



Σχολή Θετικών Επιστημών και Τεχνολογίας

Χημική και Βιομοριακή Ανάλυση

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

***«Αιματολογικοί Καρκίνοι: Διάγνωση, Βιοδείκτες και Θεραπευτικές
Προσεγγίσεις»***

Χριστοπούλου Δέσποινα

Επιβλέπων Καθηγητής: Σταθόπουλος Κωνσταντίνος

Πάτρα

Ιούνιος 2026

Η παρούσα εργασία αποτελεί πνευματική ιδιοκτησία του/της φοιτητή φοιτήτριας («συγγραφέας/δημιουργός») που την εκπόνησε. Στο πλαίσιο της πολιτικής ανοικτής πρόσβασης ο συγγραφέας/δημιουργός εκχωρεί στο ΕΑΠ, μη αποκλειστική άδεια χρήσης του δικαιώματος αναπαραγωγής, προσαρμογής, δημόσιου δανεισμού, παρουσίασης στο κοινό και ψηφιακής διάχυσής τους διεθνώς, σε ηλεκτρονική μορφή και σε οποιοδήποτε μέσο, για διδακτικούς και ερευνητικούς σκοπούς, άνευ ανταλλάγματος και για όλο το χρόνο διάρκειας των δικαιωμάτων πνευματικής ιδιοκτησίας. Η ανοικτή πρόσβαση στο πλήρες κείμενο για μελέτη και ανάγνωση δεν σημαίνει καθ' οιονδήποτε τρόπο παραχώρηση δικαιωμάτων διανοητικής ιδιοκτησίας του συγγραφέα/δημιουργού ούτε επιτρέπει την αναπαραγωγή, αναδημοσίευση, αντιγραφή, αποθήκευση, πώληση, εμπορική χρήση, μετάδοση, διανομή, έκδοση, εκτέλεση, «μεταφόρτωση» (downloading), «ανάρτηση» (uploading), μετάφραση, τροποποίηση με οποιονδήποτε τρόπο, τμηματικά ή περιληπτικά της εργασίας, χωρίς τη ρητή προηγούμενη έγγραφη συναίνεση του συγγραφέα/δημιουργού. Ο συγγραφέας/δημιουργός διατηρεί το σύνολο των ηθικών και περιουσιακών του δικαιωμάτων.



**«Αιματολογικοί Καρκίνοι: Διάγνωση, Βιοδείκτες και Θεραπευτικές
Προσεγγίσεις»**

Χριστοπούλου Δέσποινα

Επιτροπή Επίβλεψης Πτυχιακής / Διπλωματικής Εργασίας

Επιβλέπων Καθηγητής:

Σταθόπουλος Κωνσταντίνος

Συν-Επιβλέπουσα Καθηγήτρια:

Κωνσταντίνου Αικατερίνη

Πάτρα

Ιούνιος 2026

*Στην οικογένεια μου, στο σύντροφό μου, και στους φίλους μου που με στήριζαν, με ενθάρρυναν και
στάθηκαν δίπλα μου σε κάθε βήμα της προσπάθειας αυτής.*

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΙΝΑΚΑΣ ΕΙΚΟΝΩΝ	vii
ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ.....	x
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	1
ABSTRACT	3
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	5
2. ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ	6
3. ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ: ΔΟΜΗ - ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ - ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ	7
3.1. Βασική Σύσταση - Λειτουργίες του Αίματος	7
3.2. Αιμοποιητικοί Ιστοί – Αιμοποιητικά Όργανα.....	9
3.3. Αιμοποίηση και Ρύθμιση Παραγωγής Κυττάρων Αίματος	16
3.4. Βασικές Αρχές Ανοσολογίας Σχετικές με Αιματολογικούς Καρκίνους.....	18
3.5. Παθοφυσιολογικές Διαταραχές του Αιμοποιητικού	20
4. ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟΙ ΚΑΡΚΙΝΟΙ: ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ - ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ - ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ	22
4.1. Γενική Επισκόπηση Αιματολογικών Κακοηθειών	22
4.2. Επιδημιολογία	23
4.3. Παράγοντες Κινδύνου.....	24
4.4. Ταξινόμηση Αιματολογικών Κακοηθειών	26
4.5. Κυτταρικός Μηχανισμός και Μοριακή Βάση Κακοήθους Εξαλλαγής	29
4.6. Κλινική Εικόνα και Φυσική Πορεία Κύριων Νοσολογικών Οντοτήτων	34
4.7. Παράγοντες Πρόγνωσης- Έκβαση	36
5. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΤΩΝ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΩΝ ΚΑΡΚΙΝΩΝ	38
5.1. Κλινική και Συμβατική Εργαστηριακή Διάγνωση	38
5.2. Ανοσοφαινοτυπική Ανάλυση.....	41
5.3. Κυτταρογενετική και Μοριακή Διάγνωση	43
5.4. Υγρή Βιοψία.....	45
5.5. Προηγμένες Μέθοδοι Διάγνωσης.....	49
5.6. Βιοδείκτες Αιματολογικών Καρκίνων.....	52
5.6.1 Βιοδείκτες στη Χρόνια Μυελογενή Λευχαιμία	53
5.6.2 Βιοδείκτες στην Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία.....	54
5.6.3 Βιοδείκτες στην Οξεία Μυελογενή Λευχαιμία.....	55

5.6.4 Βιοδείκτες στη Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία	58
5.6.5. Βιοδείκτες στα Non-Hodgkin Λεμφώματα	59
5.6.6. Βιοδείκτες στα Hodgkin Λεμφώματα	61
5.6.7. Βιοδείκτες στο Πολλαπλό Μυέλωμα	61
5.6.8. Βιοδείκτες στα Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα	63
5.6.9. Βιοδείκτες στην Αληθή Πολυκυτταραιμία	64
5.6.10. Βιοδείκτες στη Μακροσφαιριναιμία Waldenström	65
5.7. Ελάχιστη Υπολειπόμενη Νόσος (MRD) ως Βιοδείκτης	66
5.8. Κλινική Εφαρμογή - Περιορισμοί Βιοδεικτών	67
6. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΩΝ ΚΑΡΚΙΝΩΝ	70
6.1. Κλασικές Θεραπευτικές Προσεγγίσεις	70
6.1.1. Αρχές Χημειοθεραπείας - Βασικά Σχήματα Ανά Νόσο	70
6.1.2. Ακτινοθεραπεία	72
6.1.3. Μεταμόσχευση Αιμοποιητικών Κυττάρων	73
6.1.4. Υποστηρικτική Αγωγή-Παρηγορική Φροντίδα	75
6.2. Στοχευμένες και Βιολογικές Θεραπείες	76
6.2.1. Μικρομοριακοί Αναστολείς	76
6.2.2. Μοριακοί Αναστολείς Κινασών	78
6.2.3. Μονοκλωνικά Αντισώματα και Συζευγμένα Αντισώματα-Φάρμακα (ADCs)	81
6.2.4. Ανοσοθεραπεία με Αναστολείς Σημείων Ελέγχου	83
6.2.5. Θεραπεία με CAR-T κύτταρα	85
6.2.6. Διειδικά Αντισώματα	87
6.2.6. Συνδυασμός Ανοσοθεραπειών	88
6.3. Εξατομικευμένη Ιατρική	89
6.4. Περιορισμοί και Μελλοντικές Κατευθύνσεις	90
7. ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ – ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΕΙΣ	92
7.1. Νανοτεχνολογία Στη Θεραπεία των Αιματολογικών Καρκίνων	92
7.2. Γονιδιακή Θεραπεία	99
7.3. Γονιδιακή Επεξεργασία με CRISPR-Cas9	101
7.4. «Πολύ-ομικές» Τεχνολογίες-Αναδυόμενοι Βιοδείκτες	106
7.5. Τεχνητή Νοημοσύνη	110
8. ΕΠΙΛΟΓΟΣ	113
9. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	116

ΠΙΝΑΚΑΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1. Συστατικά του αίματος (Yawn, 2026).....	7
Εικόνα 2. Ρόλος των κυττάρων του αίματος (Red Blood Cell Definition, Functions, & Facts Britannica, 2026).....	9
Εικόνα 3. Ο σκελετός των ενηλίκων. Οι σκιαγραφημένες με κόκκινο περιοχές απεικονίζουν τον αιμοποιητικά ενεργό ερυθρό μυελό (Rodak et al., 2016).....	10
Εικόνα 4. Παρασκεύασμα βιοψίας μυελού των οστών, το οποίο έχει μονιμοποιηθεί με αιματοξυλίνη-ηωσίνη (H&E). Ο εξωαγγειακός ιστός αποτελείται από πρόδρομα αιμοποιητικά κύτταρα και διάφορα κύτταρα του στρώματος, με διάσπαρτες εστίες λιπώδους ιστού. (Rodak et al., 2016).....	11
Εικόνα 5. Ανατομία θύμου αδένου (Sapkota, 2023).	15
Εικόνα 6. Θέσεις αιμοποίησης κατά την διάρκεια της ζωής του ανθρώπου. (Rodak et al., 2016).....	16
Εικόνα 7. Διάγραμμα διαφοροποίησης των αιμοποιητικών κυττάρων και οι θέσεις δράσης των κυτοκινών (Rodak et al., 2016).....	18
Εικόνα 8. Α) Εξέλιξη του αριθμού των νέων περιστατικών αιματολογικών κακοηθειών από το 1990 έως το 2019. (Β) Εξέλιξη του αριθμού των θανάτων που αποδίδονται σε αιματολογικές κακοήθειες κατά την ίδια χρονική περίοδο (N. Zhang et al., 2023).	23
Εικόνα 9. Η ταξινόμηση των αιματολογικών καρκίνων σε κατηγορίες (Veenstra et al., 2019).	27
Εικόνα 10. Η χρωμοσωμική μετάθεση t(9;22)(q34;q11) στη χρόνια μυελογενή λευχαιμία.(Ali, 2016).....	31
Εικόνα 11. Μεταλλάξεις που ενεργοποιούν την σηματοδοτική οδό JAK–STAT και οδηγούν στην ανάπτυξη μυελοϋπερπλαστικών νεοπλασμάτων (MPNs). Στη φυσιολογική κατάσταση (1), η ενεργοποίηση της οδού JAK–STAT επάγεται μετά τη δέσμευση κυτοκινών σε υποδοχείς τύπου I, όπως ο υποδοχέας της θρομβοποιητίνης (MPL), της ερυθροποιητίνης (EPO) και του αυξητικού παράγοντα κοκκιοκυττάρων (G-CSF), οδηγώντας σε ρυθμιζόμενο πολλαπλασιασμό των μυελοειδών κυττάρων. Σε παθολογικές καταστάσεις, η ενεργοποίηση της JAK2 λόγω μεταλλάξεων όπως η V617F (2) προκαλεί ενίσχυση της ενδοκυττάριας σηματοδότησης, οδηγώντας σε κλωνική επέκταση των αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων και αυξημένη ερυθροποίηση, θρομβοποίηση και κοκκιοκυτταροποίηση. Οι μεταλλάξεις του MPL στη θέση W515 (3) οδηγούν επίσης σε ενεργοποίηση της οδού JAK–STAT, ενώ οι μεταλλάξεις της καλρετικουλίνης (CALR) (4) προκαλούν παθολογική αλληλεπίδραση με τον υποδοχέα MPL, ενεργοποιώντας τη σηματοδότηση. Οι μεταλλαγμένες πρωτεΐνες απεικονίζονται με πορτοκαλί χρώμα, ενώ το σύμβολο P υποδηλώνει φωσφορυλίωση. (Marneth & Mullally, 2020).	32
Εικόνα 12. Τα κύρια επηρεαζόμενα μονοπάτια στην παθογένεση του κλασικού λεμφώματος Hodgkin περιλαμβάνουν τα μονοπάτια JAK/STAT, NF-κΒ, PI3K/AKT και την ανοσολογική διαφυγή, τα οποία προκαλούνται από αδρανοποιητικές μεταλλάξεις (με κόκκινο), ενεργοποιητικές μεταλλάξεις (με πράσινο), χρωμοσωμικές μετατοπίσεις και υπερέκφραση λόγω γονιδιακών ενισχύσεων. Η μεταφορά μεταξύ πυρήνα και κυτταροπλάσματος (π.χ. μέσω του XPO1) και η επιγενετική ρύθμιση (π.χ. μέσω του ARID1A) ενδέχεται να διαταράσσονται στα κύτταρα Hodgkin και Reed–Sternberg (HRS), συμβάλλοντας στην ογκογένεση. (van Bladel et al., 2022).....	33

Εικόνα 13. Οι πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ των κυτταρικών συστατικών του μικροπεριβάλλοντος του μυελού των οστών στο πολλαπλό μυέλωμα (MM) (Giannakoulas et al., 2021).....	34
Εικόνα 14. Εξετάσεις απεικόνισης τύπου PET/CT σε Hodgkin λέμφωμα (Al-Ibraheem et al., 2022).....	40
Εικόνα 15. Κυτταρομετρία ροής σε Hodgkin λέμφωμα (Gajzer & Fromm, 2025).....	41
Εικόνα 16. FISH σε οξεία μυελογενή λευχαιμία (Bertuccio et al., 2017).....	44
Εικόνα 17. Η υγρή βιοψία και η εφαρμογή της στην ανίχνευση της ελάχιστης υπολειμματικής νόσου (Colmenares et al., 2022).	48
Εικόνα 18. Αποτελέσματα ImmunoPET/CT απεικόνισης σε μοντέλα πολλαπλού μυελώματος, με στόχο τον βιοδείκτη CD38: a) χρησιμοποιείται ο ειδικός ανιχνευτής [68Ga]Ga-NOTA-Nb1053, ο οποίος στοχεύει ειδικά το CD38. Οι εικόνες PET, CT και PET/CT δείχνουν ότι ο όγκος (μπλε βέλος) απεικονίζεται καθαρά, επειδή ο ανιχνευτής συγκεντρώνεται στην περιοχή όπου υπάρχουν κύτταρα πολλαπλού μυελώματος. Τα κόκκινα, κίτρινα και λευκά βέλη δείχνουν φυσιολογική πρόσληψη στο ήπαρ, στους νεφρούς και στην ουροδόχο κύστη αντίστοιχα, b) χρησιμοποιείται ο μη ειδικός ανιχνευτής [⁶⁸ Ga]Ga-NOTANbGFP, ο οποίος δεν αναγνωρίζει το CD38 και δεν παρατηρείται ουσιαστική πρόσληψη στον όγκο (μπλε βέλος). (Dun et al., 2022)	52
Εικόνα 19. Σχηματική αναπαράσταση μερικών βιοδεικτών στις αιματολογικές κακοήθειες (Golestan et al., 2025).	53
Εικόνα 20. Μεταλλάξεις γονιδίων στην οξεία μυελογενή λευχαιμία, καθώς και οι μηχανισμοί δράσης των στοχευμένων θεραπειών(Kayser & Levis, 2023).	57
Εικόνα 21. Το θεραπευτικό σχήμα «7+3» στην οξεία μυελογενή λευχαιμία (Rowe J. M., 2022).	71
Εικόνα 22. Μηχανισμός δράσης του imatinib: Το imatinib δεσμεύεται στη θέση σύνδεσης του ATP της πρωτεΐνης BCR-ABL και εμποδίζει τη φωσφορυλίωση της πρωτεϊνικής τυροσίνης, αναστέλλοντας την ενζυμική της δράση (Karasu et al., 2021).....	78
Εικόνα 23. Μηχανισμός δράσης των τυροσινικών κινασών και των αναστολέων τυροσινικής κινάσης (TKIs). Φυσιολογικά, η τυροσινική κινάση μεταφέρει μια φωσφορική ομάδα από το ATP σε συγκεκριμένες ενδοκυττάρια πρωτεΐνες, διαδικασία απαραίτητη για τη γονιδιακή μεταγραφή και τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Όταν ένας αναστολέας τυροσινικής κινάσης προσδένεται στη θέση του ATP, η διαδικασία αυτή διαταράσσεται, οδηγώντας σε απόπτωση (Kaczmarek et al., 2021)	79
Εικόνα 24. Η δομή συζευγμένου αντισώματος-φαρμάκου (ADC) (Montalbano et al., 2026). 83	
Εικόνα 25. CAR-T κυτταρική θεραπεία σε αιματολογικές κακοήθειες (Khan et al., 2024)....	85
Εικόνα 26. Ο μηχανισμός δράσης του blinatumomab (Omer et al., 2023).	88
Εικόνα 27. Παθητική στόχευση νανοσωματιδίων μέσω του φαινομένου αυξημένης διαπερατότητας και κατακράτησης (EPR) (Mahmoud & Deambrogi., 2025).....	95
Εικόνα 28. Ο μηχανισμός δράσης του CRISPR-Cas9 (Behrouzian Fard et al., 2025).....	102
Εικόνα 29. Αλλογενής και αυτόλογη θεραπεία CAR-T με χρήση του συστήματος CRISPR-Cas9 σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες. (Α) Αλλογενής θεραπεία CAR-T: Τα T κύτταρα απομονώνονται από υγιή δότη και στη συνέχεια τροποποιούνται γενετικά με το σύστημα CRISPR-Cas9. Το σύστημα αυτό επιτρέπει την ακριβή ενσωμάτωση του γονιδίου CAR σε συγκεκριμένες θέσεις του γονιδιώματος, οδηγώντας στην έκφραση του CAR στην επιφάνεια των T κυττάρων, ενώ παράλληλα διακόπτεται η έκφραση του PD-1, του ενδογενούς TCR και των μορίων HLA τάξης I μέσω απενεργοποίησης των αντίστοιχων γονιδίων. Στη συνέχεια, τα CAR-T κύτταρα πολλαπλασιάζονται και εγχέονται στον οργανισμό του ασθενούς για την καταπολέμηση και εξάλειψη των καρκινικών κυττάρων. (Β)	

Αυτόλογη θεραπεία CAR-T: Τα T κύτταρα απομονώνονται από τον ίδιο τον ασθενή και τροποποιούνται γενετικά με το σύστημα CRISPR-Cas9. Όπως και στην αλλογενή προσέγγιση, επιτυγχάνεται η ακριβής ενσωμάτωση του γονιδίου CAR και η έκφρασή του στην επιφάνεια των T κυττάρων, ενώ πραγματοποιείται απενεργοποίηση γονιδίων για τη διακοπή της έκφρασης του ενδογενούς TCR και του PD-1. Μετά τον πολλαπλασιασμό τους, τα τροποποιημένα CAR-T κύτταρα επανεισάγονται στον οργανισμό του ασθενούς με στόχο την αναγνώριση και καταστροφή των καρκινικών κυττάρων (Behrouzian Fard et al., 2025).

