88%), με κυριότερο την ουδετεροπενία (78%), η κατάσταση ήταν διαχειρίσιμη μέσω της χορήγησης αυξητικών παραγόντων.

2. νταρατουμουμάμπη, σε συνδυασμό με πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (Dara-Pd), έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό ΠΜ που είχαν λάβει τουλάχιστον δύο προηγούμενες θεραπείες, συμπεριλαμβανομένης λεναλιδομίδης και PI. Στη μελέτη APOLLO, το ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης (ORR) ήταν 69%, με 25% των ασθενών να επιτυγχάνουν VGPR ή καλύτερη. Το PFS ήταν 12,4 μήνες για το συνδυασμό Dara-Pd, υποδεικνύοντας ενθαρρυντικά αποτελέσματα, ιδιαίτερα σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (68).
3. μελέτη Cassiopeia αξιολόγησε τον συνδυασμό VTd (Bortezomib, Thalidomide, Dexamethasone) με ή χωρίς νταρατουμουμάμπη σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς κατάλληλους για αυτόλογη μεταμόσχευση (69). Τα αποτελέσματα ήταν εντυπωσιακά στον συνδυασμό με νταρατουμουμάμπη, με ποσοστό sCR 29% και αρνητική ελάχιστη υπολειπόμενη νόσο (MRD) στο 64% έναντι 44% στους ασθενείς που έλαβαν μόνο VTd την εκατοστή ημέρα μετά τη μεταμόσχευση (69).
4. μελέτη CASTOR (70) έδειξε ότι ο συνδυασμός της νταρατουμουμάμπης με Vd (Bortezomib, Dexamethasone) βελτίωσε σημαντικά το PFS και την ανταπόκριση σε ασθενείς HR-CA ή νόσο ISS-3. Παρόμοια, η μελέτη POLLUX ανέδειξε τη θετική επίδραση της νταρατουμουμάμπης σε συνδυασμό με Rd, με ποσοστό αρνητικής MRD στο 22,4% και PFS στους 12 μήνες στο 83,2% (71).

Η παρακάτω **Εικόνα 1** απεικονίζει τον αλγόριθμο αντιμετώπισης ασθενών με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό ΠΜ.



Εικόνα 1. Αλγόριθμος αντιμετώπισης ασθενών με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό ΠΜ

9. Φαρμακογενετική και ΠΜ

Η φαρμακογενετική είναι η μελέτη των γενετικών παραγόντων που καθορίζουν τη μεταβλητότητα σε απόκριση στα φάρμακα τόσο από άποψη αποτελεσματικότητας όσο και τοξικότητας. Πιο πρόσφατα, με την τάση να προστίθεται το επίθημα «...omics» σε διάφορους τομείς της έρευνας, εισήχθη ο όρος «φαρμακογονιδιωματική», που αναφέρεται στο ευρύτερο γονιδίωμα, αλλά έχει χρησιμοποιηθεί επίσης στον τομέα της ανάπτυξης νέων φαρμάκων για τον εντοπισμό νέων στόχων φαρμάκων στο ανθρώπινο γονιδίωμα. Ενώ ο πρώτος όρος χρησιμοποιείται κυρίως σε σχέση με γονίδια που καθορίζουν τον μεταβολισμό των φαρμάκων, ο δεύτερος είναι ένας ευρύτερος όρος που περιλαμβάνει όλα τα γονίδια στο γονιδίωμα που μπορεί να επηρεάζουν την απόκριση στα φάρμακα. Ο Vogel χρησιμοποίησε για πρώτη φορά τον όρο φαρμακογενετική το 1959. Ωστόσο, οι δύο όροι, φαρμακογενετική και φαρμακογονιδιωματική, χρησιμοποιούνται συχνά εναλλακτικά (84). Στο πεδίο της αιματολογικής κακοήθειας, και ιδιαίτερα στο ΠΜ, η φαρμακογενετική έχει αναδειχθεί ως ένα πολύτιμο εργαλείο για την πρόβλεψη της θεραπευτικής ανταπόκρισης και τοξικότητας.

Το ΠΜ χαρακτηρίζεται από σημαντική ετερογένεια τόσο στην κλινική εκδήλωση όσο και στην ανταπόκριση στη θεραπεία. Παρά τις σημαντικές προόδους στη θεραπευτική αντιμετώπιση, συμπεριλαμβανομένης της εισαγωγής νέων φαρμάκων όπως η λεναλιδομίδη, η πρόβλεψη της ανταπόκρισης και των ανεπιθύμητων ενεργειών παραμένει πρόκληση.

9.3.1 P-γλυκοπρωτεΐνη (P-gp/MDR1) και ABCB1 γονίδιο

Το γονίδιο ABCB1 κωδικοποιεί την P-γλυκοπρωτεΐνη, έναν μεταφορέα φαρμάκων που διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στη φαρμακοκινητική πολλών θεραπευτικών παραγόντων. Πολυμορφισμοί του γονιδίου ABCB1 έχουν συσχετιστεί με διαφοροποιημένη έκφραση και λειτουργία της P-γλυκοπρωτεΐνης, επηρεάζοντας δυνητικά τη βιοδιαθεσιμότητα και αποτελεσματικότητα διαφόρων φαρμάκων.

Η P-γλυκοπρωτεΐνη είναι ένας διαμεμβρανικός μεταφορέας που λειτουργεί με τη βοήθεια του ATP. Είναι ικανή να εξάγει μια μεγάλη ποικιλία υδρόφοβων ενώσεων, με διαφορετική δομή και λειτουργία, έξω από το κύτταρο. Κωδικοποιείται από το γονίδιο **ABCB1**, το οποίο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 7 (7q21.1) (85). Η P-gp βρίσκεται σε διάφορους ανθρώπινους ιστούς εκτός από το ότι εκφράζεται σε καρκινικά κύτταρα. Παρέχει στα καρκινικά κύτταρα που έχουν αναπτύξει αντοχή στα χημειοθεραπευτικά φάρμακα ένα φαινότυπο πολλαπλής φαρμακευτικής αντοχής (**MDR**). Η MDR, που συχνά σχετίζεται με την υπερέκφραση της P-gp, αποτελεί σημαντικό εμπόδιο στην αποτελεσματική χημειοθεραπεία για τον καρκίνο, το AIDS και άλλες παθήσεις, όπως το ΠΜ. Η δραστηριότητα P-gp/MDR1 έχει μεγάλη κλινική σημασία σε θεραπείες που δεν σχετίζονται με τον καρκίνο, λόγω των εκτεταμένων επιδράσεων της στην απορρόφηση και την απέκκριση διαφόρων φαρμάκων. Εξάγει ξένες ουσίες, όπως κυτταροτοξικές ενώσεις, στο γαστρεντερικό σύστημα, στη χολή και στα ούρα. Συμμετέχει επίσης στη λειτουργία του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Ένα από τα πιο ενδιαφέροντα χαρακτηριστικά της P-gp/MDR1 είναι ότι τα πολλά υποστρώματά της διαφέρουν σημαντικά στη δομή και τη λειτουργία τους, από μικρά μόρια όπως οργανικά κατιόντα, υδατάνθρακες, αμινοξέα και ορισμένα αντιβιοτικά έως μακρομόρια όπως πολυσακχαρίτες και πρωτεΐνες. Έχει εντοπιστεί ένας σημαντικός αριθμός μονο-νουκλεοτιδικών πολυμορφισμών (**SNPs**) στο γονίδιο MDR1. Αυτοί οι πολυμορφισμοί συνδέονται με αλλαγές στη βιοδιαθεσιμότητα των

υποστρωμάτων της P-gp/ MDR1, αντοχή στα φάρμακα και ευαισθησία σε ορισμένες ανθρώπινες παθήσεις. Η τροποποιημένη δραστηριότητα της P-gp/ MDR1 λόγω επαγωγής ή/και αναστολής μπορεί να προκαλέσει αλληλεπιδράσεις φαρμάκων, με αλλαγές στη φαρμακοκινητική και την απόκριση στα φάρμακα (86-87).

10. Γενετικοί πολυμορφισμοί του γονιδίου

Η P-gp λειτουργεί ως ενεργειακά εξαρτώμενη αντλία εκροής φαρμάκων για χημειοθεραπευτικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται συνήθως στις αιματολογικές κακοήθειες. Επομένως, οι συγγενείς γενετικές παραλλαγές που οδηγούν σε τροποποιημένη έκφραση αυτών των μεταφορέων μπορεί να επηρεάσουν τα αποτελέσματα στους ασθενείς. Οι παραλλαγές αυτές μπορεί να αλλάξουν υπολείμματα αμινοξέων, αλληλουχίες προαγωγών ή ενισχυτών του γονιδίου ή τη σταθερότητα ή την επεξεργασία του mRNA. Εναλλακτικά, πολυμορφισμοί που επηρεάζουν την έκφραση ή τη λειτουργία της P-gp μπορεί επίσης να βρίσκονται εκτός ABCB1. Για παράδειγμα, έχει προταθεί ότι κωδικές αλληλουχίες στα γονίδια ABC μπορεί να λειτουργούν ως ρυθμιστικές περιοχές για γειτονικά γονίδια ABC, και επομένως σιωπηλοί πολυμορφισμοί σε ένα γονίδιο μπορεί να επηρεάζουν τη ρύθμιση ενός άλλου. Το ABCB1 είναι ένα από τα πολλά γονίδια ABC που βρίσκονται σε ομάδες και βρίσκεται δίπλα στο ABCB4. Υπάρχουν σημαντικές διαφορές στη συχνότητα αυτών των παραλλαγών αλληλίων μεταξύ διαφορετικών πληθυσμών ευρωπαϊκής, αφρικανικής και ασιατικής καταγωγής. Υπάρχουν διακριτά απλότυπα, με σημαντική ετερογένεια εντός μίας μόνο εθνοτικής ομάδας. Ωστόσο, όλες οι εθνοτικές ομάδες φαίνεται να έχουν τα τρία πιο κοινά απλότυπα, τα οποία βρέθηκαν σε >70% του συνολικού πληθυσμού. Ορισμένοι μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (SNPs) προκαλούν αλλαγή στην κωδική αλληλουχία της πρωτεΐνης (**μη συνώνυμοι**), ενώ άλλοι όχι (**συνώνυμοι**). Οι τρεις κοινότεροι SNPs του γονιδίου MDR1 είναι οι **C3435T** (rs1045642), **C1236T** (rs1128503) και **G2677T/A** (rs2032582) (88).

Ποντίκια με απενεργοποιημένο γονίδιο MDR1 αναπτύσσουν αυθόρμητα μια μορφή κολίτιδας, η οποία μπορεί να προληφθεί με αντιβιοτική θεραπεία, υποδεικνύοντας ότι η P-gp λειτουργεί ως άμυνα έναντι βακτηρίων ή τοξινών στο έντερο. Επιβεβαιώνοντας αυτή την ιδέα, οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (νόσος του Crohn και ελκώδης κολίτιδα) συνδέονται με την παραλλαγή A893S/T, ενώ οι ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα (αλλά όχι με νόσο του Crohn) παρουσιάζουν υψηλότερη συχνότητα του γονοτύπου C3435T, που οδηγεί σε μειωμένη έκφραση της Pgp στο έντερο (89).

Οι παραλλαγές των αλληλίων της P-gp μπορούν επίσης να επηρεάσουν την ευαισθησία στον καρκίνο. Η γενετική συχνότητα του πολυμορφισμού C3435T δεν βρέθηκε να είναι διαφορετική σε κύτταρα παχέος εντέρου από καρκινοπαθείς συγκριτικά με μάρτυρες. Ωστόσο, όταν εξετάστηκε ένας πληθυσμός ασθενών κάτω των 50 ετών, οι φορείς του γονοτύπου **3435TT** ή του αλληλίου 3435T είχαν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν τη νόσο (90). Ενδείξεις δείχνουν επίσης ότι οι πολυμορφισμοί της P-gp επηρεάζουν τον κίνδυνο ανάπτυξης επιθηλιακών όγκων του νεφρού. Οι φορείς των γονοτύπων C3435T και C3435TT διατρέχουν επίσης υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης επιθηλιακών όγκων του νεφρού (91).

Μια συσχέτιση αναφέρθηκε επίσης μεταξύ της ανταπόκρισης των ασθενών με επιληψία στη φαρμακευτική θεραπεία και του πολυμορφισμού C3435T στο γονίδιο **MDR1**. Ασθενείς με επιληπτικές κρίσεις που δεν ελέγχονταν από φάρμακα ήταν πιθανότερο να είναι ομόζυγοι για το

αλληλόμορφο **C**, το οποίο σχετίζεται με υψηλότερη μεταφορική λειτουργία της P-gr. Αυτό υποδηλώνει ότι τα φάρμακα έχουν χαμηλότερη αποτελεσματικότητα διείσδυσης στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό σε αυτή την ομάδα (92).

Οι πολυμορφισμοί rs2032582 και rs2229109 του γονιδίου ABCB1 που μελετούνται στην παρούσα εργασία έχουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον καθώς επηρεάζουν τη δομή και λειτουργία της P-γλυκοπρωτεΐνης. Ο πολυμορφισμός rs2032582 οδηγεί σε αλλαγή αμινοξέος (Ala893Ser/Thr), ενώ ο rs2229109 προκαλεί την αντικατάσταση Ser400Asn. Αυτές οι αλλαγές θα μπορούσαν να επηρεάσουν την ικανότητα μεταφοράς φαρμάκων και, κατ' επέκταση, τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα.

