ΙΑΤΡΙΚΟ ΤΜΗΜΑ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΚΡΗΤΗΣ
ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Δ/ντής: Καθηγητής Γεώργιος ΗΛΙΟΠΟΥΛΟΣ

Κλινική σημασία των συγκεντρώσεων του διαλυτού υποδοχέα της ιντερλευκίνης-6 (sIL-6R) στον ορό των πασχόντων από μυελωματική νόσο

Ελένη ΠΑΠΑΔΑΚΗ
Ειδικευόμενη στην Αιματολογία

Διδακτορική Διατριβή

Ιούνιος 1995, Ηράκλειο Κρήτης

Κλινική σημασία των συγκεντρώσεων του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-6 (sIL-6R) στον ορό των πασχόντων από μυελωματική νόσο

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Σύντομο Βιογραφικό Σημείωμα . . . . . Σελίδα 6

Αντί προλόγου . . . . . " 8

Μέρος Πρώτο: ΜΥΕΛΩΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ . . . . . " 9

1. Εισαγωγή . . . . . " 9
   1.1. Ορισμός . . . . . " 9
   1.2. Συχνότητα . . . . . " 9
   1.3. Ταξινόμηση . . . . . " 10

2. Πολλαπλούν μυέλωμα . . . . . " 12
   2.1. Ιστορική αναδρομή . . . . . " 12
   2.2. Κλινική έκφραση . . . . . " 14
   2.3. Εργαστηριακά ευρήματα . . . . . " 16
   2.4. Ειδικές μορφές μυελώματος . . . . . " 19

3. Μυελωματικός κλώνος . . . . . " 20

4. Ανοσολογικές διαταραχές . . . . . " 22
   4.1. Υπογαμμασφαιριναιμία . . . . . " 22
   4.2. Διαταραχές των Τ-λεμφοκυττάρων . . . . . " 25
   4.3. Κύτταρα "φυσικοί φονείς" . . . . . " 26

5. Κυτταροκίνες και μυέλωμα . . . . . " 27
   5.1. Ιντερλευκίνη-6 . . . . . " 27
   5.2. Υποδοχέας της ιντερλευκίνης-6 . . . . . " 30
   5.3. Αλλες κυτταροκίνες . . . . . " 31

6. Προγνωστικοί παράγοντες . . . . . " 32
   6.1. Η μυελωματική μάζα . . . . . " 32
   6.2. Η β_2-μικροσφαιρίνη . . . . . " 33
   6.3. Νεφρική ανεπάρκεια . . . . . " 34
   6.4. Δείκτης σήμανσης . . . . . " 34
   6.5. Ενδογενείς ιδιότητες των μυελωματικών κυττάρων . . . . " 35

7. Κλινικές φάσεις στην εξέλιξη του μυελώματος . . . . . Σελίδα 37
7.1. Ασυμπτωματική φάση . . . . . " 37
7.2. Ενεργός φάση. . . . . " 37
7.3.Φάση σταθερότητας . . . . . " 38
7.4. Φάση υποτροπής . . . . . " 38
7.5. Τελική οξεία φάση . . . . . " 39

8. Θεραπευτική αντιμετώπιση . . . . . " 39
8.1. Υποστηρικτική αγωγή . . . . . " 39
8.2. Θεραπεία της νόσου αυτής καθ' εαυτής . . . . . " 40

Μέρος Δεύτερο: ΤΟ ΕΡΩΤΗΜΑ ΠΡΟΣ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ . . . . . " 42

1. Σκοπός της μελέτης . . . . . " 42

2. Αξιολόγηση των γνωστών προγνωστικών παραγόντων . . . . . " 43

3. Διαλυτός υποδοχέας της ιντερλευκίνης-6 . . . . . " 46

4. Το προς επίλυση ερώτημα . . . . . " 47

Μέρος Τρίτο: ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ . . . . . " 49

1. Ασθενείς . . . . . " 49
1.1. Αρρωστοι με πολλαπλούν μυέλωμα . . . . . " 49
1.2. Αρρωστοι με μονήρες πλασμοκύττωμα . . . . . " 51
1.3. Αρρωστοι με MGUS . . . . . " 54
1.4. Αρρωστοι με πλασματοκυτταρική λευχαιμία . . . . . " 54

2. Παράμετροι αναφοράς . . . . . " 55
2.1. Λευκωματίνη του ορού . . . . . " 56
2.2. β_2-μικροσφαιρίνη . . . . . " 56
2.3. C-αντιδρώσα πρωτεΐνη . . . . . " 56
2.4. Κρεατινίνη του ορού . . . . . " 56
2.5. Μορφολογία των πλασματοκυττάρων . . . . . " 57
2.6. Γαλακτική δεϋδρογενάση . . . . . " 57
2.7. Φερριτίνη ορού . . . . . " 57
2.8. Ανοσοσφαιρίνες ορού . . . . . " 58

3. Ειδικές μέθοδοι . . . . . " 58
3.1. Εκτίμηση των επιπέδων του TNF-α στον ορό . . . . . " 58
3.2. Προσδιορισμός της ιντερλευκίνης-6 . . . . . " 59

4. Προσδιορισμός των συγκεντρώσεων του sIL-6R στον ορό .... Σελίδα 60

5. Στατιστική ανάλυση ..... " 61

Μέρος Τέταρτο: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ..... " 62

1. Τιμές του διαλυτού υποδοχέα της IL-6 στον ορό των αρρώστων ..... " 62
   1.1. Κατανομή των τιμών σε σχέση με τον τύπο της νόσου .. " 62
   1.2. Κατανομή των τιμών σε σχέση με την κλινική φάση. .... " 66
   1.3. Κατανομή των τιμών σχέση με το στάδιο της νόσου .... " 68

2. Παράμετροι αναφοράς ..... " 70
   2.1. Ιντερλευκίνη-6 ..... " 70
   2.2. Παράγοντας TNF-α. ..... " 73
   2.3. β_2-μικροσφαιρίνη ..... " 74
   2.4. C-αντιδρώσα πρωτεΐνη ..... " 75
   2.5. Λευκωματίνη ..... " 77
   2.6. Κρεατινίνη ..... " 78
   2.7. Φερριτίνη. ..... " 79
   2.8. Γαλακτική δεϋδρογενάση ..... " 80

3. sIL-6 και επιβίωση. ..... " 82

4. Συσχετίσεις των τιμών του sIL-6 ..... " 84
   4.1. Συσχετίσεις με παραμέτρους αναφοράς ..... " 84
   4.2.Συσχέτιση με την κλινική φάση της νόσου ..... " 85
   4.3. Συμπεράσματα από τις συσχετίσεις ..... " 89

Μέρος Πέμπτο: ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ..... " 91

1. Οι τιμές του sIL-6R ..... " 91

2. sIL-6R και παράμετροι αναφοράς ..... " 93

3. sIL-6R και επιβίωση ..... " 97

4. Συμπεράσματα ..... " 98

5. Τελικό συμπέρασμα ..... " 100

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ..... " 101

Περίληψη στην Αγγλική (Abstract) ..... " 109

Curriculum vitae

Ονομα:	**Ελένη ΠΑΠΑΔΑΚΗ**
Ετος γέννησης:	**1963**
Οικογενειακή κατάσταση:	**Εγγαμος, μητέρα ενός παιδιού**
Πτυχίο:	**Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών**
Ειδικότητα:	**Ειδικευόμενη στην Αιματολογία**
Ξένες γλώσσες:	**Αγγλικά (πολύ καλά, Lower of Cambridge, 1979).**

1. Σύντομο Βιογραφικό Σημείωμα

Γεννήθηκα στα Χανιά της Κρήτης το 1963. Τελείωσα το Γυμνάσιο και Λύκειο στα Χανιά το 1981 με το βαθμό "Αριστα". Τον ίδιο χρόνο εισήχθηκα μετά από Πανελλήνιες Εξετάσεις στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών από όπου απεφοίτησα το 1987 με το Γενικό Βαθμό "Αριστα". Από το τρίτο έτος των Σπουδών μου υπήρξα Υπότροφος του "Ιδρύματος Παπαδάκη" του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών μετά από εξετάσεις, και τά τρία τελευταία χρόνια των Σπουδών υπήρξα και Υπότροφος του ΙΚΥ.

Την υπηρεσία Υπαίθρου περάτωσα στην Ανώπολη Χανίων τον Ιούνιο του 1989. Στη συνέχεια ασκήθηκα για 2 χρόνια στη Γενική Παθολογία στη Β' Παθολογική Κλινική του Νομαρχιακού Νοσοκομείου Χανίων. Από τον Αύγουστο του 1991 ειδικεύομαι στην Αιματολογία στην Αιματολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Κρήτης (Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου).

2. Εργασίες

1. Σε διεθνή Περιοδικά

W-01. ELIOPOULOS GD, VAIOPOULOS G, KYRIAKOU D, PAPADAKI H, KATRINAKIS G, ALEXANDRAKIS M. Impaired release of natural killer cytotoxic factor(s) by peripheral blood lymphocytes in patients with chronic LGL-proliferative disease. ***Haematologica 1993; 78: 219-224.***

W-02. VAIOPOULOS G, KYRIAKOU D, PAPADAKI H, FESSAS P, ELIOPOULOS GD. Multiple myeloma associated with autoimmune hemolytic anemia. ***Haematologica 1994; 79: 249-251.***

W-03. VAIOPOULOS G, KYRIAKOU D, PAPADAKI H, KAKLAMANIS P, ELIOPOULOS GD. Defective mitogen-induced cellular cytotoxicity in untreated patients with active rheumatoid arthritis. ***Rheumatol Intern 1994; 14: 103-107.***

W-04. KATRINAKIS G, KYRIAKOU D, PAPADAKI H, KALOKYRI I, MARKIDOU F, ELIOPOULOS GD. Defective natural killer-cell activity in B-cell chronic lymphocytic leukaemia is associated with impaired release of natural killer cytotoxic factor(s) but not of tumour necrosis factor-α. ***Acta Haematol (Accepted 28/5/95).***

W-05. KYRIAKOU D, CHATZIVASSILI A, KONSOLAS J, SAKELLARIOU D, KALOKYRI I, PAPADAKI H, FOUDOULAKIS A, ALEXANDRAKIS M, MARKIDOU F, ELIOPOULOS GD. Treatment of autoimmune thrombocytopenic purpura of adults with intravenous immunoglobulin and corticosteroids. ***Clin Immunol Immunopathol (Submitted).***

W-06. KYRIAKOU D, SAKELLARIOU D, PAPADAKI H, KREMASMENOU I, KAPSIMALI V, ELIOPOULOS GD. Lymphocyte subsets in chronic idiopathic neutroenia of adults as determined by flow cytometry. ***Brit J Haematol (Submitted).***

W-07. ELIOPOULOS GD, PAPADAKI H, SAKELLARIOU D, KYRIAKOU D. Peripheral blood and bone marrow lymphocyte subpopulations in chronic idiopathic neutropenia of adults. Correlations with clinical and laboratory parameters. ***Blood (in preparation)***

W-09. ELIOPOULOS GD, SAKELLARIOU D, PAPADAKI H, KALOKYRI I, KREMASMENOU I, FOUDOULAKIS A, ALEXANDRAKIS M. Autoimmune diathesis in patients with chronic idiopathic neutropenia of adults. ***Am J Clin Pathol (in preparation).***

W-10. KYRIAKOU D, ELIOPOULOS AG, ALEXANDRAKIS M, PAPADAKIS A, PAPADAKI H, ELIOPOULOS GD. Decreased expression of *c-myc* oncoprotein in thalassaemic patients. ***Intern J Hematol (submitted).***

2. Σε ελληνικά περιοδικά

W-01. ΚΑΨΙΜΑΛΗ Β, ΒΑΙΟΠΟΥΛΟΣ Γ, ΠΑΠΑΔΑΚΗ Ε, ΡΕΠΑΠΙΝΟΥ Ζ, ΗΛΙΟΠΟΥΛΟΣ Γ. Λεμφοκυτταρικοί υπολήθυσμοί και κυτ-ταρολυτική δραστηριότητα των ΝΚ-κυττάρων σε πάσχοντες από προχωρημένο πολλαπλούν μυέλωμα. ***Ιατρική 1993; 64: 377-381.***

W-02. ΑΛΕΞΑΝΔΡΑΚΗΣ Μ, ΔΑΤΣΕΡΗΣ Ι, ΒΑΙΟΠΟΥΛΟΣ Γ, ΚΥΡΙΑΚΟΥ Δ, ΦΟΥΝΤΟΥΛΑΚΗΣ Α, ΚΑΛΟΚΥΡΗ Ε, ΠΑΠΑΔΑΚΗ Ε, ΚΑΤΡΙΝΑΚΗΣ Γ, ΦΙΟΡΕΤΟΣ Μ, ΗΛΙΟΠΟΥΛΟΣ Γ. Η καρκινική νόσος στην πόλη του Ηρακλείου Κρήτης. Ανάλυση στοιχείων 25 ετών. ***Σεμ Εσωτ Παθολ 1994; 1: 122-125.***

Αντί προλόγου

Οφείλω να ομολογήσω ότι έννοιωσα μεγάλη χαρά όταν ο Καθηγητής μου Κύριος Γεώργιος Ηλιόπουλς μου ανακοίνωσε ότι μπορώ να αρχίσω την εκπόνηση της Διδακτορικής μου Διατριβής. "Παράλληλα με την εκπαίδευσή σας στην Αιματολογία, θα πρέπει κ. Παπαδάκη να μπείτε και στο χώρο της έρευνας, στο χώρο της παραγωγής γνώσης", μου είπε. Και μου συνέστησε να ασχοληθώ με ορισμένες ανοσολογικές παραμέτρους της μυελωματικής νόσου που ακόμη δεν έχουν επαρκώς μελετηθεί. Ετσι άρχισα να εργάζομαι επάνω στον ανοσοφαινότυπο των λεμφοκυττάρων, τη φυσική και μιτογονο-επαγόμενη κυτταροτοξικότητα, και τις κυτταροκίνες. Η παρούσα εργασία είναι ένα μέρος αυτής της δουλειάς που γίνεται στην Αιματολογική Κλινική σε συνεργασία με άλλους συναδέλφους.

Είναι δύσκολο να βρώ λόγια με τα οποία να μπορέσω να ευχαριστήσω τον Καθηγητή μου κ.Γ.Ηλιόπουλο, που όχι μόνο μου έδωσε το θέμα αλλά με βοήθησε πολύ στο τεχνικό μέρος και τη συγγραφή της εργασίας αυτής. Ευχαριστώ πολύ επίσης την Επίκουρη Καθηγήτρια Κυρία Δέσποινα Κυριάκου, εισηγήτρια της παρούσης, για την αυστηρή της επιτήρηση στη συγκέντρωση του υλικού και τη διενέργεια των πειραμάτων. Ευχαριστίες οφείλω ακόμη στον Αναπληρωτή Καθηγητή Κύριο Γεώργιο Σαμώνη, μέλος της τριμελούς Εισηγητικής Επιτροπής, όπως και στα μέλη της επταμελούς εξεταστικής Επιτροπής, τον Καθηγητή Κύριο Νικόλαο Ανάγνου, την Καθηγήτρια Κυρία Μαρία Καλμαντή, τον Αναπληρωτή Καθηγητή Κύριο Ιωάννη Τσελέντη και τον Αναπληρωτή Καθηγητή Κύριο Βασίλειο Γεωργούλια για την αντικειμενική κρίση της εργασίας μου.

Θα ήταν ασφαλώς μεγάλη για μένα παράλειψη να μήν ευχαριστήσω ακόμη την κ.Φωτεινή Μαρκίδου, Διευθύντρια της Αιματολογικής Κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Χανίων, για την παραχώρηση των ιστορικών και δειγμάτων αίματος ενός σημαντικού αριθμού μυελωματικών αρρώστων της, όπως και τον Επιμελητή Α' του ΕΣΥ του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου κ.Ανδρέα Φουντουλάκη για τη μεγάλη συμβολή του στη μελέτη των αρρώστων και την αξιολόγηση των ευρημάτων.

Ελένη Παπαδάκη

Μέρος Πρώτο

ΜΥΕΛΩΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

1. Εισαγωγή

1.1. Ορισμός

Μυελωματική νόσος ονομάζεται γενικά η νεοπλασματική ανάπτυξη των πλασματοκυττάρων. Πρόκειται για μιά "μονοκλωνική πλασματοκυτταρική υπερπλασία" που ξεκινάει από ένα νεοπλασματικά εκτραπέν κύτταρο της λεμφοπλασματοκυτταρικής σειράς για να οδηγήσει στη δημιουργία μιάς μεγάλης πλασματοκυτταρικής μάζας στον οργανισμό ως αποτέλεσμα ενός ανεξέλεκτου πολλαπλασιασμού.

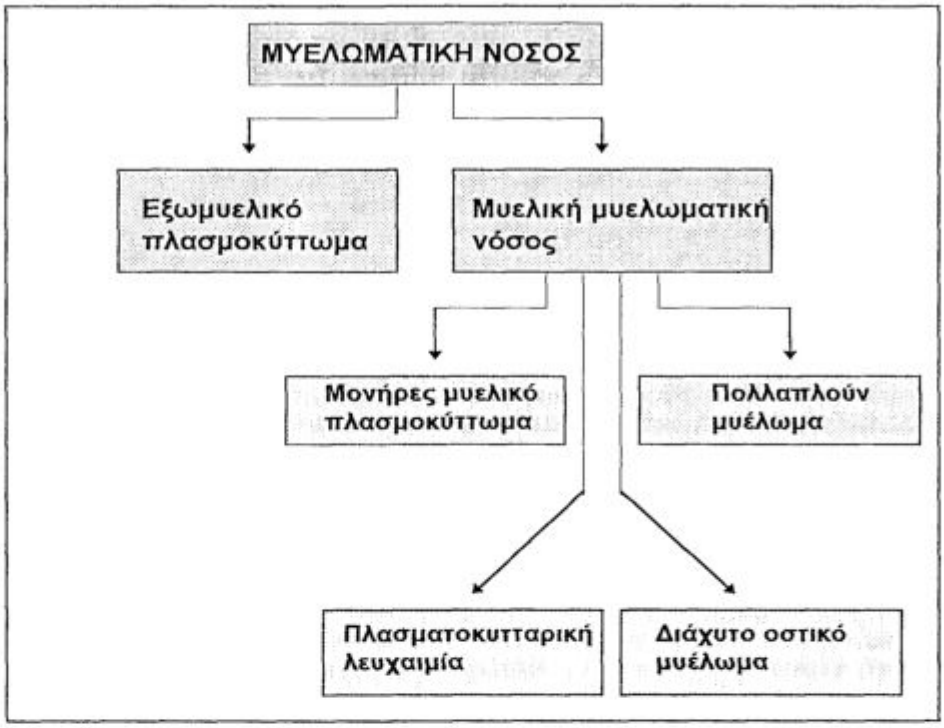
1.2. Συχνότητα

Η ετήσια επίπτωση της μυελωματικής νόσου κυμαίνεται από 2.6 έως 3.3 περιπτώσεις ανά 100000 κατοίκους. Η συχνότητα είναι μεγαλύτερη στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες. Στις Η.Π.Α., η ετήσια επίπτωση της νόσου είναι διπλάσια στους μαύρους σε σχέση με τους λευκούς [1-3].

Η συχνότητα της μυελωματικής νόσου αυξάνεται με την ηλικία δίνοντας ένα μέγιστο συχνότητας την 8η δεκαετία για τους άνδρες και την 7η δεκαετία για τις γυναίκες. Η διάμεση ηλικία διάγνωσης είναι τα 65 έτη. Η νόσος σπάνια εμφανίζεται σε άτομα κάτω των 40 ετών και σχεδόν ποτέ με την κλασική μορφή του πολλαπλού μυελώματος σε παιδιά κάτω των 15 ετών [1,2].

1.3. Ταξινόμηση

Με βάση την κατανομή της μυελωματικής μάζας στον οργανισμό η μυελωματική νόσος ταξινομείται σήμερα όπως δείχνεται στην εικόνα 1.1. Το εξωμυελικό πλασμοκύττωμα είναι ένας πλασματοκυταρικός όγκος που αναπτύσσεται κυρίως στον υποβλεννογόνιο χιτώνα του ανώτερου αναπνευστικού. Τα 75% των περιπτώσεων εξωμυελικού πλασμοκυττώματος συναντώνται στις αμυγδαλές, τον ρινοφάρυγγα, τους παραρρίνιους κόλπους και τις ρινικές θαλάμες. Αλλες λιγότερο συχνές θέσεις ανάπτυξης είναι οι λεμφαδένες και ο σπλήνας (6% των περιπτώσεων), οι βρόγχοι και οι πνεύμονες (4% των περιπτώσεων), το δέρμα και ο δερμοϋποδόριος ιστός (4%), ο πεπτικός σωλήνας (3%), ο θυρεοειδής (3%) και οι όρχεις (1%). Στα εξωμυελικά πλασμοκυττώματα, ο οστικός έλεγχος είναι πάντοτε αρνητικός εκτός των περιπτώσεων προσβολής οστού που γειτνιάζει με τον όγκο. Ο μυελός των οστών έχει πλασματοκύτταρα συνήθως λιγότερα από 5%. Το νόσημα μπορεί να εμφανισθεί σε οποιαδήποτε ηλικία ακόμη και σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες. Θεραπευτικά αντιμετωπίζεται με ακτινοβολία και/ή χειρουργική εξαίρεση. Τονίζεται ότι μετά την αφαίρεση ή την ακτινοβολία υποχωρεί μέχρις εξαφανίσεως η παραπρωτεΐνη από τον ορό ή και τα ούρα.



Εικ.1.1. Ταξινόμηση της μυελωματικής νόσου με βάση την κατανομή της νεοπλασματικής πλασματοκυτταρικής μάζας στον οργανισμό.

Το μονήρες οστικό πλασμοκύττωμα ή μυέλωμα είναι ένας νεοπλασματικός οστικός όγκος που στη βιοψία αποδεικνύεται ότι αποτελείται από νεοπλασματικά πλασματοκύτταρα. Ο μυελός των οστών σε θέσεις κάπως απομακρυσμένες από την περιοχή της βλάβης, έχει πλασματοκύτταρα σε ποσοστό συνήθως όχι μεγαλύτερο του 5%. Το μονήρες μυέλωμα μπορεί να εξελιχθεί σε πολλαπλούν μυέλωμα. Υπολογίζεται ότι ο διάμεσος χρόνος εξέλιξης σε μυέλωμα είναι 11 χρόνια. Η θεραπευτική του αντιμετώπιση γίνεται με ακτινοβολία ή και χειρουργική εξαίρεση. Πολλοί συνιστούν και συμπληρωματική χημειοθεραπεία.

Για το πολλαπλούν και διάχυτο μυέλωμα ισχύει η κλασσική τριάδα συμπτωμάτων και σημείων, "παρουσία μονοκλωνικών πλασματοκυττάρων στο μυελό σε αναλογία πάνω από 10%", "ανεύρεση διάχυτης οστεοπώρωσης ή και πολλαπλών οστεολυτικών βλαβών", "παρουσία παραπρωτεϊνης στον ορό ή και τα ούρα" [3].

Θα πρέπει ίσως εδώ να αναφερθεί ότι τα 3-5% των ατόμων που έχουν υπερβεί το 70ο έτος της ηλικίας, παρουσιάζουν παραπρωτεϊνη στον ορό, συνήθως IgG τύπου και σπανιότερα άλλων τύπων, χωρίς οστικές βλάβες και έκδηλη πλασματοκυτταρική διήθηση Η παραπρωτεϊνη βρίσκεται και διατηρείται στον ορό για πολλά χρόνια σε χαμηλές συγκεντρώσεις (essential paraproteinemia), ο δε αριθμός των πλασματοκυττάρων στο μυελό κατά κανόνα δεν υπερβαίνει τα 10% του συνόλου των εμπύρηνων μυελικών κυττάρων. Εχει υπολογισθεί ότι τα 15-30%% των ασθενών αυτών θα αναπτύξει μετά από άλλοτε άλλο χρονικό διάστημα ετών τυπικό πολλαπλούν ή διάχυτο μυέλωμα ή κάποιο άλλο λεμφοϋπερπλαστικό νόσημα, ενώ το 1/3 αυτών θα παραμείνει με σταθερό το ποσό της παραπρωτεϊνης. Πολλά από τα άτομα αυτά πεθαίνουν από αίτια άσχετα με την υποκείμενη πλασματοκυτταρική δυσκρασία. Η όλη διαταραχή φέρεται σήμερα ως "μονοκλωνική γαμμαπάθεια άγνωστης εξέλιξης" (monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS) [3]

2. Πολλαπλούν μυέλωμα

2.1. Ιστορική αναδρομή

Η όλη ιστορία είναι αρκετά ενδιαφέρουσα. Ηταν Σάββατο 1 Νοεμβρίου του 1845 όταν ο παθολόγος ιατρός Henry Bence εξήτασε τα ούρα ένός αρρώστου 44 ετών με ισχυρά οστικά άλγη, τον οποίο του έστειλε ο ιατρός του Λονδίνου Thomas Watson, και στον οποίο ο Bence βρήκε "περίεργα πράγματα". Εστειλε τότε το σωληνάριο με

τα ούρα που είχε ήδη επεξεργασθεί στο γνωστό στο Λονδίνο χημικό Jones γράφοντάς του και το σημείωμα, "Αγαπητέ Jones, αυτό το σωληνάριο περιέχει ούρα πολύ υψηλού ειδικού βάρους. Οταν βράζουν γίνονται ελαφρώς θολά. Με προσθήκη νιτρικού οξέος αποκτούν κοκκινωπή χροιά και γίνονται αρκετά διαυγή, καθώς όμως κρυώνουν αποκτούν την εμφάνιση που βλέπεις. Η θέρμανση τα επαναδιαλύει. Τι να περιέχουν άραγε;" Ο άρρωστος πέθανε δύο χρόνια αργότερα και στη νεκροτομή βρέθηκε ότι ότι οι πλευρές του ήταν εύθρυπτες. Ο Jones επιβεβαίωσε το εύρημα ότι η προσθήκη νιτρικού οξέος στα ούρα δημιουργούσε ίζημα που διαλυόταν με το βρασμό και σχηματιζόταν ξανά σε χαμηλότερη θερμοκρασία. Μισό αιώνα μετά το θανατό του το παθολογικό λεύκωμα της νόσου πήρε το όνομα του Bence Jones και φέρεται έκτοτε ως "πρωτεΐνη Bence-Jones". Ωστόσο η περιγραφή του λευκώματος είχε ήδη γίνει από τον J.F.Heller, το 1846.

Ο όρος **"Πολλαπλούν Μυέλωμα"** εισήχθηκε το 1873 από τον Von Rustizky, όταν σε νεκροτομή ασθενούς που είχε παραπληγία από όγκο εξορμώμενο από τον έκτο θωρακικό σπόνδυλο, ανακάλυψε οκτώ ξεχωριστούς όγκους του μυελού των οστών από ωοειδή κύτταρα με έκκεντρο πυρήνα. Τον όρο **"πλασματοκύτταρο"** εισήγαγε το 1879 ο Waldeyer, ωστόσο ακριβής περιγραφή του κυττάρου έγινε από τους Ramon και Kajal το 1890. Το 1928 ο Perlzupig ανέφερε τον όρο **"υπερπρωτεϊναιμία"** για ασθενή με πολλαπλούν μυέλωμα και 9 εώς 11 γραμμάρια σφαιρίνης στον ορό. Εννέα χρόνια αργότερα, ο Tiselius χρησιμοποίησε την τεχνική της ηλεκτροφόρησης και διαχώρισε τις σφαιρίνες του πλάσματος σε τρία κλάσματα τα οποία και ονόμασε α, β και γ.

Το 1939 ο Longsworth περιέγραψε στενή και υψηλή **(church-spike)** ταινία

στην ηλεκτροφόρηση των λευκωμάτων ορού ασθενών με πολλαπλούν μυέλωμα. Στην συνέχεια χρησιμοποιήθηκε η οξική κυτταρίνη και η αγαρόζη ως μέσον ηλεκτροφόρησης και το 1953 οι Grabar και Williams περιέγραψαν τη τεχνική της ανοσοηλεκτροφόρησης που τυποποιούσε τη στενή και πυκνή ταινία, την "παραρωτεΐνη" που έλεγε ο Γερμανός Apitz. Η ανοσοκαθήλωση που εισήχθηκε κατά τα τελευταία χρόνια, απεδείχθη ως η πιό ευαίσθητη και περισσότερο πρακτική μέθοδος αναγνώρισης και τυποποίησης της παραπρωτεΐνης, ιδιαίτερα όταν το ποσό αυτής στον ορό ή τα ούρα είναι σχετικά μικρό. Η μέθοδος επιτρέπει ακόμη την αναγνώριση και τυποποίηση μικρού ποσού μονοκλωνικών ελαφρών αλυσίδων, κάτι που δεν μπορεί να διαπιστωθεί με τη μέθοδο της ανοσοηλεκτροφόρησης. Κατά τα χρόνια που ακολούθησαν εισήχθηκε και όρος "πλασματοκυτταρική δυσκρασία" κατά βάση από τον Takatsuki και τους συνεργάτες του που όμως δεν φαίνεται να επεκράτησε [4-7].

2.2. Κλινική έκφραση

Η περισσότερο συνηθισμένη κλινική εκδήλωση της μυελωματικής νόσου είναι ο **οστικός πόνος** που απαντάται σε περισσότερο από 70% των αρρώστων κατά την πορεία της νόσου. Ενα σημαντικό ποσοστό αρρώστων έχει ως πρώτη εκδήλωση την οσφυαλγία που τις περισσότερες φορές οφείλεται σε καθίζηση σπονδύλων συνεπεία της μυελωματικής διήθησης, και σε ορισμένες περιπτώσεις σε ανάπτυξη επισκληρίδιας μυελωματικής μάζας που πιέζει ρίζες ή και αυτόν ακόμη το νωτιαίο μυελό. Σε πολλούς μάλιστα αρρώστους σημειώνεται μείωση του ύψους του σώματός τους κατά 5-10 εκ. Συχνά επίσης είναι τα αυτόματα κατάγματα που οδη-

γούν τον άρρωστο σε αναζήτηση ιατρικής βοήθειας.

Συμπτώματα **αναιμίας** όπως αδυναμία, εύκολη κόπωση, αίσθημα προκάρδιων παλμών και δύσπνοια στην κόπωση απαντούν στις 75% των περιπτώσεων κατά τη διάγνωση.

Ανορεξία, ναυτία, έμετοι, πολυουρία, πολυδιψία, δυσκοιλιότητα, αφυδάτωση εμφανίζονται σε αρρώστους με **υπερασβεστιαιμία**. Υπερευαισθησία στο ψύχος είναι συχνή σε αρρώστους με **κρυοσφαιριναινία**. Οιδήματα μπορεί να παρατηρηθούν όταν αναπτυχθεί νεφρωσικό σύνδρομο, συχνά από αμυλοείδωση.

Συχνά, αφορμή για τη διάγνωση αποτελεί ένα επεισόδιο πνευμονίας ή λοίμωξης του ανώτερου αναπνευστικού και σπανιότερα του ουροποιητικού συστήματος λόγω ευαισθησίας στις **λοιμώξεις** που παρουσιάζουν οι ασθενείς, και οι οποίες αποτελούν τη συχνότερη αιτία θανάτου.

Συμπτώματα **υπεργλοιότητας** του αίματος, όπως πορφύρα, εκχυμώσεις, επιστάξεις, αιμορραγία από το πεπτικό, κεφαλαλγία, διαταραχές της όρασης, και ακόμη συγχυτικές καταστάσεις, απαντώνται σε μικρό ποσοστό που κατά τις περισσότερες εκτιμήσεις δεν υπερβαίνει τα 2% των μυελωματικών αρρώστων.