.....	103
Εικόνα 30. Στρατηγική «πολύ-ομικής» ανάλυσης (Pirouzbakht et al., 2025).....	110

ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ	ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΡΜΗΝΕΙΑ	ΑΓΓΛΙΚΗ ΕΡΜΗΝΙΑ
AAVs	Αδενοσχετιζόμενοι ιικοί φορείς	Adeno-associated virus vectors
ADCC	Εξαρτώμενη από αντισώματα κυτταροτοξικότητα	Antibody-dependent cellular cytotoxicity
ADCs	Συζευγμένα αντισώματα με φάρμακο	Antibody-Drug Conjugates
ALL	Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία	Acute Lymphoblastic Leukemia
AML	Οξεία μυελογενής λευχαιμία	Acute Myeloid Leukemia
ATLL	Λευχαιμία/λέμφωμα ενηλίκων από T-κύτταρα	Adult T-cell leukemia/lymphoma
AuNPs	Νανοδοματίδια χρυσού	Gold nanoparticles
B-ALL	B-οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία	B-cell acute lymphoblastic leukemia
BCR	Υποδοχέας B-λεμφοκυττάρων	B-cell receptor
BCR-ABL	Γονίδιο σύντηξης BCR-ABL	BCR-ABL fusion gene
BPDCN	Βλαστικό πλασματοκυτταροειδές δένδριτικό κυτταρικό νεόπλασμα	Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm
BsAbs	Διειδικά αντισώματα	Bispecific antibodies
BTk	Τυροσινική κινάση του Bruton	Bruton's tyrosine kinase
CALR	Καλρετικουλίνη	Calreticulin
CAR-T	T λεμφοκύτταρα με χημαιρικό υποδοχέα αντιγόνου	Chimeric antigen receptor T cells
CBC	Γενική εξέταση αίματος	Complete blood count
CDC	Εξαρτώμενη από συμπλήρωμα κυτταροτοξικότητα	Complement-dependent cytotoxicity
CEL	Χρόνια ηωσινοφιλική λευχαιμία	Chronic Eosinophilic Leukemia

cfDNA	Κυκλοφορούν ελεύθερο DNA	Cell-free DNA
cFLIP	Κυτταρική πρωτεΐνη αναστολής τύπου FLICE	Cellular FLICE-like inhibitory protein
cfRNA	Κυκλοφορούν ελεύθερο RNA	cell-free RNA
CHIP	Κλωνική αιμοποίηση ακαθόριστης σημασίας	Clonal hematopoiesis of indeterminate potential
CLL	Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία	Chronic Lymphocytic Leukemia
CML	Χρόνια μυελογενής λευχαιμία	Chronic Myeloid Leukemia
CMML	Χρόνια μυελομονοκυτταρική λευχαιμία	Chronic Myelomonocytic Leukemia
CNN	Συνελκτικά νευρωνικά δίκτυα	Convolutional Neural Networks
CRISPR-Cas9	Ομαδοποιημένες, τακτικά παρεμβαλλόμενες σύντομες παλινδρομικές επαναλήψεις – πρωτεΐνη 9 σχετιζόμενη με το CRISPR	Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats-CRISPR-associated protein 9
CRP	C-αντιδρώσα πρωτεΐνη	C-reactive protein
CRS	Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών	Cytokine Release Syndrome
CSFs	Αυξητικοί παράγοντες αποικιών	Colony-stimulating factors
CT	Υπολογιστική/αξονική τομογραφία	Computed Tomography
CTCs	Κυκλοφορούντα νεοπλασματικά κύτταρα	Circulating Tumor Cells
ctDNA	Νεοπλασματικό DNA	Circulating tumor DNA
CTLA-4	Πρωτεΐνη 4 σχετιζόμενη με τα κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα	Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4
CVID	Κοινή μεταβλητή ανοσοανεπάρκεια	Common Variable Immunodeficiency
DLBCL	Διάχυτο λέμφωμα μεγάλων B κυττάρων	Diffuse Large B-Cell Lymphoma
dPCR	Ψηφιακή αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης	Digital Polymerase Chain Reaction

DSB	Διπλή θραύση DNA	Double-strand break
EBV	Ιός Epstein–Barr	Epstein–Barr virus
ELN	Ευρωπαϊκό Δίκτυο Λευχαιμίας	European LeukemiaNet
EPO	Ερυθροποιητίνη	Erythropoietin
EPOR	Υποδοχέας ερυθροποιητίνης	Erythropoietin Receptor
EPR	Φαινόμενο αυξημένης διαπερατότητας και κατακράτησης	Enhanced Permeability and Retention effect
ESMO	Ευρωπαϊκή Εταιρεία Ιατρικής Ογκολογίας	European Society for Medical Oncology
ET	Ιδιοπαθής θρομβοκυτταραιμία	Essential thrombocythemia
EVs	Κυκλοφορούντα εξωκυττάρια κυστίδια	Extracellular Vesicles
FISH	Υβριδοποίηση in situ με φθορισμό	Fluorescence in situ hybridization
FL	Θυλακιώδες/οζώδες λέμφωμα	Follicular Lymphoma
FLT3	τυροσινική κινάση 3 τύπου Fms	Fms-like Tyrosine Kinase 3 (
FMT	Μεταμόσχευση κοπρανώδους μικροβιώματος	Fecal Microbiota Transplantation
GM-CSF	Παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων-μακροφάγων	Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor
GVHD	Νόσος μοσχεύματος έναντι ξενιστή	Graft-versus-host disease
HCV	Ιός της ηπατίτιδας C	Hepatitis C virus
HDR	Επιδιόρθωση κατευθυνόμενη από ομόλογη αλληλουχία	Homology-directed repair
HGBL	Υψηλού βαθμού κακοήθειας Β-κυτταρικά λεμφώματα	High-Grade B-cell Lymphoma
HHV8	Ανθρώπινος ερπητοϊός 8	Human herpesvirus 8
HIV	Ιός της Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας	Human Immunodeficiency Virus

HLA	Ανθρώπινα λευκοκυτταρικά αντιγόνα	Human leukocyte antigen
HSC	Αιμοποιητικό βλαστικό κύτταρο	Hematopoietic Stem Cell
HSCT	Μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων	Hematopoietic Stem Cell Transplantation
HSV-tk,	Θυμιδινική κινάση του ιού απλού έρπητα	Herpes simplex virus thymidine kinase
HTLV-1	Ανθρώπινος T-λεμφοτροπικός ιός τύπου 1	Human T-lymphotropic virus 1
ICANS	Σύνδρομο νευροτοξικότητας σχετιζόμενο με κύτταρα ανοσολογικών δραστών	Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome
ICIs	Αναστολείς ανοσολογικών σημείων ελέγχου	Immune Checkpoint Inhibitors
IL	Ιντερλευκίνη	Interleukin
IMC	Απεικονιστική κυτταρομετρία μάζας	Imaging Mass Cytometry
ImmunoPET	Ανοσο-τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων	Immuno-Positron Emission Tomography
IMRT	Ακτινοθεραπεία διαμορφούμενης έντασης	Intensity-Modulated Radiation Therapy
IPI	Διεθνής προγνωστικός δείκτης	International Prognostic Index
ISS	Διεθνές Σύστημα Σταδιοποίησης	International Staging System
JAK	Κινάση Janus	Janus kinase
JMML	Νεανική μυελομονοκυτταρική λευχαιμία	Juvenile Myelomonocytic Leukemia
LAP	Λευκοκυτταρική αλκαλική φωσφατάση	Leukocyte Alkaline Phosphatase
LDH	Γαλακτική αφυδρογονάση	Lactate dehydrogenase
mAbs	Μονοκλωνικά αντισώματα	Monoclonal antibodies

MALDI-TOF	Φασματομετρία μάζας χρόνου πτήσης με ιονισμό/εκρόφιση με λέιζερ υποβοηθούμενη από μήτρα	Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of- Flight Mass Spectrometry
MALT	Λεμφικός ιστός που σχετίζεται με τους βλεννογόνους	Mucosa-Associated Lymphoid Tissue,
MCL	Λέμφωμα κυττάρων του μανδύα	Mantle Cell Lymphoma
MDS	Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα	Myelodysplastic Syndromes
MFC	Κυτταρομετρία ροής πολλών παραμέτρων	Multiparameter Flow Cytometry
MHC	Μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας	Major Histocompatibility Complex
ML	Μηχανική μάθηση	Machine Learning
MM, PCM	Πολλαπλό μνέλωμα, μνέλωμα πλασματοκυττάρων	Multiple Myeloma, Plasma Cell Myeloma
MPN	Μυελοϋπερπλαστικά/μυελοπολλαπλασιαστικά νεοπλάσματα	Myeloproliferative Neoplasms
MRD	Ελάχιστη υπολειμματική νόσος	Minimal Residual Disease
MRI	Μαγνητική τομογραφία	Magnetic Resonance Imaging
NCCN-IPi	Διεθνής Προγνωστικός Δείκτης του Εθνικού Ολοκληρωμένου Δικτύου Καρκίνου	National Comprehensive Cancer Network–International Prognostic Index
NGS	Αλληλούχιση νέας γενιάς	Next-Generation Sequencing
NHEJ	Μη ομόλογη σύνδεση άκρων	Non-Homologous End Joining
NHL	Non-Hodgkin λέμφωμα	Non-Hodgkin lymphoma
NK cells	Φυσικά φονικά κύτταρα	Natural Killer cells
NOS	Μη περαιτέρω καθοριζόμενη	Not Otherwise Specified
NPM1	Νουκλεοφωσμίνη 1	Nucleophosmin 1
OTEs	Εκτός στόχου τροποποιήσεις	Off-Target Effects

PCI	Προφυλακτική κρανιακή ακτινοβολήση	Prophylactic Cranial Irradiation
PD-L1	Πρωτεΐνη-συνδέτης 1 του υποδοχέα προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου	Programmed death-ligand 1
PEG	Πολυαιθυλενογλυκόλη	Polyethylene glycol
PET	Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων	Positron Emission Tomography
Ph+ ALL	Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία θετική στο χρωμόσωμα Philadelphia	Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia
PLGA	Συμπολυμερές γαλακτικού και γλυκολικού οξέος	Poly(lactic-co-glycolic acid)
PMBCL	Πρωτοπαθές μεσοθωρακικό λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα	Primary Mediastinal Large B-cell Lymphoma
PMF	Πρωτοπαθής μυελοϊνώση	Primary Myelofibrosis
PV	Αληθής πολυκυτταραιμία	Polycythemia vera
R-IPi	Αναθεωρημένος Διεθνής Προγνωστικός Δείκτης	Revised International Prognostic Index
R-ISS	Αναθεωρημένο Διεθνές Σύστημα Σταδιοποίησης	Revised International Staging System
RT-qPCR	Ποσοτική αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης μετά από αντίστροφη μεταγραφή	Reverse Transcription Quantitative Polymerase Chain Reaction
SERS	Επιφανειακά ενισχυμένη σκέδαση Raman	Surface Enhanced Raman Scattering
sFLC	Ελεύθερες ελαφρές αλυσίδες ορού	Serum Free Light Chains
sgRNA	Μονός οδηγός RNA	Single guide RNA
SLAMF7	Μέλος 7 της οικογένειας μορίων σηματοδότησης ενεργοποίησης λεμφοκυττάρων	Signaling Lymphocytic Activation Molecule Family Member 7

SSRIs	Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης	Selective Serotonin Reuptake Inhibitors
TALENs	Δραστικές νουκλεάσες τύπου ενεργοποιητή μεταγραφής	Transcription activator-like effector nucleases
T-ALL	T-οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία	T-cell acute lymphoblastic leukemia
TEPs	«Εκπαιδευμένα» από τον όγκο αιμοπετάλια	Tumor-educated platelets
TGF-β	Μεταμορφωτικός αυξητικός παράγοντας βήτα	Transforming Growth Factor Beta
TKIs	Αναστολείς τυροσινικής κινάσης	Tyrosine kinase inhibitors
TMB	Μεταλλακτικό φορτίου του όγκου	Tumor Mutational Burden
TMTV	Συνολικός μεταβολικός όγκος όγκου	Total Metabolic Tumor Volume
TNF-α	Παράγοντας νέκρωσης όγκων άλφα	Tumor Necrosis Factor alpha
WHO	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας	World Health Organization
ZAP-70	Κινάση πρωτεΐνης 70 σχετιζόμενη με την αλυσίδα ζήτα	zeta-chain-associated protein kinase 70
ZFNs	Νουκλεάσες δακτύλων ψευδαργύρου	Zinc Finger Nucleases
TKE	Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθροκυττάρων	Erythrocyte Sedimentation Rate

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι αιματολογικοί καρκίνοι αποτελούν μια ετερογενή ομάδα νεοπλασματικών νοσημάτων που προσβάλλουν τα κύτταρα του αίματος, τον μυελό των οστών και το λεμφικό σύστημα. Οι διαταραχές αυτές επηρεάζουν διαφορετικά στάδια της αιμοποίησης, οδηγώντας σε ποικίλες κλινικές εκδηλώσεις και διαφορετική βιολογική συμπεριφορά, ανάλογα με τον τύπο και την κυτταρική προέλευση της κακοήθειας. Με βάση τη σειρά κυτταρικής διαφοροποίησης από την οποία προέρχονται, οι αιματολογικές κακοήθειες διακρίνονται σε δύο βασικές κατηγορίες: τις μυελοειδείς και τις λεμφοειδείς. Η περαιτέρω ταξινόμησή τους έχει εξελιχθεί σημαντικά και επικαιροποιήθηκε το 2022 από τον ΠΟΥ, ενσωματώνοντας ένα πολυπαραγοντικό σύστημα αξιολόγησης που βασίζεται σε κλινικά, μορφολογικά, ανοσοφαινοτυπικά, κυτταρογενετικά και μοριακά χαρακτηριστικά.

Η διάγνωση των αιματολογικών κακοηθειών βασίζεται σε συνδυασμό κλινικών, εργαστηριακών και εξειδικευμένων διαγνωστικών μεθόδων. Πέραν της συμβατικής διαγνωστικής προσέγγισης, η οποία περιλαμβάνει αιματολογικές και βιοχημικές εξετάσεις, απεικονιστικές τεχνικές, ιστολογική αξιολόγηση και βιοψία ιστών ή μυελού των οστών, ιδιαίτερη σημασία έχουν πιο εξειδικευμένες αναλύσεις. Συγκεκριμένα, η ανοσοφαινοτυπική ανάλυση μέσω κυτταρομετρίας ροής επιτρέπει τον χαρακτηρισμό των κυτταρικών πληθυσμών και τον προσδιορισμό της προέλευσης της κακοήθειας, ενώ οι κυτταρογενετικές και μοριακές τεχνικές συμβάλλουν στην ανίχνευση χρωμοσωμικών ανωμαλιών, γενετικών μεταλλάξεων και μοριακών βιοδεικτών. Οι βιοδείκτες των αιματολογικών κακοηθειών μπορούν να διακριθούν σε διαγνωστικούς, προγνωστικούς και προβλεπτικούς δείκτες ανταπόκρισης στη θεραπεία. Η αξιοποίησή τους συμβάλλει όχι μόνο στην ακριβέστερη ταξινόμηση της νόσου, αλλά και στην εκτίμηση της εξέλιξης, του κινδύνου υποτροπής και της πιθανής ανταπόκρισης σε συγκεκριμένες θεραπευτικές παρεμβάσεις.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση των αιματολογικών κακοηθειών περιλαμβάνει τόσο συμβατικές όσο και νεότερες στοχευμένες θεραπευτικές στρατηγικές. Οι παραδοσιακές προσεγγίσεις περιλαμβάνουν τη χημειοθεραπεία, την ακτινοθεραπεία και τη μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων. Παράλληλα, έχουν αναπτυχθεί στοχευμένες θεραπείες, όπως οι μικρομοριακοί αναστολείς και οι αναστολείς κινασών, οι οποίοι παρεμβαίνουν εκλεκτικά σε διαταραγμένες μοριακές οδούς σηματοδότησης. Επιπλέον, οι ανοσοθεραπευτικές προσεγγίσεις, συμπεριλαμβανομένων των μονοκλωνικών αντισωμάτων, της ανοσοθεραπείας με αναστολείς

σημείων ελέγχου και της θεραπείας με κύτταρα CAR-T, έχουν διευρύνει σημαντικά τις θεραπευτικές δυνατότητες, ενώ σε αρκετές περιπτώσεις εφαρμόζονται και συνδυαστικά θεραπευτικά σχήματα με στόχο τη βελτίωση της αποτελεσματικότητας και της επιβίωσης.