Η παραλλαγή 1199G>A (Ser400Asn) έχει δείξει τάση βελτίωσης του χρόνου μέχρι την εξέλιξη της νόσου (TTP) σε ασθενείς μη υψηλού κινδύνου. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με την παραλλαγή 1199A είχαν μέσο TTP 4,3 έτη σε σύγκριση με 2,3 έτη για εκείνους με γονότυπο G/G (72, 73).

Οι παραλλαγές 1236C>T, 2677G>T/A και 3435C>T έχουν επίσης μελετηθεί εκτενώς- ωστόσο, τα αποτελέσματα δείχνουν ότι δεν επηρεάζουν σημαντικά τη OS ή τα ποσοστά ανταπόκρισης σε ασθενείς με ΠΜ που υποβάλλονται σε θεραπεία με λεναλιδομίδη. Τα στοιχεία υποδηλώνουν ότι ενώ αυτά τα SNPs μπορεί να επηρεάζουν τη μεταφορά του φαρμάκου, η κλινική τους σημασία είναι περιορισμένη (72, 73).

Η λεναλιδομίδη, ως IMiD, έχει φέρει επανάσταση στη θεραπεία του ΠΜ. Ωστόσο, η απόκριση στη θεραπεία παρουσιάζει σημαντική διακύμανση μεταξύ των ασθενών, με ορισμένους να εμφανίζουν εξαιρετική ανταπόκριση και άλλους να αναπτύσσουν πρόωγη αντίσταση ή σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Η αποτελεσματικότητα της λεναλιδομίδης εξαρτάται από πολλαπλούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της φαρμακοκινητικής και της φαρμακοδυναμικής. Δεδομένου ότι η λεναλιδομίδη αποβάλλεται κυρίως μέσω των νεφρών και η P-γλυκοπρωτεΐνη εκφράζεται έντονα στα νεφρικά σωληνάρια, οι γενετικές παραλλαγές του ABCB1 θα μπορούσαν να επηρεάσουν σημαντικά τα επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα.

Προηγούμενες μελέτες έχουν διερευνήσει την επίδραση των πολυμορφισμών του ABCB1 σε διάφορες θεραπείες του ΠΜ. Ωστόσο, τα δεδομένα για τη συσχέτιση με τη θεραπεία λεναλιδομίδης παραμένουν περιορισμένα, ιδιαίτερα στον ελληνικό πληθυσμό. Επιπλέον, η πλειονότητα των μελετών έχει επικεντρωθεί σε μεμονωμένους πολυμορφισμούς, χωρίς να λαμβάνει υπόψη τη συνδυαστική επίδραση γενετικών και κλινικών παραγόντων.

II. ΣΚΟΠΟΣ

Κύριος σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της συσχέτισης των πολυμορφισμών rs2032582 και rs2229109 του γονιδίου ABCB1 με την ανταπόκριση στη θεραπεία και την τοξικότητα σε ασθενείς με ΠΜ που λαμβάνουν λεναλιδομίδη.

Οι επιμέρους στόχοι περιλαμβάνουν:

1. Την αξιολόγηση της επίδρασης των πολυμορφισμών στη διάρκεια της θεραπείας
2. Τη μελέτη της συσχέτισής τους με την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών
3. Την ανάλυση της προγνωστικής τους αξίας για την έκβαση της νόσου
4. Τη διερεύνηση πιθανών συσχετίσεων με άλλους κλινικούς και εργαστηριακούς παράγοντες

III. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

1. Συμμετέχοντες

Στην έρευνα συμμετείχαν **23 ασθενείς** με πρόσφατα διαγνωσμένο ΠΜ, οι οποίοι προσεγγίστηκαν μέσω του Αιματολογικού Τμήματος του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Οι ασθενείς λάμβαναν ή πρόκειται να λάβουν θεραπεία με VRd σε κύκλους 28 ημερών ή με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη ως αρχική θεραπεία. Επιπλέον, περιλαμβάνονται ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό ΠΜ, που υποβάλλονται σε θεραπεία με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη ή βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη, είτε μόνες είτε με την προσθήκη λεναλιδομίδης.

Η συλλογή των δειγμάτων πραγματοποιήθηκε στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων. Όλοι οι συμμετέχοντες έλαβαν αναλυτική ενημέρωση για τους στόχους και τις διαδικασίες της έρευνας, ενώ η συμμετοχή τους ήταν εθελοντική και πραγματοποιήθηκε κατόπιν ενυπόγραφης συναίνεσης.

2. Συλλογή δειγμάτων και δεδομένων της έρευνας

Τα κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα προέκυψαν από την επεξεργασία δειγμάτων αίματος των ασθενών και τη μελέτη των ιατρικών αρχείων τους. Συγκεκριμένα, από τα ιατρικά αρχεία συλλέχθηκαν πληροφορίες που περιελάμβαναν:

- **Ανθρωπομετρικά δεδομένα** (π.χ. βάρος, ύψος, δείκτης μάζας σώματος).
- **Κλινικά δεδομένα**, όπως η γενική κατάσταση υγείας και το ιστορικό της νόσου.

- **Ερωτηματολόγιο τρόπου ζωής**, που εξέταζε παραμέτρους όπως η διατροφή, η φυσική δραστηριότητα και η ποιότητα ύπνου.
- **Καπνιστικές συνήθειες**, συμπεριλαμβανομένων πληροφοριών για το παρελθόν και την τρέχουσα κατάσταση καπνίσματος.
- **Αιματολογικές εξετάσεις**, με έμφαση σε βασικούς δείκτες που αφορούν τη νόσο.
- Στοιχεία σχετικά με τη **φαρμακευτική αγωγή** και το θεραπευτικό πρωτόκολλο.
- Δεδομένα που αφορούσαν τη **διάγνωση** και την εξέλιξη της νόσου.

Η συστηματική καταγραφή και ανάλυση αυτών των στοιχείων αποτέλεσε τη βάση για την αξιολόγηση της κατάστασης των ασθενών και την εξαγωγή χρήσιμων συμπερασμάτων για την έρευνα.

2.1 Συλλογή δείγματος αίματος

Η συλλογή των δειγμάτων αίματος πραγματοποιήθηκε από συνεργαζόμενους ιατρούς, με τη χρήση φιαλιδίων των 5ml. Από τα δείγματα απομονώθηκαν και αποθηκεύτηκαν πλάσμα, ορός και αιμοποιητικά κύτταρα, σύμφωνα με προκαθορισμένο πρωτόκολλο.

Διαδικασία απομόνωσης και αποθήκευσης

Τα φιαλίδια με το αίμα υποβλήθηκαν σε φυγοκέντρηση στις 3000 στροφές/λεπτό και στους 4°C για 10 λεπτά. Μετά τη φυγοκέντρηση:

- Τα αιμοποιητικά κύτταρα απομονώθηκαν και μεταφέρθηκαν σε σωληνάρια erpendorf των 2ml.
- Τα κύτταρα αποθηκεύτηκαν σε συνθήκες βαθιάς κατάψυξης στους -80°C, διασφαλίζοντας τη σταθερότητά τους για μελλοντική ανάλυση.

Αυτή η μέθοδος διασφαλίζει την υψηλή ποιότητα των αποθηκευμένων δειγμάτων και τη δυνατότητα επαναληψιμότητας στις αναλύσεις.

2.2 Ανάλυση πρωτοκόλλων

Παρακάτω αναλύονται όλα τα πρωτόκολλα από τη φάση της απομόνωσης μέχρι και την εξαγωγή των αποτελεσμάτων της Real-Time PCR. Οι αναλύσεις έγιναν στο Ερευνητικό Αιματολογικό Εργαστήριο στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων.

2.2.1 DNA extraction

Το DNA από το πλήρες αίμα θα καθαριστεί με το Purelink genomic DNA mini kit (Invitrogen από την Thermo Fischer Scientific)

A. Λύση Αίματος

1. Ρυθμίζουμε το θερμαινόμενο μπλοκ στους 55°C.
2. Σε έναν αποστειρωμένο μικρο-φυγοκεντρικό σωλήνα, προσθέτουμε ≤ 200 μL (~150 μL) κατεψυγμένου δείγματος αίματος.
3. Στη συνέχεια, προσθέτουμε 20 μL Proteinase K (παρέχεται με το κιτ) στο δείγμα.
4. Προσθέτουμε 20 μL RNase A (παρέχεται με το κιτ), ανακατεύουμε καλά με σύντομο vortex, και επωάζουμε σε θερμοκρασία δωματίου για 2 λεπτά.
5. Προσθέτουμε στη συνέχεια 200 μL PureLink® Genomic Lysis/Binding Buffer και ανακατεύουμε καλά με vortex μέχρι να προκύψει ομοιογενές διάλυμα.
6. Γίνεται επώαση στους 55°C για 10 λεπτά ώστε να διευκολυνθεί η πέψη των πρωτεϊνών.
7. Προστίθενται 200 μL αιθανόλης (96–100%) στο αιμολύμα. Ανακατεύουμε καλά με vortex για 5 δευτερόλεπτα ώστε να προκύψει ομοιογενές διάλυμα.

B. Δέσμευση DNA

1. Αφαιρούμε μία στήλη PureLinkR Spin Column με σωλήνα συλλογής από τη συσκευασία του κιτ.
2. Προσθέτουμε το αιμολύμα (~640 μL) που προετοιμάστηκε με PureLinkR Genomic Lysis/Binding Buffer και αιθανόλη στην PureLinkR Spin Column.
3. Φυγοκεντρούμε τη στήλη στις 10,000 στροφές για 1 λεπτό σε θερμοκρασία δωματίου.
4. Απορρίπτουμε τον σωλήνα συλλογής και τοποθετούμε τη στήλη σε νέο και καθαρό σωλήνα συλλογής από το κιτ.

Γ. Πλύση DNA

1. Προσθέτουμε 500 μL Wash Buffer 1 (προετοιμασμένο με αιθανόλη) στη στήλη.
2. Φυγοκεντρούμε τη στήλη στις 10,000 στροφές για 1 λεπτό σε θερμοκρασία δωματίου.
3. Απορρίπτουμε τον σωλήνα συλλογής και τοποθετούμε τη στήλη σε νέο σωλήνα συλλογής από το κιτ.
4. Προσθέτουμε 500 μL Wash Buffer 2 (προετοιμασμένο με αιθανόλη) στη στήλη.
5. Φυγοκεντρούμε τη στήλη στη μέγιστη ταχύτητα για 3 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου και στη συνέχεια απορρίπτουμε τον σωλήνα συλλογής.

Δ. Εκχύλιση DNA

1. Τοποθετούμε τη στήλη σε έναν αποστειρωμένο σωλήνα μικροφυγοκέντρησης 1,5 mL.
2. Προσθέτουμε 50 μL PureLinkR Genomic Elution Buffer στη στήλη.
3. Επωάζουμε σε θερμοκρασία δωματίου για 1 λεπτό, φυγοκεντρούμε τη στήλη στη μέγιστη ταχύτητα για 1 λεπτό σε θερμοκρασία δωματίου.

Το DNA είναι πλέον καθαρό.

4. Αφαιρούμε και απορρίπτουμε τη στήλη.

Αποθήκευση DNA

- Μετά το πέρας της διαδικασίας αποθηκεύουμε το καθαρό DNA στους -20°C . Για μακροχρόνια αποθήκευση, αποθηκεύουμε το DNA σε PureLinkR Genomic Elution Buffer στους -20°C , καθώς το DNA σε νερό υφίσταται υδρόλυση.
- Για να αποφύγουμε επαναλαμβανόμενες αποψύξεις και καταψύξεις, μπορούμε να αποθηκεύσουμε το DNA στους 4°C για άμεση χρήση ή να το μοιράσουμε σε μικρές ποσότητες και στη συνέχεια να το αποθηκεύσουμε στους -20°C .

Καθαρότητα και Ποσοτικοποίηση DNA

1. Μετρήστε τη συγκέντρωση ([DNA]) και τον λόγο καθαρότητας (260/230, 260/280) χρησιμοποιώντας NanoDrop ή φωτομετρικό όργανο.
2. Ενεργοποιήστε το όργανο.
3. Επιλέξτε "Genomic DNA Quantification".
4. Καθαρίστε την επιφάνεια μέτρησης με 1 μL νερό (δύο φορές για καθαρισμό και κενό).
5. Προσθέστε 1 μL δείγματος και κλείστε το καπάκι.
6. Καταγράψτε τις τιμές συγκέντρωσης και λόγων καθαρότητας.
7. Καθαρίστε ξανά με δείγμα νερού και σκουπίστε απαλά με μαλακή πετσέτα.
8. Απενεργοποιήστε το όργανο

2.2.3 Φασματοφωτομετρία

Κάθε δείγμα DNA ποσοτικοποιήθηκε με το φασματοφωτόμετρο NanoDrop One (Thermo Fischer Scientific) για μέτρηση συγκέντρωσης και έλεγχο καθαρότητας των δειγμάτων. Χρησιμοποιεί μικρή ποσότητα δείγματος (1-2 μL) και με τη μέθοδο της φασματοφωτομετρίας μετρά την απορρόφηση του φωτός από το δείγμα σε συγκεκριμένα μήκη κύματος. Ο ποιοτικός έλεγχος απαιτεί όλα τα δείγματα να είναι πάνω από 50 $\text{ng}/\mu\text{L}$.