Διαταραχές της αιμόστασης παρατηρούνται αρκετά συχνά στους μυελωματικούς αρρώστους. Τις περισσότερες φορές οφείλονται σε θρομβοπενία είτε από διήθηση του μυελικού οργάνου από πλασματοκύτταρα, είτε ως αποτέλεσμα της εφαρμοσθείσης χημειοθεραπείας. Ενίοτε το αιμορραγικό σύνδρομο οφείλεται σε κακή λειτουργία των αιμοπεταλίων λόγω επικάλυψής τους από την παραπρωτεΐνη (διαταραχές συγκολλητικότητας και προσκολλητικότητας), ή κακή λειτουργία ορισμένων παραγόντων της πήξης για τον ίδιο λόγο.

Συχνές είναι στους μυελωματικούς αρρώστους οι **νευρολογικές εκδηλώσεις**. Η συνηθέστερη από τις εκδηλώσεις αυτές είναι η συμπίεση του νωτιαίου μυελού ή των νωτιαίων ριζών είτε από καθίζηση σπονδύλων είτε από επισκληρίδια ανάπτυξη μυελωματικής μάζας. Η διήθηση των μηνίγγων είναι σπάνια, του δε νωτιαίου μυελού αυτού καθ'εαυτού εξαιρετικά σπάνια. Σπάνια είναι και ανάπτυξη περιφερικής νευροπάθειας τύπου απομυελινωτικής νόσου. Ενδοκρανιακή ανάπτυξη μυελώματος αναπτύσσεται σπάνια. Συνήθως πρόκειται για εντόπιση της νόσου στα οστά της βάσης του κρανίου ή του προσώπου και των οφθαλμικών κόγχων. Σε όλες αυτές τις περιπτώσεις, η κλινική έκφραση παίρνει το χαρακτήρα της πίεσης κρανιακών νεύρων και ενίοτε του μηνιγγιτικού συνδρόμου. Συμπτώματα λευκοεγκεφαλίτιδας έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία. Επιληπτικές κρίσεις, συνήθως θανατηφόρες, έχουν παρατηρηθεί σε ορισμένους αρρώστους από πίεση από τη μυελωματική μάζα ή εγκεφαλική αιμορραγία. Γενικά, συχνότητα των νευρολογικών εκδηλώσεων δεν φαίνεται να υπερβαίνει τα 3-5% των περιπτώσεων.

Σε 10% των μυελωματικών αρρώστων αναπτύσσεται ή συνυπάρχει **αμυλοείδωση**. Συνήθως είναι περιορισμένη, ενίοτε όμως παίρνει είναι πολύ εκτεταμένη και παίρνει τη μορφή της συστηματικής αμυλοείδωσης [3,].

2.3. Εργαστηριακά ευρήματα

α. Περιφερικό αίμα: Το πιό συχνά εργαστηριακά ευρήματα κατά τη διάγνωση είναι η αναιμία, η τριψήφια ταχύτητα καθίζησης των ερυθροκυττάρων (ΤΚΕ) και η στηλιδωτή διάταξη των ερυθροκυττάρων (rouleaux).

Η αναιμία είναι συνήθως υπόχρωμη μικροκυτταρική ή ισόχρωμη νορμο-

κυτταρική και σπανιότερα μακροκυτταρική. Οφείλεται σε διήθηση του μυελικού οργάνου από τα μυελωματικά κύτταρα, σε μείωση του χρόνου επιβίωσης των ερυθροκυττάρων, σε αύξηση της κατανάλωσης του φυλλικού οξέος, σε αύξηση του όγκου του πλάσματος (ψευδο-αναιμία), σε μειωμένη παραγωγή ερυθροποιητίνης και αρκετά συχνά στην εφαρμοσθείσα χημειοθεραπεία ή και ακτινοθεραπεία. Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία και αναιμία από ερυθροφαγοκύτωση έχουν περιγραφεί σε εξαιρετικά σπάνιες περιπτώσεις. Λευκοπενία και θρομβοπενία μπορεί να συνυπάρχουν σε ορισμένες περιπτώσεις ή να εμφανίζονται σαν ανεξάρτητα ευρήματα.

Η αυξημένη ταχύτητα καθίζησης των ερυθροκυττάρων, όπως και η στηλιδωτη διάταξη τούτων οφείλονται κατά κύριο λόγο στην παρουσία παραπρωτεΐνης στον ορό.

β. Μυελός των οστών. Εστιακή ή διάχυτη διήθηση του μυελού από νεοπλασματικά πλασματοκύτταρα, κυρίως από περιοχές με οστικά άλγη, τεκμηριώνουν τη διάγνωση. Εκτός από τα τυπικά πλασματοκύτταρα μπορεί να βρεθούν στα επιχρίσματα διπύρηνα ή πολυπύρηνα τοιαύτα, λεμφο-πλασματοκυταροειδή κύτταρα, πλασμοβλάστες, πλασματοκύτταρα με χρώμα και μορφολογία πρωτοπλάσματος που να θυμίζουν φλεγόμενη σφαίρα (flamming cells σε IgA μυέλωμα), πλασματοκύτταρα με έγκλειστα παραπρωτεΐνης ή κυστίδια (σωμάτια Russell), καθώς και πλασματοκύτταρα με πολλά μικρά έγκλειστα (βοτρυοειδή κύτταρα του Mott). Ας σημειωθεί ότι η μορφολογία των μυελωματικών κυττάρων έχει χρησιμοποιηθεί σαν κρίτήριο στη πρόγνωση της νόσου.

γ. Ορός αίματος. Συχνά αναπτύσσεται στους πάσχοντες από μυέλωμα νεφρική ανεπάρκεια. Ετσι στον ορό του αίματος βρίσκεται αζωθαιμία. Υπερουριχαιμία μπο-

ρεί να συνοδεύει τη νεφρική ανεπάρκεια ή να υπάρχει χωρίς αζωθαιμία. Σε ποσοστό όχι μεγαλύτερο του 10% αναπτύσσεται υπερασβεστιαιμία. Η αλκαλική φωσφατάση του ορού είναι κατά κανόνα φυσιολογική ή ελαφρά αυξημένη ακόμη και σε αρρώστους με προχωρημένες οστεολυτικές βλάβες. Εξαίρεση αποτελεί το σπάνιο άλλωστε οστεοσκληρυντικό μυέλωμα. Η γαλακτική δεϋδρογενάση μπορεί να είναι αυξημένη, τα επίπεδά της δε έχουν χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικό στοιχείο στην εξέλιξη της νόσου. Επίσης, η β_2-μικροσφαιρίνη του ορού αυξάνεται σε περιπτώσεις με νεφρική ανεπάρκεια και αποτελεί δείκτη δραστηριότητας της νόσου. Η λευκωματίνη του ορού ελαττώνεται ενώ στην ηλεκτροφόρηση βρίσκεται τυπικό στενό και πυκνό έπαρμα με κινητικότητα από την περιοχή των γ- έως και την περιοχή των α_2-σφαιρινών, εκτός των περιπτώσεων μυελώματος Bence-Jones στις οποίες το ηλεκτροφορόγραμμα δίνει τυπική εικόνα υπο-γ-σφαιριναιμίας. Οι φυσιολογικές κύριες ανοσοσφαιρίνες IgG, IgA και IgM είναι σχεδόν πάντοτε ελαττωμένες.

δ. Εξέταση των ούρων. Το γνωστό Albustix που χρησιμοποιείται για την ανίχνευση της παρουσίας πρωτεΐνης στα ούρα στην καθ'ημέρα πράξη δεν ανιχνεύει τις ελαφρές ανοσοσφαιρινικές αλύσους. Ετσι, η θετικότητά του σε περιπτώσεις πολλαπλού μυελώματος αποδεικνύει την παρουσία λευκωματίνης όχι όμως και την παρουσία πρωτεϊνών Bence-Jones. Σε αρρώστους με αμιγή πρωτεϊνουρία Bence-Jones αποβαίνει αρνητικό. Αυτό σημαίνει ότι η αναζήτηση πρωτεϊνών Bence-Jones στα ούρα των μυελωματικών αρρώστων θα πρέπει να γίνεται με Coumassie blue και να αναλύεται με την ηλεκτροφορητική μέθοδο και τη μέθοδο της ανοσοκαθήλωσης. Ας σημειωθεί ότι η κλασική θερμική δοκιμασία δεν εφαρμόζεται σήμερα λόγω πολλών ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων, αλλά και από το γεγονός ότι για να α-

ποβεί θετική θα πρέπει το ποσό της πρωτεΐνης Bence-Jones στα ούρα να είναι αρκετά υψηλό της τάξης των 150 mg/dl και πλέον [3].

δ. Ακτινολογικός έλεγχος. Οι κλασικές ακτινογραφίες οστών αποκαλύπτουν σχεδόν πάντοτε τις τυπικές οστεολυτικές βλάβες της νόσου που χαρακτηρίζονται από το γεγονός ότι δεν συνοδεύονται από οστεοβλαστική δραστηριότητα. Εξαίρεση αποτελούν η σπάνια οστεοσκληρυντική μορφή μυελώματος και οι περιοχές που έχουν προηγουμένως ακτινοβοληθεί.

Το σπινθηρογράφημα των οστών με Tc-99m είναι ελάχιστα διαγνωστικό στο πολλαπλούν μυέλωμα, ακριβώς λόγω της μειωμένης οστεοβλαστικής δραστηριότητας στην περιοχή των οστικών βλαβών. Θα έλεγε κανείς ότι το θετικό αξιολογείται ενώ το αρνητικό δεν αποκλείει την ύπαρξη βλαβών.

Η αξονική τομογραφία βοηθά στην αναζήτηση βλαβών στους σπονδύλους περισσότερο απ'ότι οι απλές ακτινογραφίες οστών. Οι απλές ακτινογραφίες δίνουν μιά γενικότερη εικόνα της περιοχής (κατάγματα, κλπ), ενώ η αξονική όπως και η μαγνητική τομογραφία δίνουν ευκρινέστερη εικόνα σε συγκεκριμένη περιοχή.

2.4. Ειδικές μορφές μυελώματος

α. Οστεοσκληρυντικό μυέλωμα. Ενώ κατά κανόνα οι οστικές βλάβες του πολλαπλού μυελώματος δεν συνοδεύονται, όπως ελέχθη, από οστεοβλαστική αντίδραση, στον οστεοσκληρυντικό τύπο μυελώματος παρατηρείται μιά έντονη οστεοβλαστική δραστηριότητα. Ετσι, οι προσβεβλημένες περιοχές δίνουν την εικόνα οστεοπυκνωτικών περιοχώς που μοιάζουν συχνά με δευτερογενείς εντοπίσεις μεταστατικού επιθηλιακού καρκίνου. Η μορφή αυτή είναι σπάνια (λιγότερο του 1% των περιπτώ-

σεων μυελώματος) και συνοδεύεται σχεδόν πάντοτε από αισθητικοκινητικές διαταραχές απότοκες της ανάπτυξης περιφερικής πολυνευροπάθειας τύπου απομυελινωτικής νόσου. Εξ άλλου, έχει υπολογισθεί ότι τα 22% των περιπτώσεων απομυελωτικής πολυνευροπάθειας οφείλονται σε οστεοσκληρυντικό μυέλωμα [4,5].

β. Πλασματοκυτταρική λευχαιμία. Ως πλασματοκυτταρική λευχαιμία ορίζεται η παρουσία στο περιφερικό αίμα πλασματοκυττάρων σε ποσοστό άνω του 2 x 10^9/L. Η νόσος χαρακτηρίζεται ως δευτεροπαθής όταν αποτελεί εξέλιξη ενός τυπικού αρχικά πολλαπλού μυελώματος, και πρωτοπαθής όταν εμφανίζεται ως τοιαύτη ευθύς εξ αρχής. Συνήθως, η πρωτοπαθής είναι το αποτέλεσμα εξωμυελικής αρχικά ανάπτυξης του νεοπλάσματος που γενικεύεται γρήγορα. Από κυτταρολογική άποψη, τα νεοπλασματικά κύτταρα είναι κατά κανόνα άωρα. Το όλο νόσημα παίρνει το χαρακτήρα ενός λευχαιμικού λευμφώματος με οργανομεγαλία και συχνή διήθηση σπλάχνων και ορογόνων κοιλοτήτων. Η πρόγνωση είναι πολύ άσχημη [6,48].

γ. Αιμοφαγοκυτταρικό μυέλωμα. Πρόκειται για τυπικό μυέλωμα ή άτυπη μυελωματική νόσο τα κύτταρα της οποίας στο μυελό αναπτύσσουν αιμοφαγοκυτταρικές ιδιότητες. Ετσι, οι άρρωστοι παρουσιάζονται με βαρειά αναιμία ή και θρομβοπενία ή και ουδετεροπενία.

3. Μυελωματικός κλώνος

Το πολλαπλούν μυέλωμα χαρακτηρίζεται από κλωνικό πολλαπλασιασμό και συσσώρευση νεοπλασματικών πλασματοκυττάρων που συνεπάγεται ανώμαλη παραγωγή μονοκλωνική πρωτεΐνης. Η νεοπλασματική εκτροπή στη νόσο επισυμβαίνει

στό στάδιο του προ-Β-κυττάρου. Το μεγαλύτερο μέρος του μυελωματικού κλώνου αφορά στα πλασματοκύτταρα, ωστόσο ένα ποσοστό 50% περίπου των περιφερικών Β-λεμφοκυττάρων ανήκει επίσης σε αυτόν. Τα Β-λεμφοκύτταρα που ανήκουν στο μυελωματικό κλώνο εκφράζουν ίδιους ιδιότυπους στις ανοσοσφαιρίνες τους με τους ανευρισκόμενους στη μονοκλωνική πρωτεΐνη (παραπρωτεΐνη). Η μονοκλωνικότητα αυτών έχει επιβεβαιωθεί με μελέτες αναδιάταξης ανοσοσφαιρινικών γονιδίων [8,9]. Σε μία μελέτη των Epstein και συνεργατών [10] αναφέρεται ότι τα μυελωματικά κύτταρα των 50% των ασθενών εκφράζουν το προ-Β-αντιγονικό δείκτη cALLA και κυτταροπλασματική ανοσοσφαιρίνη. Η σύγχρονη παρουσία του αντιγόνου cALLA και της κυτταροπλασματικής ανοσοσφαιρίνης (cIg) δεν παρατηρείται σε κανένα στάδιο της διαφοροποιήσης των φυσιολογικών λεμφοκυττάρων και πιθανότατα αντιπροσωπεύει το μυελωματικό κλώνο.

Πρόσφατα, ανακοινώθηκε μελέτη στην οποία αναφέρεται η παρουσία ενός ανώμαλου πληθυσμού Β-λεμφοκυττάρων στο περιφερικό αίμα ασθενών με πολλαλούν μυέλωμα, ο οποίος συχνά επιμένει παρά τη χημειοθεραπεία και είναι υπεύθυνος για την υποτροπή ή αντοχή στη θεραπεία. Πρόκειται για κύτταρα CD19+, CD2O+,CD24+ που έχουν συχνά και τα αντιγόνα CD5+, CD10+, CD9+ και PCA-1+. Η συνύπαρξη των αντιγόνων CD10 (cALLA), CD9 και PCA-1, καθώς και η έκφραση του CD45RO στα κύτταρα αυτά, δηλώνει ένα όψιμο στάδιο της διαφοροποίησης των Β-λεμφοκυττάρων προς το στάδιο του πλασματοκυττάρου. Η ταυτόχρονη ενίοτε έκφραση του αντιγόνου CD34 υποδηλώνει ότι πιθανότατα τα κύτταρα αυτά αντιπροσωπεύουν το κακόηθες **stem cell** που εξελλάγει νεοπλασματικά και είναι υπεύθυνο για την ανάπτυξη της νόσου [11,12].

Ολα αυτά δείχνουν ότι το μυέλωμα δεν είναι μιά νεοπλασία που ξεκινάει από ένα ώριμο πλασματοκύτταρο, αλλά έχει την αρχή της σε άωρο μητρικό κύτταρο.

4. Ανοσολογικές Διαταραχές

Οι ανοσολογικές διαταραχές που συνοδεύουν το πολλαπλούν μυέλωμα αφορούν κυρίως στο θυλακοεξαρτώμενο ανοσολογικό σύστημα, τελευταία όμως βρέθηκε ότι και το θυμοεξαρτώμενο τοιούτο δεν είναι ανέπαφο.

4.1 Υπογαμμασφαιριναιμία

Οι περισσότεροι ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα έχουν μειωμένες συγκεντρώσεις φυσιολογικών ανοσοσφαιρινών στον ορό, που συχνά φτάνουν σε επίπεδα κάτω του 20% των φυσιολογικών τιμών. Η επιτυχής θεραπεία της νόσου σπάνια μπορεί να επαναφέρει στο φυσιολογικό τις τιμές των επιμέρους ανοσοσφαιρινών ομάδων.

Αναφέρεται μειωμένη ικανότητα πρωτογενούς ανοσολογικής απάντησης χαρακτηριζόμενη από παρατεταμένο απαιτούμενο χρόνο διέγερσης για παραγωγή IgM ανοσοσφαιρίνης, μειωμένους τίτλους αντισωμάτων και ταχεία κάθαρση αυτών από τον ορό. Αντίθετα, η δευτερογενής ανοσολογική απάντηση φαίνεται να είναι λιγότερο διαταραγμένη από ότι είναι, για παράδειγμα, στους ασθενείς με Β-χρόνια λεμφική λευχαιμία. Σε in vitro μελέτες έχει αποδειχθεί μειωμένη βλαστογενετική απάντηση σε αντιγόνα και μιτογόνα των λεμφοκυττάρων του αίματος, καθώς και μειωμένη ή πλήρως ανασταλμένη σύνθεση αντισωμάτων σε λεμφοκυτταρικές καλ-

λιέργειες.

Η βάση της διαταραχής της χυμικής ανοσίας στους ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα παραμένει αδιευκρίνιστη. Κατά καιρούς έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί, όπως κυκλοφορία ανοσοκατασταλτικών ουσιών παραγόμενων από τον πλασματοκυτταρικό κλώνο (χαλόνες) [66], αρνητική ρύθμιση της ανοσολογικής απάντησης μέσω των Τ-λεμφοκυττάρων, αντι-ϊδιοτυπικά δίκτυα, αναστολή από μονοκύτταρα/μακροφάγα και παραγωγή ανασταλτικού mRNA από τα κύτταρα του πλασματοκυτταρικού κλώνου [13,14]. Σήμερα, γίνεται δεκτό ότι ποιοτικές και ποσοτικές ανωμαλίες των Β- και Τ-λεμφοκυτταρικών υποπληθυσμών ευθύνονται για τη διαταραχή της χυμικής ανοσίας στους ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα. Εχει αναφερθεί κυκλοφορία ανοσοκατασταλτικών CD5+ Β-λεμφοκυττάρων στους ασθενείς πριν την εκδήλωση της νόσου, καθώς και μείωση του απόλυτου αριθμού των Β-λεμφοκυττάρων στο περιφερειακό αίμα των πασχόντων. Η μείωση είναι εκλεκτική και αφορά κυρίως στα sIg^+ Β-λεμφοκύτταρα, γίνεται δε εντονότερη καθώς η νόσο εξελίσσεται. Η απώλεια $sIgG^+$ Β-λεμφοκυττάρων φαίνεται ότι οφείλεται σε αναστολή της διαφοροποιήσης των προ-Β-λεμφοκυττάρων σε $sIgG^+$ Β-λεμφοκύτταρα με αποτέλεσμα τη συσσώρευση sIg^-,$CD24^+$ προ-Β-λεμφοκυττάρων στη κυκλοφορία. Ο αριθμός των μνημονικών Β-κυττάρων παραμένει φυσιολογικός ή και αυξάνει, πιθανότατα διότι τα κύτταρα αυτά λόγω του μακρού χρόνου ζωής τους προυπήρχαν της εμφάνισης του μηχανισμού της αναστολής. Πιθανολογείται και η ύπαρξη ενός δεύτερου κύματος αναστολής που αφορά στην διαφοροποιήση των μνημονικών κυττάρων σε πλασματοκύτταρα ικανά να παράγουν αντισώματα [13-16]. Τα εναπομένοντα sIg^+ Β-λεμφοκύτταρα είναι ανώμαλα πλούσια σε επιφανειακές ανοσο-

σφαιρίνες και παρουσιάζουν ελαττωματική λειτουργία όσον αφορά, για παράδειγμα, τη παραγωγή αντισωμάτων IgM έναντι κοινών αντιγόνων όπως η τοξίνη του τετάνου. Καθώς η νόσος εξελίσσεται, στο 1/3 των ασθενών περίπου, ένα μέρος των Β-λεμφοκυττάρων αναγνωρίζει ιδιότυπους ή επιτόπους στο $F(ab')_2$ των φυσιολογικών ανοσοσφαιρινών με αποτέλεσμα την ανάπτυξη ενός μηχανισμού αυτοανοσίας έναντι των πολυκλωνικών ανοσοσφαιρινών που βέβαια επιδεινώνει την ήδη υπάρχουσα χυμική ανοσοεπάρκεια.

Ανωμαλίες των Τ-λεμφοκυττάρων πιθανότατα συμμετέχουν στην ανοσολογική ανεπάρκεια των ασθενών με πολλαπλούν μυέλωμα. Εχει αποδειχθεί μείωση του λόγου CD4/CD8 οφειλόμενη κυρίως σε μείωση των CD4-κυττάρων και, κατά μερικούς ερευνητές, σε αύξηση των CD8-κυττάρων. Με το δεδομένο ότι μείωση του πηλίκου παρατηρείται και στους ασθενείς με Β-ΧΛΛ όπου υπάρχει επίσης ανοσολογική ανεπάρκεια ενώ δεν παρατηρείται στη λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων όπου η χυμική ανοσία είναι φυσιολογική, δεχόμαστε ότι η διαταραχή της σχέσης CD4/CD8 παίζει σημαντικό ρόλο στη μείωση των φυσιολογικών ανοσοσφαιρινών που παρατηρείται στο πολλαπλούν μυέλωμα [17].

Αλλοι μηχανισμοί που πιθανότατα συμμετέχουν σε μικρότερο βαθμό στην ανοσολογική ανεπάρκεια της νόσου, είναι ο αυξημένος ρυθμός καταβολισμού των φυσιολογικών ανοσοσφαιρινών, η καταστολή της λειτουργίας των πλασματοκυττάρων που παράγουν φυσιολογικές ανοσοσφαιρίνες με την ίδια ελαφρά άλυσο με τον νεοπλασματικό κλώνο, και η αντικατάσταση των φυσιολογικών κυττάρων που παράγουν ανοσοσφαιρίνες από τα νεοπλασματικά πλασματοκύτταρα μέσα στο μυελό των οστών. Αλλοι ερευνητές έχουν αναφερθεί στη διαταραχή της λειτουργίας του

συμπληρώματος και της οψινοποίησης, καθώς και στις λειτουργικές ανωμαλίες των κοκκιοκυττάρων τα οποία επενδυμένα με περίσσεια παραπρωτεΐνης παρουσιάζουν μειωμένη φαγοκυτταρική ικανότητα.

Η διαταραχή της χυμικής ανοσίας είναι υπεύθυνη για την αυξημένη συχνότητα λοιμώξεων που παρατηρείται στους ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα και αποτελεί τη συχνότερη αιτία νοσηρότητος και θνησιμότητος. Το είδος των λοιμώξεων είναι το ίδιο που εμφανίζεται σε παιδιά με συγγενή αγαμμασφαιριναιμία και αφορά σε μικρόβια με καψίδιο, όπως είναι ο πνευμονιόκοκκος και ο αιμόφιλος της γρίπης, αλλά και σε αρνητικούς κατά Gram μικροοργανισμούς, και ακόμη στο χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο.

4.2. Διαταραχές των Τ-λεμφοκυττάρων

Η ανοσοανεπάρκεια που συνοδεύει το πολλαπλούν μυέλωμα δεν περιορίζεται μόνο στη μείωση των συγκεντρώσεων των φυσιολογικών ανοσοσφαιρινών του ορού αλλά αφορά, όπως ελέχθη, και στο θυμοεξαρτώμενο ανοσολογικό σύστημα. Διαταραχές των λεμφοκυτταρικών υποπληθυσμών έχουν επισημανθεί από πολλούς ερευνητές. Συγκεκριμένα έχει αναφερθεί μείωση των βοηθητικών CD4+ Τ-λεμφοκυττάρων σε εκατοστιαία αναλογία αλλά και σε απόλυτο αριθμό, ενώ τα κυτταρολυτικά/κατασταλτικά CD8+ Τ-λεμφοκύτταρα βρίσκονται από τους περισσότερους ερευνητές ως αυξημένα σε εκατοστιαία αναλογία, φυσιολογικά όμως σε απόλυτο αριθμό. Υπάρχουν ωστόσο μελέτες που αναφέρουν αύξηση και του απόλυτου αριθμού των CD8+ Τ-λεμφοκυττάρων. Οι παραπάνω διαταραχές οδηγούν σε μείωση του λόγου CD4/CD8 σε τιμές 0.7 ± 0.4. Η ελλάτωση του αριθμού των CD4+ Τ-

λεμφοκυττάρων σχετίζεται με το στάδιο της νόσου (μεγαλύτερη μείωση σε ασθενείς σταδίου III) και φαίνεται να αποτελεί προγνωστικό δείκτη καθώς ασθενείς με χαμηλότερο αριθμό CD4+ κυττάρων παρουσιάζουν σημαντικά μικρότερη επιβίωση.

Η μελέτη των επιμέρους υποπληθυσμών των βοηθητικών CD4+ Τ-λεμφοκυττάρων έδειξε ότι τα βοηθητικά/επαγωγικά $CD4^+,2H4^+$ βρίσκονται σε αυξημένη αναλογία στο αίμα των μυελωματικών αρρώστων, ακόμη σε εκείνους που ο συνολικός αριθμός των CD4+ Τ-κυττάρων ήταν φυσιολογικός ή ελαττωμένος. Είναι γνωστό ότι τα κύτταρα αυτά ασκούν επαγωγική δράση στα Τ-λεμφοκύτταρα που καταστέλλουν τη δραστηριότητα των Β-λεμφοκυττάρων. Η αύξησή τους πιθανότατα σχετίζεται με την υπο-γ-σφαιριναιμία των ασθενών με πολλαπλούν μυέλωμα που αναφέρθηκε παραπάνω. Ωστόσο, το γεγονός ότι η αύξηση των $CD4^+,2H4^+$ Τ-λεμφοκυττάρων βρέθηκε και στους πάσχοντες από καλοήθη μονοκλωνική παραπρωτεϊναιμία (MGUS) στους οποίους το ποσοστό των ανοσοσφαιρινών είναι φυσιολογικό, δείχνει ότι επιπρόσθετοι παράγοντες επιδρούν για την ανάπτυξη της υπο-γ-σφαιριναιμίας στους πάσχοντες από τη νόσο [17-21].

4.3. Κύτταρα "φυσικοί φονείς"

Αναφορικά με τα κύτταρα "φυσικοί φονείς" (Natural killer cells, NK-κύτταρα) των πασχόντων από μυέλωμα έχει βρεθεί ότι ο αριθμός τους είναι φυσιολογικός ή και αυξημένος στο περιφερειακό αίμα και το μυελό των οστών. Η φυσική κυτταρολυτική δραστηριότητά τους (NKα) είναι φυσιολογική στο περιφερικό αίμα και σαφώς αυξημένη στο μυελό των οστών των μυελωματικών αρρώστων, αυξάνει δε ακόμη περισσότερο παρουσία ιντερλευκίνης-2 (IL-2) ή ιντερφερόνης-α (IFN-α).

Αυτό δείχνει ότι το σύστημα άμυνας μέσω των ΝΚ-κυττάρων δεν εκπίπτει στους μυελωματικούς ασθενείς. Ισως αυτός να είναι και ο λόγος για τον οποίο οι πάσχοντες από πολλαπλούν μυέλωμα σπάνια εμφανίζουν δεύτερη νεοπλασία σε σχέση με τους πάσχοντες από χρόνια λεμφική λευχαιμία, παρά την έκδηλη και βαρύτητα ανοσοεπάρκεια του θυλακοεξαρτώμενου, αλλά και θυμο-εξαρτώμενου ανοσολογικού συστήματος που τους χαρακτηρίζει [22,23].

5. Κυτταροκίνες και μυέλωμα

Η παραγωγή της παραπρωτεΐνης από τα πλασματοκύτταρα στο πολλαπλούν μυέλωμα δεν φαίνεται να ρυθμίζεται από τα Τ-λεμφοκύτταρα, ούτε αυξάνεται παρουσία μιτογόνων των Β-λεμφοκυττάρων, όπως τουλάχιστον έδειξαν in vitro μελέτες. Αυτό σημαίνει ότι η ανάπτυξη των νεοπλασματικών πλασματοκυττάρων είναι αυτόνομη. Σήμερα, δεχόμαστε ότι η IL-6 (η άλλοτε γνωστή ως B cell stimulating factor-2 ή B-CSF-2) παίζουν σημαντικό στην ανάπτυξη των μυελωματικών κυττάρων.

5.1. Ιντερλευκίνη-6

Η ιντερλευκίνη-6 (interleukin-6, IL-6) φερόταν μέχρι προ ολίγων ετών με πολλά και ποικίλα ονόματα, όπως "θρομβοποιητίνη", "ιντερφερόνη-2β", αυξητικός παρά-γοντας των υβριδωμάτων (hybridoma growth factor) και "BCSF-2" (B-cell stimulating factor-2). Παράγεται κυρίως από τα μακροφάγα, τα ενδοθήλια, τα διεγερμένα Τ- και Β-λεμφοκύτταρα και τους ινοβλάστες, και ασκεί τη βιολογική της

δράση σε πολλά κύτταρα του οργανισμού. Βασικοί επαγωγείς της παραγωγής της είναι η IL-1, ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων (tumor necrosis factor, TNF), η ιντερφερόνη-β (IFN-β), οι βακτηριακές ενδοτοξίνες και διάφοροι ιοί. Βασικός αναστολέας της παραγωγής της είναι η δεξαμεθαζόνη. Πρόκειται για μιά γλυκοπρωτεΐνη με μοριακού βάρους 26 kD με δύο θέσεις γλυκοζυλίωσης. Το μόριο της είναι μιά μόνη πολυπεπτιδική άλυσος των 184 αμινοξέων. Η σύνθεσή της κωδικοποιείται από ένα γονίδιο (5 Kbp) που βρίσκεται στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 7. Η δράση της στα κύτταρα ασκείται μέσω ειδικού για αυτήν υποδοχέα [31,50].

Η IL-6 αποτελεί την κύρια κυτταροκίνη που υπεισέρχεται στην τελική διαφοροποιήση των ενεργοποιημένων Β-λεμφοκυττάρων σε πλασματοκύτταρα ικανά να παράγουν αντισώματα. Ωστόσο, έχει πλέον αποδειχθεί ότι η IL-6 είναι μία πλειότροπη κυτταροκίνη με μεγάλη ποικιλία βιολογικών λειτουργιών που παρεμβαίνει όχι μόνο στην ανοσολογική απάντηση αλλά και στην παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσης, και ακόμη στη διαφοροποίηση των προγονικών αιμοποιητικών προβαθμίδων [24,28].