Τέλος, οι μελλοντικές κατευθύνσεις τόσο στη διάγνωση όσο και στη θεραπεία των αιματολογικών κακοηθειών περιλαμβάνουν τη νανοτεχνολογία, τη γονιδιακή θεραπεία, τη γονιδιακή επεξεργασία και τις «πολύ-ομικές» τεχνολογίες. Ο συνδυασμός των τεχνολογιών αυτών με την τεχνητή νοημοσύνη αναμένεται να συμβάλει στην ταχύτερη και ακριβέστερη διάγνωση και στη βελτιστοποίηση της θεραπευτικής επιλογής.

Λέξεις κλειδιά: αιματολογικοί καρκίνοι, ελάχιστη υπολειπόμενη νόσος, βιοδείκτες, στοχευμένες θεραπείες, ανοσοθεραπεία, γονιδιακή επεξεργασία.

ABSTRACT

Hematologic cancers constitute a heterogeneous group of neoplastic diseases that affect blood cells, the bone marrow, and the lymphatic system. These disorders affect different stages of hematopoiesis, leading to diverse clinical manifestations and different biological behavior, depending on the type and cellular origin of the malignancy. Based on the cell differentiation lineage from which they originate, hematologic malignancies are classified into two main categories: myeloid and lymphoid. Their further classification has evolved significantly and was updated in 2022 by the WHO, incorporating a multifactorial evaluation system based on clinical, morphological, immunophenotypic, cytogenetic, and molecular characteristics.

The diagnosis of hematologic malignancies is based on a combination of clinical, laboratory, and specialized diagnostic methods. Beyond the conventional diagnostic approach, which includes hematological and biochemical tests, imaging techniques, histological evaluation, and tissue or bone marrow biopsy, more specialized analyses are of particular importance. Specifically, immunophenotypic analysis through flow cytometry allows the characterization of cellular populations and the determination of the origin of the malignancy, while cytogenetic and molecular techniques contribute to the detection of chromosomal abnormalities, genetic mutations, and molecular biomarkers. Biomarkers in hematologic malignancies can be classified into diagnostic, prognostic, and predictive biomarkers of treatment response. Their utilization contributes not only to the more accurate classification of the disease, but also to the assessment of disease progression, relapse risk, and the potential response to specific therapeutic interventions.

The therapeutic management of hematologic malignancies includes both conventional and newer targeted therapeutic strategies. Traditional approaches include chemotherapy, radiotherapy, and hematopoietic cell transplantation. At the same time, targeted therapies have been developed, such as small molecule inhibitors and kinase inhibitors, which selectively interfere with dysregulated molecular signaling pathways. In addition, immunotherapeutic approaches, including monoclonal antibodies, immunotherapy with checkpoint inhibitors, and CAR-T cell therapy, have significantly expanded therapeutic options, while in several cases combination therapeutic regimens are also applied with the aim of improving efficacy and survival.

Finally, future directions in both the diagnosis and treatment of hematologic malignancies include nanotechnology, gene therapy, gene editing, and multi-omics technologies. The combination of these technologies with artificial intelligence is expected to contribute to faster and more accurate diagnosis and to the optimization of therapeutic selection.

Keywords: hematologic malignancies, minimal residual disease (MRD), biomarkers, targeted therapies, immunotherapy, gene editing.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι αιματολογικές κακοήθειες, γνωστές και ως καρκίνοι του αίματος, αποτελούν μια ετερογενή ομάδα νοσημάτων με σημαντική επίδραση στη δημόσια υγεία σε παγκόσμιο επίπεδο. Πρόσφατες μελέτες έχουν αναδείξει τόσο το αυξημένο επιδημιολογικό φορτίο αυτών των νοσημάτων όσο και τις εξελίξεις στις θεραπευτικές προσεγγίσεις. Ενδεικτικά, μελέτες έχουν δείξει αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αιματολογικών κακοηθειών σε πληθυσμούς που διαμένουν κοντά σε πετροχημικές εγκαταστάσεις, γεγονός που υποδηλώνει τη συμβολή περιβαλλοντικών παραγόντων κινδύνου. Παράλληλα, οι ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες που νόσησαν από COVID-19 εμφάνισαν αυξημένα ποσοστά θνητότητας, στοιχείο που καταδεικνύει τη βαρύτερη κλινική πορεία και την αυξημένη επιρρέπεια της συγκεκριμένης κατηγορίας ασθενών. Επιπλέον, παρεμβάσεις βασισμένες στη σωματική άσκηση έχουν συσχετιστεί με βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών, αναδεικνύοντας τη σημασία πολυδιάστατων θεραπευτικών στρατηγικών (Ghaffari et al., 2026).

Οι αιματολογικές κακοήθειες συγκαταλέγονται μεταξύ των σημαντικότερων αιτιών νοσηρότητας και θνησιμότητας που σχετίζονται με τον καρκίνο, επηρεάζοντας άτομα όλων των ηλικιακών ομάδων, από παιδιά έως ηλικιωμένους. Οι συνέπειές τους δεν περιορίζονται μόνο στη σωματική υγεία, αλλά επηρεάζουν σημαντικά και την ψυχοκοινωνική κατάσταση των ασθενών και των οικογενειών τους. Παράλληλα, η διάγνωση, η θεραπεία και η παροχή υποστηρικτικής φροντίδας επιφέρουν σημαντική οικονομική επιβάρυνση τόσο στα συστήματα υγείας όσο και στους ίδιους τους ασθενείς (Ghaffari et al., 2026).

Οι συγκεκριμένες νεοπλασίες προσβάλλουν το αίμα, τον μυελό των οστών και τους αιμοποιητικούς ιστούς, προκαλώντας μη φυσιολογικό πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση των κυττάρων του αίματος. Σε αυτές περιλαμβάνονται μορφές όπως η λευχαιμία, τα λεμφώματα, το πολλαπλό μυέλωμα, τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα καθώς και άλλες σπανιότερες αιματολογικές κακοήθειες. Η εις βάθος κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών τους, η αναγνώριση νέων θεραπευτικών στόχων και η ανάπτυξη καινοτόμων θεραπευτικών παρεμβάσεων αποτελούν βασικές προϋποθέσεις για τη βελτίωση της διαχείρισής τους (Ghaffari et al., 2026).

2. ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Ο σκοπός της παρούσας μεταπτυχιακής εργασίας είναι η αποτύπωση των τρεχουσών δεδομένων που αφορούν τη διάγνωση, τους βιοδείκτες και τη θεραπεία των αιματολογικών καρκίνων.

Πιο συγκεκριμένα, η μελέτη παρουσιάζει δεδομένα της τελευταίας δεκαετίας (2016-2026) κυρίως, και έχει ως σκοπό την παρουσίαση των κυριότερων τύπων των αιματολογικών καρκίνων, την ταξινόμηση αυτών σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες και τα μοριακά χαρακτηριστικά τους, την αποτύπωση των κύριων βιοδεικτών που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση, την πρόγνωση και τη θεραπευτική καθοδήγηση των νοσημάτων αυτών.

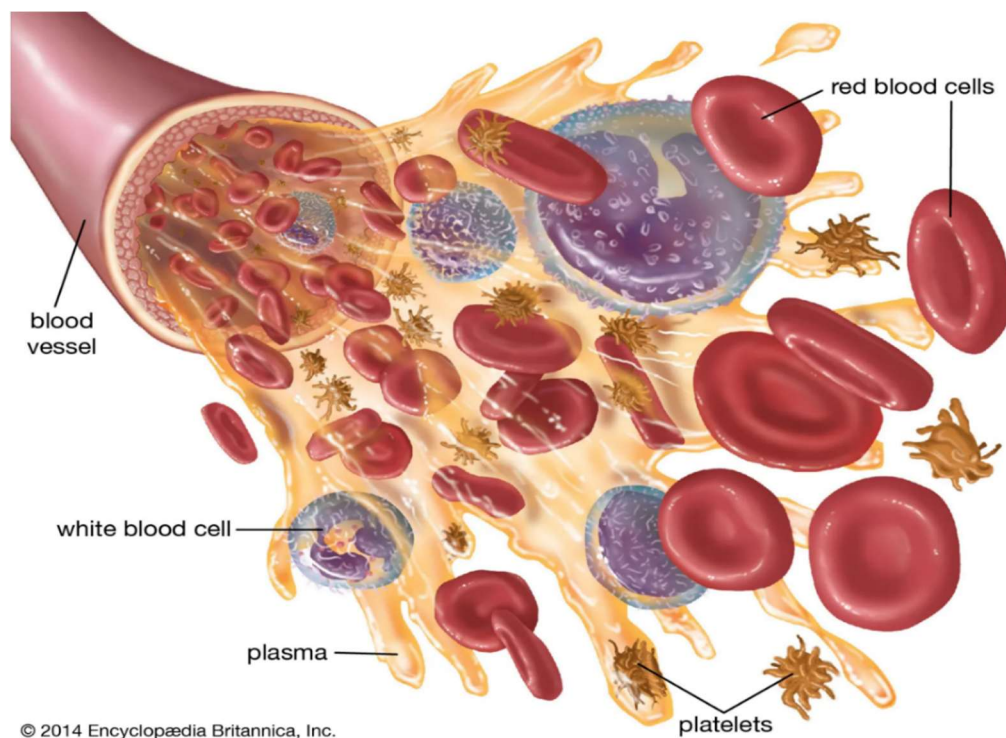
Επιπλέον, παρουσιάζονται οι συμβατικές διαγνωστικές και θεραπευτικές προσεγγίσεις, προηγμένες διαγνωστικές και θεραπευτικές προσεγγίσεις καθώς και προσεγγίσεις σε ερευνητικό στάδιο που αποσκοπούν τόσο στην διάγνωση όσο και στην θεραπεία.

Ωστόσο, πριν από την εμβάθυνση στο κυρίως ερευνητικό μέρος, κρίνεται απαραίτητη μια συνοπτική εισαγωγή στη δομή και τη λειτουργία του αιμοποιητικού συστήματος, καθώς και στους βασικούς μηχανισμούς της αιμοποίησης. Η κατανόηση της φυσιολογίας του συστήματος αυτού αποτελεί θεμελιώδη προϋπόθεση για την ερμηνεία των παθολογικών διεργασιών που σχετίζονται με τις αιματολογικές κακοήθειες, καθώς οι αιματολογικές κακοήθειες προκύπτουν από διαταραχές της ανάπτυξης, της διαφοροποίησης και της λειτουργίας των αιμοποιητικών κυττάρων.

3. ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ: ΔΟΜΗ - ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ - ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

3.1. Βασική Σύσταση - Λειτουργίες του Αίματος

Το αίμα είναι ένας εξειδικευμένος υγρός συνδετικός ιστός, ο οποίος αποτελείται από το πλάσμα και μια ποικιλία έμμορφων στοιχείων, όπως τα ερυθρά αιμοσφαίρια, λευκά αιμοσφαίρια και αιμοπετάλια, που αιωρούνται μέσα σε αυτό. (Bordoni et al., 2018; Dean, 2005) Ένας υγιής ενήλικας έχει συνολικό όγκο αίματος περίπου 5 L ($\approx 7\%$ του σωματικού βάρους), με το πλάσμα να αντιπροσωπεύει περίπου το ήμισυ του όγκου, ενώ τα έμμορφα στοιχεία αντιπροσωπεύουν τον υπόλοιπο όγκο (**Εικόνα 1**). Ωστόσο, η αναλογία αυτή μπορεί να μεταβληθεί σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις, όπως η αναιμία ή η πολυκυτταραιμία (Guyton, 2021; Hoffbrand et al., 2019).

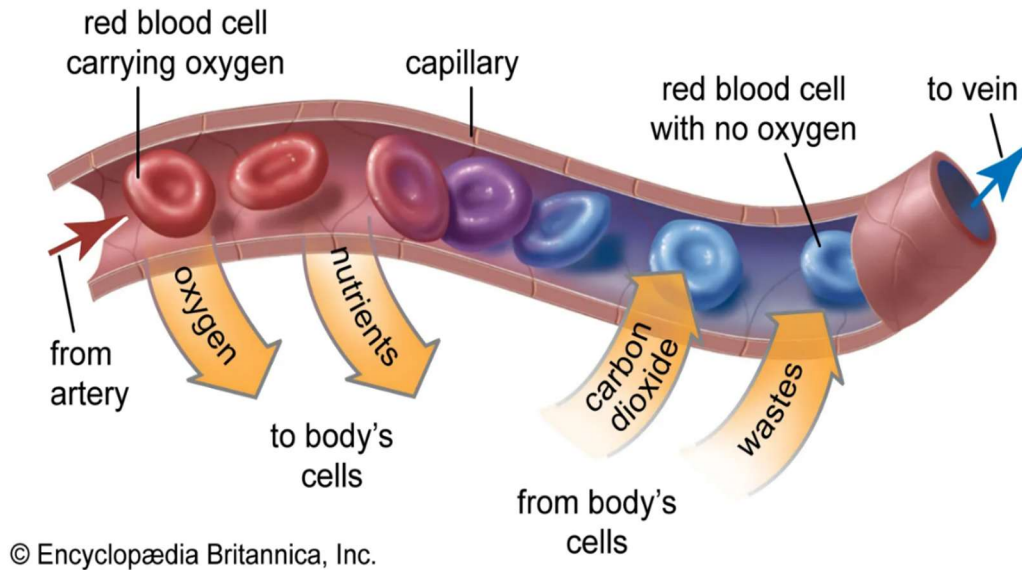


Εικόνα 1. Συστατικά του αίματος (Yawn, 2026).

Το πλάσμα αποτελείται κυρίως από νερό, στο οποίο βρίσκονται πρωτεΐνες (αλβουμίνη, σφαιρίνες και ινωδογόνο), ηλεκτρολύτες, θρεπτικά συστατικά, ορμόνες και μεταβολίτες που είναι σημαντικά για την ομοιόσταση του οργανισμού. Οι λειτουργίες των πρωτεϊνών του πλάσματος περιλαμβάνουν τη ρύθμιση των ωσμωτικών πιέσεων, τη μεταφορά λιπόφιλων

μορίων και τη διαδικασία της πήξης. Παράλληλα, συμμετέχουν στην άμυνα του οργανισμού μέσω των ανοσοσφαιρινών και του συστήματος του συμπληρώματος (Mathew et al., 2023). Τα ερυθρά αιμοσφαίρια είναι ο πολυπληθέστερος τύπος κυττάρων του αίματος και μεταφέρουν οξυγόνο και διοξείδιο του άνθρακα, μέσω της αιμοσφαιρίνης. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια ζουν περίπου 120 ημέρες στον άνθρωπο. Αργότερα, απομακρύνονται από το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα του σπλήνα, του ήπατος και του μυελού των οστών (Corrons et al., 2021; Gottlieb et al., 2012). Τα λευκά αιμοσφαίρια αποτελούνται από κοκκιοκύτταρα (ουδετερόφιλα, ηωσινόφιλα, βασεόφιλα) και ακοκκιοκύτταρα (λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα), που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη φυσική και επίκτητη ανοσία. Τα αιμοπετάλια αποτελούν τα κυτταρικά θραύσματα των μεγακαρυοκυττάρων, τα οποία είναι απαραίτητα για την αιμόσταση και την επούλωση των ιστών. (Hu & Shilatifard, 2016; Rodak et al., 2016)

Το pH του αίματος είναι ελαφρώς αλκαλικό (περίπου 7,35–7,45) και διατηρείται μέσω ρυθμιστικών μηχανισμών από διττανθρακικά άλατα, πρωτεΐνες και φωσφορικά άλατα, καθώς και μέσω της ρύθμισης του διοξειδίου του άνθρακα από το σύστημα της πνευμονικής ανταλλαγής. Η σταθεροποίηση του pH και της οσμωτικότητας είναι απαραίτητα για τη σωστή λειτουργία των αιμοποιητικών και ανοσολογικών κυττάρων. (Mathew et al., 2023) Μικρές αποκλίσεις από το φυσιολογικό μπορεί να αλλοιώσουν τη λειτουργία των ενζύμων και να προκαλέσουν πολυοργανική ανεπάρκεια. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες και συνακόλουθες διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας (Alshahrani et al., 2025; Hu & Shilatifard, 2016). Το αίμα μεταφέρει οξυγόνο από τους πνεύμονες στους ιστούς του σώματος και επιστρέφει διοξείδιο του άνθρακα για απέκκριση (**Εικόνα 2**). Άλλες σημαντικές λειτουργίες του είναι η μεταφορά θρεπτικών συστατικών, ορμονών και βιοδραστικών μορίων στα κύτταρα-στόχους, για την υποστήριξη του μεταβολισμού και την κυτταρική επικοινωνία (Matienzo et al., 2023; Rhodes et al., 2022). Επίσης, συμβάλει στη ρύθμιση της θερμοκρασίας, της οξεοβασικής ισορροπίας, της ισορροπίας των υγρών μεταξύ των αγγειακών και των διάμεσων διαμερισμάτων, καθώς και της ανοσιακής απόκρισης. Οι εν λόγω λειτουργίες διαταράσσονται σοβαρά παρουσία αιματολογικών κακοηθειών στον άνθρωπο, συμπεριλαμβανομένης μιας σειράς λευχαιμιών και λεμφωμάτων (Hu & Shilatifard, 2016).