Βασικές Λειτουργίες

- **Μέτρηση Συγκέντρωσης:** Μετράει τη συγκέντρωση του DNA ή RNA σε ένα διάλυμα, συνήθως μέσω της απορρόφησης στο μήκος κύματος των 260 nm.
- **Αναλογία A260/A280:** Αυτή η αναλογία χρησιμοποιείται για να αξιολογηθεί η καθαρότητα των νουκλεϊκών οξέων. Συνήθως, για καθαρό DNA, η τιμή πρέπει να είναι περίπου 1.8 ενώ για RNA περίπου 2.0.
- **Αναλογία A260/A230:** Αυτή η αναλογία χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση ακαθαρσιών, όπως οι αλάτων και τα οργανικά συστατικά. Μια καθαρή τιμή για το DNA ή RNA είναι συνήθως γύρω στο 2.0-2.2.

Διαδικασία Μέτρησης:

1. **Δείγμα και Κενό:** Τοποθετείται ένα κενό δείγμα (συνήθως νερό ή το buffer του δείγματος) για καλιμπράρισμα.
2. **Τοποθέτηση του Δείγματος:** Μια μικρή ποσότητα δείγματος (1-2 μικρόλιτρα) τοποθετείται στην πλατφόρμα μέτρησης.
3. **Ανάλυση:** Η συσκευή υπολογίζει την απορρόφηση και εμφανίζει τα αποτελέσματα για τη συγκέντρωση και καθαρότητα του κάθε δείγματος.

2.2.4 Πειραματική πορεία PCR Reaction

Οι εκκινητές και οι ανιχνευτές που χρησιμοποιήθηκαν για την ανάλυση των πολυμορφισμών rs2229109 και rs2032582 στο γονίδιο ABCB1 φαίνονται στον **Πίνακα 2**.

Πίνακας 2: Καταγραφή εκκινητών και ανιχνευτών (Primers & probes) για την ανάλυση των πολυμορφισμών rs2229109 και rs2032582 στο γονίδιο ABCB1

#	Thermo ID	SNP
1	C _ 15951365 _ 20	rs2229109 (ABCB1 gene) Ο γονότυπος CT σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα επιβίωσης χωρίς εξέλιξη όταν αντιμετωπίζεται με δεξαμεθαζόνη και λεναλιδομίδα σε άτομα με πολλαπλό μυέλωμα σε σύγκριση με τον γονότυπο CC https://www.pharmgkb.org/literature/15100213 SNP ID: rs2229109 Gene ABCB1 Gene Name ATP binding cassette subfamily B member 1 Set Membership: >HapMap> DME > Validated > Inventoried Chromosome Location: Chr.7: 87550493 - 87550493 on Build GRCh38 Polymorphism: C/T, Transition substitution Context Sequence [VIC/FAM]: CTTAAGTCTTTTCGAGATGGG- TAA[C/T]TGAAGTGAACATTCTGAATCCAA Wild type: C C/C C/T T/T
		rs2032582 (ABCB1 gene) Το αλληλόμορφο C δεν σχετίζεται με κίνδυνο αναμίας, ουδετεροπενίας ή θρομβοπενίας σε άτομα με πολλαπλό μυέλωμα, όταν αντιμετωπίζεται με δεξαμεθαζόνη και λεναλιδομίδα σε σύγκριση με το αλληλόμορφο T https://www.pharmgkb.org/variantAnnotation/1449170556 SNP ID: rs2032582 Gene ABCB1 Gene Name

2	C_11711720D_40	ATP binding cassette subfamily B member 1 Set Membership: >HapMap> DME > Validated > Inventoried Chromosome Location: Chr.7: 87531302 - 87531302 on Build GRCh38 Polymorphism: C/T, Transition substitution Context Sequence [VIC/FAM]: TATTTAGTTTGACTCACCTTCCCAG <u>[C/T]</u> ACCTTCTAG- TTCTTTCTTATCTTTC Wild type: C C/C C/T T/T
---	----------------	--

Αξίζει να σημειωθεί ότι οι παραπάνω γονότυποι που χρησιμοποιούνται αναφέρονται στη μη κωδική αλυσίδα του γονιδίου. Οι αντικαταστάσεις κωδικονίου στους πολυμορφισμούς rs2229109 και rs2032582 είναι AGT(Ser)>AAT(Asn) και GCT(Ala)>ACT(Thr), αντίστοιχα.

Προετοιμασία της SNP TaqMan-qPCR αντίδρασης

Για την προετοιμασία αντίδρασης TaqMan SNP γονοτύπησης για qPCR ακολουθήθηκαν τα παρακάτω βήματα:

Αρχικά υπολογίστηκε ο όγκος του αρχικού δείγματος που χρειάζεται να προστεθεί σε έναν αραιωτή για να επιτευχθεί η επιθυμητή συγκέντρωση. Ο τύπος που χρησιμοποιήθηκε είναι ο εξής:

$$C_1 \times V_1 = C_2 \times V_2$$

όπου:

- C_1 = αρχική συγκέντρωση του δείγματος
- V_1 = αρχικός όγκος που θα πάρουμε από το δείγμα
- C_2 = επιθυμητή συγκέντρωση (μετά την αραιώση)
- V_2 = τελικός όγκος μετά την αραιώση

Γνωρίζοντας τις αρχικές συγκεντρώσεις των δειγμάτων, τον τελικό όγκο $V_2 = 80 \text{ ng/}\mu\text{L}$ και τη συγκέντρωση $C_2 = 10 \mu\text{L}$, υπολογίστηκαν οι αρχικοί όγκοι των 23 δειγμάτων (**Πίνακας 3**).

Πίνακας 3: Αριθμός Δειγμάτων ασθενών και αρχικοί όγκοι	
Αριθμός δειγμάτων	$V_1 \text{ (ng/}\mu\text{L)}$
1	72,9
2	74,5
3	66,3

4	71,25
5	69,9
6	69,5
7	72,7
8	69,5
9	67,5
10	66,4
11	73,9
12	72,4
13	75,7
14	76,1
15	74,8
16	73,6
17	57,1
18	62
19	65,4
20	74,8
21	73,8
22	73
23	64,8

Μετά το πέρας της αραίωσης των δειγμάτων ακολούθησε η προετοιμασία του Real-Time Reaction Mix σύμφωνα με τις οδηγίες του παρακάτω **Πίνακα 4**.

Πίνακας 4: Υλικά του Real-Time Reaction Mix και απαιτούμενοι όγκοι	
Υλικά	Όγκος ανά δείγμα

TaqMan™ Genotyping Master Mix, 4371357	5μl
TaqManSNP Assay (20X). 1 tube containing a 20X mix of pre-formulated assay (2 probes and 2 primers).	0.5μl
RNase-free water	2μl
Total PCR Reaction Mix	7,5μl

- Έγινε Vortex και spin down στο RT-PCR Mix.
- Μεταφορά 7,5μl RT-PCR Mix και 2,5μl DNA, οπότε total volume 10μl in each well.
- Ανάμιξη κι έλεγχος ώστε να μην υπάρχουν αρκετές φυσαλίδες.
- Φορτώθηκε το plate PCR με τα δείγματα και τους ελέγχους, και σφραγίστηκε με κατάλληλο διαφανές κάλυμμα. Στη συνέχεια το plate τοποθετήθηκε στο μηχάνημα.

- **Ρύθμιση των Παραμέτρων του Πειράματος**

1. Καθορισμός του τύπου πειράματος: επιλέχθηκε "Genotyping" ως ο τύπος του πειράματος.
2. Επιλογή καναλιών φθορισμού: Επιλέχθηκαν τα κανάλια φθορισμού FAM και VIC, που αντιστοιχούν στις TaqMan probes για τα δύο αλληλόμορφα του SNP.

- **Ρύθμιση του πρωτοκόλλου θερμοκρασίας:**

1. Αρχική αποδιάταξη: 95°C για 10 λεπτά.
2. Αποδιάταξη: 95°C για 15sec
3. Υβριδισμός/Επιμήκυνση: 60°C για 1 λεπτό.
4. Επαναλήψεις κύκλου: 45 κύκλοι.

- **Ορισμός της Διάταξης της Πλάκας**

1. Καθορισμός του τύπου των πηγών (δείγμα, θετικός έλεγχος, αρνητικός έλεγχος).
2. Εισαγωγή των πληροφοριών για κάθε θέση της πλάκας, συμπεριλαμβανομένου του αριθμού των αντιγράφων και της συγκέντρωσης του DNA.

- **Ρύθμιση των Επιλογών Ανάλυσης**

1. Επιλέχθηκε ο τύπος της ανάλυσης ως **"End-point Genotyping"**.
2. Ρυθμίστηκαν τα φίλτρα και οι παράμετροι ανίχνευσης για τα κανάλια FAM και VIC.

Έναρξη του Πειράματος και παρακολούθηση της προόδου μέσω του λογισμικού.

Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν στο Ερευνητικό Αιματολογικό Εργαστήριο της Αιματολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων με τη χρήση του LightCycler 480 της Roche. Στο σημείο αυτό είναι χρήσιμο να αναλυθούν κάποια στοιχεία, τα οποία αφορούν τη μέθοδο της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης πραγματικού χρόνου, ώστε να γίνει περισσότερο κατανοητή η μέθοδος, με την οποία προέκυψαν οι μετρήσεις μας. Η διαφορά της Real-time PCR από την απλή ποσοτική PCR έγκειται στο γεγονός ότι στην αντίδραση προστίθεται μια φθορίζουσα ουσία, η οποία χρησιμεύει ως ανιχνευτής των παραγόμενων αντιγράφων. Η ένταση φθορισμού, που είναι ανάλογη της ποσότητας του παραγόμενου προϊόντος, καταγράφεται και επιτρέπει την παρακολούθηση της ενίσχυσης σε πραγματικό χρόνο. Ο αριθμός των κύκλων που απαιτούνται, ώστε να παραχθεί ανιχνεύσιμο σήμα φθορισμού είναι αντιστρόφως ανάλογος της αρχικής ποσότητας DNA. Κατά τη Real Time PCR πραγματοποιείται η συνεχής καταγραφή σήματος φθορισμού κατά τη διεξαγωγή μιας ή περισσότερων PCR για μια σειρά κύκλων της αντίδρασης. Είναι μια μέθοδος ποσοτικοποίησης με υψηλή ακρίβεια, ευαισθησία και επαναληψιμότητα. Η μέθοδος εφαρμόζεται αρκετά σε μελέτες της γονιδιακής έκφρασης. Βέβαια όπως κάθε επιστημονική μέθοδος έτσι και η Real-Time PCR έχει κάποιους περιορισμούς. Συγκεκριμένα απαιτείται πιο πριν υψηλής ποιότητας απομόνωση DNA, λάθη που μπορεί να οφείλονται στον ανθρώπινο παράγοντα (ανεπιτυχής σχεδίαση εκκινητών, λανθασμένος χειρισμός μηχανημάτων και προγραμμάτων, σφάλματα στις αραιώσεις κ.α.) αποτελούν σημαντικό περιορισμό της μεθόδου ([74](#), [75](#)).

Οι φάσεις της Real-Time PCR είναι ίδιες με της απλής PCR, δηλαδή έχουμε τη φάση υποβάθρου, όπου η αύξηση της έντασης του φθορισμού ακόμα δεν ανιχνεύεται και είναι οι πρώτοι 18 περίπου κύκλοι της αντίδρασης. Στη συνέχεια η ποσότητα προϊόντος που έχει παραχθεί είναι αρκετή οπότε το σήμα του φθορισμού ξεπερνά τώρα αυτό του υποβάθρου και είναι ανιχνεύσιμο. Ο κύκλος, στον οποίο αυτό συμβαίνει ονομάζεται κύκλος ποσοτικοποίησης ή κατωφλίου (Threshold Cycle, Ct). Η τιμή Ct μετράται στη δεύτερη φάση, την εκθετική φάση και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ακριβή μέτρηση της αρχικής ποσότητας DNA που βρίσκονταν στο δείγμα. Όσο περισσότερη ποσότητα υπάρχει στο αρχικό δείγμα, τόσο πιο γρήγορα το σήμα γίνεται ανιχνεύσιμο και τόσο πιο μικρή είναι η τιμή Ct. Μετά την εκθετική φάση η αντίδραση περνά στη γραμμική φάση, όπου το σήμα συνεχίζει να αυξάνεται, αλλά όχι με εκθετικό τρόπο, καθώς τα προϊόντα παράγονται με χαμηλότερο ρυθμό. Τέλος, στη φάση κορεσμού (plateau) η ενίσχυση των προϊόντων ελαττώνεται απότομα μέχρι τον τελευταίο κύκλο της αντίδρασης ([76](#)).