Ανώμαλη παραγωγή IL-6 ενοχοποιήθηκε για πρώτη φορά ως υπεύθυνη για την πολυκλωνική ανάπτυξη Β-λεμφοκυττάρων και την παραγωγή αυτοαντισωμάτων σε ασθενείς με καρδιακό μύξωμα. Εκτοτε, πειραματικά δεδομένα οδήγησαν στην ενοχοποίηση της IL-6 στις πολυκλωνικές και μονοκλωνικές αναπτύξεις των πλασματοκυττάρων. Εχει αναφερθεί πιθανή συσχέτιση των πλασματοκυτταρικών νεοπλασιών με προϋπάρχουσα χρόνια φλεγμονή. Τη θεώρια αυτή ενισχύει το πειραματικό μοντέλο πλασματοκυττώματος των μυών BALB/c, το οποίο είναι αποτέλεσμα συνεχούς αντιγονικού ερεθισμού με ενδοπεριτοναϊκή έγχυση ορυκτελαίου ή πριστάνης.

Το ορυκτέλαιο είναι ένας ισχυρός επαγωγέας της χρόνιας φλεγμονής και βιοσύνθεσης IL-6. Η φλεγμονή ακολουθείται από το σχηματισμό κοκκιώματος που βαθμιαία διηθείται από πλασματοκύτταρα και δίνει τελικά γένεση στο σχηματισμό πλασματοκυττώματος σε διάστημα 110-120 ημερών. Επιπλέον έχει αποδειχθεί ότι η συνεχής ανώμαλη έκφραση του γόνου της IL-6 σε τρανσγενωμικά ποντίκια (transgenic mice) οδηγεί σε πολυκλωνική πλασματοκυττάρωση, ενώ ένα επιπρόσθετο γεγονός όπως η έκφραση του ογκογονιδίου *c-myc* οδηγεί τελικα σε μονοκλωνική πλασματακυτταρική νεοπλασία [32,57].

Σήμερα δεχόμαστε ότι IL-6 αποτελεί τον κύριο αυξητικό παράγοντα των μυελωματικών κυττάρων και στον άνθρωπο. In vitro, η IL-6 επαυξάνει την πρόσληψη θυμιδίνης από τα μυελωματικά κύτταρα. Εξουδετερωτικά αντισώματα έναντι της IL-6 καταργούν αυτή τη δράση. In vivo, η χορήγηση αντι-IL-6 αντισωμάτων σε αρρώστους με ενεργό πολλαπλούν μυέλωμα είχε σαν αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων της CRP μή-ανιχνεύσιμα επίπεδα. Ας σημειωθεί ότι η IL-6 αυξάνει τη συγκέντρωση της CRP και την ελάττωση των επιπέδων της λευκωματίνης στον ορό, και ότι και οι δύο αυτές παράμετροι αποτελούν σημαντικούς δείκτης πρόγνωσης του πολαπλού μυελώματος [25,29,55].

Η βιολογική δράση της IL-6 στην αιμοποίηση είναι συνεργιστική με αυτήν της IL-1 στην είσοδο των πολυδύναμων προγονικών αιμοποιητικών προβαθμίδων από τη φάση Go στη φάση G1 του κυτταρικού κύκλου Παρουσία IL-1 και IL-3, και πιθανότατα και IL-11, η IL-6 προάγει τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των P-HSC σε CFU-Mix, ενώ παρουσία IL-4, IL-5 και IL-11 προάγει τη διαφοροποίηση των Β-λεμφοκυττάρων σε πλασματοκύτταρα. Η in vivo χορήγηση IL-6 συνοδεύεται από αύξηση των αιμοπεταλίων Δοθέντος ότι δεν έχει αποδειχθεί άμεση δράση αυτής στα προγονικά

κύτταρα των αιμοπεταλίων, πιστεύεται ότι μάλλον πρόκειται για έμμεση δράση που απορρέει από την προαγωγή του πολλαπλασιασμού των P-HSC σε CFU-Mix από τα οποία προέρχονται τα CFU-Meg

Αν η παραγωγή της IL-6 επιτελείται μέσω αυτοκρινικού ή παρακρινικού συστήματος δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Πιθανότατα πάντως συμμετέχουν και τα δύο συστήματα. Εκφραση του γόνου της IL-6 έχει αποδειχθεί από μερικούς ερευνητές στα κύτταρα του μυελωματικού κλώνου πράγμα που συνηγορεί για αυτοκρινή παραγωγή. Ωστόσο υψηλά επίπεδα IL-6 mRNA ανερεύθηκαν και στα κύτταρα του στρώματος (ινοβλάστες, μακροφάγα, οστεοκλάστες) του μυελού των οστών ασθενών με πολλαπλούν μυέλωμα καθώς και υψηλά επίπεδα IL-6 σε υπερκείμενα καλλιεργειών στρωματικών κυττάρων των ασθενών και μη ανιχνεύσιμα επίπεδα της κυταροκίνης σε υπερκείμενα καλλιεργειών στρωματικών κυττάρων φυσιολογικών ατόμων. Τα παραπάνω δεδομένα συνηγορούν για παρακρινική παραγωγή της IL-6 από τα κύτταρα του στρώματος [30,37,38,63].

5.2. Υποδοχέας της ιντερλευκίνης-6

Ο υποδοχέας της IL-6 είναι μιά μεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη που έρχεται σε άμεση επαφή με μιά άλλη μεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη, την gp130. Η σύνδεση της IL-6 με τον υποδοχέα της προκαλεί στερεοχημικές αλλαγές στο μόριο της gp130, μέσω των οποίων και μεταφέρεται το μήνυμα της "διέγερσης" στο πρωτόπλασμα του κυττάρου [33-35].

Η παρουσία του υποδοχέα στην επιφάνεια των μυελωματικών κυττάρων έχει ήδη αποδειχθεί με τις τεχνικές του ανοσοφθορισμού. Ο υποδοχέας αποτελείται από

δύο τμήματα. Ενα εξωκυττάριο μοριακού βάρους 80 kD, γνωστό ως IL-6Ra, που αποτελεί το μόριο σύνδεσης της IL-6, και ένα διαμεμβρανικό τη γλυκοπρωτεΐνη 130 (gp130) το οποίο δεν έχει την ικανότητα να συνδέει την IL-6 αλλά μεταφέρει το μήνυμα στο εσωτερικό του κυττάρου με μηχανισμό διέγερσης τυροσινικής κινάσης που οδηγεί σε έκφραση jun B-γόνου [51,56].

Διαλυτοί υποδοχείς αυξητικών αιμοποιητικών παραγόντων στερούμενοι διαμεμβρανικού τμήματος έχει αποδειχθεί ότι αποτελούν ισχυρούς ανασταλτές της δράσης των μορίων που συνδέονται με αυτούς. Ετσι, από θεραπευτική άποψη γίνονται προσπάθειες παρασκευής διαλυτού υποδοχέα της IL-6 (sIL-6R) με ικανότητα σύνδεσης με την IL-6 όχι όμως και με την gp130. Ενας τέτοιος sIL-6R θα ανέστελε τη βιολογική δράση της IL-6 και θα ήταν χρήσιμος για τη θεραπεία ασθενών με πολλαπλούν μυέλωμα.

5.3. Αλλες κυτταροκίνες

Από τις υπόλοιπες κυταροκίνες που εμπλέκονται στη παθοφυσιολογία της μυελωματικής νόσου, σημαντικός είναι ο ρόλος της IL-1β και του TNF-α. Στους παράγοντες αυτούς, και κυρίως στην IL-1β έχουν αποδοθεί οι λυτικές οστικές βλάβες που κατά κανόνα παρατηρούνται στη νόσο. Περιγράφονταν παλαιότερα με το όνομα "παράγοντας που ενεργοποιεί τους οστεοκλάστες" (Osteoclast Activating Factor, OAF). Σήμερα ωστόσο έχει αποδειχθεί ότι οι παράγοντες IL-1β και TNF-α που παράγονται από τον μυελωματικό κλώνο και μάλιστα από τις αωρότερες μορφές, επάγουν τη παραγωγή και έκκριση της IL-6 η οποία ενεργοποιεί τους οστεοκλάστες και άρα είναι κύρια υπεύθυνη για τις οστικές βλάβες [58-62].

6. Προγνωστικοί παράγοντες

Οι κύριοι προγνωστικοί παράγοντες του πολλαλού μυελώματος είναι το μέγεθος της μυελωματικής μάζας, η νεφρική ανεπάρκεια, ο δείκτης σήμανσης των πλασματοκυττάρων και η ευαισθησία των κυττάρων στα κυτταροστατικά.

6.1. Η μυελωματική μάζα

Υπάρχει το κλινικό σύστημα σταδιοποίησης του μυελώματος κατά Durie και Salmon (Πίνακας 1.1), τα στάδια του οποίου συσχετίζονται με την ολική μυελωματική μάζα στον οργανισμό.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.1. Σταδιοποίηση μυελώματος (Durie & Salmon)

***Στάδιο I.* Ολα τα παρακάτω:**
- Αιμοσφαιρίνη > 10 g/dl
- Ασβέστιο ορού < 12 mg/dl
- Ακτινολογικά φυσιολογική οστική εικόνα ή παρουσία μιάς μόνο οστεόλυσης
- Παραπρωτεΐνη στον ορό IgG < 5 g/dl ή IgA < 3 g/dl ή στα ούρα BJ < 1 g/24h

***Στάδιο II.* Ασθενείς που δεν εμπίπτουν στις προϋποθέσεις των σταδίων I και III.**

***Στάδιο III.* Ενα από τα παρακάτω:**
- Αιμοσφαιρίνη < 8.5 g/dl
- Ασβέστιο > 12 mg/dl
- Ακτινολογικά διαπιστώσιμες πολλαπλές οστεολύσεις
- Παραπρωτεΐνη στον ορό IgG > 7 g/dl ή IgA > 5 g/dl ή στα ούρα BJ > 12 g/24h

Σημείωση: Στάδιο A εάν η κρεατινίνη είναι < 2 mg/dl, και στάδιο B εάν η κρεατινίνη ορού είναι > 2 mg/dl.

Ασθενείς με βαρειά αναιμία (Hb<8.5 g/dl), ή και υπερασβεστιαιμία (Ca ορού>3 mmol/L), ή και οστεολυτικές βλάβες περισσότερες από τρεις ή και υψηλές συγκεν-

τρώσεις παραπρωτεΐνης στον ορό (IgG > 7g/dl ή IgA > 5g/dl) ή και Bence-Jones λευκωματουρία (Πρωτεΐνη > 12g/24h), έχουν μεγάλη μυε-λωματική μάζα και χαρακτηρίζονται ως **"πάσχοντες ευρισκόμενοι σε στάδιο III"**. Ασθενείς με αιμοσφαιρίνη > 10 g/dl, φυσιολογικό ασβέστιο, μονήρη οστεόλυση ή χωρίς οστικές βλάβες και χαμηλό ποσό παραπρωτεΐνης με αλβουμίνη ορού > 30 g/L έχουν κατά κανόνα μικρή μυελωματική μάζα και χαρακτηρίζονται ως **"πάσχοντες από νόσο σταδίου I"**. Τέλος, οι άρρωστοι που δεν εμπίπτουν σε καμμία από τις δύο ως άνω κατηγορίες θεωρούνται ότι έχουν μέσου μεγέθους μυελωματικού μάζα και χαρακτηρίζονται ως **"πάσχοντες από νόσο σταδίου II"**. Οι ασθενείς σταδίου I έχουν διάμεση επιβίωση 46 μήνες, οι σταδίου II 32 μήνες και οι σταδίου III 23 μήνες [44].

6.2. Η β_2-μικροσφαιρίνη

Τα επίπεδα της β_2-μικροσφαιρίνης στον ορό συσχετίζεται επίσης με τη μυελωματική μάζα. Η β_2-μικροσφαιρίνη αποτελεί την ελαφρά αλυσίδα των αντιγόνων HLA A,B,C του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητος. Η σύνθεσή της ρυθμίζεται από ένα γονίδιο που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 2. Η πρωτεΐνη απαντάται στην επιφάνεια όλων των εμπύρηνων κυττάρων συμπεριλαμβανόμενων και των πλασματοκυττάρων. Μικρά ποσά αυτής αποπίπτουν από τα κύτταρα στο άμεσο περιβάλλον τους και βρίσκονται σε διάφορα βιολογικά υγρά. Λόγω του μικρού μοριακού της βάρους (14 kD), η β_2-μικροσφαιρίνη διηθείται γρήγορα στο σπείραμα για να επαναρροφηθεί από τα κύτταρα των εσπειραμμένων σωληναρίων, στο πρωτόπλασμα των οποίων και καταβολίζεται. Η συγκέντρωση της πρωτεΐνης στον ορό των ασθε-

νών με πολλαπλούν μυέλωμα είναι αυξημένη και έχει υποστηριχθεί ότι ο προσδιορισμός της αποτελεί έναν καλό δείκτη πρόγνωσης στην εξέλιξη της [41,43].

6.3. Νεφρική ανεπάρκεια

Η νεφρική ανεπάρκεια αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα ανεξάρτητο από τη μυελωματική μάζα. Ασθενείς με υψηλό επίπεδο κρεατινίνης έχουν κακή πρόγνωση άσχετα με το εάν η μυελωματική μάζα είναι μικρή ή μεγάλη. Ετσι κάθε στάδιο κατά Durie και Salmon χαρακτηρίζεται περαιτέρω ως "στάδιο Α" εάν η κρεατινίνη του ορού είναι < 2 mg/dl, και "στάδιο Β" εάν αυτή είναι > 2 mg/dl.

6.4. Δείκτης σήμανσης

Ο ρυθμός αύξησης της μυελωματικής μάζας εκτιμάται με τον προσδιορισμό του δείκτη ραδιοσήμανσης (Labeling Index) των πλασματοκυττάρων με την τεχνική της αυτοραδιογραφίας με ραδιενεργό θυμιδίνη. Ο δείκτης σήμανσης των πλασματοκυττάρων αφορά στο ποσοστό των πλασματοκυττάρων που συνθέτουν DNA και κατ'ακολουθίαν αποτελεί δείκτη πολλαπλασιασμού των νεοπλασματικών κυττάρων. Βρέθηκε ότι ο δείκτης σήμανσης έχει προγνωστική αξία στην εξέλιξη του μυελώματος. Ασθενείς με δείκτη σήμανσης <1% ζουν σημαντικά περισσότερο από εκείνους που έχουν δείκτη σήμανσης > 1%. Ας σημειωθεί ότι συχνά ο δείκτης σήμανσης σχετίζεται με το μορφολογικό τύπο των μυελωματικών κυττάρων [42]. Λέγεται, και υπάρχουν επ'αυτού πολλές ενδείξεις, ότι ο προσδιορισμός του του δείκτη σήμανσης αποτελεί σήμερα έναν από τους καλύτερους δείκτες εκτίμησης της επιθετικότητας του μυελώματος [42].

6.5. Ενδογενείς ιδιότητες των μυελωματικών κυττάρων

Διάφορες ενδογενείς ιδιότητες των νεοπλασματικών πλασματοκυττάρων φαίνεται να συσχετίζονται με τη πρόγνωση της νόσου. Συγκεκριμένα,

α. Ο βλαστικός χαρακτήρας των μυελωματικών κυττάρων. Πολλά μυελώματα έχουν κύτταρα με βλαστοειδείς χαρακτήρες (σαρκωματικό μυέλωμα ή πλασμοβλαστικό μυέλωμα). Η παρουσία άνω των 2% βλαστικών μυελωματικών κυττάρων στα μυελικά επιχρίσματα προσδίδει στη νόσο το χαρακτηρισμό του "μυελώματος υψηλής κακοήθειας" (high grade myelomas). Τα μυελώματα αυτά θέλουν περισσότερο επιθετική θεραπεία, στην οποία και απαντούν συνήθως, αλλά υποτροπιάζουν πολύ γρήγορα. Το πλασμοβλαστικό στοιχείο στο πολλαπλούν μυέλωμα αποτελεί κακό προγνωστικό παράγοντα.

β. Ο ανοσολογικός τύπος του μυελώματος. Υπάρχουν ενδείξεις ότι ο ανοσολογικός τύπος της ελαφράς αλύσου της παραπρωτεΐνης που παράγεται από τα μυελωματικά κύτταρα σχετίζεται με την επιβίωση του αρρώστου. Ασθενείς με παραγωγή παραπρωτεΐνης τύπου λ-ελαφρών αλύσεων έχουν χειρότερη πρόγνωση από εκείνους με παραγωγή παραπρωτεΐνης τύπου κ-αλύσεων. Εχει ακόμη λεχθεί ότι τα IgA μυελώματα ελέγχονται πιό δύσκολα από τα IgG, ενώ τα εξαιρετικά σπάνια IgM μυελώματα έχουν την κλινική πορεία των IgG μυελωμάτων με λιγότερες ίσως οστεολυτικές βλάβες. Επ'αυτού υπάρχουν ωστόσο αρκετά ερωτηματικά.

γ. Το γενετικό υλικό των πλασματοκυττάρων. Ελέχθει ότι τα μυελώματα που έχουν διπλοειδικό αριθμό χρωμοσωμάτων έχουν καλύτερη πρόγνωση από εκείνα στα οποία πολλά πλασματοκύτταρα έχουν ανευπλοειδικό αριθμό χρωμοσωμάτων. Ελέχθει ακόμη ότι το ποσό του DNA του πυρήνα, η έκφραση των ογ-

κογονιδίων N-ras και bcl-2 μπορεί να παίζουν κάποιο ρόλο στην εξέλιξη της νόσου [64,65].

ε. Άλλοι προγνωστικοί παράγοντες. Ελέχθει ότι η έκφραση του αντιγόνου CD10 (cALLA) στην επιφάνεια των πλασματοκυττάρων, και γενικότερα ο άωρος φαινότυπος των μυελωματικών κυττάρων, αποτελεί κακό προγνωστικό σημείο. Σημαντική προγνωστική αξία έχει επίσης αποδοθεί στα αυξημένα επίπεδα της CRP και της φερριτίνης στον ορό, και ακόμη στις χαμηλές συγκεντρώσεις της λευκωματίνης του ορού [42].

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.2. Παράγοντες για τους οποίους έχει λεχθεί ότι έχουν προγνωστική αξία για την εξέλιξη της νόσου και κατ'επέκταση την επιβίωση του πάσχοντος

- Στάδιο της νόσου και ευαισθησία στη χημειοθεραπεία.
- Δραστηριότητα της όξινης φωσφατάσης των πλασματοκυττάρων.
- Μορφολογία των πλασματοκυττάρων.
- Τύπος διήθησης του μυελικού οργάνου (οστεομυελική βιοψία).
- Παθολογικός ανοσοφαινότυπος πλασματοκυττάρων.
- β_2-μικροσφαιρίνη του ορού και η ιντερλευκίνη-2 του ορού.
- Λευκωματίνη του ορού και η ιντερλευκίνη-6 του ορού.
- C-αντιδρώσα πρωτεΐνη του ορού (CRP).
- Θυμιδινική κινάση ορού και χρωμοσωμιακές ανωμαλίες.
- Γαλακτική δεϋδρογενάση ορού (LDH).
- Δείκτης σήμανσης των πλασματοκυττάρων.
- Εκτίμηση του κλάσματος πολλαπλασιαζόμενων κυττάρων (Ki-67).
- Καταστολή του ισότυπου των ελαφρών αλύσεων.
- Ποσό DNA και RNA του πλασματοκυττάρου - Ογκογονίδια N-ras.

Τέλος, η ανθεκτικότητα στην κλασική θεραπευτική αγωγή είναι ένα δείγμα κακής πρόγνωσης. Ας σημειωθεί ότι για την IL-6 έχει λεχθεί ότι αποτελεί προγνωστικό παράγοντα, ενώ άλλοι συγγραφείς δεν βρήκαν αυξημένες τιμές ανοσοελεγχόμενης IL-6 στον ορό ασθενών με πολλαπλούν μυέλωμα, λέγεται όμως ότι η βιολογικά ελεγχόμενη IL-6 είναι αυξημένη στη νόσο και ότι η αύξηση αυτής είναι παράλληλη

με τη βαρύτητα του μυελώματος και, κατ'επέκταση, την εξέλιξη αυτού [26,27,36]. Στον Πίνακα 1.2 παρατίθενται οι παράμετροι του πολλαπλού μυελώματος για τις οποίες έχει υποστηριχθεί ότι έχουν προγνωστική αξία για την εξέλιξη της νόσου και ειδικότερα την επιβίωση του αρρώστου [64,65].

7. Κλινικές φάσεις στην εξέλιξη του μυελώματος

Στην εξέλιξη της μυελωματικής νόσου περιγράφονται ορισμένες φάσεις που σχετίζονται κατά βάση με τη δραστηριότητα της μυελωματικής υπερπλασίας [3].

7.1. Ασυμπτωματική φάση

Σε πολλές περιπτώσεις πολλαπλού μυελώματος διαπιστώνεται η ύπαρξη παραπρωτεϊναιμίας σε τυχαία γενόμενο εργαστηριακό έλεγχο χωρίς ο άρρωστος να έχει υποκειμενικά ενοχλήματα ή κλινικά ευρήματα. Πρόκειται δηλαδή για αρρώστους που δεν έχουν αναιμία, νεφρική ανεπάρκεια, ή οστικές βλάβες, και στους οποίους το ποσό της παραπρωτεΐνης στον ορό είναι συνήθως πάνω από 3 g/dl και η αναλογία των μυελωματικών κυττάρων στο μυελό πάνω 10%. Τα πλασματοκύτταρα αυτά έχουν κατά κανόνα μικρό δείκτη πολλαπλασιασμού. Η ασυμπτωματική αυτή φάση διαρκεί συνήθως 1-2 χρόνια, υπάρχουν όμως και περιπτώσεις με πολύ βραδύτερη εξέλιξη για τις οποίες επιφυλάσσεται συχνά ο όρος "έρπον μυέλωμα" (smouldering myeloma).

7.2. Ενεργός φάση

Οταν η νόσος εκδηλωθεί κλινικά, η νεοπλασματική μάζα υπερβαίνει συνή-

θως τα 10^{11} πλασματοκύτταρα. Ο ρυθμός αύξησης του όγκου ποικίλει ευρέως από άρρωστο σε άρρωστο, μπορεί δε να προσδιορισθεί με το δείκτη σήμανσης με ραδιενεργό θυμιδίνη. Κλινικά, οι άρρωστοι με πολλαπλούν μυέλωμα σε ενεργό φάση παρουσιάζουν άλλοτε άλλο μέρος από το όλο φάσμα των κλινικο-εργαστηριακών στοιχείων της νόσου.

7.3. Φάση σταθερότητας

Τα 40% περίπου των αρρώστων με πολλαπλούν μυέλωμα ανταποκρίνονται καλά στη χημειοθεραπεία με ελάττωση του αριθμού των νεοπλασματικών πλασματοκυττάρων στον οργανισμό. Πρόκειται για την ελάττωση του αριθμού κατά ένα ή δύο λογαρίθμους και τη σταθερή διατήρηση του αριθμού αυτού για αρκετό χρονικό διάστημα που κυμαίνεται από μερικούς μήνες έως μερικά χρόνια. Η περίοδος αυτή, γνωστή ως "φάση σταθερότητας" (plataeu phase), βεβαιώνεται με την εξέταση της παραπρωτεΐνης και την ανεύρεση αυτής σταθερά σε χαμηλά επίπεδα για τουλάχιστον για διάστημα 6 μηνών.

7.4. Φάση υποτροπής

Ενα σημαντικό ποσοστό αρρώστων με μυέλωμα που αρχικά ανταποκρίθηκε στη θεραπεία και πέρασε ή όχι σε φάση σταθερότητας, παρουσιάζει υποτροπή της νόσου. Ενας από τους λόγους της υποτροπής είναι η ανάπτυξη αντοχής στη χημειοθεραπεία. Πρόκειται για αύξηση του ρυθμού αποβολής του φαρμάκου από το πρωτόπλασμα στο περιβάλλον λόγω αυξημένης δραστηριότητας της μεμβρανικής πρωτεΐνης p180 (ενεργοποίηση του γονιδίου MDR). Αυτός είναι και ο λόγος για τον οποίο πολλοί συνιστούν τη διακοπή της θεραπείας στη φάση σταθερότητας.

7.5. Τελική οξεία φάση

Οταν η μυελωματική μάζα στον οργανισμό υπερβεί τα 10^{12} κύτταρα, η νόσος εισέρχεται στην τελική της φάση η οποία παίρνει συχνά εμπύρετο χαρακτήρα (acute terminal phase). Στη φάση αυτή βραχύνεται κατά πολύ ο χρόνος διπλασιασμού της παραπρωτεΐνης. Εργαστηριακά, η φάση χαρακτηρίζεται από παγκυτταροπενία με υπερκυτταρικό μυελό (διήθηση από μυελωματικά κύτταρα). Λόγω της παγκυτταροπενίας είναι δύσκολη η θεραπευτική παρέμβαση με χημειοθεραπεία. Η επιβίωση κυμαίνεται γύρω στους δύο μήνες από της εισόδου στη φάση αυτή με διακυμάνσεις από ένα ως εννέα μήνες [67].

8. Θεραπευτική αντιμετώπιση

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της μυελωματικής νόσου διακρίνεται σε υποστηρικτική και αιτιολογική. Με την υποστηρικτική αποσκοπείται η κάλυψη του αρρώστου από τις επιπλοκές της νόσου, ενώ η αιτιολογική θεραπεία σκοπεί στην ελάττωση της μυελωματικής μάζας στον οργανισμό [3,46,47].

8.1. Υποστηρικτική αγωγή

Η υποστηρικτική αγωγή περιλαμβάνει τη χορήγηση αναλγητικών (συνήθως μή-στερινοειδών αντιφλεγμονωδών), την αντιμετώπιση της υπερασβεστιαιμίας (ενυδάτωση, φουροσεμίδη, καλσιτονίνη, κορτικοστεροειδή, διφωσφορικά άλατα, μιθραμυκίνη), την καταπολέμηση της υπερουριχαιμίας (αλλοπουρινόλη), τη θεραπεία των λοιμώξεων (αντιβιοτικά και χορήγηση γ-σφαιρίνης) και την κάλυψη με μεταγγίσεις ερυθροκυττάρων και αιμοπεταλίων όπου ενδείκνυται [3].

8.2. Θεραπεία της νόσου αυτής καθ' εαυτής

α. Χημειοθεραπεία. Στην αντιμετώπιση της νόσου χρησιμοποιούνται κατά βάση οι αλκυλιούντες παράγοντες μελφαλάνη, κυκλοφωσφαμίδη, χλωραμβουκίλη, καρμουστίνη) μαζί με κορτικοστεροειδή. Συνήθως χρησιμοποιείται το θεραπευτικό πρωτόκολλο MP (Melphalan 0.25 mg/Kg/d x 4d + Prednisone 2 mg/Kg/d x 4d) που δίνεται κάθε 28 ημέρες. Εναλλακτικά χρησιμοποιούνται πολλά άλλα σχήματα συνδυασμών κυτταροστατικών όπως τα VMCP, VCAP, VBAP, VBMCP, Me-CVMP, ABCM κ.ά. που όμως δεν φαίνεται να αυξάνουν την επιβίωση [45].

Για τις ανθεκτικές μορφές της νόσου ή τις περιπτώσεις που υποτροπίασαν κάτω από θεραπεία με MP ή άλλο σχήμα, δίνεται το πρωτόκολλο VAD (Vincristine 0.4 mg/d και Adriamycin 8 mg/m^2 σε συνεχή στάγδην έγχυση για 4 ημέρες μαζί με δεξαμεθαζόνη 40 mg/d ενδοφλέβια κατά τις ημέρες 1-4, 9-12 και 17-20 κάθε κύκλου που επαναλαμβάνεται κάθε 28 ημέρες [46,47].

β. Ακτινοθεραπεία. Η ακτινοθεραπεία είναι χρήσιμη σε αρρώστους με παθολογικά κατάγματα, βαρειές και επικίνδυνες οστικές βλάβες, και ιδιαίτερα σε οστικές βλάβες των σπονδύλων. Η ακτινοβολία ενδείκνυται ακόμη σε αρρώστους με μονήρες οστικό ή εξωμυελικό μυέλωμα.

γ. Βιολογικοί τροποποιητές. Χρησιμοποιείται σήμερα η ιντερφερόνη-α (IFN-α) είτε αμέσως με τη διάγνωση μαζί με τη χημειοθεραπεία, είτε μετά την επίτευξη ύφεσης και πέρασμα της νόσου σε κλινική φάση σταθερότητας (plateau phase). Οι συνήθεις δόσεις είναι 3 x 106 IU s.c. τρεις φορές την εβδομάδα [47]. Τα αποτελέσματα από την εφαρμογή της συζητούνται, υποστηρίζεται όμως αυξάνεται ο χρόνος επιβίωσης.

δ. Μεταμόσχευση μυελού. Η αλλογενής μεταμόσχευση μυελού έχει αμφίβολα αποτελέσματα. Αυτόλογη μεταμόσχευση μετά την επίτευξη πλήρους ύφεσης, καθώς και μεταμόσχευση από περιφερικά προγονικά αιμοποιητικά κύτταρα δοκιμάζεται σήμερα σε διάφορα μεταμοσχευτικά κέντρα της Ευρώπης, της Αμερικής και της Ιαπωνίας [3].

Μέρος Δεύτερο

ΤΟ
ΕΡΩΤΗΜΑ ΠΡΟΣ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ

1. Σκοπός της μελέτης

Μεταξύ των πολλών διαγνωστικών και θεραπευτικών προβλημάτων που συχνά ανακύπτουν στην καθ' ημέρα Κλινική Πράξη με τους μυελωματικούς αρρώστους, δύο φαίνεται να έχουν ιδιαίτερη σημασία για τον θεράποντα Ιατρό. Το πρώτο αναφέρεται στη **δραστηριότητα της νόσου** (activity of the disease), και το δεύτερο στην πρόγνωση της **επιβίωσης του αρρώστου** (survival).

Για τη λύση των προβλημάτων αυτών έχει προταθεί η παρακολούθηση ορισμένων παραμέτρων με κύρια και βασική αυτή που αναφέρεται στο "ποσό της παραπρωτεΐνης στον ορό ή και τα ούρα". Ωστόσο, βρέθηκε τελευταία ότι το κριτήριο αυτό δεν είναι τόσο ευαίσθητο όσο θα ήθελε ο θεράπων Ιατρός. Υπάρχουν περιπτώσεις μυελώματος με μικρό ποσό παραπρωτεΐνης στον ορό αλλά με μεγάλη δραστηριότητα της νόσου και μικρή επιβίωση του αρρώστου. Και αντίθετα, υπάρχουν μυελώματα με μεγάλο ποσό παραπρωτεΐνης αλλά με μικρή δραστηριότητα νόσου και σχετικά μακρά επιβίωση. Αυτός είναι άλλωστε και ο κύριος λόγος για τον

οποίο προτάθηκαν από διάφορους Ερευνητές ποικίλες άλλες παράμετροι και ερευνώνται σήμερα άλλες. Είναι πολύ πιθανό ότι η παρακολούθηση των μεταβολών κάποιας εύκολα εκτιμώμενης παραμέτρου να μπορεί να δώσει πληροφορίες για την πορεία της νόσου και, ενδεχομένως, την πρόγνωση για τη συνολική επιβίωση του πάσχοντος. Μιά τέτοια παράμετρος αναζητήθηκε στους αρρώστους μας και απετέλεσε τη βάση αυτής της εργασίας.

2. Αξιολόγηση των γνωστών προγνωστικών παραγόντων

Το πολλαπλούν μυέλωμα είναι νόσος που χαρακτηρίζεται από μεγάλη ετερογένεια όσο αφορά στη κλινική πορεία και την επιβίωση των ασθενών, που ποικίλει από λίγους μήνες έως πολλά χρόνια. Οπως ήδη ελέχθη, οι προγνωστικοί παράγοντες που κατά καιρούς έχουν προταθεί είναι ανεπαρκείς για την ακριβή πρόγνωση της πορείας της νόσου. Σήμερα μάλιστα, που συνεχώς προτείνονται νέα επιθετικά χημειοθεραπευτικά πρωτόκολλα με ή χωρίς υποστήριξη από stem cells και αυξητικούς παράγοντες, για την αντιμετώπιση ασθενών με επιθετική νόσο, είναι επιτακτική η ακριβής προγνωστική εκτίμηση των ασθενών για την επιλογή της κατάλληλης θεραπείας.