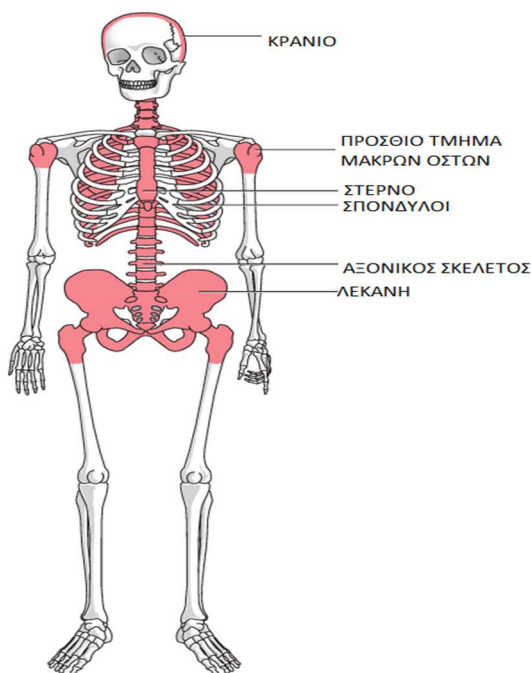
Εικόνα 2. Ρόλος των κυττάρων του αίματος (Red Blood Cell | Definition, Functions, & Facts | Britannica, 2026).

3.2. Αιμοποιητικοί Ιστοί – Αιμοποιητικά Όργανα

Το αιμοποιητικό σύστημα αποτελείται από μια σειρά αλληλοεξαρτώμενων συστημάτων, τα οποία περιλαμβάνουν το αίμα, το μυελό των οστών, τους λεμφικούς ιστούς, το μονοπύρρηνο φαγοκυτταρικό σύστημα και το ανοσοποιητικό σύστημα. Σε αντίθεση με άλλα συστήματα, τα τμήματα αυτά δεν περιορίζονται σε ένα μόνο όργανο, αλλά είναι διασκορπισμένα σε διάφορες περιοχές του σώματος, ασκώντας συμπληρωματικές και αλληλεπικαλυπτόμενες λειτουργίες. Τα κυριότερα όργανα που φιλοξενούν αυτά τα στοιχεία είναι ο μυελός των οστών, τα αιμοφόρα αγγεία, ο σπλήνας, οι λεμφαδένες και ο θύμος αδένας (Skorilas, 2020).

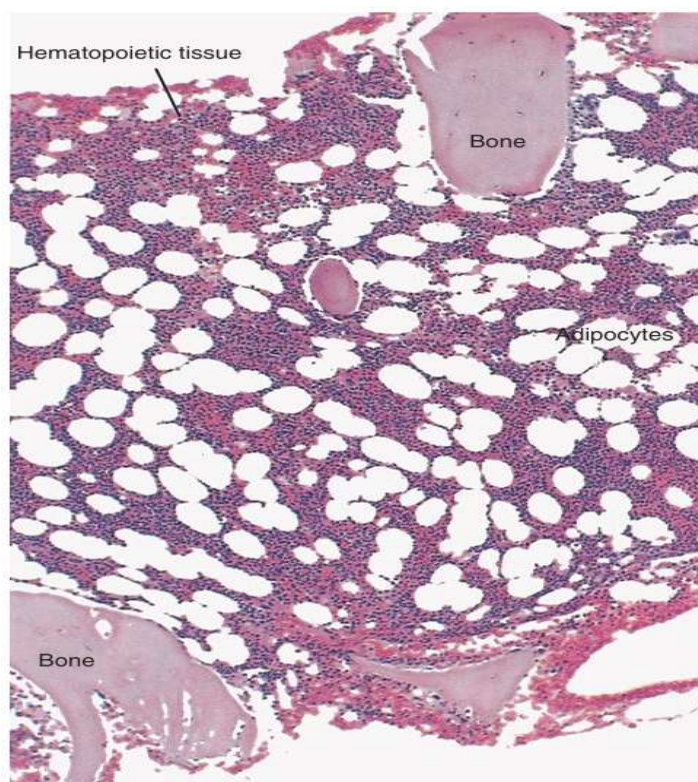
Στους ενήλικες, ο αιμοποιητικός ιστός εντοπίζεται κυρίως στο μυελό των οστών, στους λεμφαδένες, στον σπλήνα, στο ήπαρ και στο θύμο αδέν. Ο μυελός των οστών αποτελεί το βασικό όργανο της αιμοποίησης και περιέχει κύτταρα της ερυθροειδούς, μυελοειδούς, μεγακαρυοκυτταρικής και λεμφοειδούς σειράς σε διάφορα στάδια ανάπτυξης και ωρίμανσης. Η ανάπτυξη και ωρίμανση των λεμφοκυττάρων πραγματοποιείται σε πρωτογενείς και δευτερογενείς λεμφικούς ιστούς. Οι πρωτογενείς λεμφικοί ιστοί περιλαμβάνουν το μυελό των οστών και το θύμο αδέν, όπου παράγονται και διαφοροποιούνται τα Β και Τ λεμφοκύτταρα. Αντίθετα, οι δευτερογενείς λεμφικοί ιστοί αποτελούν τα σημεία όπου τα λεμφοκύτταρα έρχονται σε επαφή με αντιγόνα και ενεργοποιούνται ανοσολογικά, και περιλαμβάνουν τον σπλήνα, τους λεμφαδένες και το λεμφικό ιστό που σχετίζεται με τους βλεννογόνους (mucosa-associated lymphoid tissue, MALT) (Rodak et al., 2016).

Ο μυελός των οστών αντιπροσωπεύει το κύριο αιμοποιητικό όργανο στους ενήλικες και δημιουργεί ένα σύνθετο μικροπεριβάλλον, με τη συννοδό παρουσία αιμοποιητικών κυττάρων. Υπάρχει επίσης παρουσία ενδοθηλιακών κυττάρων, μακροφάγων, οστεοβλαστών και μεσεγχυματικών στρωματικών κυττάρων και εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, που από κοινού ρυθμίζουν την αυτοανανέωση και τη διαφοροποίηση των αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων (Mescher, 2024). Ο φυσιολογικός μυελός των οστών αποτελείται από δύο κύρια συστατικά: τον ερυθρό μυελό, ο οποίος είναι αιμοποιητικά ενεργός και περιέχει τα αναπτυσσόμενα αιμοποιητικά κύτταρα και τους πρόδρομους πληθυσμούς τους και τον κίτρινο (λιπώδης ή ωχρός) μυελό, ο οποίος είναι αιμοποιητικά ανενεργός και αποτελείται κυρίως από λιποκύτταρα (αδικοκύτταρα), καθώς και από αδιαφοροποίητα μεσεγχυματικά κύτταρα και μακροφάγα. Κατά τη βρεφική και πρώιμη παιδική ηλικία, όλα τα οστά του σώματος περιέχουν κυρίως ερυθρό (ενεργό) μυελό. Μεταξύ της ηλικίας των 5 και 7 ετών, τα λιποκύτταρα αυξάνονται και αρχίζουν να καταλαμβάνουν τους χώρους των μακρών οστών που προηγουμένως κυριαρχούνταν από ενεργό μυελό. Η διαδικασία αντικατάστασης του ενεργού μυελού από λιπώδη ιστό (κίτρινος μυελός) κατά την ανάπτυξη του ανθρώπου είναι μια φυσιολογική διαδικασία και οδηγεί τελικά στον περιορισμό του ενεργού μυελού στους ενήλικες στους σπονδύλους, στο στήθος, στη λεκάνη, στις ωμοπλάτες, στο κρανίο, στα πλευρά, και στο πρόσθιο τμήμα των μακρών οστών (**Εικόνα 3**) (Rodak et al., 2016).



Εικόνα 3. Ο σκελετός των ενηλίκων. Οι σκιαγραφημένες με κόκκινο περιοχές απεικονίζουν τον αιμοποιητικά ενεργό ερυθρό μυελό (Rodak et al., 2016).

Ο αιμοποιητικά ανενεργός κίτρινος μυελός είναι διάσπαρτος μέσα στον ερυθρό μυελό, με αποτέλεσμα στους ενήλικες να υπάρχει περίπου ίση ποσότητα ερυθρού και κίτρινου μυελού στις περιοχές αυτές. Σημαντικό είναι ότι ο κίτρινος μυελός διατηρεί τη δυνατότητα επαναμετατροπής σε αιμοποιητικά ενεργό μυελό σε περιπτώσεις αυξημένων αναγκών αιμοποίησης, όπως σε περίπτωση σοβαρής αιμορραγίας ή αιμόλυσης. Ο μυελός των οστών αποτελείται από αιμοποιητικά κύτταρα, στρωματικά κύτταρα και αγγειακά στοιχεία (αρτηρίες, φλέβες) (Rodak et al., 2016). Ο στρωματικός πληθυσμός περιλαμβάνει διάφορους κυτταρικούς τύπους, όπως: ενδοθηλιακά κύτταρα, λιποκύτταρα (αδικοκύτταρα), μακροφάγα, λεμφοκύτταρα, οστεοβλάστες, οστεοκλάστες και ινοβλάστες. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα είναι πεπλατυσμένα και σχηματίζουν μία συνεχή στοιβάδα κατά μήκος της εσωτερικής επιφάνειας των αρτηριών, των φλεβών και των αγγειακών κόλπων του μυελού των οστών. Η διάδοος των κυττάρων και σωματιδίων προς και από τους αιμοποιητικούς χώρους ρυθμίζεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα (Rodak et al., 2016).



Εικόνα 4. Παρασκευάσμα βιοψίας μυελού των οστών, το οποίο έχει μονιμοποιηθεί με αιματοξυλίνη-ηωσίνη (H&E). Ο εξωαγγειακός ιστός αποτελείται από πρόδρομα αιμοποιητικά κύτταρα και διάφορα κύτταρα του στρώματος, με διάσπαρτες εστίες λιπώδους ιστού. (Rodak et al., 2016)

Τα αδικοκύτταρα (λιποκύτταρα) είναι μεγάλα κύτταρα που συμμετέχουν στη ρύθμιση του διαθέσιμου χώρου του μυελού όπου λαμβάνει χώρα η ενεργός αιμοποίηση (**Εικόνα 4**).

Επιπλέον, εκκρίνουν κυτταροκίνες και αυξητικούς παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν θετικά τη διατήρηση της οστικής ομοιόστασης και τον αριθμό των αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων (HSCs) (Rodak et al., 2016). Τα μακροφάγα επιτελούν φαγοκυτταρική λειτουργία, ενώ μαζί με τα λεμφοκύτταρα παράγουν κυτταροκίνες που ρυθμίζουν την αιμοποίηση. Τα κύτταρα αυτά κατανέμονται διάχυτα στο μυελικό χώρο. Στην παραγωγή κυτταροκινών συμμετέχουν επίσης τα ενδοθηλιακά κύτταρα και οι ινοβλάστες (Rodak et al., 2016). Οι οστεοβλάστες είναι υπεύθυνοι για τον σχηματισμό των οστών, ενώ αντίθετα οι οστεοκλάστες για την απορρόφηση του οστικού ιστού. Οι ινοβλάστες σχηματίζουν μια κυτταρική στοιβάδα στην εξωτερική επιφάνεια των αγγειακών κόλπων και εκτείνουν μακριές δικτυωτές ίνες στον περιαγγειακό χώρο. Οι ίνες αυτές δημιουργούν ένα υποστηρικτικό πλέγμα που στηρίζει τα αναπτυσσόμενα αιμοποιητικά κύτταρα (Rodak et al., 2016). Τα αναπτυσσόμενα αιμοποιητικά κύτταρα σταθεροποιούνται εντός οστικής κοιλότητας με τη βοήθεια μιας ημίρευστης ουσίας (extracellular matrix), που εκκρίνεται από τα στρωματικά κύτταρα. Αυτή η ουσία περιέχει συστατικά όπως ινωδονεκτίνη, κολλαγόνο, λαμίνη, θρομβοσπονδίνη, τενασκίνη και πρωτεογλυκάνες (π.χ. υαλουρονικό οξύ, θεική ηπαράνη, θεική χονδροϊτίνη και δερματάνη) (Rodak et al., 2016). Οι εν λόγω ουσίες είναι σημαντικές για τη ρύθμιση της διαμεσολαβούμενης διαφοροποίησης και της διαδικασίας αυτοανανέωσης στα αιμοποιητικά βλαστοκύτταρα. Η χωρική οργάνωση του μυελού των οστών σε ενδοστικές, αγγειακές και διάμεσες «νήσους» φιλοξενεί ποικίλες κυτταρικές σειρές με διαφοροποιημένη ευαισθησία και αντοχή στον κακοήγη μετασχηματισμό. (Wobus & Bornhäuser, 2023) Σε ορισμένες όμως περιπτώσεις, τα καρκινικά κύτταρα προχωρούν σε αναδιαμόρφωση αυτού του μικροπεριβάλλοντος στο μυελό των οστών ευνοώντας την επιβίωσή τους (Giannakoulas et al., 2021).

Το ήπαρ αποτελεί το κύριο όργανο αιμοποίησης κατά το δεύτερο τρίμηνο της εμβρυϊκής ανάπτυξης. Στον ενήλικο οργανισμό, τα ηπατοκύτταρα επιτελούν πολλαπλές και ζωτικής σημασίας λειτουργίες. Μερικές από αυτές είναι η σύνθεση και ο καταβολισμός πρωτεϊνών, ο μεταβολισμός λιπιδίων και υδατανθράκων, η σύνθεση παραγόντων πήξης, η ανακύκλωση και η αποθήκευση σιδήρου, η αποτοξίνωση φαρμάκων και άλλων ουσιών και η αποδόμηση της αιμοσφαιρίνης, κατά την οποία η χολερυθρίνη συζευγνύεται και μεταφέρεται στο λεπτό έντερο και τελικά αποβάλλεται. Ανατομικά, το ήπαρ αποτελείται από δύο λοβούς και εντοπίζεται κάτω από το διάφραγμα στην άνω κοιλιακή χώρα. Η στρατηγική του θέση σε σχέση με το κυκλοφορικό σύστημα το καθιστά ιδανικό για τη συλλογή, επεξεργασία, μεταφορά και αποβολή ουσιών μέσω του χοληφόρου συστήματος (Thibodeau & Patton, 2003). Τα

ηπατοκύτταρα διατάσσονται σε ακτινωτές πλάκες και διαπερνώνται από μια κεντρική φλέβα. Ανάμεσα στις πλάκες αυτές παρεμβάλλονται αγγειακά ηπατικά κολλοειδή, τα οποία επενδύονται από ενδοθηλιακά κύτταρα. Στον αυλό των κολλοειδών εντοπίζονται τα κύτταρα Kupffer, τα οποία αποτελούν εξειδικευμένα μακροφάγα του ήπατος. Τα κύτταρα αυτά απομακρύνουν γηρασμένα κύτταρα και ξένα σωματίδια από το αίμα που διέρχεται από το ήπαρ εκκρίνοντας μεσολαβητές που ρυθμίζουν τη σύνθεση πρωτεϊνών από τα ηπατοκύτταρα (Rodak et al., 2016).