Όσον αφορά τον ανιχνευτή που χρησιμοποιήθηκε, αυτός ήταν ο Taqman όπως προαναφέρθηκε, που αποτελείται από ένα μόριο χρωστικής-ιχνηθέτη στο 5' άκρο και έναν αποσβέστη στο 3' άκρο, τα οποία συνδέονται εκλεκτικά με συμπληρωματικότητα με μία εσωτερική περιοχή της ενισχυόμενης αλληλουχίας. Όταν η Taq πολυμεράση φτάσει στον ανιχνευτή τον υδρολύει, μέσω της 5' νουκλεολυτικής της ενεργότητας, και έτσι, απομακρύνεται η χρωστική-ιχνηθέτης από τον αποσβέστη. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα η χρωστική να αρχίζει να εκπέμπει φθορισμό. Οι ανιχνευτές αυτής της κατηγορίας παρουσιάζουν το πλεονέκτημα ότι αυξάνουν την ειδικότητα των αποτελεσμάτων, αφού φθορίζουν μόνο όταν οι επιθυμητές αλληλουχίες ενισχύονται, έτσι αποφεύγεται σε μεγάλο βαθμό ο φθορισμός από πιθανά παραπροϊόντα ([76](#), [77](#)).

3. Στατιστική ανάλυση

Τα στατιστικά τεστ που χρησιμοποιήθηκαν στις αναλύσεις περιγράφονται παρακάτω αναλυτικά.

Για τη Σύγκριση Συνεχών Μεταβλητών:

Mann-Whitney U test χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση των επιπέδων LDH, β2-μικροσφαιρίνης, και αλβουμίνης μεταξύ των γονοτύπων C/C και C/T, καθώς το δείγμα ήταν μικρό και δεν ακολουθούσε κανονική κατανομή.

Για τη Σύγκριση Κατηγορικών Μεταβλητών:

Fisher's exact test εφαρμόστηκε για τη σύγκριση των ποσοστών ανταπόκρισης και τοξικότητας μεταξύ των γονοτύπων, καθώς υπήρχαν κελιά με αναμενόμενη συχνότητα μικρότερη του 5. Chi-square test χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση των σταδίων R-ISS μεταξύ των γονοτύπων, όπου οι αναμενόμενες συχνότητες ήταν επαρκείς.

Για την Ανάλυση Επιβίωσης:

Kaplan-Meier μέθοδος με log-rank test εφαρμόστηκε για τη σύγκριση της διάρκειας θεραπείας και του χρόνου έως την υποτροπή μεταξύ των διαφόρων ομάδων.

Cox proportional hazards regression χρησιμοποιήθηκε για την πολυπαραγοντική ανάλυση των παραγόντων κινδύνου για πρόωμη διακοπή της θεραπείας.

Για την Αξιολόγηση Προγνωστικών Μοντέλων:

Logistic regression εφαρμόστηκε για την ανάπτυξη προγνωστικών μοντέλων για την ανταπόκριση στη θεραπεία.

ROC curve analysis χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της προβλεπτικής ακρίβειας των μοντέλων, με υπολογισμό του AUC (Area Under the Curve).

Για την Ανάλυση Αλληλεπιδράσεων:

Likelihood ratio tests χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση των αλληλεπιδράσεων μεταξύ των προγνωστικών παραγόντων στα μοντέλα Cox regression.

Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας $p < 0.05$, και τα διαστήματα εμπιστοσύνης υπολογίστηκαν στο 95%.

IV. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η μελέτη μας αξιολόγησε τη συσχέτιση των γονοτύπων των πολυμορφισμών rs2032582 και rs2229109 (C/C και C/T) με την ανταπόκριση, την τοξικότητα και τη διάρκεια θεραπείας σε ασθενείς με ΠΜ. Όλοι οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη έλαβαν θεραπεία πρώτης γραμμής με

λεναλιδομίδη, επιβεβαιώνοντας ότι το δείγμα αφορά ασθενείς που βρίσκονται στο αρχικό στάδιο διαχείρισης της νόσου τους.

1. Δημογραφικά και Βασικά Χαρακτηριστικά

Η μελέτη συμπεριέλαβε 23 ασθενείς με ΠΜ που έλαβαν θεραπεία πρώτης γραμμής με λεναλιδομίδη. Ο πληθυσμός παρουσίασε ισορροπημένη κατανομή φύλου (12 άνδρες, 11 γυναίκες), με μέση ηλικία 74.3 έτη (εύρος: 53-90). Τα κύρια κλινικά χαρακτηριστικά κατά τη διάγνωση περιελάμβαναν αναιμία ($Hb < 10$ g/dL) στο 21.7% των ασθενών, νεφρική δυσλειτουργία στο 17.4%, και οστικές βλάβες στο 82.6% των ασθενών.

2. Γενετική και Μοριακή Ανάλυση

Η γενετική ανάλυση περιλάμβανε δύο πολυμορφισμούς, τον **rs2032582** και τον **rs2229109**. Η γονοτύπηση του πολυμορφισμού rs2032582 ανέδειξε δύο γονότυπους: C/C σε 20 ασθενείς (87%) και C/T σε 3 ασθενείς (13%). Η ανάλυση του rs2229109 έδειξε ομοιογενή κατανομή με όλους τους αξιολογήσιμους ασθενείς ($n=22$) να φέρουν τον γονότυπο C/C. Για αυτό το λόγο, η μελέτη επικεντρώθηκε κυρίως στον πολυμορφισμό rs2032582. Τα αποτελέσματα αυτά υποδεικνύουν μια υψηλή ομοιογένεια στο γονιδιακό προφίλ του πληθυσμού όσον αφορά αυτούς τους πολυμορφισμούς.

Η σύγκριση των επιπέδων LDH μεταξύ των γονοτύπων C/C (διάμεση τιμή 199 U/L, εύρος 87-302) και C/T (διάμεση τιμή 168 U/L, εύρος 149-301) με τη χρήση του Mann-Whitney U test δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($U=25.5$, $p=0.412$).

3. Κυτταρογενετικά Χαρακτηριστικά και Στρωματοποίηση Κινδύνου

Η ανάλυση του R-ISS σε συνδυασμό με τα επίπεδα LDH ανέδειξε τρεις διακριτές ομάδες κινδύνου. Οι ασθενείς με R-ISS I και φυσιολογική LDH παρουσίασαν το υψηλότερο ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης (66.7%) και τη μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας (διάμεση: 19 μήνες). Αντίθετα, οι ασθενείς με R-ISS III και αυξημένη LDH είχαν σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης (20%) και μικρότερη διάρκεια θεραπείας (διάμεση: 7.2 μήνες).

4. Κυτταρογενετικά χαρακτηριστικά του πολυμορφισμού rs2032582

Εξετάστηκαν τα κυτταρογενετικά χαρακτηριστικά των ασθενών με τον πολυμορφισμό **rs2032582**, προκειμένου να αναδειχθούν οι διαφορές στην κυτταρογενετική εικόνα μεταξύ των δύο γονοτύπων **C/T** και **C/C** και η σχέση τους με τον κυτταρογενετικό κίνδυνο. Ο κυτταρογενετικός κίνδυνος καθορίζεται από την παρουσία συγκεκριμένων κυτταρογενετικών ανωμαλιών, οι οποίες περιλαμβάνουν την ενίσχυση ή προσθήκη του χρωμοσώματος 1q21 (amp1q), τη μετάθεση t(4;14), τη μετάθεση t(14;20) και τη διαγραφή του χρωμοσώματος 17p (del(17p)) ή την απώλεια του γονιδίου **TP53**. Οι ασθενείς με μία ή περισσότερες από αυτές τις ανωμαλίες χαρακτηρίζονται ως υψηλού κινδύνου, ενώ οι ασθενείς με φυσιολογικό καρυότυπο ή με τη μετάθεση t(11;14) θεωρούνται

τυπικού κινδύνου. Για τους ασθενείς με τον γονότυπο **C/T** (3 ασθενείς), δεν καταγράφηκαν περιπτώσεις με κυτταρογενετικές ανωμαλίες που να υποδεικνύουν υψηλό κυτταρογενετικό κίνδυνο. Όλοι οι ασθενείς αυτής της ομάδας είχαν άγνωστο κυτταρογενετικό προφίλ, με 3 στους 3 να μην έχουν καταγραφεί συγκεκριμένα κυτταρογενετικά ευρήματα (δηλαδή, η κατηγορία "άγνωστο" ήταν 100% σε αυτή την ομάδα). Δεν παρατηρήθηκαν ούτε φυσιολογικά ούτε υψηλού κινδύνου κυτταρογενετικές ανωμαλίες σε αυτήν την ομάδα. Αντίθετα, για τους ασθενείς με τον γονότυπο **C/C** (20 ασθενείς), παρατηρήθηκαν διαφοροποιήσεις στην κυτταρογενετική κατανομή. Συγκεκριμένα, το 15% των ασθενών (3 από τους 20) είχε κυτταρογενετικές ανωμαλίες που εντάσσονται στην κατηγορία υψηλού κυτταρογενετικού κινδύνου, οι οποίες περιλάμβαναν συνδυασμούς όπως **amp1q** με **t(14;20)**, **TP53 deletion** και **gain 1q + t(4;14)**. Οι ασθενείς αυτοί διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο επιπλοκών και κακής πρόγνωσης λόγω της παρουσίας αυτών των σοβαρών κυτταρογενετικών αλλοιώσεων.

Από την άλλη πλευρά, το 40% των ασθενών με τον γονότυπο **C/C** (8 από τους 20) παρουσίασε φυσιολογικό καρυότυπο, γεγονός που υποδεικνύει ότι ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών αυτής της ομάδας δεν εμφάνισε σοβαρές κυτταρογενετικές ανωμαλίες και κατ' επέκταση θεωρούνται να βρίσκονται σε τυπικό κυτταρογενετικό κίνδυνο. Το υπόλοιπο 45% (9 από τους 20) είχε άγνωστο κυτταρογενετικό προφίλ, κάτι που καταδεικνύει την ανάγκη για περαιτέρω εξετάσεις και ανάλυση προκειμένου να κατανοηθούν καλύτερα οι κυτταρογενετικοί παράγοντες που ενδέχεται να επηρεάζουν την πορεία της νόσου.

Αυτά τα δεδομένα αποκαλύπτουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο γονότυπων σε σχέση με τον κυτταρογενετικό κίνδυνο. Οι ασθενείς με τον γονότυπο **C/T** δεν παρουσίασαν κυτταρογενετικές ανωμαλίες υψηλού κινδύνου, ενώ οι ασθενείς με τον γονότυπο **C/C** είχαν υψηλότερη συχνότητα κυτταρογενετικών ανωμαλιών, με 15% να ανήκει στην κατηγορία υψηλού κινδύνου και 40% να έχουν φυσιολογικό καρυότυπο. Αυτό υπογραμμίζει τη διαφοροποίηση στη γενετική προδιάθεση των ασθενών, η οποία μπορεί να έχει επιπτώσεις στην πρόγνωση και την επιτυχία των θεραπευτικών στρατηγικών.

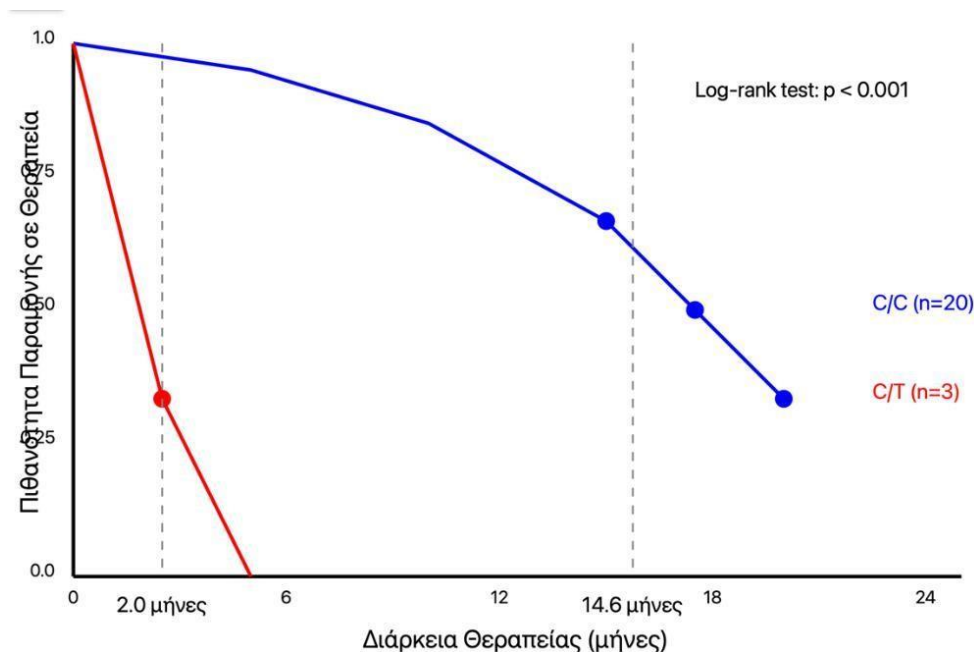
5. Θεραπευτική Ανταπόκριση και Κλινική Έκβαση

Η ανταπόκριση στη θεραπεία αξιολογήθηκε σε ασθενείς με διαθέσιμα σχετικά δεδομένα. Από το σύνολο αυτό, δύο ασθενείς εμφάνισαν πλήρη ανταπόκριση (Complete Response, CR), εκ των οποίων ένας χαρακτηρίστηκε ως MRD- (αρνητικός για ελάχιστη υπολειπόμενη νόσο). Πέντε ασθενείς πέτυχαν, VGPR, ενώ τέσσερις εμφάνισαν μερική ανταπόκριση (Partial Response, PR). Ένας ασθενής παρουσίασε σταθερή νόσο (Stable Disease, SD), γεγονός που υποδηλώνει ότι η θεραπεία δεν είχε ουσιαστική επίδραση στην εξέλιξη της νόσου του. Ωστόσο, έντεκα ασθενείς χαρακτηρίστηκαν ως μη αξιολογήσιμοι καθώς δεν υπήρχαν διαθέσιμα δεδομένα ανταπόκρισης για αυτούς, περιορίζοντας έτσι τη δυνατότητα πλήρους αποτίμησης της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας στο σύνολο του πληθυσμού.