Το σύστημα σταδιοποίησης των **Durie και Salmon** και η **β_2-μικροσφαιρίνη** έχουν ευρύτατα χρησιμοποιηθεί για τη προγνωστική ταξινόμηση των ασθενών, αντιπροσωπεύουν δε το φορτίο της νόσου. Ωστόσο αυτό δεν αποτελεί απόλυτο προγνωστικό κριτήριο. Εχει αποδειχθεί, για παράδειγμα, ότι ο δείκτης πολλαπλα-

σιασμού των πλα-σματοκυττάρων στο μυελό των οστών όπως αυτός εκφράζεται με το **δείκτη σήμανσης** (Labeling Index) είναι άσχετος με το φορτίο της νόσου, αποτελεί ωστόσο σημαντικό και ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη.

Αλλες παράμετροι, όπως για παράδειγμα ο **ανοσοφαινότυπος** των λεμφοκυττάρων του περιφερικού αίματος (το ποσοστό των CD19+, CD38+, CD56+ λεμφοκυττάρων του νεοπλασματικού κλώνου), η παρουσία του **αντιγόνου cALLA** στα πλασματοκύτταρα, η **ηλικία** πάσχοντος και η **γαλακτική δεϋδρογονάση** του ορού (LDH), δίνουν επίσης χρήσιμες διαγνωστικές και σε κάποιο βαθμό και προγνωστικές πληροφορίες.

Στοιχεία από τη μελέτη του μυελού των οστών (αναρρόφηση και οστική βιοψία) προτείνονται να έχουν προγνωστική αξία από τη Γερμανική ομάδα θεραπείας του μυελώματος (German Myeloma Treatment Group). Έτσι, η **βλαστική μορφολογία** των πλασματοκυττάρων, το υψηλό ποσοστό διήθησης και ο οζώδης τύπος διηθήσεως φαίνεται να έχουν αρνητική προγνωστική σημασία [64,65].

Η **IL-6** αποτελεί το κύριο αυξητικό παράγοντα στο πολλαπλούν μυέλωμα. Ωστόσο, ενώ η IL-6 ανιχνεύεται σε επίπεδο mRNA και πρωτεΐνης στο μυελό των ασθενών με την νόσο, τα επίπεδα της στον ορό προσδιοριζόμενα με ραδιοανοσολογική μέθοδο ανευρίσκονται φυσιολογικά [68], ή ακόμα και μη ανιχνεύσιμα [69,70], έτσι ώστε να μην επιβεβαιώνεται η προγνωστική αξία των επιπέδων της IL-6 τουλάχιστον με τη προαναφερθείσα μέθοδο. Από άλλους ερευνητές ωστόσο [71] με την τεχνική ELISA ανιχνεύθηκαν επίπεδα IL-6 πάνω από το φυσιολογικό στο 30% μιας σειράς ασθενών με πολλαπλούν μυέλωμα [52-54].

Με βάση το δεδομενο ότι η IL-6 δρά στο επίπεδο του ηπατοκυττάρου όπου

παράγεται και η **CRP**, έχει αναζητηθεί από πολλούς ερευνητές η προγνωστική αξία της τελευταίας για τη πορεία της νόσου. Από τους Bataille και συνεργάτες [41] βρέθηκε ότι η CRP είναι αυξημένη στον ορό ασθενών με ενεργό νόσο συγκριτικά με τους ασθενείς σε φάση σταθερότητας (plateau phase) ή σε αρρώστους με MGUS. Οι ίδιοι συγγραφείς βρήκαν ότι τα επίπεδα της CRP συσχετίζονται με το δείκτη σήμανσης των πλασματοκυττάρων και τη λευκωματίνη, δεν συσχετίζονται όμως με τα επίπεδα της β_2-μικροσφαιρίνης. Ωστόσο από τους Joshua και συνεργάτες [66] αμφισβητείται η αξία της CRP ως ανεξάρτητου προγνωστικού παράγοντα στο πολλαπλούν μυέλωμα.

Τελευταία, στη προσπάθεια ανεύρεσης νέων προγνωστικών παραγόντων για το πολλαπλούν μυέλωμα μελετάται η έκφραση **ογκοπρωτεϊνών** όπως των c-myc, c-fos, pan-ras, bcl-2 και του ογκοκατασταλτικού γονιδιδίου p53. Σε μελέτη των Brown και συνεργατών [64], όπου χρησιμοποιήθηκε ένα panel οκτώ μονοκλωνικών αντισωμάτων ένατι προϊόντων ογκοκατασταλτικών γονιδίων, βρέθηκε φυσιολογική έκφραση αυτών σε ασθενείς σε platean phase και αυξημένη έκφραση τουλάχιστον δύο ογκοπρωτεϊνών σε ενεργό νόσο.

Πολλές από τις προγνωστικές παραμέτρους που προαναφέρθησαν είναι σύνθετες, δύσκολο να προσδιοριστούν σε εργαστήρια ρουτίνας και πραγματοποιούνται μόνο σε πολύ εξειδικευμένα κέντρα. Έτσι μέχρι σήμερα, το σύστημα σταδιοποίησης των Durie και Salmon το οποίο βασίζεται σε απλές κλινικές παραμέτρους και άρα είναι ευκολώτατο στη χρήση του, καθώς και η β_2-μικροσφαιρίνη χρησιμοποιούνται ευρύτατα από τους περισσότερους κλινικούς ως προγνωστικοί δείκτες στη μυελωματική νόσο.

3. Διαλυτός υποδοχέας της IL-6

Αναφέρθηκε ήδη στο προηγούμενο Κεφάλαιο ότι ο υποδοχέας της IL-6 αποτελείται από δύο πρωτεϊνικές μονάδες, την gp80 (IL-6R) που αντιδρά στερεοχημικά πάνω στην επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης και συνδέεται με την IL-6, και τη gp130 που μεταφέρει το μήνυμα της σύνδεσης της IL-6 με τον IL-6R στο εσωτερικό του κυττάρου.

Καθώς η IL-6 αποτελεί τον κύριο αυξητικό παράγοντα των μυελωματικών κυττάρων, φαίνεται ότι η ενεργοποίηση της gp130 αποτελεί το σημαντικότερο βήμα για τον έλεγχο του νεοπλασματικού πολλαπλασιασμού. Έχει αποδειχθεί μάλιστα ότι η διαλυτή gp80, σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις, είναι ικανή να αυξήσει μέχρι 10 φορές την ευαισθησία των κυττάρων των μυελωματικών κυτταρικών σειρών στην IL-6 [75].

Από τους Gaillard και συνεργάτες [67] υποστηρίχτηκε πρόσφατα ότι τα επίπεδα του sIL-6R στον ορό ασθενών με πολλαπλούν μυέλωμα μπορεί να αποτελούν χρήσιμο προγνωστικό δείκτη για την πορεία της νόσου. Πρόσφατα οι Kyrtsonis και συνεργάτες [49] ανακοίνωσαν ότι τα επίπεδα του sIL-6R στον ορό ασθενών με μυελωματική νόσο συσχετίζονται με το χρόνο επιβίωσης των πασχόντων. Γενικά, η όλη θέση των συγκεντρώσεων του sIL-6R στον ορό στην εκτίμηση της δραστηριότητας της νόσου και της επιβίωσης των πασχόντων από πολλαπλούν μυέλωμα μένει ακόμη να διερευνηθεί.

4. Το προς επίλυση ερώτημα

Το ερώτημα τέθηκε για διερεύνηση και απετέλεσε το αντικείμενο της παρούσας μελέτης είναι το **"εάν και κατά πόσο τα επίπεδα του διαλυτού υποδοχέα της IL-6 στον ορό (sIL-6R) των ασθενών με πολλαπλούν μυέλωμα αποτελούν δείκτη της δραστηριότητας της νόσου ή και προγνωστικό παράγοντα στην επιβίωση των πασχόντων".** Οπως ήδη ανεφέρθηκε, η επί του θέματος σχετική βιβλιογαφία είναι ακόμη πολύ φτωχή.

Μελετήθηκαν για το σκοπό αυτό ασθενείς με τυπικό πολλαπλούν μυέλωμα (MM), μονήρες πλασματοκύττωμα (SPC), πλασματοκυτταρική λευχαιμία (PCL), καθώς και ασθενείς με καλοήθη μονοκλωνική γαμμαπάθεια (MGUS). Η μελέτη περιλαμβάνει,

(α) Την αναζήτηση στον άρρωστο όλων των γνωστών κλινικών, ανοσολογικών, κυτταρολογικών και βιοχημικών παραμέτρων της νόσου με τις οποίες αποσκοπείται και γίνεται σήμερα η αδρή εκτίμηση της δραστηριότητας της νόσου (εκτίμηση δραστηριότητας της νόσου με κλασικά κριτήρια). Συγκεκριμένα, μελετήθηκαν η ηλικία και το φύλο του αρρώστου, ο ανοσολογικός τύπος του μυελώματος, το στάδιο της νόσου, η ύπαρξη οστικών βλαβών, το ποσοστό διήθησης του μυελού από μυελωματικά κύτταρα, τα επιμέρους στοιχεία από τη γενική εξέταση αίματος, το ποσό της παραπρωτεΐνης στον ορό ή και τα ούρα και, τέλος, η επιβίωση ενός εκάστου των ασθενών.

(β) Την αναζήτηση μερικών από τις γνωστές παραμέτρους που χρησιμοποιούνται σήμερα σε πολλά ερευνητικά κέντρα για την εκτίμηση της δραστηριότητας

της νόσου και, σε κάποιο βαθμό, της επιβίωσης των πασχόντων από πολλαπλούν μυέλωμα. Συγκεκριμένα προσδιορίστηκαν οι **συγκεντρώσεις της CRP, του TNF-α, της LDH, της κρεατινίνης, της λευκωματίνης, της β_2-μικροσφαιρίνης, της IL-6 και της φερριτίνης** στον ορό των αρρώστων. Καί,

(γ) Την εκτίμηση των επιπέδων του διαλυτού υποδοχέα της IL-6 (sIL-6R) στον ορό των πασχόντων από τη νόσο και βρίσκονται σε ενεργό φάση, σε φάση σταθερότητας και σε φάση υποτροπής της νόσου. Η εκτίμηση θα επιτρέψει αφ'ενός μεν την "**αναζήτηση διαφορών στα επίπεδα του sIL-6R στους αρρώστους των τριών αυτών κύριων φάσεων της νόσου"**, μέσα στις οποίες βρίσκεται σχεδόν το σύνολο των πασχόντων από πολλαπλούν μυέλωμα, και αφ'ετέρου τη "**συσχέτιση των τιμών του sIL-6R με τις συγκεντρώσεις των ως άνω προγνωστικών παραγόντων"** που χρησιμοποιούνται ήδη σήμερα ως δείκτες παρακολούθησης της νόσου, ενώ εκ τρίτου θα επιχειρηθεί η "**αναζήτηση προγνωστικής αξίας των συγκεντρώσεων του sIL-6R στον ορό**" σε ένα σύστημα πολυπαραγοντικής ανάλυσης.

Τέλος, όλα τα δεδομένα θα συγκριθούν με αυτά της διεθνούς βιβλιογραφίας σε μιά προσπάθεια αξιολόγησης των λεγόμενων "προγνωστικών παραγόντων του πολλαπλού μυελώματος", και ιδιαίτερα τα δεδομένα από την εκτίμηση του sIL-6R του ορού, εάν τελικά αποδειχθεί ότι αυτά έχουν πράγματι προγνωστική αξία στην εξέλιξη της νόσου.

Μέρος Τρίτο

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

1. Ασθενείς

Μελετήθηκαν 45 άρρωστοι πάσχοντες από μυελωματική νόσο και 5 άρρωστοι πάσχοντες από μονοκλωνική γαμμαπάθεια άγνωστης εξέλιξης (MGUS). Από τους 45 αρρώστους με μυελωματική νόσο, 40 είχαν πολλαπλούν μυέλωμα (ΜΜ), 1 πλασματοκυτταρική λευχαιμία (PCL), 3 μονήρες πλασμοκύττωμα (SPC) και 1 χρονία μυελογενή λευχαιμία και μυελωματική νόσο (CML-MM).

1.1. Αρρωστοι με πολλαπλούν μυέλωμα

Από τους αρρώστους με πολλαπλούν μυέλωμα, 20 ήσαν άνδρες ηλικίας από 47 έως 90 ετών (διάμεση ηλικία 67 έτη), και 20 γυναίκες ηλικίας από 38 έως 86 ετών (διάμεση ηλικία 66 έτη).

Τα βασικά χαρακτηριστικά στοιχεία των αρρώστων με πολλαπλούν μυέλωμα δίνονται συγκεντρωτικά στον Πίνακα 3.1 και αναλυτικά στους Πίνακες 3.2 και 3.3. Στάδιο I της νόσου είχαν 6 άρρωστοι (όλοι τύπου IA), στάδιο II είχαν επίσης

6 άρρωστοι (4 τύπου IIA και 2 τύπου IIB), και στάδιο III είχαν 28 άρρωστοι (20 τύπου IIIA και 8 τύπου IIIB). Ολοι τους είχαν παραπρωτεϊναιμία ή και παραπρωτεϊνουρία. Τύπου IgG μυέλωμα είχαν 18 άρρωστοι, IgA 16 άρρωστοι και BJ μυέλωμα 6 άρρωστοι. Σε 23 αρρώστους η παραπρωτεΐνη ήταν τύπου κ και σε 17 τύπου λ.

Πίνακας 3.1. Συνοπτική ανάλυση των κλινικο-εργαστηριακών δεδομένων των 40 μελετηθέντων αρρώστων με πολλαπλούν μυέλωμα.

Ηλικία:
Μικρότερη: 38 έτη.
Μεγαλύτερη: 90 έτη.
Διάμεση: 67 έτη.

Φύλο:
Αρρενες: 20
Θήλεις: 20

Στάδιο νόσου:

Στάδιο I:	*Στάδιο II:*	*Στάδιο III:*
IA = 6	IIA = 4	IIIA = 20
IB = 0	IIB = 2	IIIB = 8

Ανοσολογικός τύπος

Τύπος BJ (=6):	*Τύπος IgA (=16):*	*Τύπος IgG (=18):*
BJκ = 2	IgAκ = 3	IgGκ = 7
BJλ = 4	IgAλ = 4	IgGλ = 5
	IgA+BJ = 9	IgG+BJ = 6
	IgAκ+BJκ = 5	IgGκ+BJκ = 5
	IgAλ+BJλ =4	IgGλ+BJλ = 1

Οστικές βλάβες:	**Μυελωματική διήθηση:**	**Επιβίωση:**
Βαθμού 0: 5	Ελάχιστη: 12%	Μικρότερη: 2 μήνες
Βαθμού 1: 8	Μέγιστη: 91%	Μέγιστη: 117 μήνες
Βαθμού 2: 2	Διάμεση: 44%	Διάμεση: 26 μήνες
Βαθμού 3: 25		

ΟΜΑΔΕΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΟΥΝ ΜΥΕΛΩΜΑ:

ΟΜΑΔΑ Α. Αρρωστοι που μελετήθηκαν με τη διάγνωση (δεν είχαν ακόμη υποβληθεί σε θεραπεία) . . . . . .: 13
ΟΜΑΔΑ Β. Αρρωστοι που στο χρόνο της μελέτης βρίσκονταν σε plateau phase . . . .: 13
ΟΜΑΔΑ Γ. Αρρωστοι που στο χρόνο της μελέτης βρίσκονταν σε υποτροπή ή είχαν ανθεκτικό μυέλωμα . . . . . .: 14

Η μυελική μυελωματική διήθηση στους αρρώστους κυμάνθηκε από 12% έως 91% (διάμεση τιμή 44%). Τέλος, ο βαθμός των οστικών βλαβών των μελετηθέν-

των αρρώστων κυμάνθηκε από 0 έως 3 με συχνότητα 5 άρρωστοι με βλάβες βαθμού 0, 8 άρρωστοι με βλάβες βαθμού 1, 2 άρρωστοι με βλάβες βαθμού 2, και 25 άρρωστοι με βλάβες βαθμού 3. Η επιβίωση των αρρώστων με πολλαπλούν μυέλωμα εκτιμήθηκε τη στιγμή της επεξεργασίας των αποτελεσμάτων σε ελάχιστη 2 μήνες, μέγιστη 117 μήνες και διάμεση 26 μήνες.

Κατά τη φάση της μελέτης, 13 άρρωστοι βρίσκονταν σε ενεργό κλινική φάση της νόσου και διερευνήθηκαν πριν υποβληθούν σε χημειοθεραπεία. Οι άρρωστοι αυτοί απετέλεσαν την **ομάδα Α** των μυελωματικών αρρώστων. Από τους υπόλοιπους αρρώστους, 13 μελετήθηκαν σε φάση σταθερότητας (plateau phase) και απετέλεσαν την **ομάδα Β** των μυελωματικών αρρώστων, και 14 μελετήθηκαν σε φάση υποτροπής ή ανθεκτικότητας της νόσου αποτελούντες την **ομάδα Γ**. Μιά τέταρτη ομάδα απετέλεσαν όλοι οι άλλοι άρρωστοι (**ομάδα Δ**) που έπασχαν από SPC, PCL, CML-MM και MGUS.

1.2. Αρρωστοι με μονήρες πλασμοκύττωμα

Από τους 3 αρρώστους με μονήρες πλασμοκύττωμα (Solitary plasmocytoma, SPC), 2 ήσαν άνδρες ηλικίας 69 και 83 ετών, και 1 γυναίκα ηλικίας 61 ετών. Οι δύο είχαν παραπρωτεΐνη IgG και ο τρίτος πρωτεΐνουρία BJ. Η πλασματοκυτταρική διήθηση στο μυελό κυμάνθηκε σε αυτούς από 3% έως 5%. Οι οστικές βλάβες αφορούσαν, στον ένα άρρωστο στο βραχιόνιο οστούν (εκτεταμένη βλάβη), στο δεύτερο στο λαγόνιο οστούν (εκτεταμένη βλάβη), και στον τρίτο στον τέταρτο οσφυϊκό σπόνδυλο. Αναλυτικά κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα των αρρώστων αυτών δίνονται στους Πίνακες 3.4 και 3.5. Ας σημειωθεί ότι όλοι οι άρρωστοι είχαν ήδη υποβληθεί σε τοπική ακτινοβολία τουλάχιστον 6 μήνες πριν από τη μελέτη.

Πίνακας 3.2. Αναλυτικά κλινικο-εργαστηριακά δεδομένα των 40 μελετηθέντων αρρώστων με πολλαπλούν μυέλωμα.

Αριθμό αρρώ στου	Ηλικία	Φύλο	Ανοσο-λογικός Τύπος	Στάδιο νόσου	Ανοσοσφαιρίνες ορού IgG	IgA	IgM	Οστά	Μυελω-ματική διήθηση	Επιβίωση (μήνες)
ΟΜΑΔΑ Α:										
2	61	M	IgAL	IIIB	288	6851	10	3	24.0	2!
3	76	F	IgAL	IIA	514	2896	17	1	63.0	11+
4	83	M	IgAK+BJK	IIIA	316	1760	8	3	57.0	12+
5	76	F	IgAL	IIA	344	2896	8	1	54.0	12+
6	69	F	IgGL	IA	4335	28	27	0	35.0	8+
7	71	M	IgAK+BJK	IIA	398	3897	22	0	15.0	2-
8	47	M	IgGK+BJK	IIIA	7151	58	51	3	80.0	24+
9	86	F	IgGK+BJK	IIIB	8273	53	49	3	55.0	10+
14	50	M	IgAK+BJK	IIA	591	3510	18	0	56.0	20+
24	47	F	BJK	IIIB	818	48	8	3	12.0	5!
26	48	F	BJK	IIIA	807	99	70	3	91.0	2+
33	66	M	IgGK+BJK	IIB	5316	154	31	0	35.0	5!
45	80	M	IgAK+BJK	IA	557	908	24	1	35.0	48+
ΟΜΑΔΑ Β:										
10	58	F	IgGL	IA	2290	318	39	1	13.0	46+
21	56	M	IgAL	IIIB	586	5875	18	3	24.0	31+
27	90	M	IgGL	IIB	5995	27	15	1	37.0	16+
30	38	F	BJL	IIIA	950	83	54	3	31.0	19!
31	38	F	IgGK	IIIA	2550	162	51	3	79.0	58+
34	73	F	IgGL+BJL	IIIA	8126	22	21	3	37.0	117+
36	51	M	IgAL+BJL	IIIB	587	1840	62	3	77.0	28!
38	67	M	BJL	IA	495	91	62	2	21.0	66!
39	63	M	IgAK	IIIA	328	1840	35	3	73.0	29!
41	82	M	IgGK	IIIA	1840	148	45	3	18.0	93+
46	74	M	IgGK	IA	2031	165	25	1	25.0	66+
48	46	F	IgGK	IA	2350	125	87	0	18.0	63+
49	65	M	IgGK	IIIA	2315	98	21	3	45.0	62+
ΟΜΑΔΑ Γ:										
12	64	F	IgAL+BJL	IIIA	295	2744	8	3	32.0	39!
15	53	M	BJL	IIIB	512	14	8	3	54.0	8!
22	79	M	BJL	IIIB	767	57	12	1	18.0	29!
23	66	M	IgAK+BJK	IIIA	654	1738	23	3	67.0	17+
25	55	F	IgGK+BJK	IIIA	7066	7	11	3	78.0	89!
28	69	M	IgGL	IIIA	4400	96	28	3	23.0	17-
29	70	F	IgAL+BJL	IIIA	279	4099	17	3	65.0	48!
35	74	F	IgGK	IIIA	1965	54	69	3	43.0	87!
37	75	F	IgGL	IIIA	2936	62	61	3	69.0	40!
40	78	F	IgAL+BJL	IIIB	394	4100	8	3	72.0	74!
42	53	F	IgAK	IIIA	305	3050	39	3	75.0	4+
43	74	M	IgGK+BJK	IIIA	2948	40	8	2	43.0	4+
44	61	F	IgAK	IIIA	324	2580	7	3	74.0	11+
50	86	F	IgGK	IIIA	3800	19	7	1	80.0	72!

Πίνακας 3.3. Αναλυτικά εργαστηριακά δεδομένα των 40 μελετηθέντων αρρώστων με πολλαπλούν μυέλωμα.

	Hct	Hbg	Ερυθρά	ΑΜΠ	Λευκά	ΠΜΠ	Λεμφο	Μονοκ	Ηωσιν	Βασ	Πλ/ρα
ΟΜΑΔΑ Α:											
2	29.5	9.9	3530	110000	5500	* 1595	3300	440	165		
3	29.5	9.6	3400	227000	8200	* 4674	2378	328	656	164	
4	32.4	10.7	3750	531000	9400	* 6298	2068	752	282		
5	29.4	9.6	3390	138000	4800	* 1824	2448	240	240		48
6	37.1	12.7	4490	228000	7300	* 3650	2847	657	146		
7	31.9	11.0	3440	232000	10200	* 7446	2550	204			
8	33.5	11.5	3420	281000	6300	* 4221	1827	252			
9	22.2	7.5	2320	456000	4100	* 2091	1722	287			
14	28.3	9.3	4570	214000	5300	* 3074	1908	318			
24	25.1	8.6	2980	257000	7800	* 7410	312	78			
26	33.5	11.6	3700	246000	6800	* 3876	2244	476	204		
33	34.3	11.8	4060	136000	5200	* 3328	1560	260	52		
45	32.5	10.8	-	400000	9000	* 6300	1890	630	180		
ΟΜΑΔΑ Β:											
10	38.2	12.7	4040	266000	6500	* 5655	520	195	130		
21	37.5	12.5	3940	181000	6100	* 3965	1708	305	122		
27	27.2	9.2	2870	295000	9200	* 6348	1564	920	184	18	
30	37.7	12.8	4200	304000	6700	* 3685	2680	268	67		
31	32.8	11.4	3650	171000	2500	* 1900	350	200	50		
34	33.9	11.4	3400	80000	3280	* 1902	1115	263			
36	32.8	10.8	3860	211000	5600	* 3136	2240	224			
38	36.0	11.5	-	240000	7500	* 3975	1950	1050	450		75
39	31.0	9.8	-	250000	4300	* 2064	1849	301			86
41	43.0	13.0	-	288000	6100	* 3249	1708	793	183		122
46	36.7	12.1	-	349000	8300	* 5727	1826	747			
48	36.0	11.8	4200	236000	3700	* 2405	1073	185		37	
49	31.7	10.8	2950	98000	3500	* 2345	770	350	35		
ΟΜΑΔΑ Γ:											
12	23.4	7.8	2220	74000	3200	* 2656	64	416	64		
15	27.3	9.1	2780	241000	6900	* 3864	1932	621	345		138
22	24.6	8.2	2750	15000	2700	* 1080	1377	216	27		
23	31.3	10.3	4100	367000	7100	* 6415	1633	852			
25	32.7	10.5	4210	130000	3600	* 2952	396	752			
28	32.8	10.6	3340	243000	4000	* 2640	640	680	40		
29	23.7	7.4	2170	232000	3300	* 1716	1320	264			
35	32.6	10.8	3210	157000	3900	* 2769	819	312			
37	38.0	10.8	-	200000	6300	* 4032	1953	252			63
40	26.0	8.5	-	250000	7000	* 3780	2380	350	490		
42	36.0	10.9	-	273000	6300	* 3654	2016	567			63
43	26.0	8.3	-	256000	6400	* 4160	1088	1152			
44	36.0	11.2	-	190000	4800	* 2448	1920	384			48
50	30.0	8.9	-	220000	5380	* 4143	861	269	108		

1.3. Αρρωστοι με MGUS

Ολοι οι άρρωστοι με μονοκλωνική παραπρωτεϊναιμία άγνωστης εξέλιξης (MGUS) ήσαν άνδρες ηλικίας από 51 έως 75 ετών (διάμεση ηλικία 73 έτη) και είχαν παραπρωτεϊναιμία τύπου IgGκ οι 4, και τύπου IgGλ+IgAλ ο πέμπτος (διπλή παραπρωτεϊναιμία). Στους αρρώστους αυτούς, η παρουσία πλασματοκυττάρων στο μυελό κυμαίνονταν από 3% έως 15% (διάμεση διήθηση 6%) (Πίνακες 3.4 και 3.5).

Πίνακας 3.4. Κλινικο-εργαστηριακά στοιχεία των αρρώστων με μυελωματική νόσο ή MGUS εκτός των περιπτώσεων πολλαπλού μυελώματος (ομάδα Δ των μελετηθέντων αρρώστων)

Α/α	Ηλικία Φύλο	Ανοσολογικός τύπος	Τύπος νόσου	Ανοσοσφαιρίνες (mg/dl)* IgG	IgA	IgM	Οστική βλάβη	Μυελωματική διήθηση	Επιβίωση (μήνες)
1	62,Α	IgGκ	MGUS	1358	120	68	0	15%	6+
11	69,Α	BJλ	SPC	993	154	59	3	4%	11+
13	80,Θ	IgGλ	CML+MM	6253	10	50	1	18%	81-
16	83,Α	IgGλ	SPC	1890	195	67	2	3%	45+
17	61,Θ	IgGκ+BJκ	SPC	1691	201	150	1	5%	6+
18	74,Α	IgGκ	MGUS	1262	344	63	0	6%	10+
19	51,Α	IgGλ+IgAλ	MGUS	1381	706	70	0	5%	25+
20	75,Α	IgGκ	MGUS	1305	112	95	0	3%	27+
32	77,Α	IgGκ+BJκ	PCL	1329	21	11	1	96%	66!
47	73,Α	IgGκ	MGUS	2150	137	103	0	7%	97+

ΣΗΜ MGUS, Μονοκλωνική γαμμαπάθεια άγνωστης εξέλιξης. SPC, Μονήρες οστικό πλασμοκύττωμα. CML-MM, Χρονία μυελογενής λευχαιμία με πολλαπλούν μυέλωμα PCL, Πλασματοκυτταρική λευχαιμία (+), Εξακολουθεί να ζεί (-) Χάθηκαν τα ίχνη της όταν είναι ζωντανή (!) Απεβίωσε.

1.4. Αρρωστοι με πλασματοκυτταρική λευχαιμία

Από πλασματοκυτταρική λευχαιμία (PCL) έπασχε μόνο 1 άρρωστος. Επρόκειτο για άνδρα 77 ετών με παραπρωτεϊναιμία IgGκ και πρωτεϊνουρία BJκ, παρουσία πολλών πλασματοκυττάρων στο περιφερικό αίμα και διήθηση του μυελού σε αναλογία 96%. Ο άρρωστος έπασχε ήδη από πολλαπλούν μυέλωμα από πολλών ετών (τουλάχιστον από 5ετίας) (Πίνακες 3.4 και 3.5).

1.5. Χρονία μυελική λευχαιμία και πολλαπλούν μυέλωμα

Πρόκειται για μιά σπάνια περίπτωση μυελωματικής νόσου που αναπτύχθηκε σε άρρωστη 80 ετών στην οποία είχε τεθεί από 3ετίας περίπου η διάγνωση της χρονίας μυελογενούς λευχαιμίας με παραπρωτεϊναιμία. Η άρρωστη είχε παραπρωτεΐνη IgGλ στον ορό και πλασματοκυτταρική διήθηση στο μυελό της τάξης του 18%. Στο περιφερικό αίμα αναγνωρίζονταν η εικόνα της μάλλον πολυμορφοπυρηνικού τύπου χρονίας μυελογενούς λευχαιμίας με πάνω από 30000 λευκά ανά μl. Η άρρωστη είχε σπληνομεγαλία (Πίνακες 3.4 και 3.5).

Πίνακας 3.5. Γενική εξέταση αίματος των αρρώστων της ομάδας Δ &

Α/α	Hct	Hb	Ερυθρά*	ΑΜΠ*	Λευκά	ΠΜΠ	Λφ	Μο	Ηω	Αλλα
1	41.0	12.8	5590	333	8300	5810	2075	415		44
11	37.0	12.0	4780	269	4400	2552	968	484	352	
13	35.0	12.4	3880	168	35100	33345	1053	351	351	
16	39.7	12.8	4640	249	5900	3599	1593	472	236	
17	32.2	11.3	3670	248	5200	3900	936	208	52	104
18	41.3	14.0	4960	273	8300	5395	2075	830		
19	39.6	13.1	4550	289	5700	2451	2337	399	513	
20	41.9	14.0	4600	75	6300	3528	1890	630	189	60
32	25.3	8.8	2720	9	7700	4466	2310	238		686#
47	35.0	10.5	4000	210	2300	1495	690	115		

& Οι α/α αντιστοιχούν στους τοιούτους του Πίνακα 3.4.
* Κύτταρα x 10^3 / μl.
# Σχεδόν όλα νεοπλασματικά πλασματοκύτταρα.

2. Παράμετροι αναφοράς

Στους αρρώστους μελετήθηκαν και συσχετίστηκαν οι θεωρούμενοι ως έχοντες προγνωστική αξία παράγοντες λευκωματίνη, β_2-μικροσφαιρίνη, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), κρεατινίνη και μορφολογία πλασματοκυττάρων. Στη μελέτη περιελήφθησαν ακόμη οι τιμές της γαλακτικής δεϋδρογενάσης (LDH), της φερρι-

τίνης και των κύριων ανοσοσφαιρινικών ομάδων IgG, IgA και IgM του ορού. Η φερριτίνη και η LDH μελετήθηκαν διότι είχαν παλαιότερα θεωρηθεί ως έχουσες προγνωστική αξία στο πολλαπλούν μυέλωμα, οι δε ανοσοσφαιρίνες για την πληρότητα της μελέτης.