Το ήπαρ εμπλέκεται συχνά σε αιματολογικές διαταραχές. Στις πορφυρίες, οι οποίες αποτελούν κληρονομικές ή επίκτητες διαταραχές των ενζύμων που συμμετέχουν στη βιοσύνθεση της αίμης, παρατηρείται συσσώρευση ενδιάμεσων πορφυρινών, οι οποίες προκαλούν βλάβη στα ηπατοκύτταρα, στους πρόδρομους ερυθροκυτταρικούς πληθυσμούς και σε άλλους ιστούς. Σε σοβαρές αιμολυτικές αναιμίες, το ήπαρ αυξάνει τη χολερυθρίνη και την αποθήκευση σιδήρου. Επιπλέον, κατακρατεί ερυθροκύτταρα με βλάβες στη μεμβράνη και τα απομακρύνει από την κυκλοφορία. Το ήπαρ έχει επίσης τη δυνατότητα να φιλοξενεί αιμοποιητικά βλαστικά και προγονικά κύτταρα και να συμμετέχει στην παραγωγή κυττάρων του αίματος μέσω της διαδικασίας της εξωμυελικής αιμοποίησης, ιδίως ως απάντηση σε λοιμώδεις παράγοντες ή σε παθολογικές καταστάσεις όπως η μυελοϊνωση του μυελού των οστών (Kim, 2010). Επιπρόσθετα, το ήπαρ επηρεάζεται άμεσα από νοσήματα αποθήκευσης που αφορούν τα μονοκύτταρα/μακροφάγα (κύτταρα Kupffer), τα οποία οφείλονται σε ενζυμικές ανεπάρκειες προκαλώντας ηπατομεγαλία και τελικά δυσλειτουργία του οργάνου (Rodak et al., 2016).

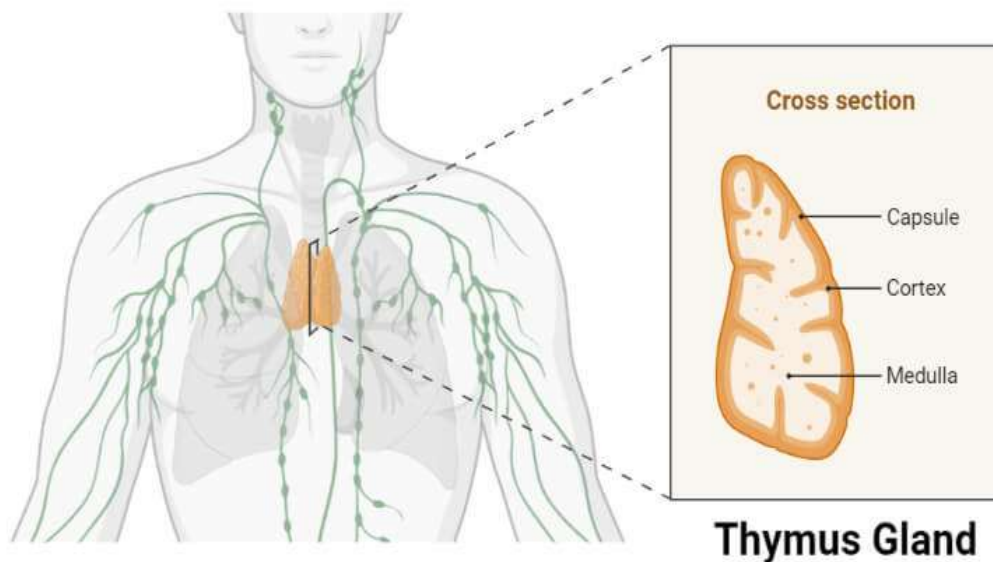
Ο σπλήνας φιλτράρει το αίμα απομακρύνοντας τα γηρασμένα ερυθρά αιμοσφαίρια, τα κυτταρικά υπολείμματα και τους άχρηστους μικροοργανισμούς. Αποτελεί επίσης σημαντική θέση δευτερογενούς λεμφικού ιστού όπου τα Β και Τ λεμφοκύτταρα ενεργοποιούνται έναντι των κυκλοφορούντων αντιγόνων (Mescher, 2024). Η σπληνομεγαλία παρατηρείται σε ποικίλες αιματολογικές κακοήθειες, όπως τα χρόνια μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα και τα λεμφώματα. Αυτό οφείλεται στη διήθηση των νεοπλασματικών κυττάρων και στην εξωμυελική αιμοποίηση, η οποία σηματοδοτεί τη διαταραχή της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής του οργάνου (Hu & Shilatifard, 2016; Patnaik & Lasho, 2020).

Οι λεμφαδένες που είναι διασκορπισμένοι σε όλο το λεμφικό δίκτυο είναι ο τόπος όπου συμβαίνει η παρουσίαση των αντιγόνων, η κλωνική επέκταση των λεμφοκυττάρων και η δημιουργία κυττάρων μνήμης. Οι λεμφαδένες διακρίνονται σε επιφανειακούς (όπως οι τραχηλικοί, οι μασχαλιαίοι, οι βουβωνικοί και οι υπερτροχιακοί) και εν τω βάθει (οπισθοπεριτοναϊκοί και μεσεντέριοι). Η λέμφος αποτελεί το υγρό κλάσμα του αίματος που

διαφεύγει από τα τριχοειδή αγγεία προς τον συνδετικό ιστό. Χαρακτηρίζεται από χαμηλή συγκέντρωση πρωτεϊνών και απουσία ερυθροκυττάρων. Οι λεμφαδένες επιτελούν τρεις βασικές λειτουργίες: συμμετέχουν στην έναρξη της ειδικής ανοσολογικής απόκρισης έναντι ξένων αντιγόνων, αποτελούν χώρο πολλαπλασιασμού λεμφοκυττάρων στα βλαστικά κέντρα, δρουν ως φίλτρα απομακρύνοντας σωματίδια, κυτταρικά υπολείμματα και μικροοργανισμούς που εισέρχονται μέσω της λέμφου. (Rodak et al., 2016) Οι λεμφαδένες, λόγω της φύσης και της λειτουργίας τους ως φίλτρα της λέμφου, είναι εκτεθειμένοι στους μικροοργανισμούς που κυκλοφορούν στους ιστούς. Σε ορισμένες περιπτώσεις, αυξημένος αριθμός παθογόνων εισέρχεται στους λεμφαδένες, υπερβαίνοντας τη φαγοκυτταρική ικανότητα των μακροφάγων και οδηγώντας σε αδενίτιδα, δηλαδή φλεγμονώδη λοίμωξη του λεμφαδένα. Ιδιαίτερα σοβαρή κλινικά είναι η συχνή είσοδος κακοήθων κυττάρων στους λεμφαδένες. Τα κύτταρα αυτά αποσπώνται από πρωτοπαθείς κακοήθεις όγκους, μεταφέρονται μέσω της λέμφου και δύνανται να εγκατασταθούν και να πολλαπλασιαστούν εντός των λεμφαδένων. Η διαδικασία αυτή μπορεί να οδηγήσει σε λεμφαδενικές μεταστάσεις και περαιτέρω διασπορά σε άλλους λεμφαδένες (Rodak et al., 2016). Διαθέτουν έναν φλοιό πλούσιο σε Β-λεμφοκύτταρα, μια παραφλοιώδη ζώνη πλούσια σε Τ-λεμφοκύτταρα και ένα μυελώδη κορμό. Τα χαρακτηριστικά αυτά τους καθιστούν ευάλωτους στην ανάπτυξη λεμφωμάτων, στα οποία ένας μονοκλωνικός νεοπλασματικός πληθυσμός αντικαθιστά τη φυσιολογική αρχιτεκτονική του λεμφαδένα (Alaggio et al., 2022; Piris et al., 2020).

Ο θύμος, ένα πρωτογενές λεμφικό όργανο, είναι απαραίτητος για τη διαφοροποίηση και την επιλογή των Τ-λεμφοκυττάρων, μέσω θετικής και αρνητικής επιλογής προκαλώντας ανοσολογική ανοχή και απομάκρυνση των αυτοαντιδραστικών κλώνων (**Εικόνα 5**) (Wang et al., 2024). Ο φλοιός του θύμου αδένος χαρακτηρίζεται από ένα ιδιαίτερο αγγειακό σύστημα, το οποίο αποτελείται αποκλειστικά από τριχοειδή αγγεία. Λειτουργικά, φαίνεται να δρα ως «ζώνη αναμονής» προγονικών Τ-λεμφοκυττάρων. Κατά την είσοδό τους από τον μυελό των οστών, τα προγονικά αυτά κύτταρα δεν εκφράζουν τους επιφανειακούς δείκτες CD4 και CD8 και αρχικά εντοπίζονται στη φλοιομυελική συμβολή. Υπό την επίδραση χημοκινών, κυτταροκινών και ειδικών υποδοχέων, μετακινούνται προς τον φλοιό, όπου αρχίζουν να εκφράζουν και τους δύο δείκτες. Στη συνέχεια διαφοροποιούνται σε ώριμα Τ-λεμφοκύτταρα που εκφράζουν είτε CD4 είτε CD8 και κατευθύνονται προς το μυελό. Τελικά, τα ώριμα Τ κύτταρα εξέρχονται από το θύμο και εγκαθίστανται σε ειδικές περιοχές άλλων λεμφικών οργάνων, όπως οι Τ-εξαρτώμενες ζώνες του σπλήνα και των λεμφαδένων. Τα λεμφοειδή κύτταρα που δεν εκφράζουν τους κατάλληλους υποδοχείς ή εμφανίζουν αυτοαντιδραστικότητα υφίστανται

απόπτωση στον φλοιό ή στο μυελό και στη συνέχεια απομακρύνονται μέσω φαγοκυττάρωσης από τα μακροφάγα. Εκτός από T-λεμφοκύτταρα, ο θύμος αδένας περιλαμβάνει και άλλους κυτταρικούς πληθυσμούς, όπως ηωσινόφιλα, B-λεμφοκύτταρα, ουδετερόφιλα και άλλα μυελοειδή κύτταρα (Rodak et al., 2016). Το μέγεθος του θύμου αδένος μεταβάλλεται ανάλογα με την ηλικία. Παρά τη φυσιολογική θυμική ελάττωση, ο θύμος διατηρεί την ικανότητα παραγωγής νέων T-λεμφοκυττάρων. Αυτό έχει αποδειχθεί σε περιπτώσεις ασθενών που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία στο πλαίσιο μεταμόσχευσης μυελού των οστών, όπου παρατηρήθηκε επαναδραστηριοποίηση της θυμικής παραγωγής T κυττάρων (Rodak et al., 2016) Η απουσία ανάπτυξης του θύμου αδένος κατά την εμβρυϊκή ζωή οδηγεί σε αδυναμία σχηματισμού T-λεμφοκυττάρων. Η έλλειψη αυτή έχει σοβαρές ανοσολογικές συνέπειες, καθώς τα T κύτταρα είναι απαραίτητα για την κυτταρική ανοσία και τον συντονισμό της ειδικής ανοσολογικής απόκρισης. Κλινικά, τα άτομα με συγγενή απλασία ή σοβαρή υποπλασία του θύμου αδένος παρουσιάζουν καθυστέρηση ανάπτυξης, υποτροπιάζουσες και μη ελεγχόμενες λοιμώξεις και συχνά καταλήγουν στη βρεφική ηλικία λόγω βαριάς ανοσοανεπάρκειας. Αντίθετα, οι ενήλικες με μεταγενέστερη διαταραχή της θυμικής λειτουργίας δεν επηρεάζονται στον ίδιο βαθμό, διότι έχουν ήδη αναπτύξει και διατηρούν μακροχρόνιο απόθεμα ώριμων T-λεμφοκυττάρων, το οποίο επαρκεί για τη διατήρηση της ανοσολογικής άμυνας (Rodak et al., 2016).



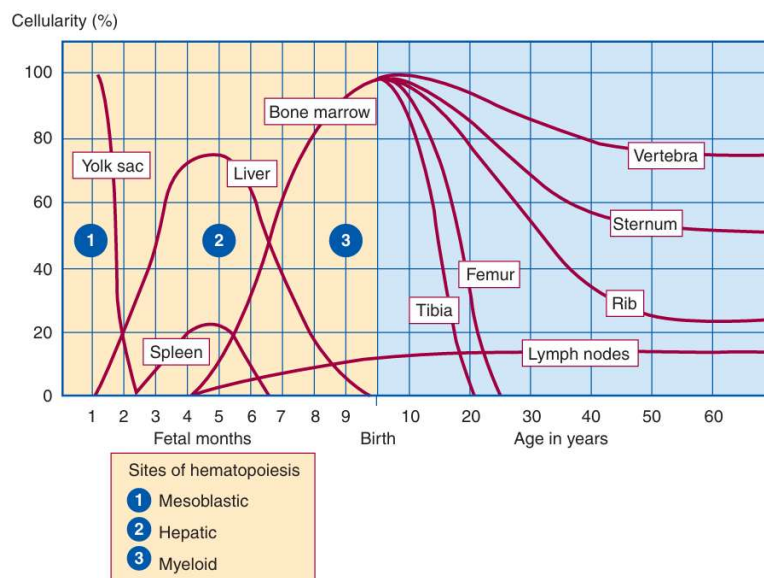
Εικόνα 5. Ανατομία θύμου αδένος (Sapkota, 2023).

Το μονοπυρηνικό φαγοκυτταρικό σύστημα, το οποίο περιλαμβάνει τα μονοκύτταρα του αίματος και τα μακροφάγα των ιστών (π.χ. ηπατικά κύτταρα Kupffer, μακροφάγα του μυελού

των οστών) εμπλέκεται στην απομάκρυνση των γηρασμένων αιμοσφαιρίων και των παθογόνων, καθώς και στη ρύθμιση της αιμοποίησης μέσω της απελευθέρωσης κυτοκινών. Σε κακοήθεις παθολογικές καταστάσεις, συχνά επαναπρογραμματίζεται σε έναν ανοσοκατασταλτικό φαινότυπο που ευνοεί την επιβίωση των νεοπλασματικών κλώνων (Giannakoulas et al., 2021; Hu & Shilatifard, 2016).

3.3. Αιμοποίηση και Ρύθμιση Παραγωγής Κυττάρων Αίματος

Η αιμοποίηση στον άνθρωπο μπορεί να χαρακτηριστεί ως επιλεκτική κατανομή εμβρυϊκών κυττάρων σε συγκεκριμένες θέσεις, οι οποίες αλλάζουν γρήγορα κατά την ανάπτυξη. Στους υγιείς ενήλικες, η αιμοποίηση περιορίζεται κυρίως στον ερυθρό μυελό των οστών. Κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη, η κατανομή των αιμοποιητικών κυττάρων ξεκινά στον λεκιθικό ασκό, στη συνέχεια προχωρά στην περιοχή της αορτής-γονάδων-μεσονεφρίου (Aorta-Gonad-Mesonephros, AGM) (μεσοβλαστική φάση), μετά στο εμβρυϊκό ήπαρ (ηπατική φάση) και τελικά εγκαθίσταται στο μυελό των οστών (μυελική φάση) (**Εικόνα 6**) (Rodak et al., 2016).



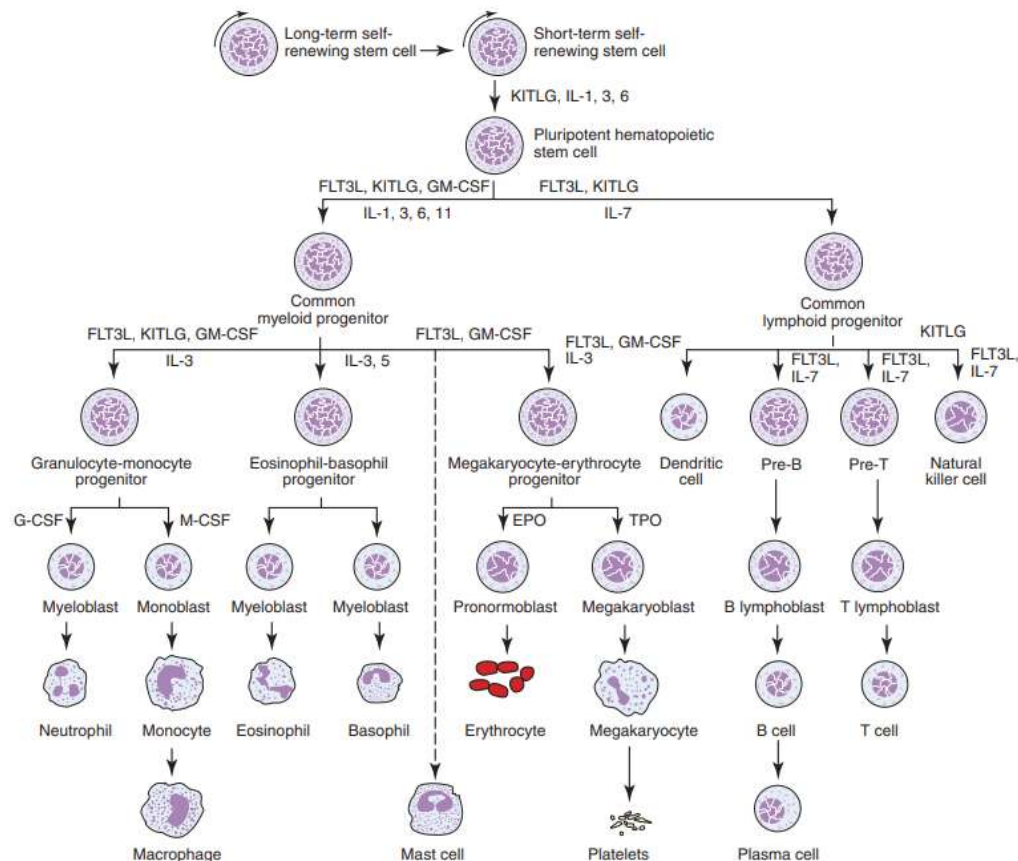
Εικόνα 6. Θέσεις αιμοποίησης κατά την διάρκεια της ζωής του ανθρώπου. (Rodak et al., 2016).