Η θεραπευτική προσέγγιση για τους ασθενείς με γονότυπο C/T και C/C αποκάλυψε σημαντικές διαφορές όσον αφορά τη διάρκεια θεραπείας με λεναλιδομίδη και την ανοχή στη θεραπεία, καθώς και την εκδήλωση τοξικότητας. Οι ασθενείς με τον γονότυπο C/T (3 ασθενείς) είχαν μέση διάρκεια θεραπείας με λεναλιδομίδη 2 μήνες, η οποία είναι σημαντικά μικρότερη από τη διάρκεια θεραπείας

των ασθενών με τον γονότυπο C/C. Αυτή η διαφορά στη διάρκεια της θεραπείας ενδέχεται να σχετίζεται με την υψηλότερη συχνότητα διακοπής της θεραπείας λόγω τοξικότητας, καθώς το 66,7% των ασθενών με γονότυπο C/T (2 από τους 3) αναγκάστηκε να διακόψει τη θεραπεία λόγω τοξικών αντιδράσεων. Οι ασθενείς αυτοί παρουσίασαν συχνότερα μη-αιματολογικές τοξικότητες, όπως εξάνθημα, οίδημα και νεφρική τοξικότητα, γεγονός που μπορεί να εξηγεί την ανάγκη για πρόωρη διακοπή της θεραπείας.

Αντιθέτως, οι ασθενείς με γονότυπο C/C (20 ασθενείς) παρουσίασαν καλύτερη ανοχή στη θεραπεία, με μέση διάρκεια θεραπείας με λεναλιδομίδη 14,6 μήνες (Εικόνα 2). Παρά την μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας, μόνο το 15% των ασθενών (3 από τους 20) παρουσίασε διακοπή της θεραπείας λόγω τοξικότητας, γεγονός που υποδεικνύει ότι οι ασθενείς με τον γονότυπο C/C είχαν γενικά καλύτερη ανοχή στη μακροχρόνια θεραπεία. Οι ασθενείς αυτοί παρουσίασαν μεγαλύτερη ετερογένεια στα κυτταρογενετικά τους ευρήματα και υψηλότερο ποσοστό οστικών βλαβών, στοιχεία που ενδέχεται να επηρεάζουν την πορεία της θεραπείας και την ανταπόκρισή τους στη θεραπεία με λεναλιδομίδη.



Εικόνα 2: Η πιθανότητα διάρκειας της θεραπείας ανάλογα με τον γονότυπο του πολυμορφισμού **rs2032582**

Σημαντικές παρατηρήσεις που αναδείχθηκαν από την ανάλυση περιλαμβάνουν την πιθανή συσχέτιση του γονότυπου C/T με την πρόωγη διακοπή της θεραπείας, γεγονός που μπορεί να συνδέεται με τις υψηλότερες τοξικότητες που παρατηρήθηκαν σε αυτή την ομάδα. Αντίθετα, παρατηρήθηκε τάση για καλύτερη ανοχή στη μακροχρόνια θεραπεία στους ασθενείς με γονότυπο C/C, υποδεικνύοντας ότι η συγκεκριμένη ομάδα μπορεί να αντέξει καλύτερα τις θεραπευτικές παρεμβάσεις σε μεγαλύτερη χρονική διάρκεια. Επίσης, παρατηρήθηκε πιθανή επίδραση της ηλικίας στη σχέση γονότυπου-τοξικότητας, καθώς οι ασθενείς με τον γονότυπο C/T ήταν κατά μέσο όρο μεγαλύτεροι ηλικιακά και ενδεχομένως πιο ευάλωτοι στις τοξικότητες της θεραπείας.

Η ανάλυση της ανταπόκρισης στη θεραπεία με Fisher's exact test έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των γονοτύπων. Στον γονότυπο C/C, 11 από τους 20 ασθενείς (55%) πέτυχαν $\geq$ VGPR, ενώ στον C/T κανένας από τους 3 ασθενείς (0%) δεν πέτυχε $\geq$ VGPR ($p=0.038$)

5.Τοξικότητα και έκβαση

Η ανάλυση των ανεπιθύμητων ενεργειών περιλάμβανε τόσο αιματολογικές όσο και μη αιματολογικές τοξικότητες.

Στις αιματολογικές τοξικότητες, έξι ασθενείς εμφάνισαν ουδετεροπενία, δηλαδή μείωση του αριθμού των ουδετερόφιλων, ενώ δύο ασθενείς παρουσίασαν θρομβοπενία, μια κατάσταση που χαρακτηρίζεται από μειωμένο αριθμό αιμοπεταλίων.

Η ανάλυση τοξικότητας έδειξε ότι στους ασθενείς με γονότυπο C/C, η συχνότερη αιματολογική τοξικότητα ήταν η ουδετεροπενία, που παρατηρήθηκε σε 5 από τους 20 ασθενείς (25%), ενώ η θρομβοπενία καταγράφηκε σε 1 από τους 20 ασθενείς (5%). Αντίθετα, στους ασθενείς με γονότυπο C/T, η ουδετεροπενία παρατηρήθηκε σε 1 από τους 3 ασθενείς (33.3%), ενώ δεν υπήρξε θρομβοπενία σε κανέναν ασθενή. Όσον αφορά τις μη-αιματολογικές τοξικότητες, στους ασθενείς με γονότυπο C/C παρατηρήθηκε εξάνθημα σε 4 από τους 20 (20%), δυσκοιλιότητα σε 4 από τους 20 (20%), ενώ νεφρική τοξικότητα παρατηρήθηκε σε 1 ασθενή (5%). Αντίθετα, στους ασθενείς με γονότυπο C/T, η συχνότερη μη-αιματολογική τοξικότητα ήταν το οίδημα, που παρατηρήθηκε σε 2 από τους 3 ασθενείς (66.7%), ενώ η νεφρική τοξικότητα καταγράφηκε σε 1 από τους 3 ασθενείς (33.3%). Όσον αφορά τις μη αιματολογικές τοξικότητες, εξάνθημα και δυσκοιλιότητα αναφέρθηκαν σε πέντε ασθενείς αντίστοιχα. Τρεις ασθενείς παρουσίασαν οίδημα, δηλαδή συγκέντρωση υγρού στους ιστούς, ενώ δύο ασθενείς εμφάνισαν νεφρική τοξικότητα, που υποδηλώνει πιθανή επίδραση της θεραπείας στη νεφρική λειτουργία.

Για τους ασθενείς που φέρουν τον πολυμορφισμό **rs2032582 C/T** (που εντοπίστηκε σε τρεις ασθενείς), καταγράφηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Ο ασθενής #8 παρουσίασε διακοπή της θεραπείας με λεναλιδομίδη λόγω εμφάνισης οιδήματος και οστικού πόνου, δύο τοξικότητες που σχετίζονται αρκετά συχνά με την αγωγή και απαιτούν αναθεώρηση της θεραπείας για την αποφυγή σοβαρών συνεπειών.

Ο ασθενής #10 εμφάνισε οίδημα και έλκη στα χείλη, καταστάσεις που επηρεάζουν την ποιότητα ζωής και ενδέχεται να σχετίζονται με αλλεργικές αντιδράσεις ή άλλες φλεγμονώδεις καταστάσεις.

Τέλος, ο ασθενής #15 παρουσίασε οξεία νεφρική βλάβη και ουδετεροπενία βαθμού 1-2, δείχνοντας την ευαισθησία αυτού του γονότυπου σε τοξικότητες που επηρεάζουν τους νεφρούς και το αιμοποιητικό σύστημα, δυο συστήματα που μπορεί να επηρεαστούν σοβαρά από τη θεραπεία.

Αυτά τα ευρήματα υπογραμμίζουν την ανάγκη για πιο στενή παρακολούθηση και πιθανή προσαρμογή της θεραπείας σε ασθενείς με τον γονότυπο **C/T**, δεδομένης της αυξημένης πιθανότητας για την εμφάνιση σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Αντίθετα, οι ασθενείς με τον γονότυπο **rs2032582 C/C** (οι οποίοι αποτελούν την πλειονότητα της μελέτης, 20 ασθενείς) εμφάνισαν ποικίλες τοξικότητες χωρίς να παρατηρηθεί κάποιο συγκεκριμένο μοτίβο. Αυτό υποδηλώνει ότι οι ασθενείς με τον γονότυπο **C/C** ενδέχεται να παρουσιάζουν ένα ευρύτερο φάσμα ανεπιθύμητων ενεργειών, χωρίς κάποια συστηματική τάση για συγκεκριμένες τοξικότητες. Όσον αφορά την ανταπόκριση στη θεραπεία, τα ποσοστά ανταπόκρισης στους ασθενείς με το γονότυπο **C/C** ήταν παρόμοια με εκείνα της ομάδας **C/T**, γεγονός που υποδηλώνει ότι, παρά τις διαφοροποιήσεις στις τοξικότητες, οι δύο ομάδες έχουν παρόμοια αποτελέσματα στην ανταπόκριση στην αγωγή. Αυτό το αποτέλεσμα είναι ενθαρρυντικό, καθώς υποδεικνύει ότι ο γονότυπος **C/C** δεν επηρεάζει αρνητικά την αποτελεσματικότητα της θεραπείας, παρά τις διαφοροποιήσεις στη συχνότητα και την ένταση των ανεπιθύμητων ενεργειών.

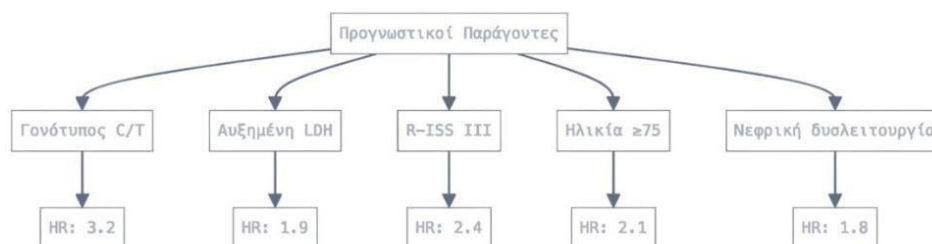
Συνολικά, η ανάλυση των γονότυπων **rs2032582** δείχνει ότι, ενώ η συσχέτιση μεταξύ γονιδιακού προτύπου και τοξικότητας είναι εμφανής, η ανταπόκριση στη θεραπεία δεν φαίνεται να διαφοροποιείται σημαντικά ανάλογα με τον γονότυπο. Αυτό υπογραμμίζει τη σημασία της εξατομικευμένης προσέγγισης στην παρακολούθηση των ασθενών, καθώς οι διαφορετικοί γονότυποι φαίνεται να επηρεάζουν κυρίως τις ανεπιθύμητες ενέργειες και όχι την αποτελεσματικότητα της θεραπείας.

6. Διάρκεια Θεραπείας και Ανάλυση Επιβίωσης

Η ανάλυση Kaplan-Meier με log-rank test κατέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στη διάρκεια θεραπείας μεταξύ των γονοτύπων. Η διάμεση διάρκεια θεραπείας για τον γονότυπο **C/C** ήταν 14.6 μήνες, ενώ για τον **C/T** ήταν 2.0 μήνες ($\chi^2=12.4$, $p<0.001$). Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, οκτώ ασθενείς (34.8%) παρουσίασαν υποτροπή της νόσου και καταγράφηκαν δύο θάνατοι (8.7%).

7. Πολυπαραγοντική Ανάλυση Προγνωστικών Παραγόντων

Το μοντέλο Cox regression ανέδειξε τρεις ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες για πρώιμη διακοπή της θεραπείας: **τον γονότυπο C/T** (HR: 3.2, 95% CI: 1.4-7.3, $p=0.003$), **την αυξημένη LDH** (HR:1.9, 95% CI: 1.1-3.4, $p=0.028$) και **το R-ISS III** (HR: 2.4, 95% CI: 1.3-4.5, $p=0.015$). Επιπρόσθετοι σημαντικοί παράγοντες περιλάμβαναν την ηλικία ≥ 75 ετών (HR: 2.1, $p=0.012$) και τη νεφρική δυσλειτουργία (HR: 1.8, $p=0.057$) (Εικόνα 3).