2.1. Λευκωματίνη του ορού

Η λευκωματίνη του ορού μελετήθηκε στους αρρώστους όλων των ομάδων. Προσδιορίστηκε με την κλασική μέθοδο προσδιορισμού της σε αυτόματο βιοχημικό αναλυτή στα κεντρικά Εργαστήρια του Νοσοκομείου. Οι φυσιολογικές τιμές που δίνονται από το Βιοχημικό Εργαστήριο για τη λευκωματίνη του ορού κυμαίνονται από 3.5 g/dl έως 5 5 g/dl. Τιμές λευκωματίνης κάτω των 3.5 g/dl θεωρούνται παθολογικές, καταστάσεις που φέρονται στην Παθολογία ως "υπολευκωματιναιμίες".

2.2. β_2-μικροσφαιρίνη του ορού

Η β_2-μικροσφαιρίνη στον ορό των πασχόντων προσδιορίστηκε με τη μέθοδο ELISA χρησιμοποιώντας τα αντιδραστήρια της παρασκευάστιας Εταιρείας που φέρονται έτοιμα στο εμπόριο (β_2-microglobulin kit). Ολοι οι προσδιορισμοί έγιναν στο ερευνητικό Εργαστήριο της Αιματολογικής Κλινικής. Οι με τα αντιδραστήρια αυτά ανευρεθείσες φυσιολογικές κυμάνθηκαν από 0.7 mg έως 2.5 mg ανά λίτρο ορού.

2.3. C-αντιδρώσα πρωτεΐνη

Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) προσδιορίστηκε στον ορό των ασθενών με νεφελομετρία στο Ανοσολογικό Εργαστήριο του Νοσοκομείου. Οι φυσιολογικές τιμές που δίνονται από το Εργαστήριο αυτό είναι μικρότερες του 0.8 mg/dl.

2.4. Κρεατινίνη του ορού

Η κρεατινίνη του ορού προσδιορίστηκε στο Βιοχημικό Εργαστήριο του Νοσοκομείου με την κλασική τεχνική. Οι φυσιολογικές τιμές που δίνονται από το Εργαστήριο για την κρεατινίνη του ορού είναι κάτω των 1.40 mg/dl.

2.5. Μορφολογία των πλασματοκυττάρων

Η μορφολογία των πλασματοκυττάρων στο μυελό μελετήθηκε μετά από χρώση μυελικών επιχρισμάτων με May-Grunwald-Giemsa με σκοπό την αναζήτηση πλασμαβλαστών και την εκτίμηση της εκατοστιαίας αναλογίας τούτων ανάμεσα στο σύνολο των πλασματοκυττάρων. Το μυέλωμα χαρακτηρίζονταν ως "πλασμαβλαστικό" σε περίπτωση που ο αριθμός των πλασμαβλαστών ήταν μεγαλύτερος του 2%. Ο τύπος του μυελώματος αυτού χαρακτηρίζονταν ως υψηλής κακοήθειας.

2.6. Γαλακτική δεϋδρογενάση

Η γαλακτική δεϋδρογενάση (LDH) προσδιορίστηκε στον ορό των ασθενών με την κλασική μέθοδο στο Βιοχημικό Εργαστήριο του Νοσοκομείου. Οι φυσιολογικές τιμές που δίνονται για το ένζυμο από το Εργαστήριο αυτό κυμαίνονται από 120 έως 230 διεθνείς μονάδες ανά λίτρο ορού.

2.7. Φερριτίνη ορού

Η φερριτίνη του ορού προσδιορίστηκε με ELISA στο Ανοσολογικό Εργαστήριο του Νοσοκομείου. Οι φυσιολογικές τιμές φερριτίνης που δίνονται από το Εργαστήριο αυτό κυμαίνονται για τους άνδρες από 32 έως 284 ng/ml, και για τις γυναίκες από 20 έως 186 ng/ml.

2.8. Ανοσοσφαιρίνες ορού

Οι συγκεντρώσεις των τριών κύριων ανοσοσφαιρινικών ομάδων IgG, IgA και IgM στον ορό προσδιορίστηκαν νεφελομετρικά στο Ανοσολογικό Εργαστήριο του Νοσοκομείου. Οι φυσιολογικές τιμές που δίνονται από το Εργαστήριο αυτό κυμαίνονται για την IgG από 900 έως 1500 mg/dl, για την IgA από 150 έως 350 mg/dl, και για την IgM από 85 έως 175 mg/dl.

3. Ειδικές μέθοδοι

3.1. Εκτίμηση των επιπέδων του TNF-α στον ορό

Η εκτίμηση των συγκεντρώσεων του TNF-α στον ορό έγινε με μια ραδιομετρική μέθοδο (Kit Amersham Int., UK) σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Η μέθοδος βασίζεται στον ανταγωνισμό μεταξύ μη ραδιοσημασμένου TNF-α (rhTNF-α) για ένα περιορισμένο αριθμό αντισωμάτων έναντι του TNF-α. Εν συντομία, 100 μl του ορού του υπό εξέταση ατόμου αναμιγνύονταν μέσα σε σωληνάριο από πολυστυρένιο με 100 μl διαλύματος πολυκλωνικού αντι-TNF-α αντισώματος. Μετά από επώαση σε θερμοκρασία δωματίου για 4 ώρες, 100 μl ενός σταθερού διαλύματος ραδιοσημασμένου TNF-α προστίθεντο στο μίγμα για να ακολουθήσει μία νέα επώαση στους 4oC για 24 ώρες. Στη συνέχεια προστίθεντο 250 μl ενός σταθερού εναιωρήματος σφαιριδίων επενδυμένων με πολυκλωνικό αντισωμα έναντι των γ-σφαιρινών του κουνελιού και το μίγμα εφυγοκεντρείτο σε 2000g για 15 min. Το υπερκείμενο απορρίπτετο και η ραδιενέργεια που έμενε στο σωληνάριο μετριόταν σε μετρητή γ-ακτινοβολίας (γ-counter) για 60 sec. Βάζοντας στην οριζόντια γραμμή δείγματα με γνωστές πυκνό-

τητες TNF-α και στη κάθετη τον αριθμό των λαμβανομένων κρούσεων ετοιμαόταν καμπύλη αναφοράς από την οποία υπολογίζονταν οι τιμές του TNF-α των δειγμάτων με βάση τον αριθμό των λαμβανομένων κρούσεων, όπως αυτές επεεργάζονταν από τον υπολογιστή (computer-assisted polynomial function). Σύμφωνα με το κατασκευαστή, η ευαισθησία της μεθόδου ανέρχεται σε 0.5 fmol/ml.

3.2. Προσδιορισμός της IL-6

Οι τιμές της IL-6 στον ορό των πασχόντων προσδιορίστηκε επίσης με μία ραδιομετρική μέθοδο (Kit Amersham Int, U.K.) σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή.

Η μέθοδος βασίζεται στον ανταγωνισμό μεταξύ μη ραδιοσημασμένης IL-6 και μιας σταθερής ποσότητας σημασμένης με Ιώδιο-125 ανασυνδιασμένης ανθρώπινης IL-6 (rhIL-6) για ένα περιορισμένο αριθμό αντισωμάτων έναντι της IL-6. Εν συντομία, 100 μl ορού του υπό εξέταση ατόμου αναμιγνύονταν μέσα σε σωληνάριο από πολυστυρένιο με 100 μl διαλύματος πολυκλωνικου αντί-IL-6 αντισώματος. Μετά από επώαση σε θερμοκρασία δωματίου για 4 ώρες, 100 μl ενός σταθερού διαλύματος ραδιοσημασμένης IL-6 προστίθεντο στο μίγμα για να ακολουθήσει νέα επώαση στους 4oC για 24 ώρες. Στη συνέχεια προστίθεντο 250 μl ενός σταθερού ευαιωρήματος σφαιριδίων επενδυμένων με πολυκλωνικό αντίσωμα έναντι των γ-σφαιρινών του κουνελιού και το μείγμα εφυγοκεντρείτο σε 2000 g για 15 min. Το υπερκείμενο απερρίπτετο και η ραδιενέργεια που έμενε στο σωληνάριο μετριόταν σ΄ένα μετρητή γ-ακτινοβολίας (γ-counter) για 60 sec. Βάζοντας στην οριζόντια δείγματα με γνωστές πυκνότητες IL-6 και στην κάθετη τον αριθμό των κρούσεων που λαμβάνονταν, ετοιμάζονταν μια καμπύλη αναφοράς από την οποία υπολογίζονταν οι τιμές της IL-6 των δειγμάτων με βάση τον αριθμό των λαμβανομένων κρούσεων, όπως αυτές επεξεργάζονταν από τον

υπολογιστή (computer-assisted polynomial function). Σύμφωνα με τον κατασκευαστή, η ευαισθησία της μεθόδου ανέρχεται σε 1 fmol/ml.

4. Προσδιορισμός των συγκεντρώσεων του sIL-6R στον ορό

Οι *συγκεντρώσεις του* sIL-6R *στον ορό προσδιορίστηκαν* με μιά τεχνική τύπου "sandwich" ELISA (Kit Quantikine R & D systems Inc.) σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Εν συντομία, 100 μl από διάλυμα 1:40 ορού του υπό εξέταση ατόμου με ειδικό διαλύτη που παρατίθεται στο kit, τοποθετούντο σε μικροβοθρία ειδικής πλάκας ο πυθμένας των οποίων είναι επενδυμένος με ειδικό αντίσωμα έναντι του sIL-6R. Μετά από επώαση δύο ωρών σε θερμοκρασία δωματίου τα βοθρία πλένονταν δύο έως τρεις φορές, απομακρύνετο το υπερκείμενο και προστίθεντο 200 μl πολυκλωνικού αντισώματος ίππειας *προέλευσης, έναντι του* sIL-6R *συνδεδεμένου με υπεροξειδάση. Πρόκειται* για μια τεχνική "sandwich" με ενδιάμεσο στοιχείο τον sIL-6R, ο οποίος έχει ήδη ακινητοποιηθεί με τη πρώτη επώαση. Ακολουθεί πλύσιμο για να απομακρυνθεί η περίσσεια του πολυκλωνικού αντισώματος και προσθήκη ειδικού υποστρώματος που χρωματίζει το βοθρίο ανάλογα με το ποσόν του sIL-6R που περιέχεται στον ορό. Η αντίδραση χρωματισμού διακόπτεται με ειδικό υπόστρωμα και ακολουθεί φωτομέτρηση. Οι τιμές που λαμβάνονται παρατίθενται σε καμπύλη οπτικής πυκνότητος/συγκέντρωσης sIL-6R που έχει σχεδιαστεί με βάση τις τιμές οπτικής πυκνότητος που λαμβάνονται από τα βοθρία γνωστής *συγκέντρωσης* sIL-6R. Η ευαισθησία της μεθόδου είναι 140 pg/ml.

5. Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων της μελέτης έγινε με τη δοκιμασία t του Student (t-value), την ανάλυση της μεταβλητότητας (F-value) και το συντελεστή συσχέτισης (r-value). Η ομοιογένεια των εκάστοτε συγκρινόμενων πληθυσμών ελέχθηκε με τη δοκιμασία x^2. Η πολυπαραγοντική ανάλυση για τον έλεγχο της προγνωστικής αξίας του sIL-6R στον ορό των αρρώστων έγινε με βάση την ανάλυση κατά Kaplan-Meier σε ειδικό πρόγραμμα υπολογιστή.

Μέρος Τέταρτο

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

1. Τιμές του διαλυτού υποδοχέα της IL-6 στον ορό των αρρώστων

1.1. Κατανομή των τιμών σε σχέση με τον τύπο της νόσου

1.1.1. Πολλαπλούν μυέλωμα

Οι τιμές του διαλυτού υποδοχέα της IL-6 (sIL-6R) που σημειώθηκαν στον ορό των ασθενών με πολλαπλούν μυέλωμα (n=40), αναγράφονται στον αναλυτικό Πίνακα 4.1. Οι επιμέρους τιμές κυμάνθηκαν από 120 έως 1700 pg/ ml με διάμεση τιμή τα 500 pg και μέση τιμή τα 674.5 ± 392.6 pg ανά ml ορού. Στο σύνολο τους οι τιμές αυτές δεν διέφεραν σημαντικά από τις τιμές των φυσιολογικών μαρτύρων (n=8) που κυμάνθηκαν από 200 έως 650 pg/ml (διάμεση τιμή 435 pg/ml) και ανέρχονταν σε επίπεδο μέσης τιμής σε 438.8 ± 127.3 pg ανά ml ορού ($t=1.668$, $p>0.05$).

Πίνακας 4.1. Αναλυτικές τιμές των "παραμέτρων αναφοράς" και του sIL-6R στους μελετηθέντες 40 αρρώστους με πολλαπλούν μυέλωμα

ΟΜΑΔΑ "Α"									
Pt's Nr	IL6	TNF-α	β2-m	CRP	Albumin	Creatinine	Ferritin	LDH	sIL-6R
2	2,5		4	6	24	230	241	97	860
3	1		3,39	6,1	43	130	150	146	420
4	1,2		4	18,8	37	150	564	339	1500
5	1		2,7	5,4	42	90	290	123	1500
6	1		2,53	8	37	130	143	148	900
7	1,1		2,82	17,9	48	130	114	98	500
8	1		2,8	13,4	42	140	162	102	120
9	2,1		4	30,3	27	200	298	135	500
14	1,1		2,28	5	37	140	153	109	950
24	4,2		4	12,9	44	220	289	98	500
26	4		0,75	5	45	100	52	142	500
33	1		4	42	27	170	188	109	450
45	11	100	1,58	17	35	130	1000	178	1000
m	**2,48**				**37,54**	**150,8**	**280,3**	**140,3**	**746,2**
SD	**2,81**				**7,58**	**42,91**	**69,56**	**64,68**	**419,1**
ΟΜΑΔΑ Β:									
10	4,2	115	1,45	7,6	38	100	93	152	500
21	1		2,6	6	33	200	340	117	400
27	1		4	8	29	170	245	110	400
30	2	121	2,3	5	36	80	37	157	300
31	1,3	106	2,04	6	40	100	483	152	350
34	4		1,96	11	37	120	257	153	250
36	1	150	3,14	5	44	200	1000	133	650
38	1,1	69	2,7	5	35	100	106	170	320
39	1,6	136	2,4	13	36	110	80	204	650
41	2,9	57	1,3	7,7	35	70	26	122	500
46	1,2	134	2,3	18	30	120	48	173	450
48	1,1	101		3	43	90	38	129	210
49	3,6	103	4,37	4	36	130	234	185	720
m	**2**	**109,2**			**36,31**	**122,3**	**229,8**	**150,5**	**438,5**
SD	**1,23**	**29,11**			**4,37**	**42,5**	**270,1**	**27,89**	**160,3**
ΟΜΑΔΑ Γ:									
12	1,1	108	1,99	6	37	60	110	179	420
15	4,7		4	18,2	43	220	399	148	620
22	1		4	28	36	750	762	195	1700
23	1		3,06	12,3	31	90	15	140	1250
25	2,6	139	4		30	120	203		350
28	1,1		4	14,2	32	120	329	130	350
29	7,1		3,14	42,1	41	140	417	230	950
35	1,2	88	4	12,6	41	120	1000	208	1000
37	1,1	62	1,9	20	33	80	115	187	740
40	1,1	115	2,82	6,4	35	350	103	220	400
42	7,1		3,7	22	33	80	91	190	820
43	8,3		1,52	10	22	140	123	124	730
44	1		1,51	15	41	70	26	135	650
50	4,8		5,3	82	25	140		158	1600
m	**3,09**	**102,4**			**34,29**	**177,1**	**284,1**	**172,6**	**827,2**
SD	**2,74**	**29,02**			**6,18**	**180,9**	**299,2**	**35,73**	**436,6**

Ωστόσο, εάν θεωρήσει κανείς ως ανώτερο φυσιολογικό όριο την ανώτατη τιμή των 650 pg/ml που σημειώθηκε σε έναν από τους φυσιολογικούς μας μάρτυρες, θα διαπιστώσει ότι σε 16 από τους 40 πάσχοντες από πολλαπλούν μυέλωμα, ήτοι σε ποσοστό 40% των αρρώστων, οι τιμές του υποδοχέα ήταν μεγαλύτερες από το όριο αυτό. Σε 7 μάλιστα από τους αρρώστους οι τιμές ήταν ίσες ή μεγαλύτερες από 1000 pg/ml.

1.1.2. Πλασματοκυτταρική λευχαιμία

Στη μοναδική περίπτωση πλασματοκυτταρικής λευχαιμίας που περιλαμβάνεται στην παρούσα μελέτη, η τιμή του sIL-6R στον ορό βρέθηκε ιδιαίτερα αυξημένη, φθάνουσα την τιμή των 1700 pg/ml (Πίνακας 4.2).

1.1.3. Μονήρες πλασμοκύττωμα

Οι τιμές του sIL-6R που βρέθηκαν στον ορό των τριών ασθενών με μονήρες πλασμοκύττωμα, δίνονται στον Πίνακα 4.2. Οι τιμές κυμάνθηκαν από 400 έως 700 pg/ml και εκφράσθηκαν με τη μέση τιμή των 566.7 ± 88.2 pg/ml και τη διάμεση τοιαύτη των 600 pg/ml. Μόνο σε έναν από τους αρρώστους η τιμή υπερέβαινε το ανώτερο φυσιολογικό όριο των 650 pg/ml.

1.1.4. Χρονία μυελική λευχαιμία και πολλαπλούν μυέλωμα

Στη μοναδική περίπτωση της χρόνιας μυελικής λευχαιμίας στην οποία αναπτύχθηκε πολλαπλούν μυέλωμα, η τιμή του sIL-6R στον ορό ανέρχονταν σε 960 pg/ml. Η τιμή αυτή ήταν σαφώς υψηλότερη από το ανώτερο φυσιολογικό όριο των 650 pg/ml (Πίνακας 4.2).

1.1.5. Αρρωστοι με MGUS

Οι τιμές του sIL-6R προσδιορίστηκαν στον ορό τριών από τους 5 αρρώστους με MGUS (Πίνακας 4.2). Και στους τρεις, οι τιμές του sIL-6R βρέθηκαν

Πίνακας 4.2. Αναλυτικές τιμές των "παραμέτρων αναφοράς και του sIL-6R στους μελετηθέντες αρρώστους με MGUS, SPC, PCL και CML-MM

No	IL-6	TNF	b2m	CRP	Album	Creatin	sIL-6R	Ferrit	LDH
MGUS									
1				6	55	120		50	155
18	1		1,45	5	41	140	420	38	144
19	2,5		1,24	5	38	110	420		111
20	2,2		2,35	5	44	130	450	66	156
47			3,87	23,1	38	120		136	165
m	**1,9**		**2,23**	**8,82**	**43,2**	**124**	**430**	**72,5**	**146,2**
sd	**0,79**		**1,19**	**7,99**	**7**	**11**	**17,32**	**43,9**	**21**
SPC									
11	1		2,8	7	47	100	600	122	123
16	1,2	110	1,99	15	34	130	700	24	146
17	2,2		2,05	35	43	90	400	141	191
m	**1,47**		**2,28**	**19**	**41,3**	**107**	**566,7**	**95,7**	**153,3**
sd	**0,64**		**0,45**	**14,4**	**6,7**	**21**	**88,2**	**62,8**	**19,96**
PCL									
32	3,3	89		43	37	130	1700	1830	1660
CML-MM									
13	4,8		3,42	72,7	27	190	960	141	164

Controls	IL-6 fmol/ml	TNF	b2m ng/ml	CRP mg/l	Albumin g/l	Creatin μmol/l	sIL-6R pg/ml	Ferritin ng/ml	LDH IU/ml
1	7		1,7	<5	41	102	200	134	195
2	1		1,5	5.0	57	114	390	48	132
3	5		1	<5	38	109	400	171	120
4	7		0,8	<5	44	110	420	36	116
5	5		1,42	5.3	41	107	450	60	134
6	7		2,7	6.1	38	106	500	25	162
7	2,5		1,68	8.0	41	78		62	130
8	5		2	<5	40	126	500	21	135
9	5		1,9	<5	38	120	650	22	95
m	**4.94**	**57.9**	**1.63**	**Ανώτατο**	**42.0**	**108.0**	**438.8**	**64.3**	**135.4**
SD	**2.07**	**15.4**	**0.56**	**8 mg/l**	**6.0**	**13.4**	**127.3**	**53.1**	**28.6**
	n=9	**n=21**	**n=9**	**n=9**	**n=9**	**n=9**	**n=8**	**n=9**	**n=9**
		Δεδομένα Εργαστηρίου μας							

μέσα σε φυσιολογικά πλαίσια. Στους άλλους δύο αρρώστους δεν κατέστη δυνατή η μελέτη του sIL-6R για διαφορετικούς λόγους.

1.2. Κατανομή των τιμών σε σχέση με την κλινική φάση της νόσου

1.2.1. Ομάδες ασθενών

Οπως αναφέρθηκε στο προηγούμενο Κεφάλαιο, οι άρρωστοι με πολλαπλούν μυέλωμα χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες, τις Α, Β και Γ, με βάση την κλινική φάση στην οποία βρίσκονταν η νόσος τους κατά την περίοδο της μελέτης. Στην **ομάδα Α** εντάχθηκαν 13 άρρωστοι με ενεργό νόσο που δεν είχαν πάρει ακόμη χημειοθεραπεία, στην **ομάδα Β** εντάχθηκαν 13 άρρωστοι που την περίοδο της μελέτης βρίσκονταν σε φάση σταθερότητας της νόσου (plateau phase), και στην **ομάδα Γ** εντάχθηκαν μυελωματικοί άρρωστοι με ανθεκτική νόσο ή νόσο σε υποτροπή. Οι τιμές του sIL-6R στον ορό των αρρώστων στις διάφορες επιμέρους ομάδες διέφεραν σημαντικά στο σύνολό τους στο επίπεδο του 1% όπως εδείχθει με την εφαρμογή της δοκιμασίας ανάλυσης της μεταβλητότητας (F^3_{45}=4.5398, p<0.01).

1.2.2. Ομάδα Α των μυελωματικών αρρώστων

Οι τιμές του sIL-6R στον ορό των ασθενών της ομάδας Α των μυελωματικών αρρώστων κυμάνθηκαν από 120 έως 1500 pg/ml και εκφράστηκαν με τη διάμεση τιμή των 500 pg και τη μέση τοιαύτη των 746.2 ± 419.1 pg/ml. Η τιμή αυτή ήταν στατιστικά μεγαλύτερη της μέσης τιμής των 438.9 ± 134.9 pg/ml που σημειώθηκε στους φυσιολογικούς μάρτυρες (t=2.117, p<0.05), και μεγαλύτερη αυτής των 438.5 ± 160.3 pg/ml που βρέθηκε στους μυελωματικούς αρρώστους της

ομάδας Β (t=2.341, p<0.05), δεν διέφερε όμως στατιστικά από την τιμή των 827.2 ± 436.6 pg/ml που σημειώθηκε στην ομάδα Γ των ασθενών (t=0.628, p>0.05).

1.2.3. Ομάδα Β των μυελωματικών αρρώστων

Στην ομάδα Β των μυελωματικών αρρώστων, οι τιμές του sIL-6R του ορού κυμάνθηκαν από 210 έως 720 pg/ml και εκφράσθηκαν με τη διάμεση τιμή των 400 pg και τη μέση τιμή των 438.5 ± 160.3 pg/ml. Οι τιμές αυτές δεν διέφεραν στατιστικά από αυτές των φυσιολογικών μαρτύρων (t=0.003, p>0.05), ήσαν όμως σημαντικά χαμηλότερες από τις αντίστοιχες τιμές των αρρώστων της ομάδας Α (t=2.341, p<0.05) και των αρρώστων της ομάδας Γ (t=3.016, p<0.01).

1.2.4. Ομάδα Γ των μυελωματικών αρρώστων

Στην ομάδα Γ των μυελωματικών αρρώστων, οι τιμές του sIL-6R του ορού κυμάνθηκαν από 350 έως 1700 mg/ml και αντιπροσωπεύονταν με τη διάμεση τιμή των 735 pg και τη μέση τοιαύτη των 827.2 ± 436.6 pg/ml. Οι τιμές αυτές ήσαν σημαντικά ανώτερες από αυτές των φυσιολογικών μαρτύρων (t=2.716, p<0.02) και σημαντικά υψηλότερες από εκείνες των μυελωματικών αρρώστων της ομάδας Β (t=3.016, p<0.01), δεν διέφεραν όμως στατιστικά από τις αντίστοιχες τιμές των μυελωματικών αρρώστων της ομάδας Α (t=0.628, p>0.05).

1.2.5. Σχόλιο

Από τα παραπάνω προκύπτει το συμπέρασμα ότι οι τιμές του sIL-6R είναι υψηλότερες στον ορό των μυελωματικών αρρώστων με νόσο σε ενεργό φάση ή φάση υποτροπής ή ανθεκτικότητας της νόσου απ' ότι στον ορό των αρρώστων με νόσο σε φάση σταθερότητας. Το στοιχείο αυτό είναι ενδεικτικό της πιθανής σχέσης του sIL-6R του ορού με την όλη δραστηριότητα της νόσου.

1.2.6. Αναλογίες αρρώστων με υψηλές τιμές sIL-6R

Υψηλές τιμές sIL-6R άνω των 650 fmol/ml, που όπως ελέχθη αποτελεί το ανώτερο όριο φυσιολογικών τιμών που σημειώθηκαν στους φυσιολογικούς μας μάρτυρες, βρέθηκαν σε 6 από τους 13 αρρώστους που βρίσκονταν σε ενεργό φάση της νόσου τους (ποσοστό 46.2%), σε 1 από τους 13 που βρίσκονταν σε φάση στεθερότητας της νόσου (ποσοστό 7.7%), και σε 8 από τους 14 αρρώστους που βρίσκονταν σε φάση υποτροπής ή είχαν ανθεκτική νόσο στη χημειοθεραπεία (ποσοστό 57.1%). Οι αναλογίες αυτές διαφέρουν μεταξύ τους στατιστικά στο επίπεδο του 1%, όπως εδείχθει με την εφαρμογή στου στατιστικού κριτηρίου χ^2 (χ^2=7.648, ddl=2, p<0.01). Αυτό σημαίνει ότι υπήρχαν περισσότεροι άρρωστοι με υψηλές τιμές sIL-6R στην ομάδα των ασθενών με ενεργό νόσο (ομάδα Α) απ' ότι στην ομάδα των αρρώστων σε φάση σταθερότητας (ομάδα Β) (χ^2=4.8872, p<0.05), και ακόμη ότι υπήρχαν περισσότεροι άρρωστοι με υψηλές τιμές sIL-6R στην ομάδα των αρρώστων με ανθεκτική ή υποτροπιάσασα νόσο (ομάδα Γ) (χ^2=7.4175, p<0.01) απ' ότι στην ομάδα Β. Εξ άλλου, δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην αναλογία των ασθενών με αυξημένες τιμές sIL-6R μεταξύ των ομάδων Α και Γ. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι στην ενεργό φάση του μυελώματος, όπως και στη φάση υποτροπής ή ανθεκτικότητας της νόσου, οι τιμές του υποδοχέα αυξάνονται στον ορό των αρρώστων ενώ μειώνονται στη φάση σταθερότητας (plateau phase).

1.3. Κατανομή των τιμών του sIL-6R σε σχέση με το στάδιο της νόσου

Στον Πίνακα 4.3 αναγράφονται οι τιμές του sIL-6R που βρέθηκαν στον ορό των μυελωματικών αρρώστων ταξινομημένων με βάση το στάδιο της νόσου.

Πίνακας 4.3. Κατανομή των τιμών των "παραμέτρων αναφοράς" και του sIL-6R με βάση το στάδιο της μυελωματικής νόσου (n=40)

A/α	IL-6	TNF-α	b2-m	CRP	Albumin	Creatinine	Ferritin	LDH	sIL-6R
ΣΤΑΔΙΟ I.									
6	1		2,53	8	37	130	143	148	900
10	4,2	115	1,45	7,6	38	100	93	152	500
38	1,1	69	2,7	5	35	100	106	170	320
45	11	100	1,58	17	35	130	1000	178	1000
46	1,2	134	2,3	18	30	120	48	173	450
48	1,1	101		3	43	90	38	129	210
m	**3,27**	**103,8**			**36,3**	**111,7**	**238**	**158,3**	**563,3**
SD	**3,99**	**23,8**			**4,3**	**17,2**	**375**	**18,7**	**317,7**
ΣΤΑΔΙΟ II.									
3	1		3,39	6,1	43	130	150	146	420
5	1		2,7	5,4	42	90	290	123	1500
7	1,1		2,82	17,9	48	130	114	98	500
14	1,1		2,28	5	37	140	153	109	950
27	1		4	8	29	170	245	110	400
33	1		4	42	27	170	188	109	450
m	**1,03**				**37,7**	**138,3**	**190**	**115,8**	**703,3**
SD	**0,05**				**8,3**	**29,9**	**65,99**	**16,8**	**441,2**
ΣΤΑΔΙΟ III.									
4	1,2		4	18,8	37	150	564	339	1500
8	1		2,8	13,4	42	140	162	102	120
12	1,1	108	1,99	6	37	60	110	179	420
23	1		3,06	12,3	31	90	15	140	1250
25	2,6	139	4		30	120	203		350
26	4		0,75	5	45	100	52	142	500
28	1,1		4	14,2	32	120	329	130	350
29	7,1		3,14	42,1	41	140	417	230	950
30	2	121	2,3	5	36	80	37	157	300
31	1,3	106	2,04	6	40	100	483	152	350
34	4		1,96	11	37	120	257	153	250
35	1,2	88	4	12,6	41	120	1000	208	1000
37	1,1	62	1,9	20	33	80	115	187	740
39	1,6	136	2,4	13	36	110	80	204	650
41	2,9	57	1,3	7,7	35	70	26	122	500
42	7,1		3,7	22	33	80	91	190	820
43	8,3		1,52	10	22	140	123	124	730
44	1		1,51	15	41	70	26	135	650
49	3,6	103	4,37	4	36	130	234	185	720
50	4,8		5,3	82	25	140		158	1600
2	2,5		4	6	24	230	241	97	860
9	2,1		4	30,3	27	200	298	135	500
15	4,7		4	16,2	43	220	399	148	620
21	1		2,6	6	33	200	340	117	400
22	1		4	28	36	750	762	195	1700
24	4,2		4	12,9	44	220	289	98	500
36	1	150	3,14	5	44	200	1000	133	650
40	1,1	115	2,82	6,4	35	350	103	220	400
m	**2,7**	**107,7**			**35,6**	**161,8**	**287,3**	**162,2**	**692,1**
SD	**2,12**	**29,8**			**6,18**	**131,9**	**273,9**	**51,2**	**405,7**

Οι τιμές του sIL-6R του ορού των αρρώστων που κατά τη μελέτη βρίσκονταν σε στάδιο I της νόσου, ανέρχονταν, σε επίπεδο μέσης τιμής, σε 563.3 ± 317.7 fmol/ml. Οι αντίστοιχες τιμές sIL-6R του ορού των αρρώστων σταδίου II ήσαν 703.3 ± 441.2 fmol/ml, και των αρρώστων σταδίου III ήσαν 692.1 ± 405.7. Οι τιμές αυτές δεν διέφεραν στατιστικά μεταξύ τους, όπως απεδείχθη με την εφαρμογή της δοκιμασίας της ανάλυσης της μεταβλητότητας (F^3_{45} = 1.225, p>0.05). Αυτό σημαίνει ότι υψηλές τιμές sIL-6R μπορούν να βρεθούν στον ορό ασθενών και των τριών σταδίων κατά Durie και Salmon. Αυτό φαίνεται και από τις αναλογίες των αρρώστων με υψηλές τιμές sIL-6R που βρίσκονταν στο στάδιο I (33.3%), το στάδιο II (33.3%) και το στάδιο III (39.3%) της μυελωματικής νόσου. Οι αναλογίες αυτές δεν διέφεραν στατιστικά μεταξύ τους (χ^2 = 0.127, p>0.05).