Τα αιμοποιητικά βλαστοκύτταρα (HSCs) έχουν την ικανότητα της αυτοανανέωσης και της πολυδυναμίας (pluripotent). Αυτά τα κύτταρα είναι ικανά να διαφοροποιηθούν σε όλες τις μυελικές και λεμφικές σειρές μέσω ενδιάμεσων πολυδύναμων και ολιγοδύναμων προγονικών κυττάρων. Η τελική μοίρα αυτών των κυττάρων καθορίζεται από διάφορα ενδογενή μεταγραφικά προγράμματα και εξωγενή σήματα από το μικροπεριβάλλον, όπως κυτοκίνες, αυξητικοί παράγοντες και μοριακές οδοί προσκόλλησης (**Εικόνα 7**) (Hu & Shilatifard, 2016).

Στις κυτοκίνες περιλαμβάνονται οι ιντερλευκίνες (ILs), οι λεμφοκίνες, οι μονοκίνες, οι ιντερφερόνες, οι χημειοκίνες και οι αυξητικοί παράγοντες αποικιών (CSFs) (Rodak et al., 2016). Υπάρχουν κυτοκίνες που ενισχύουν την αιμοποίηση (π.χ. KIT ligand, FLT3 ligand, GM-CSF, IL-1, IL-3, IL-6, IL-11) καθώς και κυτοκίνες που αναστέλλουν τη διαδικασία της αιμοποίησης (π.χ. μεταμορφωτικός αυξητικός παράγοντας βήτα (TGF-β), παράγοντας νέκρωσης όγκων-α (TNF-α), ιντερφερόνες) (Rodak et al., 2016).

Οι αιμοποιητικοί αυξητικοί παράγοντες, όπως η ερυθροποιητίνη (EPO), ο παράγων διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων (G-CSF) και ο παράγων διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων-μακροφάγων (GM-CSF), προάγουν την επιβίωση, τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση συγκεκριμένων πληθυσμών προγονικών κυττάρων (Metcalf, 2008). Η EPO παράγεται κυρίως από τα νεφρικά σωληναριακά κύτταρα σε απόκριση στην υποξία και διεγείρει την παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων. Σε αντίθεση, ο G-CSF διεγείρει την παραγωγή και την απελευθέρωση ουδετερόφιλων στην κυκλοφορία του αίματος, με άμεσα θετικό αποτέλεσμα σε περιπτώσεις χημειοθεραπευτικά επαγόμενης ουδετεροπενίας (Koury & Haase, 2015).

Η διαδικασία της αιμοποίησης περιλαμβάνει επιγενετικές διεργασίες, όπως τη μεθυλίωση του DNA, τις τροποποιήσεις των ιστονών, καθώς και τη ρύθμιση από μη κωδικοποιητικά RNA, που επηρεάζουν την προσβασιμότητα της χρωματίνης και ενεργοποιούν συγκεκριμένα γονιδιακά προγράμματα (Hu & Shilatifard, 2016).



Εικόνα 7. Διάγραμμα διαφοροποίησης των αιμοποιητικών κυττάρων και οι θέσεις δράσης των κυτοκινών (Rodak et al., 2016).

Πρόσφατες γονιδιωματικές μελέτες καταδεικνύουν ότι οι ρυθμιστές της χρωματίνης και τα επιγενετικά ένζυμα (TET2, DNMT3A, ASXL1) παρουσιάζουν συχνά μεταβολές όχι μόνο στους αιματολογικούς καρκίνους, αλλά και στην κλωνική αιμοποίηση ακαθόριστης σημασίας (CHIP), υποδηλώνοντας ότι οι ρίζες της καρκινογένεσης συχνά εντοπίζονται σε πρώιμες, φαινομενικά ακόμη «φυσιολογικές» φάσεις της αιμοποίησης (Hu & Shilatifard, 2016; Nakajima, 2021).

3.4. Βασικές Αρχές Ανοσολογίας Σχετικές με Αιματολογικούς Καρκίνους

Το ανοσοποιητικό σύστημα αποτελείται από συστατικά της φυσικής και επίκτητης ανοσίας, τα οποία βρίσκονται σε συνεχή αμφίδρομη επικοινωνία μεταξύ τους, με στόχο τη διατήρηση της ομοιόστασης και την άμυνα του οργανισμού έναντι παθογόνων και νεοπλασματικών κυττάρων.

Η φυσική ανοσία ενεργοποιεί τα φαγοκύτταρα (ουδετερόφιλα, μακροφάγα), τα δενδριτικά κύτταρα, τα φυσικά κυτταροκτόνα (NK) κύτταρα και το σύστημα του συμπληρώματος. Μέσω

υποδοχέων αναγνώρισης προτύπων, όπως οι TLR, τα μόρια αναγνωρίζουν μοριακά πρότυπα ενεργοποιώντας άμεσα μια φλεγμονώδη απόκριση (Wang et al., 2024).

Τα Β και Τ λεμφοκύτταρα είναι δύο συνηθισμένοι τύποι λεμφοκυττάρων που περιέχουν αντιγονοειδικούς υποδοχείς (BCR και TCR αντίστοιχα). Οι δύο τύποι λεμφοκυττάρων εμφανίζουν κλωνική εξειδίκευση, ανοσολογική μνήμη, ικανότητα στοχευμένης εξουδετέρωσης παθογόνων και καρκινικών κυττάρων (Wang et al., 2024).

Τα Β λεμφοκύτταρα διαφοροποιούνται σε πλασματοκύτταρα που εκκρίνουν αντισώματα. Τα Τ λεμφοκύτταρα διαφοροποιούνται σε βοηθητικά CD4⁺ κύτταρα, που ρυθμίζουν την ανοσοαπόκριση και σε κυτταροτοξικά CD8⁺ κύτταρα, που προκαλούν απόπτωση ξένων ή νεοπλασματικών κυττάρων-στόχων, τα οποία εκφράζουν ξένα ή νεοπλασματικά πεπτίδια, μέσω του συμπλέγματος MHC (Major Histocompatibility Complex) (Wang et al., 2024). Το σύστημα ανοσοεπιτήρησης αντικατοπτρίζει την ικανότητα του ανοσοποιητικού συστήματος να αναγνωρίζει και να εξαλείφει κύτταρα με γενετικές ή επιγενετικές βλάβες, πριν από την ανάπτυξη μιας κλινικά εμφανούς κακοήθειας (Pai et al., 2021). Ωστόσο, τα νεοπλασματικά αιμοποιητικά κύτταρα μπορούν να αναπτύξουν μηχανισμούς διαφυγής, όπως: υπερέκφραση ανοσοκατασταλτικών μορίων (π.χ. PD-L1 στο κλασικό λέμφωμα Hodgkin), απώλεια έκφρασης του σχετικού αντιγόνου και δημιουργία ενός ανοσοκατασταλτικού μικροπεριβάλλοντος (π.χ. παρουσία ρυθμιστικών Τ κυττάρων και μυελικών κατασταλτικών κυττάρων) (Fotiou & Katodritou, 2025; Giannakoulas et al., 2021). Η κακοήθης εξαλλαγή, είτε των ίδιων των λεμφοκυττάρων είτε των κυττάρων της μυελικής σειράς στους αιματολογικούς καρκίνους, παρεμβαίνει στη φυσιολογική δομή και λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος (Esau, 2017; Hu & Shilatifard, 2016). Για παράδειγμα, οι κακοήθειες των Β-λεμφοκυττάρων συνέχονται συχνά με ιογενείς λοιμώξεις (EBV, HTLV-1, HCV), οι οποίες ενισχύουν τη χρόνια αντιγονική διέγερση και τη γονιδιωματική αστάθεια, καθώς και την ανάπτυξη λεμφωμάτων, μέσω σύνθετων μηχανισμών ιογενούς ογκογένεσης (Esau, 2017).

Η συσχέτιση ανοσολογίας και αιματολογικών κακοηθειών έχει άμεση κλινική επίπτωση, καθώς η αποσαφήνιση των αλληλεπιδράσεων μεταξύ όγκου και ανοσοποιητικού συστήματος έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη στοχευμένων ανοσοθεραπειών. Τέτοιες θεραπείες περιλαμβάνουν μονοκλωνικά αντισώματα, αναστολείς σημείων ελέγχου και CAR-T κύτταρα που αξιοποιούν/επαναπρογραμματίζουν τα ανοσοκύτταρα για την επιλεκτική καταστροφή νεοπλασματικών κλώνων (Fotiou & Katodritou, 2025; Giannakoulas et al., 2021).

3.5. Παθοφυσιολογικές Διαταραχές του Αιμοποιητικού

Το αιμοποιητικό σύστημα είναι υπεύθυνο για τη συνεχή παραγωγή των κυττάρων του αίματος μέσω μιας αυστηρά ρυθμιζόμενης διαδικασίας, της αιμοποίησης. Η φυσιολογική λειτουργία του βασίζεται στην ισορροπία μεταξύ πολλαπλασιασμού, διαφοροποίησης και απόπτωσης των αιμοποιητικών κυττάρων. Όταν η ισορροπία αυτή διαταραχθεί, προκύπτουν παθολογικές καταστάσεις που μπορεί να οδηγήσουν είτε σε ανεπαρκή είτε σε υπερβολική ή μη φυσιολογική παραγωγή κυττάρων αίματος (Rodak et al., 2016). Οι διαταραχές του αιμοποιητικού συστήματος μπορούν να διακριθούν σε αντιδραστικές και νεοπλασματικές. Οι αντιδραστικές διαταραχές αποτελούν φυσιολογική απάντηση του οργανισμού σε ερεθίσματα, όπως λοιμώξεις ή φλεγμονή, και συνήθως είναι αναστρέψιμες. Αντίθετα, οι νεοπλασματικές διαταραχές είναι αποτέλεσμα κλωνικής επέκτασης ενός παθολογικού κυττάρου, το οποίο έχει αποκτήσει γενετικά πλεονεκτήματα που του επιτρέπουν να πολλαπλασιάζεται ανεξέλεγκτα (Rodak et al., 2016, Shallis et al., 2018)

Τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (MDS) για παράδειγμα χαρακτηρίζονται από αναποτελεσματική παραγωγή αιμοποιητικών κυττάρων, μορφολογικές δυσπλαστικές αλλοιώσεις και κυτταροπενίες, ενώ ταυτόχρονα ενέχουν κίνδυνο εξέλιξης σε οξεία μυελογενή λευχαιμία (Shallis et al., 2018). Επίσης, τα MDS προκαλούνται από συσσωρευτικές σωματικές μεταλλάξεις σε γονίδια που ρυθμίζουν την ωρίμανση του RNA, τη μεθυλίωση του DNA, τις τροποποιήσεις των ιστονών και τη λειτουργία του συμπλέγματος κοεξίνης, οδηγώντας σε διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ αυτοανανέωσης και διαφοροποίησης των αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων (HCS) (Hu & Shilatifard, 2016; Nakajima, 2021). Διαταραχές αυτού του τύπου δημιουργούν το υπόστρωμα για κλωνική αιμοποίηση, όπου ένας ή περισσότεροι μεταλλαγμένοι κλώνοι αποκτούν πλεονέκτημα επιβίωσης και επεκτείνονται, αυξάνοντας τον κίνδυνο κακοήθους εξαλλαγής (Mittelman, 2025; Nakajima, 2021).

Τα μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα (MPN) είναι ασυνήθιστες κλωνικές διαταραχές που οδηγούν στην υπερπαραγωγή ώριμων κυττάρων της μυελικής σειράς. Αυτό το φαινόμενο οφείλεται σε ενεργοποιητικές μεταλλάξεις γονιδίων της οδού JAK-STAT (JAK2 V617F, CALR, MPL) (Marneth & Mullally, 2020; Patnaik & Lasho, 2020). Αυτές οι μεταλλάξεις ενεργοποιούν ταυτόχρονα τις οδούς σηματοδότησης για τον πολλαπλασιασμό και την επιβίωση. Κατά συνέπεια, προκαλούν πολυκυτταραιμία (αυξημένη μάζα ερυθρών αιμοσφαιρίων), θρομβοκυτταρώση (αυξημένη μάζα αιμοπεταλίων) ή πρωτοπαθή μυελοϊνώση και ενίοτε εξελίσσονται σε οξεία λευχαιμία (Marneth & Mullally, 2020; Shallis et al., 2018).

Τα σύνδρομα επικάλυψης MDS/MPN, όπως η χρόνια μυελομονοκυτταρική λευχαιμία (CMML) και άλλα σύνδρομα επικάλυψης MDS/MPN, έχουν τόσο δυσπλαστικά όσο και υπερπλαστικά χαρακτηριστικά, με μοριακό προφίλ που περιλαμβάνει συχνές μεταλλάξεις των γονιδίων TET2, SRSF2, ASXL1 και της οδού RAS (Patnaik & Lasho, 2020). Το φλεγμονώδες μικροπεριβάλλον, η μονοκυττάρωση και η δυσμενής εξέλιξη σε οξεία λευχαιμία υποδεικνύουν ότι η παθοφυσιολογία αυτών των συνδρόμων βρίσκεται στο όριο δυσπλασίας-υπερπλασίας (Nakajima, 2021; Patnaik & Lasho, 2020). Οι αντιδραστικές υπερπλασίες των λεμφαδένων που οφείλονται σε λοιμώξεις ή σε αυτοάνοσες ασθένειες μπορούν κλινικά να μιμηθούν τα λεμφώματα. Ωστόσο, η νεοπλασματική λεμφοϋπερπλασία χαρακτηρίζεται από μονοκλωνικότητα, διαταραχή της αρχιτεκτονικής των λεμφαδένων και συγκεκριμένες γονιδιωματικές αλλοιώσεις (Alaggio et al., 2022; Esau, 2017).

Τέλος, οι δευτεροπαθείς και πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες συνέχονται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης λεμφωμάτων και άλλων αιματολογικών κακοηθειών, ως αποτέλεσμα χρόνιας αντιγονικής διέγερσης και της ελαττωματικής ανοσολογικής επιτήρησης (Pai et al., 2021).

4. ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟΙ ΚΑΡΚΙΝΟΙ: ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ - ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ - ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

4.1. Γενική Επισκόπηση Αιματολογικών Κακοηθειών

Οι αιματολογικοί καρκίνοι αποτελούν μια ομάδα ασθενειών που προσβάλλουν τα κύτταρα του αίματος, του μυελού των οστών και του λεμφικού συστήματος. Πρόκειται κυρίως για λευχαιμίες, λεμφώματα και πολλαπλό μυέλωμα (Alaggio et al., 2022).

Οι αιματολογικές κακοήθειες δεν σχηματίζουν εντοπισμένες συμπαγείς μάζες όπως οι συμπαγείς όγκοι, αλλά βρίσκονται διάσπαρτες σε όλο το κυκλοφορικό σύστημα, στο μυελό των οστών και στα λεμφικά όργανα. Κατά συνέπεια, για τη διάγνωση και την ταξινόμησή τους, απαιτείται βιοψία μυελού των οστών και κυτταρομετρικές-μοριακές τεχνικές (Arber et al., 2016; M. M. Olsen et al., 2013).

Οι αιματολογικές κακοήθειες έχουν μεγάλη κλινική σημασία, καθώς εκτιμάται ότι αντιπροσωπεύουν το 10% των νέων περιπτώσεων καρκίνου που διαγνώστηκαν στις ΗΠΑ το 2016. Σε ορισμένες υποομάδες παρατηρείται υψηλή θνησιμότητα, αλλά υπάρχει επίσης καλή πρόγνωση λόγω σημαντικών βελτιώσεων στη χημειοθεραπεία, στην ανοσοθεραπεία και στη μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (Hu & Shilatifard, 2016; Mangone et al., 2023).

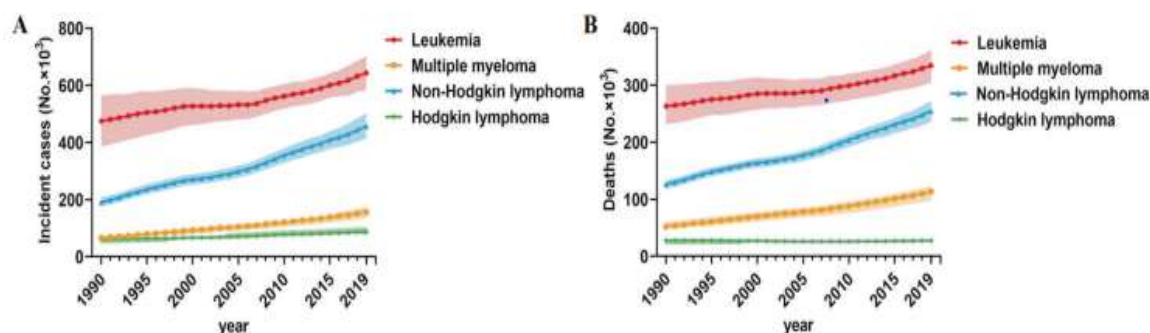
Επίσης, οι αιματολογικές κακοήθειες έχουν διαδραματίσει ηγετικό ρόλο στην κατανόηση της καρκινογένεσης και στην ανάπτυξη στοχευμένων θεραπειών. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελούν οι αναστολείς BCR-ABL στη χρόνια μυελογενή λευχαιμία (Ali, 2016).