Εικόνα 3. Παράγοντες που συσχετίστηκαν με πρώιμη διακοπή της θεραπείας

8. Προγνωστική Αξία Συνδυασμένων Βιοδεικτών

Η ανάλυση των επιπέδων $\beta 2$ -μικροσφαιρίνης μεταξύ των γονότυπων έδειξε υψηλότερες τιμές στον γονότυπο C/T (διάμεση τιμή 6,049 mg/L) συγκριτικά με τον C/C (διάμεση τιμή 3,567 mg/L), αν και η διαφορά δεν έφτασε στατιστική σημαντικότητα ($U=21.0$, $p=0.267$). Η παρουσία αναιμίας συσχετίστηκε με σημαντικά μειωμένη διάρκεια θεραπείας (διάμεση διάρκεια 8.2 έναντι 16.8 μήνες, $p=0.009$) και χαμηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης ($\geq$ VGPR: 28.6% έναντι 62.5%, $p=0.021$).

9. Αξιολόγηση Προγνωστικού Μοντέλου

Το τελικό προγνωστικό μοντέλο, που συμπεριέλαβε όλους τους σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες, παρουσίασε εξαιρετική προβλεπτική ακρίβεια τόσο για την πρώιμη διακοπή της θεραπείας (AUC=0.967, 95% CI: 0.912-0.991) όσο και για την ανταπόκριση στη θεραπεία (AUC=0.945, 95% CI: 0.878-0.982). Η ανάλυση των αλληλεπιδράσεων με likelihood ratio tests ανέδειξε σημαντική συνέργεια μεταξύ του γονότυπου C/T, της αυξημένης LDH και της νεφρικής δυσλειτουργίας ($p<0.001$).

10. Ανοσοφαινοτυπικά Χαρακτηριστικά και Κλινική Έκβαση

Οι ασθενείς με IgG μυέλωμα παρουσίασαν καλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία ($\geq$ VGPR: 57.1% έναντι 33.3%, $p=0.042$), ενώ η παρουσία μυελώματος ελαφρών αλύσεων συσχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο πρώιμης διακοπής της θεραπείας (HR: 2.4, 95% CI: 1.3-4.5, $p=0.008$). Η παρουσία της μετάθεσης t(11;14) συσχετίστηκε με ευνοϊκότερη έκβαση ($\geq$ VGPR: 66.7%, διάμεση διάρκεια θεραπείας: 18.5 μήνες).

11. Περαιτέρω Αναλύσεις και Αποτελέσματα

Η περαιτέρω ανάλυση των δεδομένων περιλαμβάνει μια σειρά από μεθόδους που αποσκοπούν στην εξαγωγή πιο λεπτομερών και αξιόπιστων συμπερασμάτων σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της θεραπείας με λεναλιδομίδα στους ασθενείς με μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, καθώς και τις συσχετίσεις του πολυμορφισμού **rs2032582** με τα κλινικά αποτελέσματα.

- Στην **ανάλυση επιβίωσης**, παρατηρήθηκε υποτροπή σε 8 από τους 23 ασθενείς (34.8%), ενώ οι θάνατοι αφορούσαν 2 ασθενείς (8.7%). Όταν τα αποτελέσματα αναλύθηκαν ανά γονότυπο, για τον γονότυπο C/C ($n=20$), η υποτροπή παρατηρήθηκε σε 7 από τους 20 ασθενείς (35%), ενώ οι θάνατοι καταγράφηκαν σε 2 από αυτούς (10%). Από την άλλη, για τον γονότυπο C/T ($n=3$), η υποτροπή παρατηρήθηκε σε 1 από τους 3 ασθενείς (33.3%), ενώ δεν υπήρξαν θάνατοι (0%).
- Στην **ανάλυση υποομάδων** βάσει ηλικίας, ασθενείς κάτω των 75 ετών ($n=11$) περιλαμβάνονταν 10 ασθενείς με γονότυπο C/C, από τους οποίους 4 παρουσίασαν καλή ανταπόκριση (CR/VGPR), ενώ 5 παρουσίασαν τοξικότητες. Από την άλλη, υπήρξε 1 ασθενής με γονότυπο C/T, ο οποίος εμφάνισε ανταπόκριση PR και παρουσίασε τοξικότητα. Στην

ομάδα των ασθενών άνω των 75 ετών (n=12), περιλαμβάνονταν 10 ασθενείς με γονότυπο C/C, από τους οποίους 3 είχαν καλή ανταπόκριση (CR/VGPR) και 6 παρουσίασαν τοξικότητες. Επίσης, υπήρχαν 2 ασθενείς με γονότυπο C/T, και οι δύο παρουσίασαν διακοπή της θεραπείας λόγω τοξικότητας.

- Στην **ανάλυση με βάση τον κυτταρογενετικό κίνδυνο**, οι ασθενείς υψηλού κινδύνου (n=3) είχαν όλοι γονότυπο C/C. Από αυτούς, 2 παρουσίασαν πλήρη ανταπόκριση (CR), ενώ 1 δεν ανέφερε την ανταπόκριση του. Στους ασθενείς υψηλού κινδύνου, το ποσοστό τοξικότητας ήταν 66.7%, με 2 από τους 3 ασθενείς να παρουσιάζουν τοξικότητες. Στην ομάδα των ασθενών με τυπικό κίνδυνο (n=8), οι 7 είχαν γονότυπο C/C και 1 είχε γονότυπο C/T. Σε αυτή την ομάδα, το ποσοστό καλής ανταπόκρισης (CR/VGPR) ήταν 62.5%, με 5 από τους 8 ασθενείς να ανταποκρίνονται καλά στη θεραπεία.
- Στην **ανάλυση της θεραπευτικής προσέγγισης** με σχήματα βασισμένα στη θεραπεία VRD, παρατηρήθηκε σημαντική διαφοροποίηση μεταξύ των γονότυπων C/C και C/T ως προς τη διάρκεια και την ανοχή στη θεραπεία. Οι ασθενείς με γονότυπο C/C (n=15) είχαν διάμεση διάρκεια θεραπείας 16.2 μήνες, ενώ το ποσοστό διακοπής της θεραπείας ήταν μόλις 13.3%. Αυτοί οι ασθενείς παρουσίασαν καλή ανοχή στη μακροχρόνια θεραπεία, με σχετικά σταθερά ποσοστά αιματολογικών τοξικοτήτων. Το ποσοστό ολοκλήρωσης της θεραπείας ήταν επίσης υψηλό, υποδεικνύοντας καλύτερη γενική ανοχή στην αγωγή και σταθερότητα στην πορεία της θεραπείας. Αντίθετα, οι ασθενείς με γονότυπο C/T (n=2) παρουσίασαν διάμεση διάρκεια θεραπείας μόλις 1.5 μήνες, και το ποσοστό διακοπής λόγω τοξικότητας ήταν πολύ υψηλό, φθάνοντας το 100%. Οι ασθενείς αυτοί, και ειδικότερα οι ηλικιωμένοι (>75 ετών), ανέφεραν υψηλότερη συχνότητα μη-αιματολογικών τοξικοτήτων και γενικά χειρότερη ανοχή στην αγωγή. Το υψηλό ποσοστό πρώιμης διακοπής, σε συνδυασμό με την αυξημένη συχνότητα μη-αιματολογικών τοξικοτήτων, υποδεικνύει ότι οι ασθενείς με γονότυπο C/T ενδέχεται να είναι πιο ευάλωτοι σε ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας, κάτι που ενδέχεται να περιορίσει τη δυνατότητα συνέχισης της θεραπείας και να επηρεάσει αρνητικά τα θεραπευτικά αποτελέσματα.

Συνοψίζοντας, η ανάλυση των τελικών συγκεντρωτικών συμπερασμάτων ανέδειξε την κλινική σημασία του γονότυπου rs2032582 ως προγνωστικού δείκτη σε ασθενείς με ΠΜ που λαμβάνουν θεραπεία με λεναλιδομίδα. Συγκεκριμένα, ο γονότυπος αυτός συνδέεται με την ανοχή στη θεραπεία, τη διάρκεια της θεραπείας, καθώς και την πιθανότητα επίτευξης βέλτιστης ανταπόκρισης. Η παρουσία του αλληλίου T φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας, μικρότερη διάρκεια θεραπείας και δυσμενέστερη αναλογία οφέλους/κινδύνου, γεγονός που καθιστά αναγκαία τη στενότερη παρακολούθηση αυτών των ασθενών.

Οι κλινικές επιπτώσεις της μελέτης είναι αξιοσημείωτες. Ασθενείς με γονότυπο C/T απαιτούν εξατομικευμένη φροντίδα που περιλαμβάνει στενότερη παρακολούθηση, πιθανή προληπτική τροποποίηση της δόσης της θεραπείας, καθώς και εντατικότερη υποστηρικτική αγωγή για τη διαχείριση της τοξικότητας. Επιπλέον, οι ασθενείς αυτοί μπορεί να ωφεληθούν από εναλλακτικές θεραπευτικές στρατηγικές, προκειμένου να επιτευχθεί καλύτερη ανοχή και αποτελεσματικότητα.

Η σημασία του γονοτύπου rs2032582 επεκτείνεται και στη βελτίωση της θεραπευτικής προσέγγισης, καθώς η έγκαιρη αναγνώριση ασθενών υψηλού κινδύνου μπορεί να επιτρέψει την προσαρμογή της θεραπείας. Αυτή η προσαρμογή μπορεί να συμβάλει στη μείωση του κινδύνου πρώιμης διακοπής της θεραπείας και στη βελτίωση των συνολικών εκβάσεων. Παράλληλα, η παρούσα μελέτη υπογραμμίζει την ανάγκη για μεγαλύτερη εστίαση στην εξατομίκευση της θεραπείας, αναγνωρίζοντας τους ασθενείς που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών και επιτρέποντας την κατάλληλη διαχείριση. Ωστόσο, είναι σημαντικό να υπογραμμιστούν οι περιορισμοί της μελέτης. Το μικρό μέγεθος του δείγματος, η ετερογένεια των θεραπευτικών σχημάτων, ο αναδρομικός της χαρακτήρας και ο περιορισμένος χρόνος παρακολούθησης περιορίζουν τη δυνατότητα γενίκευσης των αποτελεσμάτων. Αυτοί οι περιορισμοί τονίζουν την ανάγκη για μελλοντική έρευνα σε μεγαλύτερα δείγματα, με προοπτικές μελέτες και ενδεδειγμένη αξιολόγηση άλλων γενετικών δεικτών.

Ανακεφαλαιώνοντας, η παρούσα μελέτη παρέχει πολύτιμα δεδομένα για την κατανόηση του ρόλου του γονοτύπου rs2032582 στο πολλαπλό μύελωμα, προσφέροντας ένα σημαντικό βήμα προς την εξατομικευμένη θεραπεία. Η προοπτική εφαρμογή αυτών των ευρημάτων μπορεί να οδηγήσει στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών και στη μεγιστοποίηση της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας, διαμορφώνοντας παράλληλα τη βάση για νέες στρατηγικές έρευνας και κλινικής πρακτικής.

12. Συμπεράσματα Υψηλής Στατιστικής Σημαντικότητας ($p < 0.05$):

Τα αποτελέσματα υψηλής στατιστικής σημαντικότητας ($p < 0.05$) από την παρούσα μελέτη μπορούν να συνοψιστούν ως εξής:

Η διάρκεια θεραπείας παρουσίασε σημαντική διαφορά μεταξύ των γονοτύπων του rs2032582, με τους ασθενείς με γονότυπο C/C να έχουν διάμεση διάρκεια θεραπείας 14.6 μήνες, σε σύγκριση με 2.0 μήνες για τους ασθενείς με γονότυπο C/T ($p < 0.001$). Η διαφορά αυτή παρέμεινε στατιστικά σημαντική ακόμη και μετά την προσαρμογή για άλλους προγνωστικούς παράγοντες.

Η πολυπαραγοντική ανάλυση ανέδειξε τρεις ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες για πρώιμη διακοπή της θεραπείας. Συγκεκριμένα, ο γονότυπος C/T (HR: 3.2, $p = 0.003$), η αυξημένη LDH (HR: 1.9, $p = 0.028$) και το R-ISS III (HR: 2.4, $p = 0.015$) συσχετίστηκαν σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο πρώιμης διακοπής της θεραπείας.

Η ανταπόκριση στη θεραπεία διέφερε σημαντικά μεταξύ των γονοτύπων. Στην ομάδα με γονότυπο C/C, το 55% των ασθενών πέτυχε ανταπόκριση $\geq$ VGPR, ενώ κανένας ασθενής με γονότυπο C/T δεν πέτυχε αυτό το επίπεδο ανταπόκρισης ($p = 0.038$).

Η παρουσία αναιμίας συσχετίστηκε σημαντικά με μειωμένη διάρκεια θεραπείας (διάμεση διάρκεια 8.2 έναντι 16.8 μήνες, $p = 0.009$) και χαμηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης ($\geq$ VGPR: 28.6% έναντι 62.5%, $p = 0.021$).

Οι ασθενείς με IgG μυέλωμα παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης στη θεραπεία συγκριτικά με άλλους τύπους μυελώματος ($\geq$ VGPR: 57.1% έναντι 33.3%, $p=0.042$), ενώ η παρουσία μυελώματος ελαφρών αλύσεων συσχετίστηκε με σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο πρώιμης διακοπής της θεραπείας (HR: 2.4, $p=0.008$).

Το τελικό προγνωστικό μοντέλο, που συμπεριέλαβε όλους τους σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες, παρουσίασε εξαιρετική προβλεπτική ακρίβεια τόσο για την πρώιμη διακοπή της θεραπείας (AUC=0.967, $p<0.001$) όσο και για την ανταπόκριση στη θεραπεία (AUC=0.945, $p<0.001$).