2. Παράμετροι αναφοράς

Οπως ήδη αναφέρθηκε σε προηγούμενο Κεφάλαιο, ονομάσαμε "παραμέτρους αναφοράς" ορισμένα βιολογικά μεγέθη για τα οποία έχει υποστηριχθεί ότι έχουν διαγνωστική ή και προγνωστική αξία στη μυελωματική νόσο. Πρόκειται για την ιντερλευκίνη-6 (IL-6), τον παράγοντα νέκτρωσης των όγκων (TNF-α), τη β_2-μικροσφαιρίνη (β_2m), τη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), τη λευκωματίνη, την κρεατινίνη, τη φερριτίνη και τη γαλακτική δεϋδρογενάση (LDH). Σκοπός μας ήταν η συσχέτιση των συγκεντρώσεων των παραμέτρων αυτών στον ορό των αρρώστων με τις συγκεντρώσεις του διαλυτού υποδοχέα της IL-6 (sIL-6R).

2.1. Ιντερλευκίνη-6 (IL-6)

Οι τιμές της ελεγχόμενης με ανοσολογική τεχνική IL-6 (immunoreactive IL-6)

στον ορό των μυελωματικών αρρώστων δίνονται αναλυτικά στους Πίνακες 4.1 και 4.3, και συγκεντρωτικά στον Πίνακα 4.4. Στο σύνολό τους οι τιμές κυμάνθηκαν από 1 έως 11 fmol/ml (n=40) και εκφράζονταν με τη διάμεση τιμή των 1.2 fmol/ml και τη μέση τιμή των 2.54 $\pm$ 2.36 fmol/ml. Στους μάρτυρες (n=9), οι τιμές κυμάνθηκαν από 1.0 έως 7.0 fmol/ml και εκφράζονταν με τη μέση τιμή των 4.94 $\pm$ 2.07 και τη διάμεση τοιαύτη των 5.0 fmol/ml. Η μεταξύ των τιμών αυτών διαφορά είναι στατιστικά σημαντική στο επίπεδο του 1% ($t=2.812$, $p<0.01$), πράγμα που σημαίνει ότι οι πάσχοντες από πολλαπλούν μυέλωμα είχαν στο σύνολό τους μικρότερες συγκεντρώσεις IL-6 στον ορό απ' ότι τα φυσιολογικά άτομα. Εάν θεωρήσει κανείς ως ανώτερο φυσιολογικό όριο αυτό των 7.0 fmol/ml που σημειώθηκε σαν ακραία τιμή στην ομάδα των μαρτύρων, βλέπει ότι μόνο 2 από τους αρρώστους μας, ήτοι ποσοστό 5%, είχαν τιμές IL-6 πάνω από το όριο αυτό.

Αναφορικά με την κλινική φάση της νόσου, οι τιμές της IL-6 στην ομάδα Α των μυελωματικών αρρώστων (n=13) ανέρχονταν σε 2.48 $\pm$ 2.81, στην ομάδα Β (n=13) σε 2.00 $\pm$ 1.23, και στην ομάδα Γ (n=14) σε 3.09 $\pm$ 2.74 fmol/ml. Οι τιμές αυτές διαφέρουν στατιστικά στο σύνολό τους σε σχέση με τις τιμές των φυσιολογικών μαρτύρων όπως αποδεικνύεται με την εφαρμογή του στατιστικού κριτηρίου της ανάλυσης της μεταβλητότητας $F^3_{45} = 3.0933$, $p<0.05$). Ωστόσο, δεν υπάρχουν διαφορές στις τιμές μεταξύ των ομάδων των ασθενών. Οι διαφορές είναι στατιστικά σημαντικές μεταξύ ασθενών της ομάδας Α και φυσιολογικών μαρτύρων ($t=2.433$, $p<0.05$) και μεταξύ αρρώστων της ομάδας Β και φυσιολογικών ατόμων ($t=2.907$, $p<0.01$). Οι τιμές της IL-6 του ορού στην ομάδα Γ των μυελωματικών αρρώστων δεν διαφέρουν στατιστικά από αυτές των υγιών ατόμων.

Αναφορικά με το στάδιο της νόσου, οι τιμές της IL-6 δίνονται αναλυτικά στον Πίνακα 4.3. Οι άρρωστοι που έπασχαν από πολλαπλούν μυέλωμα σταδίου I (n=6) είχαν τιμές IL-6, σε επίπεδο μέσων τιμών, ίσες προς 3.27 ± 3.99 fmol/ml, οι άρρωστοι σταδίου II (n=6) τιμές 1.03 ± 0.05 fmol/ml, και οι άρρωστοι σταδίου III (n=28) 2.70 ± 2.12 fmol/ml. Συγκρινόμενες οι τιμές αυτές με τις φυσιολογικές τοιαύτες των 4.94 ± 2.07 (n=9) (F^3_{45}=3.8315, p<0.025) δείχνουν ότι διαφορές υπήρχαν μόνο μεταξύ φυσιολογικών ατόμων και αρρώστων σταδίου II (t=3.245, p<0.01) και ακόμη μεταξύ αρρώστων σταδίου III και φυσιολογικών μαρτύρων (t=2.557, p<0.02), όχι όμως και μεταξύ αρρώστων των διαφόρων επιμέρους σταδίων της νόσου μεταξύ τους.

Πίνακας 4.4. Τιμές παραγόντων αναφοράς και sIL-6R των μυελωματικών αρρώστων και των φυσιολογικών μαρτύρων που περιλαβάνονται στην παρούσα μελέτη*

Παράγοντας	Μυελωματικοί άρρωστοι	Φυσιολογικοί μάρτυρες	Τιμή t	Διαφορά Τιμή p
IL-6 (fmol/ml)	2 54 ± 2.36 (n=40)	4 94 ± 2 07 (n=9)	2 812	p<0 01
TNF-α (fmol/ml)	106 5 ± 27 3 (n=16)	57 9 ± 15 4 (n=21)&	6 866	p<0.001
Λευκωματίνη ((g/L)	36 1 ± 6.1 (n=40)	42 0 ± 6 0 (n=9)	2 629	p<0 01
Κρεατινίνη (μmol/L)	150.8 ± 112 0 (n=40)	108 0 ± 13 4 (n=9)	1 135	N S.
Φερριτίνη (ng/ml)	261 6 ± 265.2 (n=39)	64 3 ± 53.1 (n=9)	2 204	p<0 05
LDH (IU/L)	154 6 ± 46 5 (n=39)	135 4 ± 28 6 (n=9)	1 182	N S.
sIL-6R (pg/ml)	674 5 ± 392 6 (n=40)	438 8 ± 127 3 (n=8)	1.665	N S,

* Για την CRP και τη β2-μικροσφαιρίνη οι τιμές δίνονται σε επίπεδο ορίου (cutoff values) Κατόπιν τούτου δεν μπορούν να παρουσιασθούν στο Πίνακα.
& Τιμές του Εργαστηρίου μας (Katrinakis et al 1995, Eur J Haematol, in press).

Από όλα τα παραπάνω φαίνεται ότι τα επίπεδα της ελεγχόμενης με ανοσολογικές τεχνικές IL-6 στον ορό δεν αυξάνονται αλλά ελαττώνονται στους μυελωματικούς αρρώστους σε σχέση με τους μάρτυρες. Η μεγαλύτερη ελάττωση αφορά στους αρρώστους που βρίσκονται σε φάση σταθερότητας της νόσου.

Στους πάσχοντες από MGUS και τους πάσχοντες από μονήρες πλασμοκύττωμα, καθώς και στους δύο πάσχοντες από πλασματοκυτταρική λευχαιμία και CML-MM, οι τιμές της IL-6 κυμάνθηκαν μέσα σε φυσιολογικά πλαίσια (Πίνακας 4.2).

2.2. Παράγοντας TNF-α

Οι τιμές του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNF-α) προσδιορίστηκαν στον ορό 16 μυελωματικών αρρώστων και βρέθηκαν να κυμαίνονται από 57 έως 150 fmol/ml με μέση τιμή τα 106.5 ± 27.3 fmol και διάμεση τοιαύτη τα 107.0 fmol/ml (Πίνακας 4.1). Οι φυσιολογικές τιμές TNF-α του ορού στο Εργαστήριό μας κυμαίνονται από 14.3 έως 100.8 fmol/ml με μέση τιμή τα 57.9 ± 15.4 fmol/ml (n=21) [78]. Οι τιμές αυτές είναι σημαντικά χαμηλότερες από εκείνες που βρέθηκαν στους πάσχοντες από πολλαπλούν μυέλωμα ($t=6.866$, $p<0.001$).

Αναφορικά με την κλινική φάση της νόσου, οι τιμές του TNF-α του ορού στους αρρώστους σε φάση σταθερότητας της νόσου (ομάδα Β) (n=10) ανέρχονταν σε 109.2 ± 29.1 fmol/ml. Οι τιμές αυτές δεν διέφεραν σημαντικά από αυτές των 102.4 ± 29.0 fmol/ml που σημειώθηκαν στους αρρώστους σε φάση υποτροπής ή ανθεκτικότητας της νόσου (ομάδα Γ) (n=5). Για την ομάδα Α των ασθενών, ο αριθμός των παρατηρήσεων ήταν πολύ μικρός για την εξαγωγή συμπερασμάτων.

Αναφορικά με το στάδιο της νόσου, δεν βρέθηκαν αξιόλογες διαφορές μετα-

ξύ των αρρώστων σταδίου I (n=5) και σταδίου III (n=11) της νόσου. Οι τιμές του παράγοντα στους αρρώστους σταδίου II δεν προσδιορίστηκαν (Πίνακας 4.3).

Εξ άλλου, οι τιμές του TNF-α προσδιορίστηκαν στον ορό ενός μόνο αρρώστου με μονήρες πλασμοκύτταωμα (110 fmol/ml), και στο μοναδικό άρρωστο μας με πλασματοκυτταρική λευχαιμία. Και στις δύο περιπτώσεις οι τιμές κυμάνθηκαν *μέσα σε φυσιολογικά πλαίσια* (110 και 89 fmol/ml, *αντίστοιχα*).

2.3. β_2-μικροσφαιρίνη

Οι τιμές της β_2-μικροσφαιρίνης (β_2m) στους αρρώστους με πολλαπλούν μυέλωμα κυμάνθηκαν από 0.75 έως άνω των 5.3 ng/ml (Πίνακας 4.1). Σύγκριση των τιμών μεταξύ ασθενών και φυσιολογικών μαρτύρων στο σύνολό τους δεν μπορεί να γίνει για το λόγο ότι σε πολλούς αρρώστους μας δεν προσδιορίστηκε η ακριβής τιμή της πρωτεΐνης, αλλά ένα ανώτατο όριο (τιμή cutoff) πέρα από το οποίο δεν δίνονταν τιμές αλλά η ένδειξη "τιμή μεγαλύτερη των 4 ng/ml".

Παίρνοντας όμως κανείς ως ανώτερο φυσιολογικό όριο αυτό των 2.7 ng/ml που σημειώθηκε ως ανώτατη τιμή σε έναν από τους φυσιολογικούς μας μάρτυρας (1.63 ± 0.56 ng/ml) (n=9) (Πίνακας 4.2), βλέπει ότι 20 από τους 39 αρρώστους, ήτοι ποσοστό 51.3%, είχαν τιμές β_2m ανώτερες από το όριο αυτό.

Οι τιμές της β_2m σε σχέση με την κλινική φάση της νόσου, δίνονται στον αναλυτικό Πίνακα 4.1. Σε 8 από τους 13 αρρώστους σε ενεργό φάση (ομάδα Α), ήτοι σε ποσοστό 61.5%, οι τιμές της β_2m του ήσαν άνω του ορίου των 2.7 ng/ml. Στην ομάδα Β των ασθενών (φάση σταθερότητας της νόσου), αυξημένες τιμές είχαν 3 από τους 12, ήτοι ποσοστό 25%, ενώ στην ομάδα Γ (φάση υποτροπής ή ανθεκτικότητας της νόσου), αυξημένες τιμές σημειώθηκαν στους 10 από τους 14 ασθενείς, ήτοι σε ποσοστό 71.4%. Οι αναλογίες αυτές είναι στατιστικά σημαν-

τικές όπως αποδείχθει με την εφαρμογή του στατιστικού κριτηρίου χ^2 (χ^2 = 6.0689, $p<0.05$). Τα ευρήματα δείχνουν ότι γενικά υπάρχουν λιγότεροι άρρωστοι στην ομάδα Β που έχουν αυξημένες τιμές β_2-μικροσφαιρίνης απ' ότι στην ομάδα Γ ($p<0.05$), ενώ δεν υπάρχει διαφορά μεταξύ ασθενών των ομάδων Α και Γ που περιλαμβάνουν ασθενείς με αυξημένη δραστηριότητα της νόσου.

Αναφορικά με το στάδιο της νόσου, κανείς άρρωστος με νόσο σταδίου Ι δεν είχε τιμές άνω των 2.7 ng/ml. Ανάμεσα στους αρρώστους σταδίου ΙΙ υπήρχαν 4 με αυξημένες τιμές, και ανάμεσα στους 28 αρρώστους σταδίου ΙΙΙ ήσαν 17 με αυξημένες τιμές β2-μικροσφαιρίνης (ποσοστό 60.7%). Τα δεδομένα αυτά δείχνουν ότι η β2-μικροσφαιρίνη αυξάνεται στον ορό των αρρώστων με μυέλωμα σε προχωρημένο στάδιο της νόσου. Η αναλογία των αρρώστων με αυξημένες τιμές είναι μεγαλύτερη στο στάδιο ΙΙΙ από ότι στους αρρώστους με νόσο σταδίου Ι ($p<0.05$). Οι διαφορές μεταξύ σταδίων ΙΙ και ΙΙΙ δεν είναι στατιστικά σημαντικές.

Στους τέσσερις από τους πέντε πάσχοντες από MGUS που μελετήθηκαν, οι τιμές της β_2-μικροσφαιρίνης κυμάνθηκαν, στους τρεις μέσα σε φυσιολογικά πλαίσια, ενώ στον τέταρτο άρρωστο ανέρχονταν σε 3.87 ng/ml. Αυξημένη τιμή β_2m βρέθηκε και στον άρρωστο με CML-MM (3.42 ng/ml), ενώ στους αρρώστους με μονήρες πλασμοκύτωμα οι τιμές κυμάνθηκαν μέσα στα φυσιολογικά όρια. Στον άρρωστο με την πλασματοκυτταρική λευχαιμία ατυχώς δεν έγιναν προσδιορισμοί της πρωτεΐνης.

2.4. C-αντιδρώσα πρωτεΐνη

Οι τιμές της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) στους μυελωματικούς αρρώστους μας κυμάνθηκαν από κάτω των 5 έως 72.7 mg/l με διάμεση τιμή τα 7 mg/l. Τιμές πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο των 8 mg/dl που σημειώθηκε σε

έναν από τους μελετηθέντες φυσιολογικούς μας μάρτυρες, βρέθηκαν σε 21 από τους 39 αρρώστους, ήτοι σε ποσοστό 53.8% των περιπτώσεων.

Σε σχέση με την κλινική φάση της νόσου, τιμές άνω των 8 mg/l βρέθηκαν σε 7 από τους 13 αρρώστους με νόσο σε ενεργό φάση (ομάδα Α) (ποσοστό 53.8%), σε 3 από τους 13 αρρώστους της ομάδας Β (νόσος σε φάση σταθερότητας) (ποσοστό 23.1%), και σε 11 από τους 13 αρρώστους της ομάδας Γ (νόσος σε φάση υποτροπής ή ανθεκτικότητας) (ποσοστό 84.6%). Οι αναλογίες αυτές διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους στο επίπεδο του 1%, όπως εδείχθει με την εφαρμογή του στατιστικού κριτηρίου χ^2 (χ^2 = 9.9048, $p<0.01$). Η αναλογία των αρρώστων με αυξημένες τιμές CRP στον ορό είναι μεγαλύτερη στην ομάδα Α και την ομάδα Γ που και οι δύο περιλαμβάνουν αρρώστους με ενεργό νόσο, απ'ότι στην ομάδα Β που περιλαμβάνει αρρώστους με νόσο σε φάση σταθερότητας.

Σε σχέση με το στάδιο της νόσου, αυξημένες τιμές CRP άνω των 8 mg/l βρέθηκαν σε 2 από τους 6 αρρώστους με νόσο σταδίου I (ποσοστό 33%), σε 2 από τους επίσης 6 αρρώστους με νόσο σταδίου II (ποσοστό 33%), και σε 17 από τους 39 αρρώστους με νόσο σταδίου III (ποσοστό 43.6%). Οι αναλογίες αυτές δεν διέφεραν στατιστικά μεταξύ τους στο επίπεδο του 5% (χ^2 = 2.1723, $p<0.05$).

Εξ άλλου, αυξημένες τιμές CRP βρέθηκαν σε έναν από τους πέντε μελετηθέντες αρρώστους με MGUS, σε δύο από τους τρεις αρρώστους με μονήρες πλασμοκύττωμα, και στους δύο αρρώστους μας με πλασματοκυτταρική λευχαιμία και CML-MM (43 και 72.7 mg/l, αντίστοιχα) (Πίνακας 4.2). Ας σημειωθεί ότι ο άρρωστος με CML-MM είχε και άλλες βιολογικές διαταραχές ενδεικτικές μιάς γενικότερης διαταραχής των πρωτεϊνών οξείας φάσης.

2.5. Λευκωματίνη

Οι συγκεντρώσεις της λευκωματίνης στον ορό των ασθενών με πολλαπλούν μυέλωμα (n=40) δίνονται στον Πίνακα 4.1. Οι τιμές κυμάνθηκαν από 22 έως 48 g/l και εκφράζονταν με τη μέση τιμή των 36.1 ± 6.1 g/l (n=40) και τη διάμεση τοιαύτη των 36 g/l. Οι τιμές αυτές ήσαν σημαντικά μικρότερες από τις αντίστοιχες των φυσιολογικών μαρτύρων (n=9) που ανέρχονταν σε 42 ± 6 g/l (t=2.629, p<0.01).

Σε σχέση με την κλινική φάση της νόσου, οι άρρωστοι της ομάδας Α είχαν τιμές λευκωματίνης του ορού που ανέρχονταν σε 37.54 ± 7.58 g/l, οι της ομάδας Β τιμές που ανέρχονταν σε 36.31 ± 4.37 g/l, και οι άρρωστοι της ομάδας Γ τιμές που ανέρχονταν σε 34.29 ± 6.18 g/l. Οι τιμές αυτές και οι τιμές των φυσιολογικών μαρτύρων διέφεραν στατιστικά στο σύνολό τους στο επίπεδο του 5%, όπως αποδείχθηκε με την εφαρμογή της δοκιμασίας της ανάλυσης της μεταβλητότητας (F^3_{45} = 2.9703, p<0.05). Ωστόσο, οι διαφορές περιορίζονταν μεταξύ της ομάδας Γ των ασθενών και των φυσιολογικών μαρτύρων (t=2.933, p<0.01), και μεταξύ της ομάδας Β των ασθενών και των φυσιολογικών ατόμων (t=2.133, p<0.05).

Σε σχέση με το στάδιο της νόσου, οι άρρωστοι με νόσο σταδίου I (n=6) είχαν τιμές λευκωματίνης του ορού 36.3 ± 4.3 g/l, οι άρρωστοι με νόσο σταδίου II (n=6) 37.7 ± 8.3 g/l, και οι άρρωστοι με νόσο σταδίου III (n=28) 35.6 ± 6.18 g/l (Πίνακας 4.3). Οι τιμές αυτές δεν διέφεραν στατιστικά μεταξύ τους στο επίπεδο του 5%.

Σε επίπεδο αναλογιών, υπήρχαν 3 από τους 13 αρρώστους της ομάδας Α με τιμές λευκωματίνης κάτω των 30 g/l που ήταν το προς τα κάτω όριο των δύο

σταθερών αποκλίσεων των τιμών που βρέθηκαν στους φυσιολογικούς μας μάρτυρες (ποσοστό 23%), ενώ δεν βρέθηκε κανείς άρρωστος της ομάδας Β με τιμές λευκωματίνης κάτω από το όριο αυτό. Χαμηλές τιμές λευκωματίνης βρέθηκαν σε 2 από τους 14 αρρώστους της ομάδας Γ (ποσοστό 14.3%). Οι αναλογίες αυτές δεν διαφέρουν στατιστικά μεταξύ τους στο επίπεδο του 5%. Εξ άλλου, δεν υπήρχε κανείς άρρωστος με τιμές λευκωματίνης του ορού κάτω των 30 g/l ανάμεσα στους αρρώστους με νόσο σταδίου I, ενώ υπήρχε 1 από τους 13 αρρώστους σταδίου II με χαμηλές τιμές (ποσοστό 16.7%) και 4 από τους 28 αρρώστους σταδίου III με τιμές λευκωματίνης κάτω από το όριο αυτό (ποσοστό 14.3%). Και οι αναλογίες αυτές δεν διέφεραν στατιστικά μεταξύ τους στο επίπεδο του 5% όπως εδείχθηκε με την εφαρμογή της δοκιμασίας χ^2.

Εξ άλλου, οι τιμές της λευκωματίνης του ορού στους πάσχοντες από MGUS και τους πάσχοντες από μονήρες πλασμοκύττωμα, όπως και στον άρρωστο με πλασματοκυτταρική λευχαιμία, κυμάνθηκαν μέσα σε φυσιολογικά πλαίσια. Ελαττωμένη τιμή λευκωματίνης του ορού σημειώθηκε στον άρρωστο με CML-MM (27 g/l) (Πίνακας 4.2).

2.6. Κρεατινίνη

Οι τιμές της κρεατινίνης του ορού στους μελετηθέντες μυελωματικούς αρρώστους (Πίνακας 4.1) κυμάνθηκαν από 60 έως 750 μmol/l και εκφραζονταν με τη μέση τιμή των 150.8 ± 112.0 μmol/l και τη διάμεση τοιαύτη των 130 μmol/l. Οι τιμές αυτές δεν διέφεραν στατιστικά στο επίπεδο του 5% από αυτές των 108.0 ± 13.4 μmol/l που σημειώθηκαν στους φυσιολογικούς μας μάρτυρες (n=9) (Πίνακας 4.4).

Αναφορικά με την κλινική φάση της νόσου, οι τιμές της κρεατινίνης του ορού

ανέρχονταν στην ομάδα Α σε 150.8 ± 42.9 μmol/l, στην ομάδα Β σε 122.3 ± 42.5 μmol/l, και στην ομάδα Γ σε 177.1 ± 180.9 μmol/l. Συγκρινόμενες οι τιμές αυτές με τις τιμές των φυσιολογικών μαρτύρων και μεταξύ τους δεν βρέθηκαν να διαφέρουν στατιστικά στο επίπεδο του 5% (F^3_{45} = 0.997, p>0.05).

Αναφορικά με το στάδιο της νόσου, οι τιμές της κρεατινίνης του ορού ανέρχονταν στους πάσχοντες από νόσο σταδίου Ι (n=6) σε 111.7 ± 17.2 μmol/l, στους πάσχοντες από νόσο σταδίου ΙΙ (n=6) σε 138.3 ± 29.9 μmol/l, και στους πάσχοντες από νόσο σταδίου ΙΙΙ (n=28) σε 161.8 ± 131.9 μmol/l. Συγκρινόμενες οι τιμές αυτές με τις αντίστοιχες των φυσιολογικών μαρτύρων και μεταξύ τους δεν βρέθηκαν να διαφέρουν σημαντικά στο επίπεδο του 5% (F^3_{45} = 0.771, p>0.05). Τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι οι τιμές της κρεατινίνης του ορού δεν παραλλάσσουν σημαντικά σε σχέση με την κλινική φάση και το στάδιο της νόσου.

Στους πάσχοντες από MGUS και τους πάσχοντες από μονήρες πλασμοκύττωμα, όπως και στον άρρωστο με πλασματοκυτταρική λευχαιμία, οι τιμές της κρεατινίνης κυμάνθηκαν μέσα σε φυσιολογικά πλαίσια. Αυξημένη τιμή κρεατινίνης του ορού σημειώθηκε στον άρρωστο με CML-MM (190 μmol/l).

2.7. Φερριτίνη

Οι τιμές της φερριτίνης του ορού στους μελετηθέντες αρρώστους με πολλαπλούν μυέλωμα (n=39) αναγράφονται στον Πίνακα 4.1. Οι τιμές κυμάνθηκαν από 15 έως 1700 ng/ml και εκφράζονταν με τη μέση τιμή των 261.6 ± 265.2 ng/ml και τη διάμεση τοιαύτη των 157.5 ng/ml. Οι τιμές αυτές ήταν υψηλότερες των τιμών που βρέθηκαν στους φυσιολογικούς μάρτυρες (n=9), και οι οποίες ανέρχονταν σε 64.3 ± 53.1 ng/ml (t=2.204, p<0.05).

Αναφορικά με την κλινική φάση της νόσου, οι τιμές της φερριτίνης του ορού

ανέρχονταν στους πάσχοντες από νόσο σε ενεργό φάση (ομάδα Α) σε 280.3 ± 69.56 ng/ml, στους πάσχοντες από νόσο σε φάση σταθερότητας σε 229.8 ± 270.1 ng/ml, και στους πάσχοντες από νόσο σε φάση υποτροπής ή ανθεκτικότητας σε 284.1 ± 299.2 ng/ml. Οι τιμές αυτές δεν διέφεραν στατιστικά μεταξύ τους στο επίπεδο του 5% όπως αποδείχθηκε με την εφαρμογή της δοκιμασίας της ανάλυσης της μεταβλητότητας (F^3_{44} = 2.2703, p>0.05).

Αναφορικά με το στάδιο της νόσου, οι τιμές της φερριτίνης του ορού ανέρχονταν στους πάσχοντες από νόσο σταδίου Ι σε 238.0 ± 375 ng/ml, στους πάσχοντες από νόσο σταδίου ΙΙ σε 190.0 ± 66.0 ng/ml, και στους πάσχοντες από νόσο σταδίου ΙΙΙ σε 287.3 ± 273.9 ng/ml. Οι τιμές αυτές δεν διέφεραν στατιστικά μεταξύ τους στο επίπεδο του 5% όπως αποδείχθηκε με την εφαρμογή της δοκιμασίας της ανάλυσης της μεταβλητότητας (F^3_{44} = 1.8873, p>0.05).

Οι τιμές της φερριτίνης του ορού που σημειώθηκαν στους τέσσερις μελετηθέντες πάσχοντες από MGUS ανέρχονταν σε 72.5 ± 43.9 ng/ml. Οι τιμές αυτές δεν διέφεραν σημαντικά από εκείνες που σημειώθηκαν στους φυσιολογικούς μάρτυρες (p>0.05), ούτε από τις τιμές που παρατηρήθηκαν στους πάσχοντες από πολλαπλούν μυέλωμα (t=1.409, p>0.05). Εξ άλλου, οι τιμές της φερριτίνης που βρέθηκαν στους τρεις αρρώστους με μονήρες πλασμοκύττωμα (95.7 ± 62.8) δεν διέφεραν και αυτές από τις τιμές των μυελωματικών αρρώστων (t=1.070, p>0.05). Στον άρρωστό με πλασματοκυτταρική λευχαιμία οι τιμές έφθαναν τα 1830 ng/ml και στον άρρωτο με CML-MM τα 960 ng/ml (Πίνακας 4.2).

2.8. Γαλακτική δεϋδρογενάση

Οι τιμές της γαλακτικής δεϋδρογενάσης (LDH) του ορού στους μελετηθέντες αρρώστους με πολλαπλούν μυέλωμα αναγράφονται στον Πίνακα 4.1. Οι τιμές

κυμάνθηκαν από 97 έως 339 IU/ml και εκφράζονταν με τη μέση τιμή των 154.6 ± 46.5 IU/ml και τη διάμεση τοιαύτη των 148 IU/ml. Οι τιμές αυτές δεν διέφεραν στατιστικά από τις αντίστοιχες των φυσιολογικών μαρτύρων που ανέρχονταν σε 135.4 ± 28.6 IU/ml, όπως εδείχθηκε με την εφαρμογή του στατιστικού κριτηρίου t-test του Student ($p>0.05$).

Αναφορικά με την κλινική φάση της νόσου, οι τιμές της LDH του ορού ανέρχονταν στους πάσχοντες από νόσο σε ενεργό φάση (ομάδα Α) σε 140.3 ± 64.7 IU/ml, στους πάσχοντες από νόσο σε φάση σταθερότητας σε 150.5 ± 27.9 IU/ml, και στους πάσχοντες από νόσο σε φάση υποτροπής ή ανθε-κτικότητας σε 172.6 ± 35.7 ng/ml. Οι τιμές αυτές δεν διέφεραν στατιστικά με-ταξύ τους στο επίπεδο του 5% όπως αποδείχθηκε με την εφαρμογή της δοκιμα-σίας της ανάλυσης της μεταβλητότητας ($F^3_{44} = 1.852$, $p>0.05$).

Αναφορικά με το στάδιο της νόσου, οι τιμές της LDH του ορού ανέρχονταν στους πάσχοντες από νόσο σταδίου Ι σε 158.3 ± 18.7 IU/ml, στους πάσχοντες από νόσο σταδίου ΙΙ σε 115.8 ± 16.8 IU/ml, και στους πάσχοντες από νόσο σταδίου ΙΙΙ σε 162.2 ± 51.2 IU/ml. Οι τιμές αυτές δεν διέφεραν στατιστικά μεταξύ τους στο επίπεδο του 5% όπως αποδείχθηκε με την εφαρμογή της δοκιμασίας της ανάλυσης της μεταβλητότητας ($F^3_{44} = 2.511$, $p>0.05$).

Οι τιμές της LDH του ορού που σημειώθηκαν στους πέντε πάσχοντες από MGUS ανέρχονταν σε 146.2 ± 21.0 IU/ml. Οι τιμές αυτές δεν διέφεραν σημαντικά από αυτές που σημειώθηκαν στους φυσιολογικούς μάρτυρες ($p>0.05$) και τους πάσχοντες από πολλαπλούν μυέλωμα ($p>0.05$). Στα ίδια φυσιολογικά πλαίσια κυμάνθηκαν και οι τιμές του ενζύμου στους τρείς πάσχοντες από μονήρες πλα-σμοκύτωμα (153.3 ± 19.7 IU/ml), ενώ στον άρρωστό μας με πλασματοκυτταρι-

κή λευχαιμία οι τιμές έφθαναν τις 1660 IU/ml. Στον άρρωστο με CML-MM οι τιμές βρέθηκαν μεσα σε φυσιολογικά πλαίσια (164 IU/ml) (Πίνακας 4.2).