Υπάρχει ένας σημαντικός αριθμός αιματολογικών καρκίνων που περιλαμβάνουν το ίδιο το ανοσοποιητικό σύστημα ως κυτταρικό υπόστρωμα και ως ρυθμιστή. Τέτοιες δομές δημιουργούν μια αρκετά αξιοσημείωτη αλληλεπίδραση μεταξύ των νεοπλασματικών και των φυσιολογικών ανοσοκυττάρων (Esau, 2017; Pai et al., 2021).

Σύμφωνα με τους Giannakoulas et al. (2021), η κακοήθης μεταμόρφωση των ανοσοκυττάρων και η εξουδετέρωση της ανοσολογικής επιτήρησης ως συνέπεια των πολλαπλασιαζόμενων καρκινικών κυττάρων, συνδέονται πολύ στενότερα από ό,τι στους περισσότερους συμπαγείς όγκους και βοηθούν να εξηγηθεί γιατί οι αιματολογικές κακοήθειες έχουν τόσο μεγάλη σημασία στην εποχή της εξατομικευμένης και ανοσοογκολογικής θεραπείας.

4.2. Επιδημιολογία

Σύμφωνα με την έκθεση «Global Burden of Disease 2019», οι αιματολογικές κακοήθειες οδηγούν σε περισσότερα από 1,3 εκατομμύρια νέες διαγνώσεις κάθε χρόνο σε όλο τον κόσμο. Οι δείκτες θνησιμότητας προσαρμοσμένοι ως προς την ηλικία για τη λευχαιμία, το πολλαπλό μυέλωμα, τα non-Hodgkin λεμφώματα και το λέμφωμα Hodgkin ανήλθαν σε 4,26, 1,42, 3,19 και 0,34 ανά 100.000 πληθυσμού αντίστοιχα το 2019, με το λέμφωμα Hodgkin να παρουσιάζει τη μεγαλύτερη μείωση και την λευχαιμία να κυριαρχεί (**Εικόνα 8**). Ωστόσο, οι τάσεις αυτές διαφοροποιούνται σημαντικά ανάλογα με το φύλο, την ηλικία, τη γεωγραφική περιοχή και το επίπεδο οικονομικής ανάπτυξης κάθε χώρας (N. Zhang et al., 2023).



Εικόνα 8. Α) Εξέλιξη του αριθμού των νέων περιστατικών αιματολογικών κακοηθειών από το 1990 έως το 2019. (Β) Εξέλιξη του αριθμού των θανάτων που αποδίδονται σε αιματολογικές κακοήθειες κατά την ίδια χρονική περίοδο (N. Zhang et al., 2023).

Το συνολικό φορτίο των αιματολογικών κακοηθειών είναι γενικά υψηλότερο στους άνδρες, με τη διαφορά μεταξύ των φύλων να κορυφώνεται σε συγκεκριμένες ηλικίες και στη συνέχεια να μειώνεται. Οι μεγαλύτερες αυξητικές τάσεις στους δείκτες επίπτωσης προσαρμοσμένους ως προς την ηλικία για τη λευχαιμία, το πολλαπλό μυέλωμα, τα non-Hodgkin και τα Hodgkin λεμφώματα καταγράφηκαν στην Κεντρική Ευρώπη, την Ανατολική Ευρώπη, την Ανατολική Ασία και την Καραϊβική, αντίστοιχα (N. Zhang et al., 2023).

Επιπλέον, το ποσοστό των θανάτων που αποδίδονται σε αυξημένο δείκτη μάζας σώματος παρουσιάζει συνεχή αύξηση σε όλες τις περιοχές, ιδιαίτερα σε χώρες με υψηλό κοινωνικοδημογραφικό δείκτη. Αντίθετα, η επιβάρυνση από λευχαιμία που σχετίζεται με επαγγελματική έκθεση σε καρκινογόνες ουσίες, όπως το βενζόλιο και η φορμαλδεΰδη, είναι πιο έντονη σε περιοχές με χαμηλότερο κοινωνικοοικονομικό επίπεδο (N. Zhang et al., 2023).

Συνολικά, οι αιματολογικές κακοήθειες εξακολουθούν να συμβάλλουν σημαντικά στο παγκόσμιο φορτίο καρκίνου, παρουσιάζοντας αύξηση στους αριθμούς των περιστατικών, παρά

τη μείωση που καταγράφεται σε αρκετούς δείκτες προσαρμοσμένους ως προς την ηλικία κατά τις τελευταίες τρεις δεκαετίες (N. Zhang et al., 2023).

Οι αιματολογικές κακοήθειες διαγιγνώσκονται ολοένα και περισσότερο χάρη στις πιο εξελιγμένες ταξινομήσεις των ασθενειών στην Ευρώπη. Παράλληλα, η πρόοδος στη διάγνωση και στις θεραπευτικές προσεγγίσεις έχει συμβάλει στη σημαντική αύξηση της επιβίωσης των ασθενών. Στα μητρώα πληθυσμού των ευρωπαϊκών χωρών, η επιβίωση και η επίπτωση των αιματολογικών κακοηθειών έχουν βελτιωθεί σημαντικά με την πάροδο των ετών (Mangone et al., 2023).

Σημειώνεται σχετική πενταετής επιβίωση άνω του 80% για ορισμένα λεμφώματα Hodgkin και ορισμένες οξείες λευχαιμίες σε νεότερες ηλικίες (Mangone et al., 2023). Ωστόσο, η επιβίωση παραμένει χαμηλότερη σε ηλικιωμένους ασθενείς και σε βιολογικές υποομάδες υψηλού κινδύνου, όπως στην οξεία μυελογενή λευχαιμία (AML) υψηλού κινδύνου και στα λεμφώματα με διπλές ή τριπλές μεταλλάξεις (Arber et al., 2016; Döhner et al., 2022).

Στην Ελλάδα, το 3% περίπου των νέων περιπτώσεων καρκίνου αφορά τις λευχαιμίες και περίπου το 3% των νέων περιπτώσεων καρκίνου αφορά τα non Hodgkin λεμφώματα, σύμφωνα με τα πρόσφατα δεδομένα για τη χώρα μας (OECD & European Commission, 2025). Μολονότι η συνολική επίπτωση του καρκίνου στη χώρα είναι οριακά χαμηλότερη από τον μέσο όρο της Ευρωπαϊκής Ένωσης, τα ποσοστά επιβίωσης αρκετών τύπων καρκίνου, είναι ελαφρώς χαμηλότερα λόγω της καθυστερημένης διάγνωσης, των ανισοτήτων πρόσβασης και της καθυστέρησης στην υιοθέτηση καινοτόμων θεραπειών (OECD & European Commission, 2025; Vrontaras et al., 2025).

4.3. Παράγοντες Κινδύνου

Οι αιματολογικοί καρκίνοι αναπτύσσονται ως αποτέλεσμα γενετικών, περιβαλλοντικών, μολυσματικών και ανοσολογικών επιδράσεων, οι οποίες διαφέρουν σημαντικά ανάλογα με τον τύπο της νόσου (Maleki Behzad et al., 2021).

Όσον αφορά τη γενετική προδιάθεση, τα κληρονομικά σύνδρομα (π.χ. οικογενής μυελοδυσπλασία) και οι μεταλλάξεις που αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων (MDS), οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (AML) ή λεμφωμάτων, μόνο σε ένα μικρό ποσοστό των περιπτώσεων οφείλονται σε ένα σαφώς καθορισμένο κληρονομικό σύνδρομο (Mittelman, 2025; Nakajima, 2021).

Πέρα από τις χρωμοσωμικές ανωμαλίες, επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι διάφοροι παράγοντες σχετίζονται με την εμφάνιση της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (AML) και της οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας (ALL). Μεταξύ αυτών περιλαμβάνονται η έκθεση σε ιοντίζουσα ακτινοβολία, το ατομικό και οικογενειακό ιατρικό ιστορικό, η επαγγελματική ή περιβαλλοντική έκθεση σε χημικούς και βιολογικούς παράγοντες, όπως οργανικοί διαλύτες και βενζόλιο. Επιπλέον, η αύξηση της ηλικίας αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (AML), γεγονός που αποδίδεται εν μέρει στην ανοσογήρανση. (Maleki Behzad et al., 2021).

Παράγοντες του τρόπου ζωής, όπως το κάπνισμα και η παχυσαρκία, καθώς και η σωματική αδράνεια και ο σακχαρώδης διαβήτης, έχουν αναφερθεί ότι αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (AML), λεμφωμάτων και πολλαπλού μυελώματος. Τα δεδομένα του «Global Burden of Disease 2019» καταδεικνύουν ότι η συμβολή του υψηλού δείκτη μάζας σώματος στη θνησιμότητα από αιματολογικές κακοήθειες αυξάνεται (Poopak et al., 2023; N. Zhang et al., 2023).

Οι ιογενείς λοιμώξεις εκτιμάται ότι συμβάλλουν σημαντικά στην ανάπτυξη ανθρώπινων καρκίνων. Πολλοί ιοί έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης λεμφωμάτων. Ο ιός Epstein–Barr (EBV) εμπλέκεται στην ανάπτυξη του λεμφώματος Burkitt και σε ορισμένους υποτύπους λεμφώματος Hodgkin, ενώ άλλοι ιοί, όπως ο Ανθρώπινος T-λεμφοτροπικός Ιός τύπου 1 (HTLV-1) και ο ιός της ηπατίτιδας C (HCV), έχουν συσχετιστεί με την ενήλικη T-κυτταρική λευχαιμία/λέμφωμα και τα non-Hodgkin λεμφώματα, αντίστοιχα. Οι χρόνιες αυτές λοιμώξεις συμβάλλουν στη λεμφογένεση μέσω επίμονης αντιγονικής διέγερσης και διαταραχής της ανοσολογικής ομοιόστασης (Esau, 2017).

Οι καταστάσεις ανοσοανεπάρκειας, τόσο συγγενείς όσο και επίκτητες, αποτελούν σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη αιματολογικών κακοηθειών. Ειδικότερα, πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες, καθώς και η λοίμωξη από τον Ιός της Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας (HIV), συνδέονται με αυξημένη επίπτωση επιθετικών λεμφωμάτων B-κυττάρων και άλλων ιογενώς σχετιζόμενων νεοπλασμάτων, λόγω μειωμένης ανοσολογικής επιτήρησης (Chandra et al., 2022; Pai et al., 2021). Στην κοινή μεταβλητή ανοσοανεπάρκεια (COVID), παρατηρείται αυξημένη συχνότητα εμφάνισης λεμφοϋπερπλαστικών διαταραχών, γεγονός που υποδεικνύει την ανάγκη επαγρύπνησης για την έγκαιρη διάγνωση αιματολογικών κακοηθειών (Chandra et al., 2022).

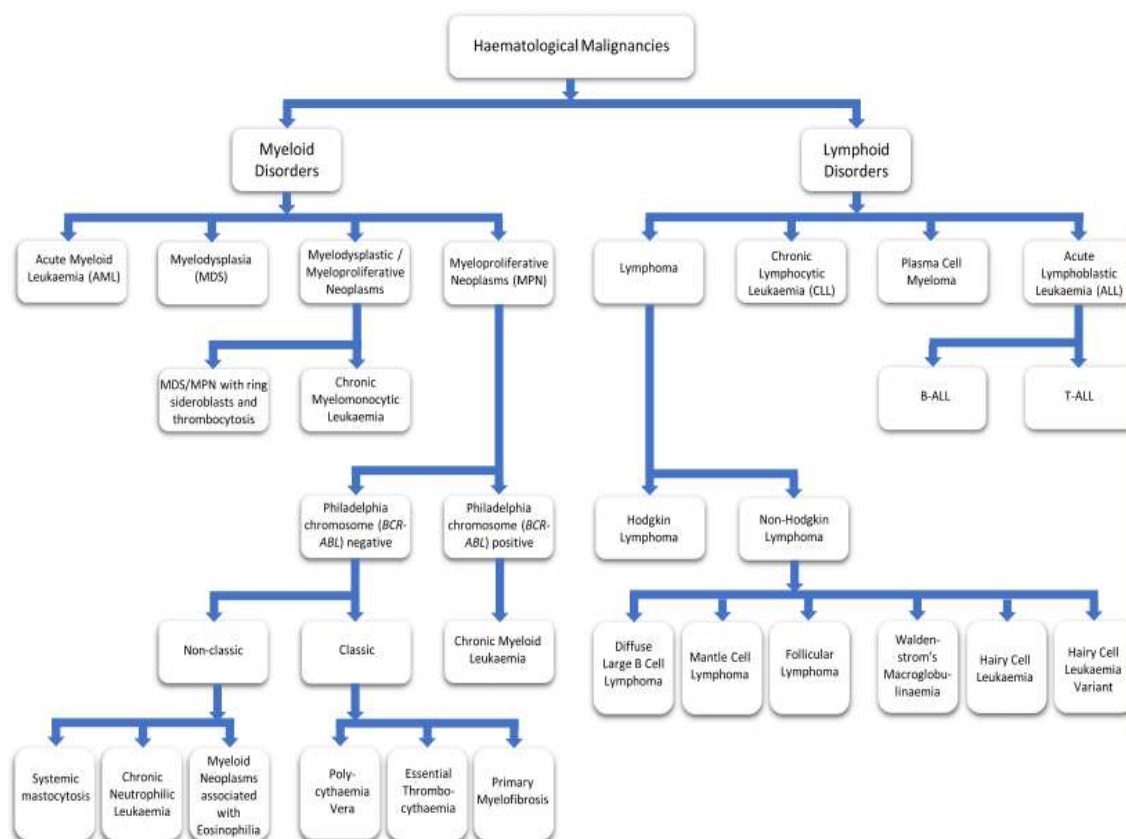
Τέλος, δημογραφικοί παράγοντες, όπως η ηλικία των γονέων, φαίνεται να επηρεάζουν τον κίνδυνο εμφάνισης παιδικής λευχαιμίας. Συγκεκριμένα, η αυξημένη ηλικία της μητέρας και του πατέρα έχει συσχετιστεί με υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης λευχαιμίας, με την ένταση της συσχέτισης να διαφοροποιείται ανάλογα με τον υπότυπο της νόσου. (Sergentanis et al., 2015)

4.4. Ταξινόμηση Αιματολογικών Κακοηθειών

Οι αιματολογικές κακοήθειες χωρίζονται σε δύο κύριες κατηγορίες: στις μυελοειδείς και στις λεμφοειδείς (Εικόνα 9).

Στην κατηγορία των μυελοειδών νεοπλασμάτων περιλαμβάνονται νοσήματα όπως η οξεία μυελογενής λευχαιμία (AML), τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (MDS) και τα μυελοϋπερπλαστικά/μυελοπολλαπλασιαστικά νεοπλάσματα (MPN). Ιδιαίτερη αναφορά γίνεται σε ενδιάμεσες καταστάσεις, όπως τα σύνδρομα MDS/MPN, καθώς και στη χρόνια μυελομονοκυτταρική λευχαιμία. Τα MPN διακρίνονται περαιτέρω με βάση την παρουσία ή απουσία του χρωμοσώματος Philadelphia (BCR-ABL), οδηγώντας σε χρόνια μυελογενή λευχαιμία (CML), σε αληθή πολυκυτταραιμία (PV), σε ιδιοπαθή θρομβοκυτταραιμία (ET) και σε πρωτοπαθή μυελοϊνωση (PMF). Περιλαμβάνονται επίσης πιο σπάνιες μορφές, όπως η συστηματική μαστοκυττάρωση, η χρόνια ουδετεροφιλική λευχαιμία και τα μυελοειδή νεοπλάσματα που σχετίζονται με ηωσινοφιλία (Veenstra et al., 2019).

Στην κατηγορία των λεμφοειδών διαταραχών εντάσσονται τα λεμφώματα, η χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (CLL), το πλασματικό μύελωμα (Plasma Cell Myeloma) και η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ALL), η οποία διακρίνεται σε τύπους B και T (B-ALL και T-ALL). Τα λεμφώματα υποδιαιρούνται σε Hodgkin και non-Hodgkin λεμφώματα. Τα non-Hodgkin περιλαμβάνουν ποικίλες υποκατηγορίες, όπως το διάχυτο λέμφωμα μεγάλων B κυττάρων (Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DLBCL), το λέμφωμα μανδύα (Mantle Cell Lymphoma, MCL), το θυλακιώδες/οζώδες λέμφωμα (Follicular Lymphoma, FL), η μακροσφαιριναιμία Waldenström και μορφές λευχαιμίας εκ τριχωτών κυττάρων (Hairy Cell Leukemia) (Veenstra et al., 2019).



Εικόνα 9. Η ταξινόμηση των αιματολογικών καρκίνων σε κατηγορίες (Veenstra et al., 2019).