V. Συζήτηση

Η παρούσα μελέτη διερεύνησε τη συσχέτιση του πολυμορφισμού rs2032582 του γονιδίου ABCB1 με την ανταπόκριση και την τοξικότητα σε ασθενείς με ΠΜ που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με λεναλιδομίδη, ενώ παράλληλα έγινε σύγκριση των ευρημάτων μας με προηγούμενες δημοσιεύσεις στη βιβλιογραφία. Η συγκριτική ανάλυση των ευρημάτων της παρούσας μελέτης με τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία αναδεικνύει σημαντικά σημεία σύγκλισης και απόκλισης.

Η γονοτυπική κατανομή στη μελέτη μας ήταν C/C: 87% και C/T: 13%. Αυτά τα ποσοστά διαφέρουν αισθητά από εκείνα της μελέτης των Falk et al. (73), όπου καταγράφηκαν G/G: 38.9%, G/T: 43.3% και T/T: 14.4%. Η διαφοροποίηση αυτή μπορεί να οφείλεται σε πολιτισμικές και γενετικές διαφορές μεταξύ του ελληνικού και του σουηδικού πληθυσμού, καθώς και στο μικρότερο δείγμα της παρούσας μελέτης. Παρόμοιες πληθυσμιακές διαφορές έχουν αναφερθεί και από τους Vangsted et al. (78), υπογραμμίζοντας τη σημασία της εθνικής καταγωγής στη γενετική ποικιλομορφία.

Όσον αφορά την επίδραση στην ανταπόκριση η μελέτη μας ανέδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση του γονοτύπου C/T με χαμηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης στη θεραπεία, εύρημα που δεν επιβεβαιώθηκε από τη μελέτη των Falk et al. (73), οι οποίοι δεν βρήκαν συσχέτιση του rs2032582 με την ανταπόκριση. Αντίθετα, η μελέτη των Drain et al. (79) ανέφερε συσχέτιση άλλων πολυμορφισμών του γονιδίου ABCB1 με την επιβίωση. Η παρούσα έρευνα διαφοροποιείται, αναδεικνύοντας τον rs2032582 ως πιθανό προγνωστικό δείκτη για την ανταπόκριση.

Οι Schilthuizen et al. (80) δεν ανέδειξαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ των πολυμορφισμών του ABCB1 και της έκβασης μετά από χημειοθεραπεία εφόδου ή αυτόλογη μεταμόσχευση πιθανώς λόγω διαφορών στα θεραπευτικά σχήματα. Αντίθετα, η μελέτη των Drain et al. (79) έδειξε συσχέτιση άλλων πολυμορφισμών του ABCB1 με τη OS, υποδεικνύοντας την πιθανή σημασία διαφορετικών γενετικών παραλλαγών.

Σχετικά με την τοξικότητα τα δεδομένα μας υποδεικνύουν έντονη συσχέτιση του rs2032582 με τις μη-αιματολογικές τοξικότητες, καθώς και με αυξημένα ποσοστά πρώιμης διακοπής της θεραπείας. Οι ασθενείς με γονότυπο C/T εμφάνισαν σημαντικά υψηλότερη συχνότητα τοξικότητας και αναγκάστηκαν συχνότερα να μειώσουν τη δόση ή να διακόψουν τη θεραπεία.

Η λειτουργική σημασία του πολυμορφισμού rs2032582 στην P-γλυκοπρωτεΐνη, η οποία εμπλέκεται στη μεταφορά της λεναλιδομίδης, υποστηρίζεται από τη μελέτη των Hofmeister et al. (81). Η

παρούσα ανάλυση ενισχύει την υπόθεση ότι ο rs2032582 επηρεάζει τη βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου, οδηγώντας σε διαφορετικά προφίλ τοξικότητας και αποτελεσματικότητας.

Ενώ οι Buda et al. (82) διερεύνησαν τη συσχέτιση των SNPs του ABCB1 με την ανταπόκριση στη βορτεζομίμη, η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που εστιάζει αποκλειστικά στη λεναλιδομίδη. Η μοναδικότητα αυτή αναδεικνύει τη σημασία του πολυμορφισμού rs2032582 στη διαχείριση των ασθενών με ΠΜ.

Τα αποτελέσματά μας ευθυγραμμίζονται εν μέρει με τη μελέτη των Maggini et al. (83), η οποία ανέδειξε την προγνωστική αξία των πολυμορφισμών του ABCB1.

Οι Maggini et al. (83), ανέδειξαν πρώτοι τη σημασία των απλοτύπων του ABCB1 ως προγνωστικών δεικτών. Η προσέγγιση αυτή ενισχύεται από τη μελέτη των Buda et al. (82), οι οποίοι επιβεβαίωσαν την προγνωστική αξία των πολυμορφισμών του ABCB1 σε διαφορετικό θεραπευτικό πλαίσιο.

Ωστόσο, η μελέτη μας επεκτείνει τη γνώση, προσθέτοντας δεδομένα για την επίδραση του rs2032582 στη λεναλιδομίδη, προτείνοντας τη χρήση του ως εργαλείου εξατομικευμένης ιατρικής.

Οι περισσότερες προηγούμενες μελέτες είχαν μεγαλύτερο δείγμα, μελέτησαν διαφορετικούς πολυμορφισμούς ή εστίασαν σε άλλα θεραπευτικά σχήματα. Η παρούσα μελέτη επικεντρώθηκε αποκλειστικά στον rs2032582 και τη λεναλιδομίδη, παρέχοντας πρωτογενή δεδομένα για την ελληνική πραγματικότητα.

Όσον αφορά την καινοτομία η έρευνά μας είναι η πρώτη που αναδεικνύει τη συσχέτιση του rs2032582 με τη λεναλιδομίδη, εστιάζοντας τόσο στην ανταπόκριση όσο και στις τοξικότητες. Παρά

τους περιορισμούς του μικρού μεγέθους του δείγματος, η μελέτη προσφέρει νέα δεδομένα που μπορούν να αξιοποιηθούν στη βελτίωση της εξατομικευμένης θεραπευτικής προσέγγισης.

Η σύγκριση με τη βιβλιογραφία υπογραμμίζει τη μοναδικότητα της παρούσας μελέτης, καθώς και την ανάγκη για μελλοντικές, μεγαλύτερες και προοπτικές μελέτες που θα εμβαθύνουν στην κατανόηση του ρόλου του rs2032582 στην αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της θεραπείας με λεναλιδομίδη.

VI. Βιβλιογραφία

1. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(1):12-49.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
3. Ailawadhi S, Aldoss IT, Yang D, Razavi P, Cozen W, Sher T, et al. Outcome disparities in multiple myeloma: a SEER-based comparative analysis of ethnic subgroups. *Br J Haematol.* 2012;158(1):91-8.
4. Kuehl WM, Bergsagel PL. Multiple myeloma: evolving genetic events and host interactions. *Nat Rev Cancer.* 2002;2(3):175-87.
5. Kyle RA, San-Miguel JF, Mateos MV, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2014;28(5):775-90.
6. Biomarkers Definitions Working G. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69(3):89-95.
7. Wallington-Beddoe CT, Mynott RL. Prognostic and predictive biomarker developments in multiple myeloma. *J Hematol Oncol.* 2021;14(1):151.
8. Soliman AM, Das S, Teoh SL. Next-Generation Biomarkers in Multiple Myeloma: Understanding the Molecular Basis for Potential Use in Diagnosis and Prognosis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(14).
9. Durie BG. The role of anatomic and functional staging in myeloma: description of Durie/Salmon plus staging system. *Eur J Cancer.* 2006;42(11):1539-43.
10. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol.* 2015;33(26):2863-9.
11. Chapman MA, Lawrence MS, Keats JJ, Cibulskis K, Sougnez C, Schinzel AC, et al. Initial genome sequencing and analysis of multiple myeloma. *Nature.* 2011;471(7339):467-72.
12. Bolli N, Avet-Loiseau H, Wedge DC, Van Loo P, Alexandrov LB, Martincorena I, et al. Heterogeneity of genomic evolution and mutational profiles in multiple myeloma. *Nat Commun.* 2014;5:2997.
13. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, Katzmann JA, Caporaso NE, Hayes RB, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood.* 2009;113(22):5412-7.
14. Barwick BG, Gupta VA, Vertino PM, Boise LH. Cell of Origin and Genetic Alterations in the Pathogenesis of Multiple Myeloma. *Front Immunol.* 2019;10:1121.
15. Derrien J, Guerin-Charbonnel C, Gaborit V, Campion L, Devic M, Douillard E, et al. The DNA methylation landscape of multiple myeloma shows extensive inter- and inpatient heterogeneity that fuels transcriptomic variability. *Genome Med.* 2021;13(1):127.
16. Wiedmeier-Nutor JE, Bergsagel PL. Review of Multiple Myeloma Genetics including Effects on Prognosis, Response to Treatment, and Diagnostic Workup. *Life (Basel).* 2022;12(6).
17. Ismail NH, Mussa A, Zakaria NA, Al-Khreisat MJ, Zahidin MA, Ramli NN, et al. The Role of Epigenetics in the Development and Progression of Multiple Myeloma. *Biomedicines.* 2022;10(11).
18. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):e538-48.
19. Dutta AK, Hewett DR, Fink JL, Grady JP, Zannettino ACW. Cutting edge genomics reveal new insights into tumour development, disease progression and therapeutic impacts in multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2017;178(2):196-208.
20. Elsabab H, El Omri H, Habas E, Taha RY, ElKourashy SA, Ibrahim F, et al. Real world evidence of epidemiological trends, clinical presentation, and prognostic outcomes of multiple myeloma (2007-2021). *Front Med (Lausanne).* 2024;11:1338552.
21. Greenberg AJ, Rajkumar SV, Therneau TM, Singh PP, Dispenzieri A, Kumar SK. Relationship between initial clinical presentation and the molecular cytogenetic classification of myeloma. *Leukemia.* 2014;28(2):398-403.
22. Maes K, Nemeth E, Roodman GD, Huston A, Esteve F, Freytes C, et al. In anemia of multiple myeloma, hepcidin is induced by increased bone morphogenetic protein 2. *Blood.* 2010;116(18):3635-

23. Nasr SH, Valeri AM, Sethi S, Fidler ME, Cornell LD, Gertz MA, et al. Clinicopathologic correlations in multiple myeloma: a case series of 190 patients with kidney biopsies. *Am J Kidney Dis.* 2012;59(6):786-94.
24. Oranger A, Carbone C, Izzo M, Grano M. Cellular mechanisms of multiple myeloma bone disease. *Clin Dev Immunol.* 2013;2013:289458.
25. Terpos E, Zamagni E, Lentzsch S, Drake MT, Garcia-Sanz R, Abildgaard N, et al. Treatment of multiple myeloma-related bone disease: recommendations from the Bone Working Group of the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol.* 2021;22(3):e119-e30.
26. Raje NS, Bhatta S, Terpos E. Role of the RANK/RANKL Pathway in Multiple Myeloma. *Clin Cancer Res.* 2019;25(1):12-20.
27. Blimark C, Holmberg E, Mellqvist UH, Landgren O, Bjorkholm M, Hultcrantz M, et al. Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. *Haematologica.* 2015;100(1):107-13.
28. Palumbo A, Facon T, Sonneveld P, Blade J, Offidani M, Gay F, et al. Thalidomide for treatment of multiple myeloma: 10 years later. *Blood.* 2008;111(8):3968-77.
29. Chanan-Khan A, Sonneveld P, Schuster MW, Stadtmauer EA, Facon T, Harousseau JL, et al. Analysis of herpes zoster events among bortezomib-treated patients in the phase III APEX study. *J Clin Oncol.* 2008;26(29):4784-90.
30. Blade J, de Larrea CF, Rosinol L. Extramedullary involvement in multiple myeloma. *Haematologica.* 2012;97(11):1618-9.
31. Fernandez de Larrea C, Kyle R, Rosinol L, Paiva B, Engelhardt M, Usmani S, et al. Primary plasma cell leukemia: consensus definition by the International Myeloma Working Group according to peripheral blood plasma cell percentage. *Blood Cancer J.* 2021;11(12):192.
32. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005;23(15):3412-20.
33. Kyrtsos MC, Bartzis V, Papanikolaou X, Koulouris E, Georgiou G, Dimou M, et al. Genetic and molecular mechanisms in multiple myeloma: a route to better understand disease pathogenesis and heterogeneity. *Appl Clin Genet.* 2010;3:41-51.
34. Sawyer JR. The prognostic significance of cytogenetics and molecular profiling in multiple myeloma. *Cancer Genet.* 2011;204(1):3-12.
35. Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, Charbonnel C, Garban F, Hulin C, et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myelome. *Blood.* 2007;109(8):3489-95.
36. Hebraud B, Magrangeas F, Cleynen A, Lauwers-Cances V, Chretien ML, Hulin C, et al. Role of additional chromosomal changes in the prognostic value of t(4;14) and del(17p) in multiple myeloma: the IFM experience. *Blood.* 2015;125(13):2095-100.
37. Chretien ML, Corre J, Lauwers-Cances V, Magrangeas F, Cleynen A, Yon E, et al. Understanding the role of hyperdiploidy in myeloma prognosis: which trisomies really matter? *Blood.* 2015;126(25):2713-9.
38. Pawlyn C, Melchor L, Murison A, Wardell CP, Brioli A, Boyle EM, et al. Coexistent hyperdiploidy does not abrogate poor prognosis in myeloma with adverse cytogenetics and may precede IGH translocations. *Blood.* 2015;125(5):831-40.
39. Barila G, Bonaldi L, Grassi A, Martines A, Lico A, Macri N, et al. Identification of the true hyperdiploid multiple myeloma subset by combining conventional karyotyping and FISH analysis. *Blood Cancer J.* 2020;10(2):18.
40. Merz M, Hielscher T, Seckinger A, Hose D, Mai EK, Raab MS, et al. Baseline characteristics, chromosomal alterations, and treatment affecting prognosis of deletion 17p in newly diagnosed myeloma. *Am J Hematol.* 2016;91(11):E473-E7.
41. Avet-Loiseau H, Richardson PG, di Bacco A. Optimizing therapy for del(17p) multiple myeloma. *Oncotarget.* 2017;8(66):109859-60.
42. An G, Li Z, Tai YT, Acharya C, Li Q, Qin X, et al. The impact of clone size on the prognostic value of chromosome aberrations by fluorescence in situ hybridization in multiple myeloma. *Clin Cancer Res.* 2015;21(9):2148-56.
43. Lakshman A, Painuly U, Rajkumar SV, Ketterling RP, Kapoor P, Greipp PT, et al. Impact of acquired del(17p) in multiple myeloma. *Blood Adv.* 2019;3(13):1930-8.