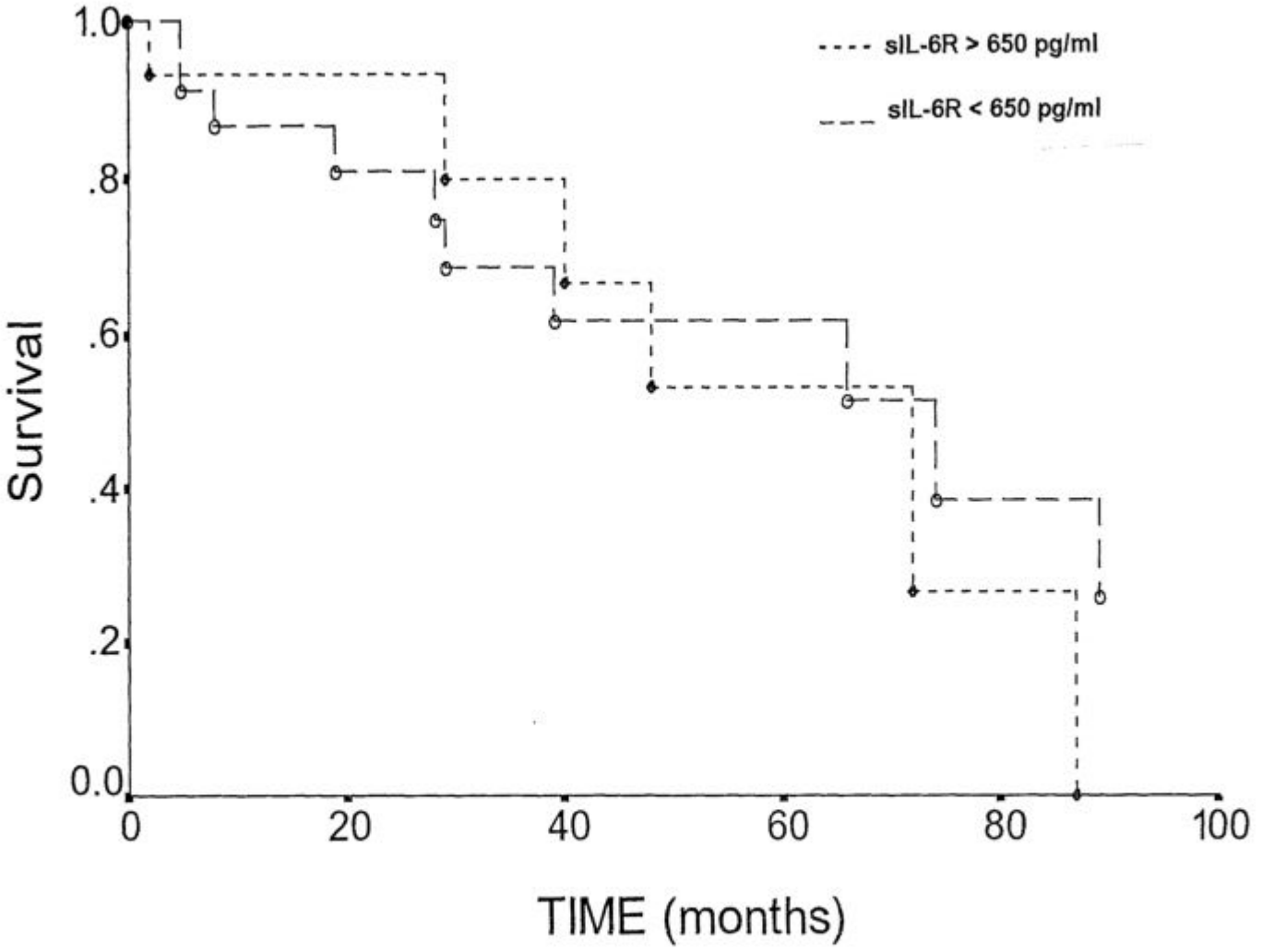
3. sIL-6R και επιβίωση

Η συνολική επιβίωση των αρρώστων με πολλαπλούν μυέλωμα δίνεται στον Πίνακα 4.5. Από τον πίνακα αυτό φαίνεται η διαφορά στην επιβίωση των αρρώ-

Πίνακας 4.5. Επιβίωση των μελετηθέντων μυελωματικών αρρώστων

	Ποσοστό επιβίωσης (actuarial survival)			
Χρόνος (μήνες)	Στο σύνολο των αρρώστων	Στάδιο I	Στάδιο II	Στάδιο III
0-10	90.00%	100.00%	83.33%	89.29%
10-20	87.09%	100.00%	83.33%	85.23%
20-30	75.21%	100.00%	83.33%	69.25%
30-40	70.79%	100.00%	. . . . .	63.48%
40-50	61.35%	100.00%		50.78%
50-60	61.35%	100.00%		50.78%
60-70	55.22%	66.67%		50.78%
70-80	36.82%	. . . . .		33.86%
80-90	18.41%			16.93%
90-100	18.41%			16.93%

στων με κριτήριο το στάδιο της νόσου. Πενήντα μήνες από τη διάγνωση ζούν τα 50.78% των αρρώστων που διαγνώστηκαν ως "στάδιο III της νόσου", ενώ η επιβίωση είναι 100% στους έχοντας "στάδιο I της νόσου" και 83.33% στους έχοντας "στάδιο II της νόσου".


sIL-6R > 650 pg/ml
sIL-6R < 650 pg/ml
Survival
1.0
.8
.6
.4
.2
0.0
0
20
40
60
80
100
TIME (months)

Eik. 4.1.

Στην Εικόνα 4.1 δίνεται γραφικά η συνολική επιβίωση των αρρώστων με βάση τα επίπεδα του διαλυτού υποδοχέα της ιντερλευκίνης-6 στον ορό (sIL-6R). Οπως φαίνεται και προέκυψε και από τη στατιστική επεξεργασία των στοιχείων, η επιβίωση των μυελωματικών αρρώστων που είχαν αυξημένες συγκεντρώσεις sIL-6R στον ορό (άνω των 650 pg/ml) δεν διέφερε στατιστικά από την επιβίωση των αρρώστων που είχαν τιμές του υποδοχέα μέσα σε φυσιολογικά πλαίσια (κάτω των 650 pg/ml). Αυτό σημαίνει ότι ο sIL-6R δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικό στοιχείο στην επιβίωση των πασχόντων από τη νόσο.

4. Συσχετίσεις των τιμών του sIL-6R

Στην παρούσα μελέτη αναζητήθηκαν συσχετίσεις των τιμών του διαλυτού υποδοχέα της ιντερλευκίνης-6 (sIL-6R) αφ' ενός μεν με τις τιμές των παραμέτρων αναφοράς, με την κλινική φάση της νόσου και με το στάδιο της νόσου. Η μελέτη έγινε με πολυπαραγοντική ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιώντας το πρόγραμμα SPSS στον υπολογιστή. Η χάραξη των καμπυλών έγινε με τη μεταφορά των δεδομένων σε πρόγραμμα γραφικών Harvard Graphics.

4.1. Συσχέτιση με παραμέτρους αναφοράς

Στατιστικά σημαντική συσχέτιση των συγκεντρώσεων του sIL-6R στον ορό των πασχόντων από πολλαπλούν μυέλωμα βρέθηκε με τις τιμές της β_2-μικροσφαιρίνης, της CRP, της κρεατινίνης, της φερριτίνης και της LDH. Οι τιμές του υποδοχέα δεν σχετίζονταν με τις συγκεντρώσεις της ιντερλευκίνης-6 (IL-6), του TNF-α ή της λευκωματίνης του ορού.

4.1.1. Συσχέτιση με τη β_2-μικροσφαιρίνη

Οι τιμές του sIL-6R του ορού σχετίζονταν θετικά με τις τιμές της β_2-μικροσφαιρίνης στο σύνολο μυελωματικών ασθενών και ασθενών με MGUS, μονήρες πλασμοκύτταωμα και CML-MM που μελετήθηκαν ($r=0.350$, $p<0.02$).

4.1.2. Συσχέτιση με την CRP

Οι τιμές του sIL-6R σχετίζονταν επίσης με τις τιμές της CRP σε όσους αρρώστους μελετήθηκαν ($r=0.466$, $p<0.01$).

4.1.3. Συσχέτιση με την κρεατινίνη

Οι τιμές του sIL-6R σχετίζονταν θετικά με τις τιμές της κρεατινίνης στους μελετηθέντες αρρώστους ($r=0.468$, $p<0.01$). Η συσχέτιση δίνεται γραμμικά στην Εικόνα 4.2.

4.1.4. Συσχέτιση με τη φερριτίνη

Οι τιμές του υποδοχέα σχετίζονταν θετικά με τις τιμές της φερριτίνης του ορού στους μελετηθέντες ασθενείς ($r=0.524$, $p<0.01$). Η συσχέτιση δίνεται γραφικά στην Εικόνα 4.3.

4.1.5. Συσχέτιση με την LDH

Η συσχέτιση των τιμών του sIL-6R του ορού με τα επίπεδα της LDH στους μελετηθέντες μυελωματικούς αρρώστους δίνεται γραφικά στην Εικόνα 4.4. Η σχέση είναι σημαντική στο επίπεδο του 3% ($r=0.490$, $p<0.03$).

4.2. Συσχέτιση με την κλινική φάση και το στάδιο της νόσου

Οπως ήδη ελέχθη, οι τιμές του sIL-6R στον ορό των μυελωματικών αρρώστων ήσαν χαμηλότερες στην ομάδα Β απ' ότι στις ομάδες Α και Γ αυτών. Η

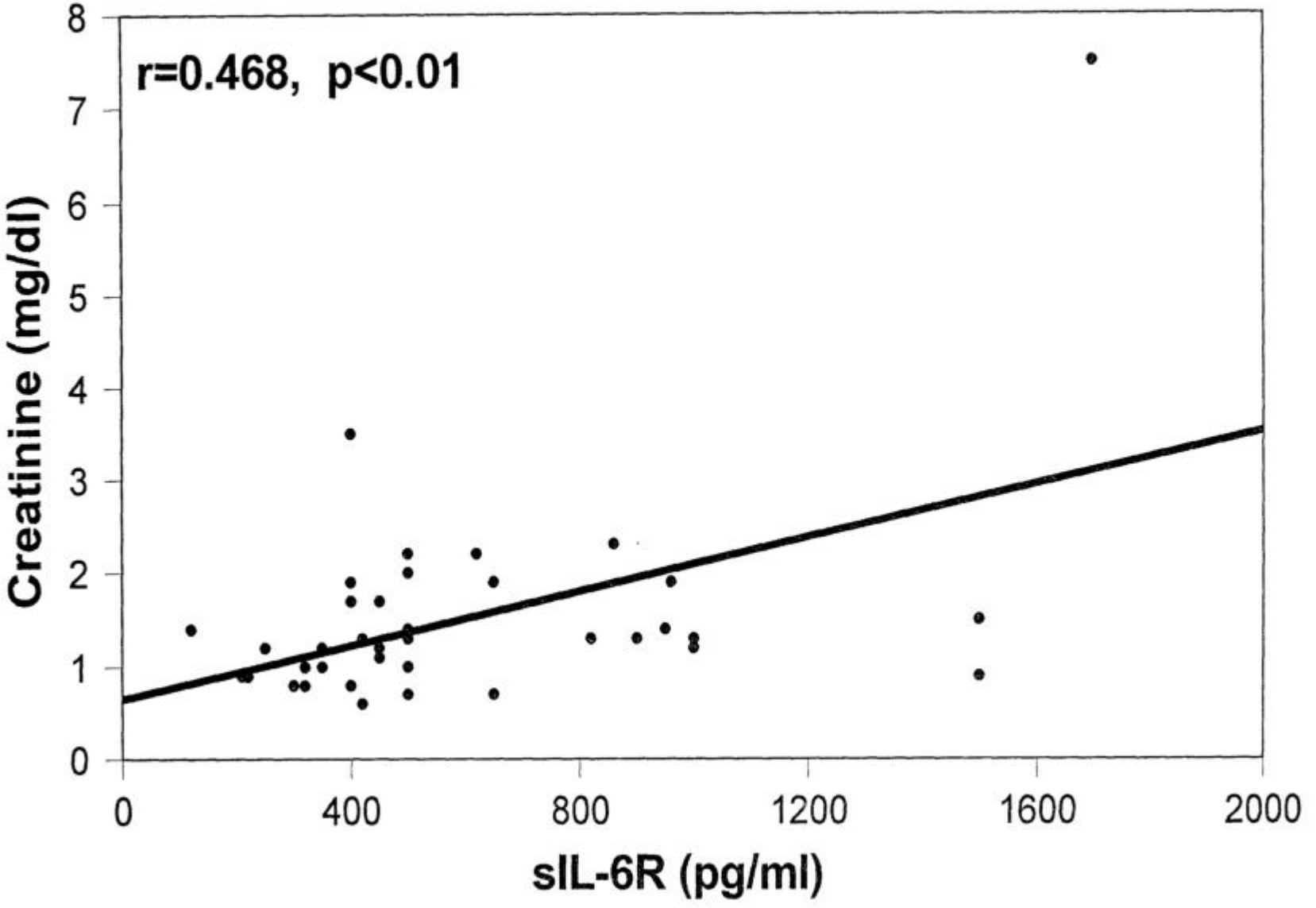
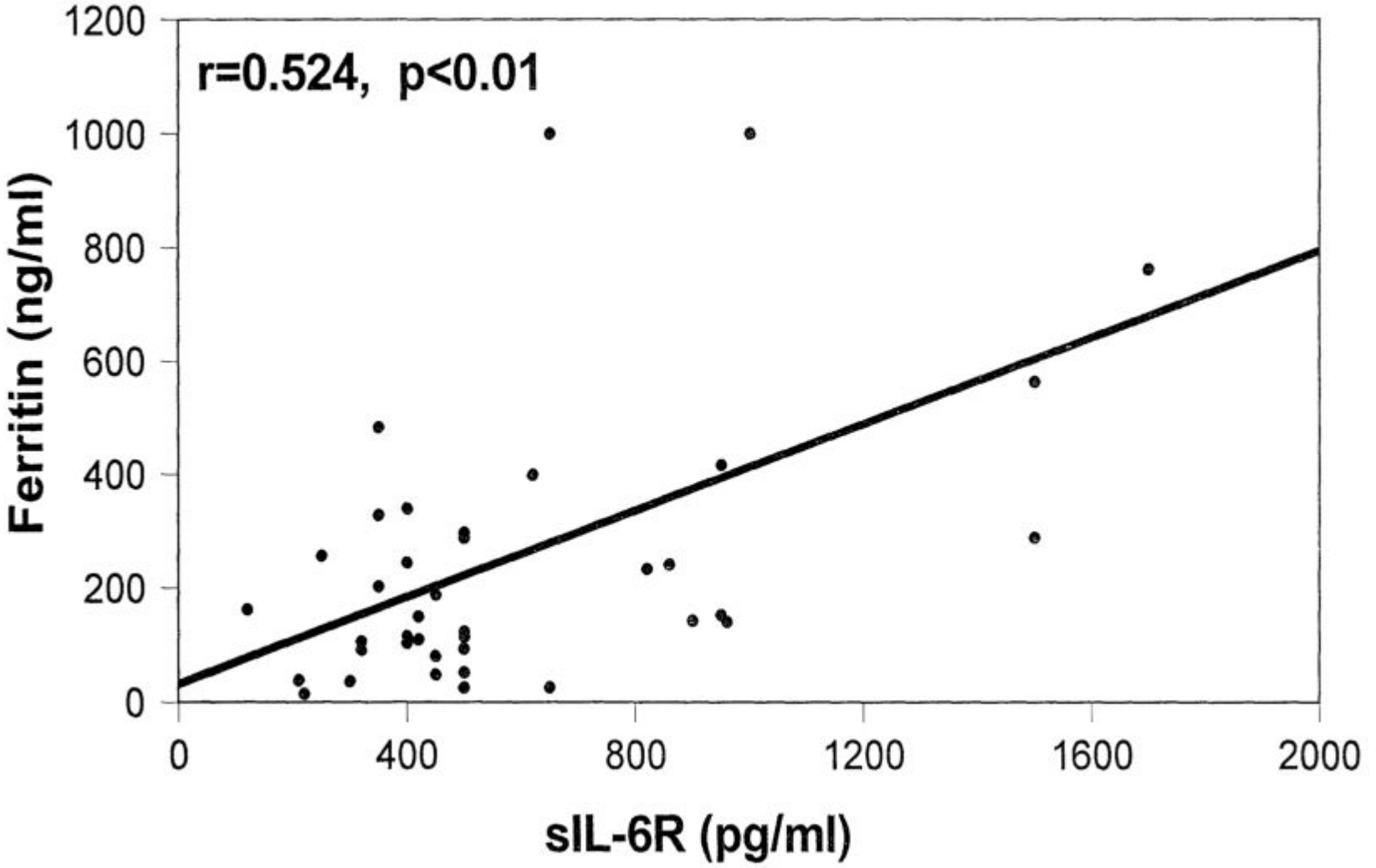
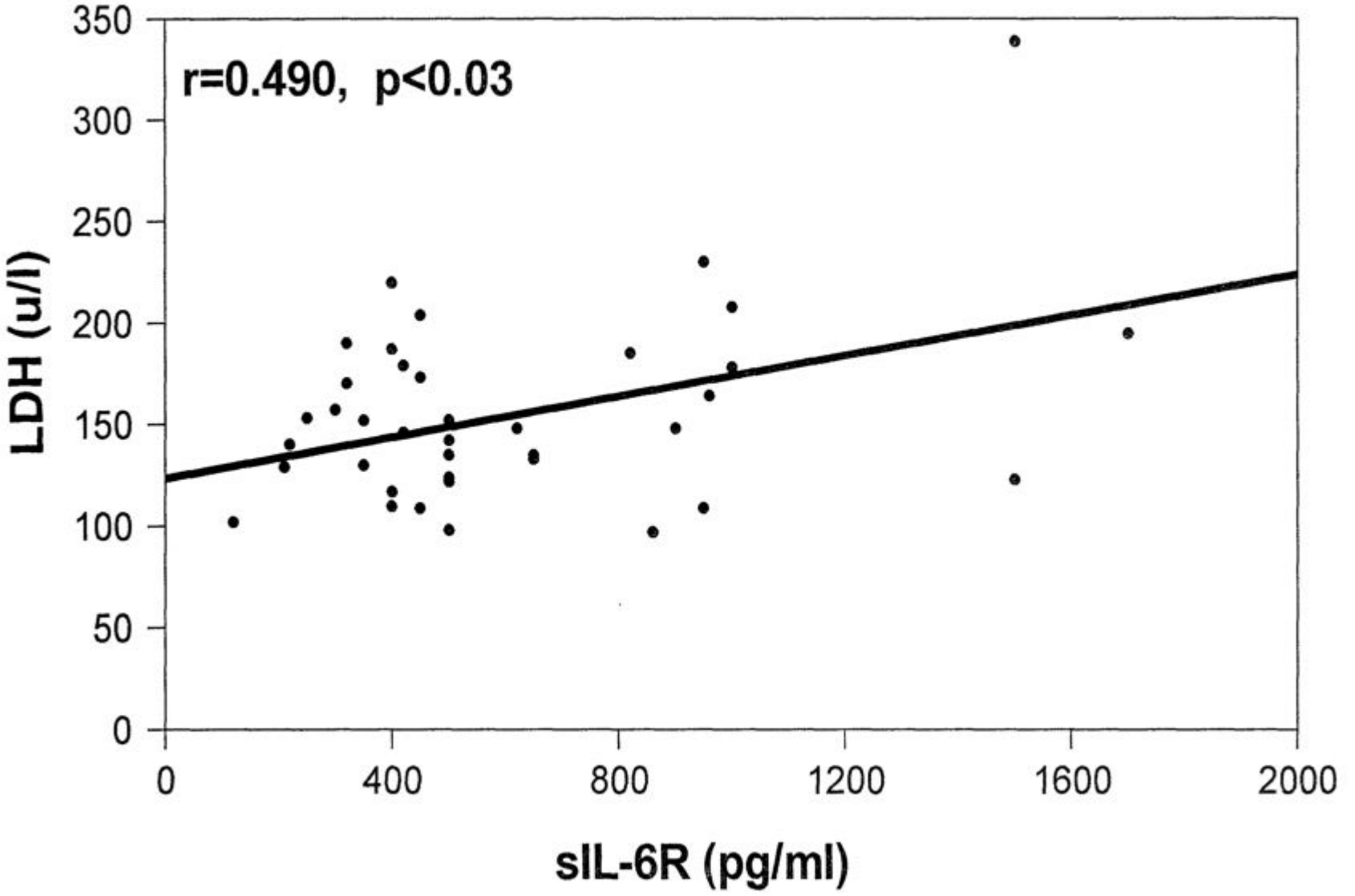

r=0.468, p<0.01
Creatinine (mg/dl)
sIL-6R (pg/ml)
0
1
2
3
4
5
6
7
8
0
400
800
1200
1600
2000

Fig 4.2.


r=0.524, p<0.01
Ferritin (ng/ml)
sIL-6R (pg/ml)
0
200
400
600
800
1000
1200
0
400
800
1200
1600
2000

Εικ. 4.3.


r=0.490, p<0.03
LDH (u/l)
sIL-6R (pg/ml)
350
300
250
200
150
100
50
0
0
400
800
1200
1600
2000

Eik. 4.4.

διαφορά είναι στατιστικά σημαντική στο επίπεδο του 5% και 1%, αντίστοιχα. Οι τιμές δίνονται γραφικά στην Εικόνα 4.5. Αντίθετα, οι τιμές του υποδοχέα δεν σχετίζονται με το στάδιο της νόσου. Αυτό σημαίνει ότι τα επίπεδα sIL-6R είναι ενδεικτικά της δραστηριότητας της νόσου αλλ΄όχι και ενδεικτικά της μυελωματικής μάζας στον οργανισμό.

4.3. Συμπέρασμα από τις συσχετίσεις

Από όλες τις παραπάνω συσχετίσεις φαίνεται ότι οι τιμές του sIL-6R στον ορό των πασχόντων από πολλαπλούν μυέλωμα είναι ενδεικτικές της δραστηριότητας της νόσου, δεν μπορούν όμως να χρησιμοποιηθούν ως στοιχείο πρόγνωσης δοθέντος ότι δεν σχετίζονται με τη συνόλη μυελωματική μάζα στον οργανισμό όπως αυτή εκφράζεται με τη σταδιοποίηση κατά Durie και Salmon, πολύ δε περισσότερο όταν οι συγκεντρώσεις του υποδοχέα στον ορό δεν σχετίζονται με την επιβίωση των πασχόντων.

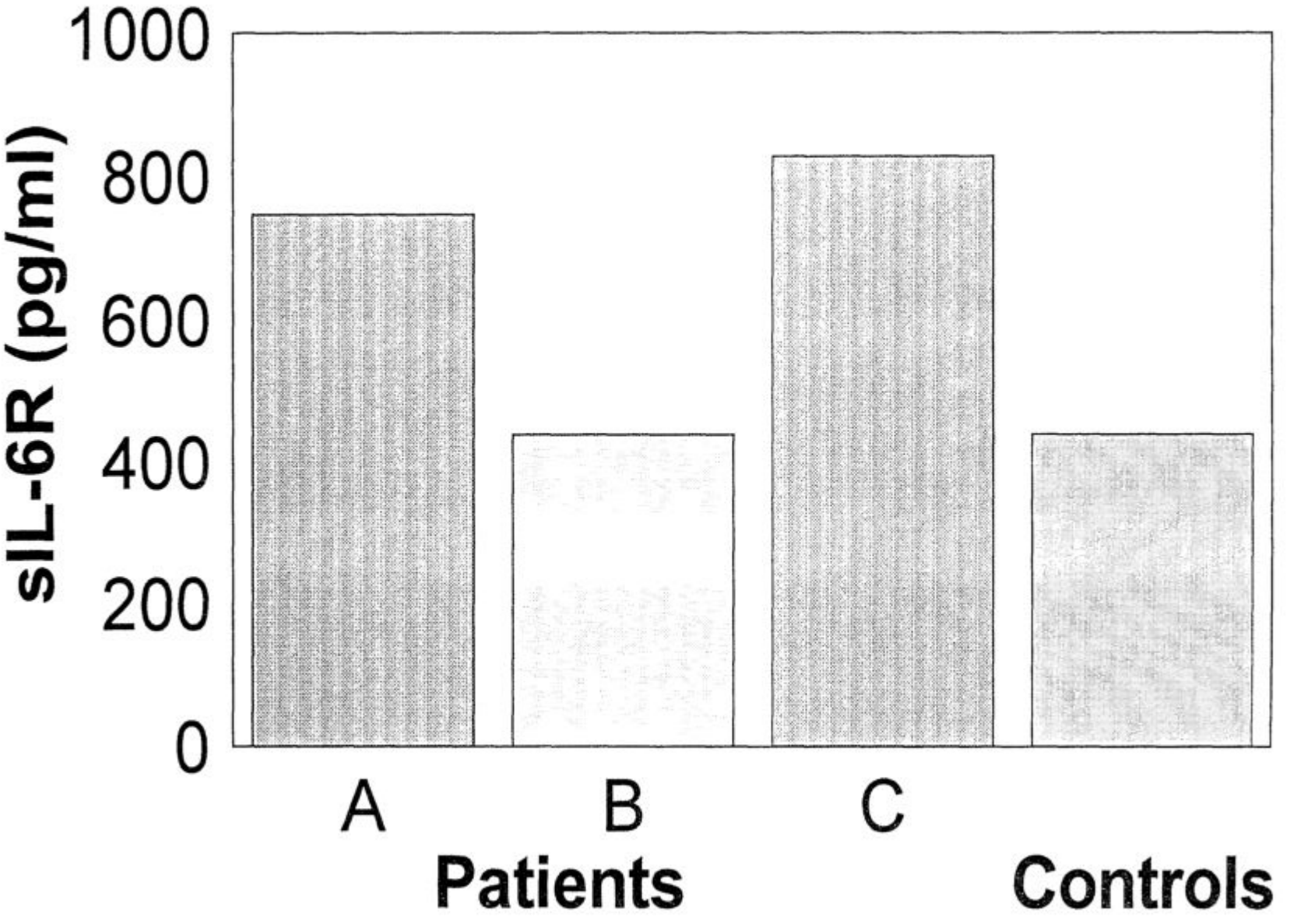


FIG 4.5

Μέρος Πέμπτο

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

και

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

5.1. Οι τιμές του sIL-6R

Στην παρούσα εργασία προσδιορίστηκαν οι τιμές του διαλυτού υποδοχέα της ιντερλευκίνης 6 (sIL-6R) σε μια ομάδα 40 αρρώστων με πολλαπλούν μυέλωμα, σε μια δεύτερη ομάδα 10 αρρώστων με διάφορες άλλες πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες και συγκεκριμένα 5 αρρώστων με MGUS, 3 αρρώστων με μονήρες πλασμοκύττωμα (SPC), 1 αρρώστου με πλασματοκυτταρική λευχαιμία και 1 αρρώστου με CML και πολλαπλούν μυέλωμα, και ακόμα σε 9 φυσιολογικά άτομα που χρησιμοποιήθηκαν ως μάρτυρες.

Οπως αποδείχτηκε από τη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων, οι τιμές του sIL-6R στον ορό των μυελωματικών αρρώστων δεν διέφεραν στο σύνολό τους σημαντικά από αυτές των φυσιολογικών μαρτύρων στο επίπεδο του 5%. Οι τιμές δεν διέφεραν επίσης από τις τιμές των αρρώστων με MGUS και SPC.

Ωστόσο, η ανάλυση των τιμών με κριτήριο την κλινική φάση στην οποία βρίσκονταν η μυελωματική νόσος κατά την περίοδο της μελέτης έδειξε ενδιαφέροντα στοιχεία. Οι τιμές του sIL-6R ήσαν υψηλότερες στον ορό των μυελω-

ματικών αρρώστων που είχαν νόσο σε ενεργό φάση ή φάση υποτροπής ή ανθεκτικότητας από ότι στον ορό των αρρώστων που είχαν νόσο σε φάση σταθερότητος. Το στοιχείο αυτό αποτελεί μιά πρώτη και σαφή ένδειξη της πιθανής σχέσης του sIL-6R του ορού με την όλη δραστηριότητα της νόσου.

Σε επίπεδο αναλογιών βρέθηκε ότι η αναλογία των μυελωματικών αρρώστων με τιμές sIL-6R πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο ήταν 46.2% σε αρρώστους με νόσο σε ενεργό φάση, 7.7% σε αρρώστους με νόσο σε φάση σταθερότητος, και 57.1% σε αρρώστους με νόσο ανθεκτική ή σε φάση υποτροπής. Οι αναλογίες αυτές είναι στατιστικά σημαντικές στο επίπεδο του 1% και υποδηλώνουν ότι στην ενεργό φάση του πολλαπλού μυελώματος, όπως και στη φάση υποτροπής ή ανθεκτικότητας της νόσου, οι τιμές του sIL-6R αυξάνονται στον ορό, ενώ μειώνονται σε φάση σταθερότητας.

Αναφορικά με το στάδιο της νόσου οι τιμές του SIL-6R του ορού δεν φαίνεται να διαφέρουν στατιστικά μεταξύ τους, όπως δεν διαφέρουν και οι αναλογίες των ασθενών με τιμές sIL-6R του ορού πάνω από το φυσιολογικό. Το στοιχείο αυτό σε συνδυασμό με τα παραπάνω αναφερθέντα δείχνει ότι οι τιμές του SIL-6R στον ορό δεν σχετίζονται με την ολική μυελωματική μάζα, αλλά με τη δραστηριότητα της νόσου. Υπέρ της άποψης αυτής είναι και τα δεδομένα που παρουσιάστηκαν από τους Gaillard et al [67], οι οποίοι βρήκαν αυξημένες τιμές του sIL-6R στον ορό σε μεγάλο ποσοστό νεοδιαγνωσθέντων ασθενών με πολλαπλούν μυέλωμα και σε ένα ακόμα μεγαλύτερο ποσοστό αρρώστων με προχωρημένη μυελωματική νόσο. Εξ άλλου, οι ίδιοι συγγραφείς τονίζουν στη μελέτη τους ότι τα επίπεδα του sIL-6R του ορού δεν σχετίζονται με την ολική μυελωματική μάζα, συμφωνούντες έτσι με τα παραπάνω δικά μας συμπέρασμα.

Σε ότι αφορά τους αρρώστους με MGUS και SPC οι τιμές που βρέθηκαν στην παρούσα εργασία δεν διέφεραν στο σύνολό τους από το φυσιολογικό, όπως ήδη αναφέρθηκε. Το εύρημα αυτό έρχεται σε αντίθεση με τα ευρήματα των Gaillard et al [67], οι άρρωστοι των οποίων είχαν σε αναλογία 51% τιμές

sIL-6R πάνω από το φυσιολογικό. Ιδιαίτερα αυξημένες τιμές sIL-6R βρέθηκαν στον άρρωστό μας με την πλασματοκυτταρική λευχαιμία.

5.2. sIL-6R και παράμετροι αναφοράς

Περαιτέρω, μελετήσαμε στους αρρώστους μας ορισμένες παραμέτρους αναφοράς, βιολογικά δηλαδή μεγέθη για τα οποία έχει υποστηριχθεί ότι έχουν διαγνωστική ή και προγνωστική αξία στη Μυελωματική νόσο. Πρόκειται για την ιντερλευκίνη-6 (IL-6), τον παράγοντα νέκρωσης των όγκων-α (TNF-α), τη β_2-μικροσφαιρίνη (β_2m), τη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), τη λευκωματίνη, την κρεατινίνη, τη φερριτίνη και τη γαλακτική αφυδρογονάση (LDH), με σκοπό τη συσχέτιση των συγκεντρώσεων των παραμέτρων αυτών στον ορό με τη συγκέντρωση του sIL-6R.

Οι τιμές της IL-6 στον ορό των μυελωματικών αρρώστων μας και των αρρώστων με άλλες πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες βρέθηκαν χαμηλότερες ($p<0.01$) από τις τιμές των φυσιολογικών ατόμων. Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρονται στη βιβλιογραφία από τους Brown et al [27], τους Famularo et al [68] και τους Ballester et al [36], ενώ οι Battaile et al [41] ανέφεραν αυξημένες τιμές προσδιορίζοντας τα επίπεδα της IL-6 με βιολογική μέθοδο. Τα χαμηλά επίπεδα IL-6 στους αρρώστους μας, αλλά και στους αρρώστους των άλλων ερευνητών, οφείλονται προφανώς σε μειονεκτικότητα της μεθόδου που χρησιμοποιήθηκε. Πιθανολογείται ότι υπάρχουν δραστικά μόρια IL-6 που δεν ελέγχονται με τα έναντι αυτής μονοκλωνικά αντισώματα που χρησιμοποιούνται στη μέθοδο. Οπως πάντως και εάν έχει το πράγμα, δεν βρέθηκε στατιστικά αξιόλογη συσχέτιση μεταξύ των τιμών της IL-6 και των τιμών του sIL-6R. Στο ίδιο συπέρασμα καταλήγουν και οι μελέτες των Gaillard et al [67] και των Kyrtsonis et al [49].

Περαιτέρω προσδιορίστηκαν οι τιμές του TNF-α του ορού σε έναν αριθμό μυελωματικών αρρώστων. Οι τιμές βρέθηκαν αυξημένες σε σχέση με τους μάρ-

τυρες ($p<0.001$). Ανάλογη βιβλιογραφική πληροφορία δεν βρέθηκε στην προσιτή μας βιβλιογραφία. Οι τιμές του TNF-α δεν σχετίζονταν με τις τιμές του sIL-6R.

Η β_2-μικροσφαιρίνη βρέθηκε αυξημένη στον ορό των αρρώστων μας σε στάδιο II, και ιδαίτερα σε στάδιο III, σε αναλογία περίπου 60%. Η αναλογία αυτή διέφερε σημαντικά από εκείνη των αρρώστων σταδίου I. Το εύρημα επιβεβαιώνει παλαιότερες παρατηρήσεις σύμφωνα με τις οποίες τα επίπεδα της β_2m σχετίζονται με το στάδιο [42,43]. Εξάλλου η αναλογία των αρρώστων με αυξημένα επίπεδα της β_2m ήταν σαφώς μικρότερη σε αρρώστους με φάση σταθερότητας απ΄ότι στους αρρώστους σε ενεργό φάση ή φάση υποτροπής. Τα επίπεδα της β_2m στους αρρώστους μας σχετίζονταν θετικά με τις τιμές του sIL-6R ($r=0.350$, $p<0.02$). Δοθέντος ότι τα επίπεδα της β_2m έχουν χρησιμοποιειθεί ως προγνωστικός παράγοντας του πολλαπλού μυελώματος, είναι πιθανό τα επίπεδα του sIL-6R να αποδειχθούν τελικά ως ένα περισσότερο αξιόλογο στοιχείο στη πρόγνωση της νόσου. Τέτοιες μελέτες απαιτούν μεγάλο αριθμό αρρώστων και έχουν ήδη αρχίσει στη Κλινική μας σε συνεργασία με άλλα Αιματολογικά Κέντρα της Ελλάδας.

Οι τιμές της CRP του ορού βρέθηκαν αυξημένες σε ποσοστό 53.8% των αρρώστων μας. Σε σχέση με τη κλινική φάση της νόσου, η αναλογία των αρρώστων με αυξημένες τιμές CRP στον ορό ήταν μεγαλύτερη στους αρρώστους με νόσο σε ενεργό φάση ή φάση υποτροπής ή ανθεκτικότητας σε σχέση με τους αρρώστους σε φάση σταθερότητας. Από την άλλη πλευρά οι αναλογίες των αρρώστων διαφόρων σταδίων της νόσου με αυξημένες τιμές CRP δεν διέφεραν στατιστικά μεταξύ τους. Οι τιμές σχετίζονταν θετικά με τα επίπεδα του sIL-6R στο επίπεδο του 1%. Το εύρημα αυτό αποτελεί ένα ακόμα στοιχείο υπέρ της θέσεώς μας ότι οι τιμές του sIL-6R είναι κατά βάση αυξημένες και εκφράζουν τη δραστηριότητα της νόσου. Όταν το νόσημα βρίσκεται σε φάση σταθερότητας, που σημαίνει ότι ο ρυθμός πολλαπλασιασμού των νεοπλασματικών πλασματοκυττάρων είναι ελαττωμένος, πέφτουν και οι τιμές του sIL-6R, και αντίθετα, όταν ο ρυθμός πολλαπλασιασμού αυτών των κυττάρων αυξάνεται (όπως αυτό συμβαί-

νει σε ενεργό φάση και φάση υποτροπής ή ανθεκτικότητας), αυξάνονται και οι τιμές του sIL-6R.

Τα επίπεδα της λευκωματίνης του ορού βρέθηκαν σημαντικά ελαττωμένα στους αρρώστους μας με πολλαπλούν μυέλωμα σε σχέση με τους μάρτυρες. Το εύρημα είναι συμβατό με τις κλασσικές παρατηρήσεις. Τα επίπεδα της λευκωματίνης στον ορό σχετίζονται αρνητικά με τα επίπεδα της CRP ($r=-0.453$, $p<0.01$) (Εικ.5.1). Σύμφωνα με τις σύγχρονες αντιλήψεις, στο πολλαπλούν μυέλωμα αυξάνεται η βιολογικά ελεγχόμενη IL-6 που αποτελεί και τον αυτοκρινικό παράγοντα του μυελώματος. Η IL-6 δρα στο ηπατοκύτταρο και μειώνει τη παραγωγή λευκωματίνης προάγοντας όμως τη παραγωγή της CRP. Έτσι, όσο περισσότερο δραστικό είναι το πολλαπλούν μυέλωμα τόσο υψηλότερα είναι τα αναμενόμενα επίπεδα της βιολογικά δραστικής IL-6 και, κατ΄ επέκταση, τόσο χαμηλότερα θα είναι τα επίπεδα της λευκωματίνης και υψηλότερα της CRP. Η διεθνώς αποδεκτή αυτή άποψη είναι απόλυτα συμβατή με τα παραπάνω εκτεθέντα ευρήματά μας.

Η κρεατινίνη αποτέλεσε από παλιά και εξακολουθεί να αποτελεί και σήμερα ένα σημαντικό προγνωστικό παράγοντα του μυελώματος με κριτήριο την επιβίωση. Στους αρρώστους μας δεν υπήρχαν διαφορές στα επίπεδα της κρεατινίνης σχετιζόμενα με την κλινική φάση ή το στάδιο της νόσου, όπως άλλωστε αναμένονταν. Ωστόσο, βρέθηκε μια θετική και στατιστικά σημαντική συσχετική των τιμών του sIL-6R με τα επίπεδα της κρεατινίνης στο σύνολο των μυελωματικών αρρώστων και των αρρώστων με MGUS ($r=0.468$, $p<0.01$).

Ως προγνωστικός παράγοντας του μυελώματος με κριτήριο την επιβίωση έχει θεωρηθεί και η φερριτίνη του ορού. Στους αρρώστους μας οι τιμές της φερριτίνης ήταν γενικά υψηλότερες από τις τιμές των φυσιολογικών μαρτύρων και δεν διέφεραν στατιστικά μεταξύ τους με κριτήριο τη κλινική φάση και το στάδιο της νόσου. Ιδιαίτερα αυξημένη τιμή φερριτίνης σημειώθηκε στον άρρωστο με τη πλασματοκυτταρική λευχαιμία. Οι τιμές της φερριτίνης σχετίζονταν θετικά με τα επίπεδα του sIL-6R ($r=0.524$, $p<0.01$). Το εύρημα αυτό θεωρείται ιδιαίτερης σημασίας δοθέντος ότι η φερριτίνη ως προγνωστικός παράγοντας του μυελώματος

Εικ.51.

δεν σχετίζεται με την επιβίωση, όπως έχουν δείξει ποικίλες άλλες μελέτες στο παρελθόν, αλλά με τη δραστηριότητα της νόσου. Το στοιχείο αυτό είναι μια ακόμα ένδειξη υπέρ της άποψης ότι τα επίπεδα τον sIL-6R εκφράζουν ουσιαστικά τη δραστηριότητα της νόσου όπως αυτή παρουσιάζεται με την εκτίμηση της κλινικής φάσης της νόσου.

Ο τελευταίος παράγοντας αναφοράς που μελετήθηκε στους αρρώστους μας ήταν τα επίπεδα της LDH. Στους αρρώστους μας δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ μυελωματικών αρρώστων και φυσιολογικών μαρτύρων στο σύνολό τους. Επίσης δεν βρέθηκαν διαφορές μεταξύ των αρρώστων σε σχέση με τη κλινική φάση ούτε σε σχέση με το στάδιο της νόσου. Ιδιαίτερα αυξημένες τιμές βρέθηκαν στον άρρωστο με τη πλασματοκυτταρική λευχαιμία. Ωστόσο η LDH του ορού έχει χρησιμοποιηθεί ως δείκτης δραστηριότητας της νόσου που σημαίνει ότι οι άρρωστοι με ενεργό νόσο ή νόσο σε υποτροπή έχουν υψηλότερες στάθμες από αυτούς που είναι σε φάση σταθερότητας. Τα επίπεδα της LDH σχετίζονταν στους αρρώστους μας θετικά με τα επίπεδα του sIL-6R ($r=0.490$, $p<0.03$).

5.3. sIL-6R και επιβίωση

Η επιβίωση των αρρώστων μας κυμάνθηκε μέσα στα διεθνή δεδομένα της επιβίωσης των μυελωματικών αρρώστων με την εφαρμογή της χημειοθεραπείας τόσο στο σύνολό τους όσο και με βάση το στάδιο της νόσου (Πίνακας 4.5). Δεν βρέθηκε καμμία στατιστικά αξιόλογη σημαντική διαφορά στην επιβίωση των αρρώστων με κριτήριο τα επίπεδα του sIL-6R. Εξ άλλου, δεν βρέθηκε διαφορά ακολουθώντας τη πολυπαραγοντική ανάλυση με κριτήριο την επιβίωση. Όλα αυτά δείχνουν ότι ο sIL-6R δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός παράγοντας της νόσου με κριτήριο την επιβίωση.

5.4. Συμπεράσματα

Τα συμπεράσματα που προιέκυψαν από την παρούσα μελέτη συνοψίζονται στα κάτωθι:

1. Ο sIL-6R αυξάνεται στον ορό σε ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών με πολλαπλούν μυέλωμα (40%). Ωστόσο, οι τιμές του δεν διαφέρουν στο σύνολό τους σημαντικά από αυτές των φυσιολογικών μαρτύρων στο επίπεδο του 5%.

2. Οι τιμές του sIL-6R είναι υψηλότερες στον ορό των μυελωματικών αρρώστων με νόσο σε ενεργό φάση ή φάση υποτροπής ή ανθεκτικότητας της νόσου από ότι στον ορό των αρρώστων σε φάση σταθερότητας. Οι αναλογίες των αρρώστων με τιμές sIL-6R πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο βρέθηκε σε 46.2% των αρρώστων με ενεργό νόσο, 7.7% των αρρώστων με νόσο σε φάση σταθερότητας και 57.1% των αρρώστων με νόσο ανθεκτική ή νόσο σε φάση υποτροπής. Οι αναλογίες είναι στατιστικά σημαντικές στο επίπεδο του 1%.

3. Οι τιμές του sIL-6R του ορού δεν διαφέρουν στατιστικά μεταξύ τους αναφορικά με το στάδιο της νόσου όπως δεν διαφέρουν και οι αναλογίες των ασθενών με τιμές sIL-6R πάνω από το φυσιολογικό. Επομένως οι τιμές του sIL-6R δεν σχετίζονται με την ολική μυελωματική μάζα.

4. Οι τιμές του sIL-6R στον ορό ασθενών με MGUS και SPC δεν διαφέρουν από τις τιμές που βρέθηκαν στα φυσιολογικά άτομα.

5. Οι τιμές της IL-6 στον ορό των αρρώστων με Μυελωματική Νόσο βρέθηκαν φυσιολογικές ή χαμηλότερες ($p < 0.01$) από τις τιμές των φυσιολογικών ατόμων με τη μέθοδο που χρησιμοποιήσαμε.

6. Δεν βρέθηκε στατιστικά αξιόλογη συσχέτιση μεταξύ των τιμών της IL-6 και των τιμών SIL - 6R.

7. Οι τιμές του TNFa σε ένα αριθμό Μυελωματικών αρρώστων που μελετήθηκαν βρέθηκαν αυξημένες σε σχέση με τους μαρτυρες ..

8. Οι τιμές του TNFa δεν σχετίζονται με τις τιμές του SIL - 6R.

9. Η β_2 μικροσφαιρίνη είναι αυξημένη στους ασθενείς σταδίου ΙΙ και ιδιαίτερα σταδίου ΙΙΙ σε αναλογία 60% με διαφορά στατιστικά σημαντική συγκριτικά με τους αρρώστους σταδίου Ι.

10. Η αναλογία των αρρώστων με αυξημένα επίπεδα της β_2 m είναι σαφώς μικρότερη σε αρρώστους σε φάση σταθερότητας από ότι στους αρρώστους με ενεργό νόσο ή νόσο σε υποτροπή.

11. Τα επίπεδα της β_2m σχετίζονται θετικά με τις τιμές του sIL-6R ($r=0,350$, $p<0.02$).

12. Οι τιμές της CRP βρέθηκαν αυξημένες σε ποσοστό 53.8% των αρρώστων μας. Η αναλογία των αρρώστων με αυξημένες τιμές CRP ήταν μεγαλύτερες στους αρρώστους με ενεργό νόσο ή νόσο σε υποτροπή σε σχέση με τους αρρώστους σε φάση σταθερότητας. Οι τιμές ωστόσο της CRP δεν διαφέρουν μεταξύ αρρώστων διαφόρων σταδίων της νόσου.

13. Οι τιμές της CRP σχετίζονται θετικά με τα επίπεδα του SIL - 6R στο επίπεδο του 1%.

14. Τα επίπεδα της λευκωματίνης είναι σημαντικά ελαττωμένα στους ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα.

15. Δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ τιμών λευκωματίνης και sIL-6R υπάρχει όμως αρνητική συσχέτιση μεταξύ τιμών λευκωματίνης και CRP ($r= -0.453$, $p<0.01$).

16. Υπάρχει θετική στατιστικά σημαντική συσχέτιση των τιμών του sIL-6R με τις τιμές της κρεατινίνης ($r= 0.468$, $p<0.01$).

17. Οι τιμές της φερριτίνης είναι υψηλότερες στους αρρώστους με πολλαπλούν μυέλωμα συγκριτικά με τους μάρτυρες, ωστόσο δεν συσχετίζονται με την κλινική φάση ή το στάδιο της νόσου.

18. Οι τιμές της φερριτίνης σχετίζονται θετικά με επίπεδα του sIL-6R ($r=0.524$, $p<0.01$).

19. Οι τιμές της LDH σε αρρώστους με μυελωματική νόσο δεν διαφέρουν από τις τιμές των φυσιολογικών ατόμων, ούτε σχετίζονται με την κλινική φάση ή το

στάδιο της νόσου.

20. Τα επίπεδα της LDH σχετίζονται θετικά με τα επίπεδα του sIL-6R ($r= 0.490$, $p<0.03$).

21. Δεν βρέθηκε καμιά στατιστικά αξιόλογη σημαντική διαφορά στην επιβίωση των αρρώστων με κριτήριο τα επίπεδα του sIL-6R.

5.5. Τελικό συμπέρασαμα

Τα επίπεδα του sIL-6R του ορού αυξάνονται σε ένα μεγάλο ποσοστό μυελωματικών αρρώστων (40%) και αποτελούν ένα αξιόλογο δείκτη της ενεργότητας (δραστηριότητας) της νόσου, που όμως δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός παράγοντας στην επιβίωση των πασχόντων.

Βιβλιογραφία

1. Blattner WA, Blair A, Mason TJ. Multiple Myeloma in the USA 1950-1975. *Cancer 1981; 48: 2547.*

2. Cuzick J, Velez R, Doll R, et al. International variations and temporal trends in mortality from multiple myeloma. *Int J Cancer 1983; 32: 13.*

3. Williams W.J. et al, Hematology, Mc Graw-Hill Book Company, N.Y. 1991. Cha-pter 122, pp. 1114-1141.

4. Takatsuki K. Uchiyama T, Sagawa K et al. Plasma cell dyscrasia with polyneuritis and endocrine disorder. Review of 32 patients. Excerpta Medica, International Congress Series. no 415, Topics in Haematology, p. 454. Proceedings of the sixteenth International congress of Hematology, Kyoto, September 1976.

5. Bardwick PA, Zuaifler NJ, Gill GN, et al. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, eudocrinopathy, M protein and skin changes. The POEMS syndrome. *Medicine 1980; 59: 311.*

6. Osauto S, Muhler HP, Schnit HP, et al. Primary plasma cell leukemia. A case report and a review of the literature. *Acta Haematol. 1983; 70: 122.*

7. Kyle RA. Multiple Myeloma. An odyssey of discovery. Proceedings of the III International workshop on Multiple Myeloma, Torino, 1991 pp. 3-7.

8. Omede P, Boccadoro M, Gallone G, Frieri R. et al. Multiple Myeloma:

Increased circulating lymphocytes carrying plasma cell associated autigeus as an indicator of poor survival. *Blood 1990; 76: 1375.*

9. San Miguel JP, Gonzalez M, Moro MH, et al. Lymphocyte subsets in Myeloma. Proceedings of the IV international workshop on Multiple Myeloma, Rochester, Minnesota 1993; pp.54-55.

10. Epstein J, Balrigie B, Katmann J, et al. Phenotypic heterogeneity in aneuploid Multiple myeloma Indicates pre-B involument. *Blood 1986; 76: 861.*

11. Pilarski LM, Maut MJ, Belch AR. Monoclonal multi drug resistant circulating B cells with DNA hyperploidy persist despite chemotherapy and represent a putative malignant stem cell in Multiple Myeloma. Proceedings of the IV International work-shop on Multiple Myeloma, Rochester, Minnesota 1993; pp. 51-52.

12. Bergasagel PL, Smith AM, Szczepek A, et al. In Multiple Myeloma, clonotyping B lymphocytes are detectable among CD19(+) Peripheral blood cells expressing CD38, CD56 and monotypic Ig light chain. *Blood 1995; 85: 436.*

13. Pilarski LM, Andrews EJ, Maut MJ, Ruether B.A. Humoral Immune Deficiency in Multiple Myeloma patients due to compromised B-cell function. *J Clin. Immunol 1986; 6: 491.*

14. Osterborg A, Bergenbraut S, Gigliotti D, Holm G, Lefuert A, Mellstedk H. Idiotype-reactive T cells in Multiple Myeloma. Proceedings of the IV International Workshop on Multiple Myeloma, Rochester, Minnesota. 1993; pp. 54.

15. Pilarski LM, Ruether BA, Maut MJ. Pre B cells in peripheral blood of Multiple Myeloma patients. *Blood 1985; 66: 416.*

16. Pilarski LM, Ruether BA, Maut MJ, Belch A. Severe deficiency of B lym-

phocytes in peripheral blood from Multiple Myeloma Patients. *J Clin Invest 1984; 74: 1301.*

17. Mills KH, Cawley JC. Abnormal monoclonal antibody defined helper/suppressor T cell subpopulations in Multiple Myeloma: Relationship to treatment and clinical stage. *Brit J Haematol 1983; 53: 271.*

18. Joshua D, Wolf M, Matthews J, Tan L, Sheridan W, Pilkington G, Page F. Peripheral blood lymphocyte surface antigen expression and prognosis in Myeloma. Australian Leukemia Study Group. *Leuk Lymph 1994; 14: 303.*

19. Pilarski LM, Andrews EJ, Serra HM, Ruether BA, Maut MJ. Comparative analysis of immunodeficiency in patients with Monoclonal Gammopathy of undetermined significance and patients with untreated Multiple Myeloma. *Scand J Immunol. 1989; 29: 217.*

20. Lauria F, Cavo M, Gobbi M, et al. Membrane phenotype and functional behavior of T lymphaytes in Multiple Myeloma: correlation with clinical stage of di-sease. *Clin Exp Immunol 1984; 56: 653.*

21. Shapira Reuma, Froom Paul, Kinarty Amalia, Aghai Esther and Lahat Nitza. Increase in the suppressor-inducer T cell subset in Multiple Myeloma and Monoclonal Gammopathy of undetermined significance. *Brit J Haematol 1989; 71: 223.*

22. Καψιμάλη Β, Βαϊόπουλος Γ, Παπαδάκη Ε, Ρεπαπίνου Ζ, Ηλιόπουλος Γ. Λεμφοκυτταρικοί υποπληθυσμοί και κυτταρολυτική δραστηριότητα των κυττάρων φυσικών φονέων σε πάσχοντες από προχωρημένο Πολλαπλούν Μυέλωμα. *Ιατρική 1993; 64: 377.*

23. Uchida A, Yagita M, Sugiyama H, Hoshina T, Moore M. Strong Natural

Killer (NK) cell activity in done marrow of Myeloma patients: accelerated maturation of done marrow NK cells and their interaction with other marrow cells. *Int J Cancer 1984; 34: 375.*

24. Role of cytokines in Multiple Myeloma. Proceeding of the III International Workshop on Multiple Myeloma, Torino 1991 pp. 38-52.

25. Butaille R, Jourdan M, Zhang X-G, Klein B. Serum Levels of interleukin-6, a potent Myeloma Cell Growth factor, as a reflect of disease severity in plasma cell dyscrasias. *J Clin Invest 1989; 84: 2008.*

26. Ludwig H, Nachbaur DM, Fritz E, Krainer M, Huber H. Interleukin-6 is a prognostic factor in Multiple Myeloma. *Blood 1991; 77: 2794.*

27. Brown R, Joshua D, Uhr E, Swowdon L, Gibson J. The use of commercially available immunoassay to determine the level of interleukin-6 in the serum of patients with Myeloma. *Leuk Lymph 1991; 5: 151.*

28. Kishomoto T. and Hirano T. *Ann Lev. Immunol. 1988; 6: 485-512.*

29. Tienhaara Anri, Dulkki Kari, Mattila Karri, Irjala Kerttu and Pelliniemi Tarja-Terttu. Serum immunoreactive interleukin-6 and C-reactive protein levels in patients with Multiple Myeloma at diagnosis. *Brit J Haematol 1994; 86: 391.*

30. Klein G, Bataille R. Cytokine network in human Multiple Myeloma. Haematology Oncology Clinics of North America 1992; 6: 273.

31. Hirano T. Peptide Cell Growth Factors and Their receptors. Sporn M.B. and A.B. Roberts eds. Springe - Verlag, N.Y. 1990 p. 663.

32. Suematsu S, Matsuda K, Aozasa K, et al. IgG1 plasmocytosis in interleukin-6 traugenic mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1989; 86: 7547.*

33. Yamasaki K, Taga T, et al. Cloning and expression of human interleukin-6

(BSF-2/IFNb2) receptor. *Science 1988; 241: 825.*

34. Hibi M, Murakami M, Sito T, et al. Molecular cloning and expression of an IL-6 signal transducer gp 130. *Cell 1990; 63: 1149.*

35. John A, Lust G, Maihle N, et al. Soluble IL-6 receptorand Myeloma. Proceedings of the IV international workshop on Multiple Myeloma. Rochester, Minnesota 1993; pp 47048.

36. Ballester O, Corrado C, Mosciuski L, Bruno S, Burgess J. Clinical singificance of serum interseukin-6 levels in patients with Multiple Myeloma (Abstract) Proceedings of ASCO. 1992; 11,98.

37. Wong GG, Clark SC. Multiple actions of interleukin-6 with cytokine netwerk. Immunol. *Today 1988; 9: 137.*

38. Klein B, Bataille R, Zhang G, Jourdan M, et al. A paracrine rather than autocrine regulation of Myeloma Cell growth and differentiation by interleukin-6. *Blood 1989; 73: 517.*

39. Zhang XG, Klein B, Bataille R. Interleukin-6 is a potent Myeloma Cell Growth Factor in patients with agressive Multiple Myeloma. *Blood 1989; 74: 11.*

40. Oken MM, Kay NE. T cell subpopulations in Multiple Myeloma: Correlation with clinical disease status. *Brit J Haematol 1983; 53: 271.*

41. Bataille R, Buccudoro M, Klein B, Durie B, Pileri A. C-reactive protein and b2-microglobulin produce a simple and powerful Myeloma staging system. *Blood 1992; 80: 733.*

42. Greipp PR, Katzaman JA, O`Fallon WM, Kyle RA. Value of b2-microglobulin level and plasma cell labeling indices as prognostic factors in patients with newly diagnosed Myeloma. *Blood 1988; 72: 219.*

43. Bataille R, Grenier J, Sany J. Beta2-microglobulin in Myeloma. Optimal use for staging, prognosis and treatment. A prospective study of 160 patients. *Blood 1984; 63: 468.*

44. Durie B.J. and Salmon S.E. A clinical staging system for Multiple Myeloma: A reappraisal. *J Clin Oncol 1975; 4: 80.*

45. Okien MM, Tsiatis A, Abramson N, Glick J. Comparison of standard (MP) with intensive (VBMCPO) therapy for treatment of Multiple Myeloma. *Proc. ASCO 1984; 3: 270.*

46. Maniatis A, Stamatellou M, Papanastasiou K. Chemotherapy of resistant Multiple Myeloma with Vircristine, Adriamycin, and Dexamethasone (VAD) Proc. Vth Medit. Cong. of Chemotherapy Cairo, Egypt, 1986; pp 727 - 729.

47. Osterborg A et al. Ann Meeting Swedish Med. Soc. 1987. Abs p. 169.

48. Palumbo A, Dimopoulos M, Delasalle K, Alexanian R. Primary Plasma Cell Leukemia. Blood Suppl. 1984; 698.

49. Kytsonis M, Dedousis G, Papanastasiou C, et al. Soluble Interleukin-6 Receptor (sIL-6L) levels in serum of patients with Multiple Myeloma (MM) at diagnosis and during the course of the disease. Blood suppl. 1994; ub 699.

50. Kawano M, Kuramoto A, Hirano T, Kishimoto T. Cytokines as autocrine growth factors in malignancies. *Cancer Surv 1989; 8: 905.*

51. Suenatsu S, Hibi M, Hirano T, Kishomoto T, et al. Interleukin-6 and its receptor in myeloma/plasmacytoma. *Curr Microbiol Immunol 1990; 166: 13.*

52. Nachbaur DM, Herold M, Maneschg A, Huber H. Serum levels of interleukin-6 in Multiple Myeloma and other hematological disorders: correlation with disease activity and other prognostic parameters. *Ann Hematol. 1991; 62: 54.*

53. Klein B, Zhang XG, Jourdan M, Bataille R, et al. Interleukin-6 is the central tunor growth factor in vitro and in vivo in multiple myeloma. *Eur Cytokine Netw. 1990; 1: 193.*

53. Klein B, Zhang XG, Jourdan M, Bataille R. Interleukin-6 is a major myeloma cell growth factors in vitro and in vivo excecially in patients with terminal disease. *Curr Top Microbiol Immunol 1990; 166: 23.*

54. Levy Y, Tsapis A, Brouet JC. Interleukin-6 antisense oligonucleotides inhibit the growth of human nyeloma cell lines. *J Clin Invest 1991; 88: 696.*

55. Hirono T. Interleukin-6 (IL-6) and its receptor: their role in plasma cell neoplasias. *Int J Cell Cloning 1991; 9: 166.*

56. Hitzler JK., Martinez-Valdez H, Bergsagel DB, Minden MD, Messner HA. Role of interleukin-6 in the proliferation of human Multiple Myeloma cell lines ocimy 1 to 7 established from patients with advanced stage of the disease. *Blood 1991; 78: 1996.*

57. Carter A, Merchar S, Silcian-Draxler I, Tatarsky I. The role of interleukin-1 and tumor necrosis factor-alpha in human multiple myeloma. *Brit J Haematol 1990; 74: 424.*

58. Hata H, Matsuzaki H, Takastuki K. Autocrine growth by two cytokines, interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha, in the myeloma cel line KHM-1A. *Acta Haematol 1990; 83: 133.*

59. Inshikawa H, Tanaka H, Iwato K, Tanabe O, et al. Effects of glucocorticoids on the biologic activities of myeloma cells: inhibition of interleukin-1 beta osteoclast activating factor-induced bone resorption. *Blood 1990; 75: 715.*

60. Kawano M, Tanaka H, Ishikawa H, Nobuyoshi M, et al. Interleukin-1 acce-

lerates autocrine growth of myeloma cells through interleukin-6 in human myeloma. *Blood 1989; 73: 2145.*

61. Kawano M, Yamamoto I, Iwato K, Tanaka H, et al. Interleukin-1 beta rather than lymphotoxin as the major bone resorbing activity in human multiple myeloma. *Blood 1989; 73: 1646.*

62. Portier M, Rajzbaum G, Zhang XG, Bataille R, et al. In vivo interleukin-6 gene expression in the tunoral environment in multiple myeloma. *Eur J Immunol 1991; 21: 1759.*

63. Prognostic factors in multiple myeloma. Proceedings of the III International workshop on multiple myeloma, Torino 1991. pp. 81-90.

64. Prognostic Factors in Multiple Myeloma Proceedings of the IV International Workshop on Multiple Myeloma, Rochester, Minnesota, 1993 p. 60-67.

65. Salmon SE. Paraneoplastic syndromes associated with monoclonal lymphocyte and plasma cell proliferation. *Ann NY. Acad. Sci. 1974; 230: 228.*

66. Joshua DE Multiple Myeloma: Why does disease escape from platean phase? Anotation. *Brit J Haematol 1994; 88: 667.*

67. Gaillard JP, Bataille R, Brailly H, et al. Increased and highly stable levels of functional soluble interleukin-6 receptor in sera of patients with monoclonal gammopathy. *Eur J Immunol 1993; 23: 820.*

68. Famularo G, Giacomelli, R, DiGiovanni S, Sacchetti S, Tonietti G. Cytokine production in patients with monoclonal gammopathies. *J Clin Lab Med 1991; 34: 63.*

ABSTRACT

SERUM LEVELS OF SOLUBLE INTERLEUKIN-6 RECEPTOR (sIL-6R) IN PATIENTS WITH MYELOMATOSIS AND MONOCLONAL GAMMOPATHY OF UNDETERMINED SIGNIFICANCE

By Helen PAPADAKI
(Thesis)

Department of Hematology of the University of Crete School of Medicine, University Hospital of Heraklion, P.O.Box 1352, Heraklion, Crete, Greece.

We measured with an ELISA immunoassay, the levels of soluble interleukin-6 receptor (sIL-6R) in the serum of 40 patients with multiple myelom (6 stage I_A, 4 stage II_A, 2 stage II_B, 20 stage III_A and 8 stage III_B), and also in the serum of 10 patients with other plasma-cell dyscrasias, i.e. 5 with monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), 3 with solitary plasmacytoma (SPC), 1 with plasma-cell leukemia (PCL), and 1 with multiple myeloma associated with chronic myelogenous leukeumia (CML-MM). As controls there were used 9 healthy volunteers from the staff of the Hospital.

We found that serum sIL-6R levels were increased by 40% in patients with multiple myeloma. No significant correlation between sIL-6R levels and serum IL-6, TNF-a or albumin levels could be demonstrated, but we found a highly significant positive correlation between serum sIL-6R levels and other previously recognized prognostic factors such as β_2m, CRP, creatinine, ferritin and LDH.

We also found that sIL-6R levels in multiple myeloma patients reflect the activity of the disease, as it was estimated from the clinical status of the patients studied (clinical phases), but they cannot be used as a prognostic factor regarding survival. Further studies are actually in progress in our Department in order to better understanding the precise role of the changes in the levels of the soluble IL-6 receptor in the serum of patients with myelomatosis.