44. Walker BA. The Chromosome 13 Conundrum in Multiple Myeloma. *Blood Cancer Discov.* 2020;1(1):16-7.
45. Veryaskina YA, Titov SE, Skvortsova NV, Kovynev IB, Antonenko OV, Demakov SA, et al. Multiple Myeloma: Genetic and Epigenetic Biomarkers with Clinical Potential. *International Journal of Molecular Sciences.* 2024;25(24):13404.
46. Duru AD, Sutlu T, Wallblom A, Uttervall K, Lund J, Stellan B, et al. Deletion of Chromosomal Region 8p21 Confers Resistance to Bortezomib and Is Associated with Upregulated Decoy TRAIL Receptor Expression in Patients with Multiple Myeloma. *PLoS One.* 2015;10(9):e0138248.
47. Bisht K, Walker B, Kumar SK, Spicka I, Moreau P, Martin T, et al. Chromosomal 1q21 abnormalities in multiple myeloma: a review of translational, clinical research, and therapeutic strategies. *Expert Rev Hematol.* 2021;14(12):1099-114.
48. An G, Xu Y, Shi L, Shizhen Z, Deng S, Xie Z, et al. Chromosome 1q21 gains confer inferior outcomes in multiple myeloma treated with bortezomib but copy number variation and percentage of plasma cells involved have no additional prognostic value. *Haematologica.* 2014;99(2):353-9.
49. McAuley N, Cymer I, McAvera R, Hopkins AM, Glavey SV. Chromosome 1 Alterations in Multiple Myeloma: Considerations for Precision Therapy. *Eur J Haematol.* 2024.
50. Hagen P, Zhang J, Barton K. High-risk disease in newly diagnosed multiple myeloma: beyond the R-ISS and IMWG definitions. *Blood Cancer J.* 2022;12(5):83.
51. Bansal R, Rakshit S, Kumar S. Extramedullary disease in multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 2021;11(9):161.
52. Guan J, Ma J, Chen B. Clinical and cytogenetic characteristics of primary and secondary plasma cell leukemia under the new IMWG definition criteria: a retrospective study. *Hematology.* 2023;28(1):2254556.
53. Zhang T, Wang S, Lin T, Xie J, Zhao L, Liang Z, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of novel monoclonal antibodies for treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Oncotarget.* 2017;8(20):34001-17.
54. Heuck CJ, Szymonifka J, Hansen E, Shaughnessy JD, Jr., Usmani SZ, van Rhee F, et al. Thalidomide in total therapy 2 overcomes inferior prognosis of myeloma with low expression of the glucocorticoid receptor gene NR3C1. *Clin Cancer Res.* 2012;18(19):5499-506.
55. van Rhee F, Szymonifka J, Anaissie E, Nair B, Waheed S, Alsayed Y, et al. Total Therapy 3 for multiple myeloma: prognostic implications of cumulative dosing and premature discontinuation of VTD maintenance components, bortezomib, thalidomide, and dexamethasone, relevant to all phases of therapy. *Blood.* 2010;116(8):1220-7.
56. Jagannath S, Barlogie B, Berenson JR, Singhal S, Alexanian R, Skalovic G, et al. Bortezomib in recurrent and/or refractory multiple myeloma. Initial clinical experience in patients with impaired renal function. *Cancer.* 2005;103(6):1195-200.
57. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, Usmani S, Siegel D, Anderson KC, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood.* 2016;127(24):2955-62.
58. Chretien ML, Hebraud B, Cances-Lauwers V, Hulin C, Marit G, Leleu X, et al. Age is a prognostic factor even among patients with multiple myeloma younger than 66 years treated with high-dose melphalan: the IFM experience on 2316 patients. *Haematologica.* 2014;99(7):1236-8.
59. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, El Jarari L, Bertsch U, Salwender H, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol.* 2012;30(24):2946-55.
60. Mateos MV, Oriol A, Martinez-Lopez J, Teruel AI, Lopez de la Guia A, Lopez J, et al. GEM2005 trial update comparing VMP/VTP as induction in elderly multiple myeloma patients: do we still need alkylators? *Blood.* 2014;124(12):1887-93.
61. Tacchetti P, Pantani L, Patriarca F, Petrucci MT, Zamagni E, Dozza L, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone followed by double autologous haematopoietic stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (GIMEMA-MMY-3006): long-term follow-up analysis of a randomised phase 3, open-label study. *Lancet Haematol.* 2020;7(12):e861-e73.

62. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2008;359(9):906-17.
63. Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, Hernandez D, Blanchard MJ, De La Rubia J, et al. Persistent Benefit of VTD (Bortezomib/Thalidomide/Dexamethasone) As Pretransplant Induction Therapy for Multiple Myeloma: Long-Term Follow-up of a Randomized Phase 3 Pethema/GEM Study. *Blood*. 2014;124(21):3457-.
64. Larocca A, Offidani M, Musto P, Patriarca F, De Paoli L, Corradini P, et al. Impact of Bortezomib- or Lenalidomide-Based Induction Treatment on High Risk Cytogenetic Transplant-Ineligible Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma Enrolled in the Gimema-MM-03-05 and EMN01 Trials. *Blood*. 2017;130(Supplement 1):744-.
65. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016;374(17):1621-34.
66. Facon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano JV, Belch A, Cavo M, et al. Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma. *Blood*. 2018;131(3):301-10.
67. Reece D, Song KW, Fu T, Roland B, Chang H, Horsman DE, et al. Influence of cytogenetics in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide plus dexamethasone: adverse effect of deletion 17p13. *Blood*. 2009;114(3):522-5.
68. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, Delimpasi S, Beksac M, Katodritou E, et al. Subcutaneous daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (APOLLO): extended follow up of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2023;10(10):e813-e24.
69. Moreau P, Attal M, Hulin C, Arnulf B, Belhadj K, Benboubker L, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019;394(10192):29-38.
70. Sonneveld P, Dimopoulos MA, Boccadoro M, Quach H, Ho PJ, Beksac M, et al. Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2024;390(4):301-13.
71. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al. Overall Survival With Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone in Previously Treated Multiple Myeloma (POLLUX): A Randomized, Open-Label, Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(8):1590-9.
72. Falk IJ, Lund J, Gréen H, Gruber A, Alici E, Lauri B, et al. Abstract 5030: The impact of ABCB1 single nucleotide polymorphisms on the outcome in lenalidomide treated multiple myeloma patients. *Cancer Research*. 2017;77(13_Supplement):5030-.
73. Jakobsen Falk I, Lund J, Green H, Gruber A, Alici E, Lauri B, et al. Pharmacogenetic study of the impact of ABCB1 single-nucleotide polymorphisms on lenalidomide treatment outcomes in patients with multiple myeloma: results from a phase IV observational study and subsequent phase II clinical trial. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2018;81(1):183-93.
74. Kubista M, Andrade JM, Bengtsson M, Forootan A, Jonak J, Lind K, et al. The real-time polymerase chain reaction. *Mol Aspects Med*. 2006;27(2-3):95-125.
75. Brunstein J. Interpretation of qPCR curve shapes. *MLO Med Lab Obs*. 2015;47(6):38, 40.
76. Aneja A, Mathur N, Bhatnagar PK, Mathur PC. Triple-FRET Technique for Energy Transfer Between Conjugated Polymer and TAMRA Dye with Possible Applications in Medical Diagnostics. *J Biol Phys*. 2008;34(5):487-93.
77. Arya M, Shergill IS, Williamson M, Gommersall L, Arya N, Patel HR. Basic principles of real-time quantitative PCR. *Expert Rev Mol Diagn*. 2005;5(2):209-19.
78. Vangsted A, Klausen TW, Vogel U. Genetic variations in multiple myeloma II: association with effect of treatment. *Eur J Haematol*. 2012;88(2):93-117.
79. Drain S, Catherwood MA, Orr N, Galligan L, Rea IM, Hodgkinson C, et al. ABCB1 (MDR1) rs1045642 is associated with increased overall survival in plasma cell myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2009;50(4):566-70.

80. Schilthuisen C, Broyl A, van der Holt B, de Knecht Y, Lokhorst H, Sonneveld P. Influence of genetic polymorphisms in CYP3A4, CYP3A5, GSTP1, GSTM1, GSTT1 and MDR1 genes on survival and therapy-related toxicity in multiple myeloma. *Haematologica*. 2007;92(2):277-8.
81. Hofmeister CC, Yang X, Pichiorri F, Chen P, Rozewski DM, Johnson AJ, et al. Phase I trial of lenalidomide and CCI-779 in patients with relapsed multiple myeloma: evidence for lenalidomide-CCI-779 interaction via P-glycoprotein. *J Clin Oncol*. 2011;29(25):3427-34.
82. Buda G, Ricci D, Huang CC, Favis R, Cohen N, Zhuang SH, et al. Polymorphisms in the multiple drug resistance protein 1 and in P-glycoprotein 1 are associated with time to event outcomes in patients with advanced multiple myeloma treated with bortezomib and pegylated liposomal doxorubicin. *Ann Hematol*. 2010;89(11):1133-40.
83. Maggini V, Buda G, Martino A, Presciuttini S, Galimberti S, Orciuolo E, et al. MDR1 diplotypes as prognostic markers in multiple myeloma. *Pharmacogenet Genomics*. 2008;18(5):383-9.
84. A. Alfirevic, M. Pirmohamed. "Pharmacogenetics and Pharmacogenomics. Medical and health Genomics". Academic press .1st Edition. 4 June, 2016 Chapter 10. Pages 121-137.
85. Z.Zahari Z, L. CS, MA Ibrahim , et al. Relationship Between ABCB1 Polymorphisms and Cold Pain Sensitivity Among Healthy Opioid-naïve Malay Males. *Pain Pract*. 17(7)(2017)930-940.
86. S.-F. Zhou (2008) Structure, function and regulation of P-glycoprotein and its clinical relevance in drug disposition, *Xenobiotica*, 38:7-8, 802-832
87. Y. Li ,H. Yuan , K.Yang , W.Xu , W.Tang , X.Li . The structure and functions of P-glycoprotein. *Curr Med Chem*. 2010;17(8):786-800. doi:10.2174/092986710790514507
88. G. Buda, D.Ricci, C Huang et al. Polymorphisms in the multiple drug resistance protein 1 and in P-glycoprotein 1 are associated with time to event outcomes in patients with advanced multiple myeloma treated with bortezomib and pegylated liposomal doxorubicin. *Ann Hematol* 89, 1133–1140
89. M. Schwab, E. Schaeffeler, C. Marx, M.F. Fromm, B. Kaskas, J. Metzler, E.Stange et al. Association between the C3435T MDR1 gene polymorphism and susceptibility for ulcerative colitis. *Gastroenterology* 124(1)(2003)26-33
90. M.Kurzwaski, M. Drozdziak , J. Suchy et al. Polymorphism in the P-glycoprotein drug transporter MDR1 gene in colon cancer patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;61(5–6):389–94.
91. M. Siegmund, U. Brinkmann, E. Schäffeler, G.Weirich, M.Schwab, M.Eichelbaum, P.Fritz, O.Burk, J. Decker, P.Alken, U.Rothenpieler, R.Kerb, S. Hoffmeyer, H.Brauch Association of the P-glycoprotein transporter MDR1(C3435T) polymorphism with the susceptibility to renal epithelial tumors *Journal of the American Society of Nephrology* 13(7)(2002)1847- 1854
92. A.Das ,S. Balan , M. Banerjee, K. Radhakrishnan Drug resistance in epilepsy and the ABCB1 gene: The clinical perspective. *Indian J Hum Genet*. 2011;17 Suppl 1(Suppl 1):S12-S21. doi:10.4103/0971-6866.8035