Τις τελευταίες δεκαετίες, η ταξινόμηση των αιματολογικών κακοηθειών έχει αναθεωρηθεί σημαντικά, ενσωματώνοντας κλινικά, μορφολογικά, ανοσοφαινοτυπικά, κυτταρογενετικά και μοριακά κριτήρια. (Alaggio et al., 2022).

Οι νεότερες ταξινομήσεις εισήχθησαν το 2022 από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας και αφορούν την 5^η έκδοση. Μερικές αναθεωρήσεις συνοψίζονται στη συνέχεια.

Ειδικότερα, οι φάσεις της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας (CML) ενοποιήθηκαν σε δύο βασικές κατηγορίες, τη χρόνια φάση και τη βλαστική φάση. Παράλληλα, τα διαγνωστικά κριτήρια της χρόνιας ηωσινοφιλικής λευχαιμίας (Chronic Eosinophilic Leukemia, CEL) επικαιροποιήθηκαν, ενώ ο χαρακτηρισμός NOS (Not Otherwise Specified, μη περαιτέρω καθοριζόμενη) καταργήθηκε. Επιπλέον, η νεανική μυελομονοκυτταρική λευχαιμία (Juvenile Myelomonocytic Leukemia, JMML) κατατάσσεται πλέον στις μυελοϋπερπλαστικές νεοπλασίες. Τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα μετονομάστηκαν σε μυελοδυσπλαστικές νεοπλασίες (Myelodysplastic Neoplasms, MDS), διατηρώντας τη συντομογραφία MDS. Παράλληλα, οι γενετικοί υπότυποι των MDS επικαιροποιήθηκαν και περιλαμβάνουν τις εξής κατηγορίες: μυελοδυσπλαστικές νεοπλασίες με χαρακτηριστικές γενετικές ανωμαλίες και μυελοδυσπλαστικές νεοπλασίες που ορίζονται μορφολογικά. Στις μυελοδυσπλαστικές

νεοπλασίες με χαρακτηριστικές γενετικές ανωμαλίες περιλαμβάνονται οι εξής υπότυποι: η μυελοδυσπλαστική νεοπλασία με χαμηλό αριθμό βλαστών και μεμονωμένη έλλειψη του 5q (MDS-5q), η μυελοδυσπλαστική νεοπλασία με χαμηλό αριθμό βλαστών και μετάλλαξη SF3B1 (MDS-SF3B1) και η μυελοδυσπλαστική νεοπλασία με αμφι-αλληλική αδρανοποίηση του TP53 (MDS-biTP53). Αντίστοιχα, στις μυελοδυσπλαστικές νεοπλασίες που ορίζονται μορφολογικά περιλαμβάνονται: η μυελοδυσπλαστική νεοπλασία με χαμηλό αριθμό βλαστών (MDS-LB), η υποπλαστική μυελοδυσπλαστική νεοπλασία (MDS-h) και η μυελοδυσπλαστική νεοπλασία με αυξημένο αριθμό βλαστών (MDS-IB). Επιπλέον, επικαιροποιήθηκε και η ορολογία των παιδιατρικών τύπων μυελοδυσπλαστικών νεοπλασιών (Khoury et al., 2022).

Η οξεία μυελογενής λευχαιμία χωρίζεται πλέον σε δύο κατηγορίες: οξεία μυελογενής λευχαιμία με χαρακτηριστικές γενετικές ανωμαλίες και οξεία μυελογενή λευχαιμία οριζόμενη βάσει διαφοροποίησης. Στην οξεία μυελογενή λευχαιμία με χαρακτηριστικές γενετικές ανωμαλίες περιλαμβάνονται οι εξής υποκατηγορίες: η οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία με σύντηξη PML::RARA, η οξεία μυελογενής λευχαιμία με σύντηξη RUNX1::RUNX1T1, η οξεία μυελογενής λευχαιμία με σύντηξη CBFβ::MYH11, η οξεία μυελογενής λευχαιμία με σύντηξη DEK::NUP214, η οξεία μυελογενής λευχαιμία με σύντηξη RBM15::MRTFA, η οξεία μυελογενής λευχαιμία με σύντηξη BCR::ABL1, η οξεία μυελογενής λευχαιμία με αναδιάταξη KMT2A, η οξεία μυελογενής λευχαιμία με αναδιάταξη MECOM, η οξεία μυελογενής λευχαιμία με αναδιάταξη NUP98, η οξεία μυελογενής λευχαιμία με μετάλλαξη NPM, η οξεία μυελογενής λευχαιμία με μετάλλαξη CEBPA, η οξεία μυελογενής λευχαιμία σχετιζόμενη με μυελοδυσπλασία και η οξεία μυελογενής λευχαιμία με άλλες καθορισμένες γενετικές αλλοιώσεις. Αντίστοιχα, στην οξεία μυελογενή λευχαιμία οριζόμενη βάσει διαφοροποίησης περιλαμβάνονται η οξεία μυελογενής λευχαιμία με ελάχιστη διαφοροποίηση, η οξεία μυελογενής λευχαιμία χωρίς ωρίμανση, η οξεία μυελογενής λευχαιμία με ωρίμανση, η οξεία βασεόφιλη λευχαιμία, η οξεία μυελομονοκυτταρική λευχαιμία, η οξεία μονοκυτταρική λευχαιμία, η οξεία ερυθρολευχαιμία και η οξεία μεγακαρυοβλαστική λευχαιμία. Οι περισσότερες μορφές οξείας μυελογενούς λευχαιμίας με χαρακτηριστικές γενετικές ανωμαλίες μπορούν πλέον να διαγνωσθούν ακόμη και όταν το ποσοστό των βλαστών είναι μικρότερο από 20% (Khoury et al., 2022).

Σύμφωνα με την 5η έκδοση της ταξινόμησης του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO Classification of Haematolymphoid Tumours, 2022), και τα λεμφώματα ταξινομούνται με βάση τη μορφολογία, τον ανοσοφαινότυπο, τα γενετικά χαρακτηριστικά και τη βιολογική συμπεριφορά των νεοπλασματικών κυττάρων. Η σύγχρονη ταξινόμηση δίνει ιδιαίτερη έμφαση

στα μοριακά και γενετικά δεδομένα, τα οποία συμβάλλουν τόσο στη διάγνωση όσο και στην πρόγνωση και θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών (Alaggio et al., 2022).

Τα λεμφώματα διακρίνονται αρχικά σε νεοπλάσματα Β-λεμφοκυτταρικής, Τ-λεμφοκυτταρικής και ΝΚ-κυτταρικής προέλευσης. Στα Β-κυτταρικά λεμφώματα περιλαμβάνονται οι πρόδρομες Β-κυτταρικές νεοπλασίες, τα ώριμα Β-κυτταρικά λεμφώματα και οι επιθετικές μορφές μεγαλοκυτταρικών λεμφωμάτων. Σημαντικές οντότητες αποτελούν το θυλακιώδες λέμφωμα, το λέμφωμα μανδύα, τα λεμφώματα της οριακής ζώνης, το διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β κύτταρα (DLBCL), το λέμφωμα Burkitt και τα λεμφώματα που σχετίζονται με ανοσοανεπάρκεια ή ιούς όπως ο EBV και ο HHV8 (Alaggio et al., 2022).

Ιδιαίτερη σημασία δίνεται πλέον στις γενετικές αλλοιώσεις και στις μοριακές υποομάδες. Για παράδειγμα, το θυλακιώδες λέμφωμα ταξινομείται πλέον περισσότερο βάσει βιολογικών χαρακτηριστικών παρά αποκλειστικά μορφολογικής διαβάθμισης, ενώ στα μεγάλα Β-κυτταρικά λεμφώματα αναγνωρίζονται ειδικές γενετικές αναδιατάξεις, όπως τα λεμφώματα με αναδιατάξεις MYC και BCL2 (Alaggio et al., 2022).

Στα Τ- και ΝΚ-κυτταρικά λεμφώματα περιλαμβάνονται οι Τ-λεμφοβλαστικές λευχαιμίες/λεμφώματα, τα περιφερικά Τ-κυτταρικά λεμφώματα, τα αναπλαστικά μεγαλοκυτταρικά λεμφώματα, τα δερματικά Τ-κυτταρικά λεμφώματα και οι ΝΚ/Τ-κυτταρικές νεοπλασίες που σχετίζονται με EBV λοίμωξη. Η νέα ταξινόμηση αναγνωρίζει επίσης νέες οντότητες και αναθεωρεί παλαιότερους όρους, βελτιώνοντας την ακρίβεια της διάγνωσης (Alaggio et al., 2022).

Επιπλέον, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας εισάγει ένα νέο ενοποιημένο πλαίσιο για τα λεμφώματα που σχετίζονται με ανοσοανεπάρκεια και ανοσορρύθμιση, λαμβάνοντας υπόψη τρία βασικά στοιχεία: την ιστολογική διάγνωση, τη συσχέτιση με ογκογόνους ιούς και το υπόβαθρο ανοσοανεπάρκειας του ασθενούς (Alaggio et al., 2022).

4.5. Κυτταρικός Μηχανισμός και Μοριακή Βάση Κακοήθους Εξαλλαγής

Το αιμοποιητικό σύστημα υφίσταται κακοήγη μετασχηματισμό μέσω ενός πολυσταδιακού μοντέλου, στο πλαίσιο του οποίου διαδοχικές γενετικές και επιγενετικές αλλοιώσεις εμφανίζονται είτε στα αιμοποιητικά βλαστοκύτταρα είτε στα προγονικά κύτταρα. Οι εν λόγω μεταβολές διαταράσσουν την ισορροπία μεταξύ αυτοανανέωσης, διαφοροποίησης και απόπτωσης (Hu & Shilatifard, 2016; Nakajima, 2021).

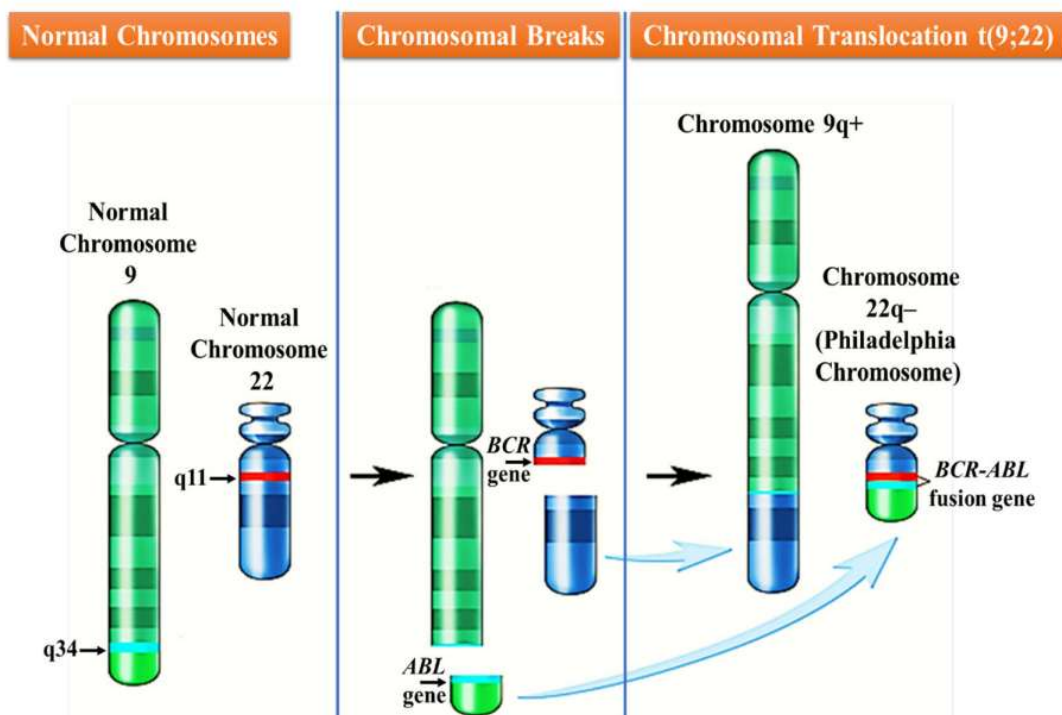
Αρχικά, προκαλείται κλωνική αιμοποίηση, με μάλλον ήπιες κλινικές επιδράσεις. Πρόσθετες μεταλλάξεις σε ογκογονίδια, ογκοκατασταλτικά γονίδια και επιγενετικούς τροποποιητές οδηγούν σε πλήρως ανεπτυγμένη κακοήθεια, η οποία προκαλεί ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό και καταστολή της φυσιολογικής αιμοποίησης (Hu & Shilatifard, 2016; Shallis et al., 2018).

Στις επόμενες παραγράφους του συγκεκριμένου υποκεφαλαίου αναφέρονται κάποια παραδείγματα κυτταρικού μηχανισμού και μοριακής βάσης ορισμένων αιματολογικών κακοηθειών.

Η οξεία μυελογενής λευχαιμία (AML) χαρακτηρίζεται από έντονη γενετική ετερογένεια, καθώς μεταλλάξεις εντοπίζονται στην πλειονότητα των ασθενών (περίπου 97,3%). Οι συχνότερες μεταλλάξεις εντοπίζονται στα γονίδια NPM1, FLT3, IDH1/2, DNMT3A, TP53, KMT2A και TET2, τα οποία καθορίζουν βιολογικές και προγνωστικές υποομάδες (Döhner et al., 2022; Kayser & Levis, 2023). Βιολογικά, οι μεταλλάξεις IDH οδηγούν στην παραγωγή του ογκομεταβολίτη 2-υδροξυγλουταρικού (2-HG), ο οποίος προκαλεί αναστολή της απομεθυλίωσης των ιστονών και, κατ' επέκταση, αναστολή της διαφοροποίησης των αιμοποιητικών κυττάρων. Οι μεταλλάξεις του γονιδίου NPM1 οδηγούν σε παθολογική συσσώρευση της πρωτεΐνης στο κυτταρόπλασμα, αντί για τον φυσιολογικό πυρηνικό της εντοπισμό. Ωστόσο, ο ακριβής μηχανισμός μέσω του οποίου συμβάλλουν στον λευχαιμικό μετασχηματισμό δεν έχει ακόμη πλήρως διευκρινιστεί. Το NPM1 είναι ένα γονίδιο το οποίο παρουσιάζει μεταλλάξεις, οι οποίες συνδυάζονται συχνά με τα FLT3-ITD και IDH1/2. Αυτές οι αλλοιώσεις, μεταβάλλουν σημαντικά την πρόγνωση και την ανταπόκριση στη θεραπεία. Επίσης, η ανίχνευση NPM1 μεταγράφων ως ένδειξη της ελάχιστης υπολειμματικής νόσου (MRD), έχει ισχυρή προγνωστική αξία όσον αφορά τον κίνδυνο υποτροπής. Το γονίδιο TP53 κωδικοποιεί έναν μεταγραφικό παράγοντα που διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου και της απόπτωσης. Το γονίδιο KMT2A κωδικοποιεί μια μεθυλοτρανσφεράση ιστονών, η οποία ρυθμίζει την έκφραση των γονιδίων homeobox (HOX) και επηρεάζει καθοριστικά τη διαδικασία της αιμοποίησης. Επιπλέον, σε πολλούς ασθενείς με οξεία μυελογενή λευχαιμία παρατηρείται υπερέκφραση της CD33 πρωτεΐνης και της CD47 γεγονός που συμβάλλει στην αποφυγή της φαγοκυττάρωσης από τα καρκινικά κύτταρα και σχετίζεται με δυσμενή πρόγνωση, ενώ παράλληλα αποτελεί σημαντικό στόχο για την ανάπτυξη στοχευμένων ανοσοθεραπευτικών προσεγγίσεων. (Kayser & Levis, 2023).

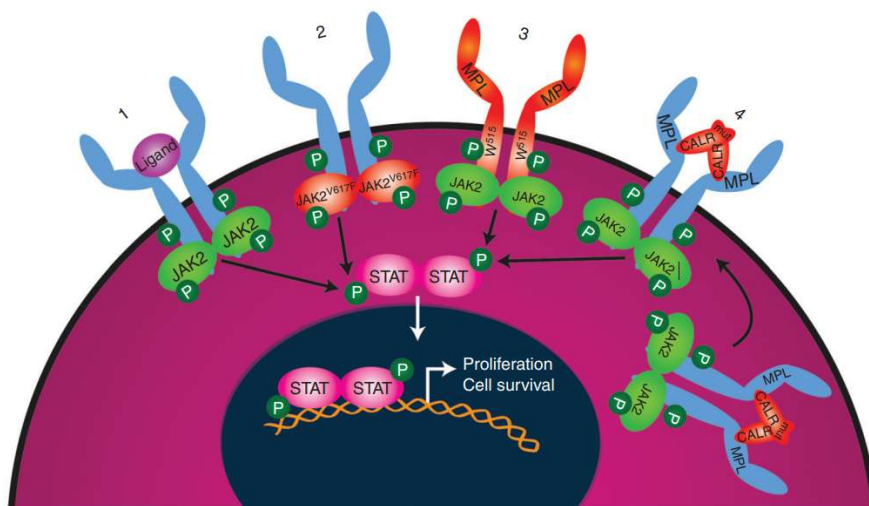
Η χρόνια μυελογενής λευχαιμία (CML) αποτελεί ένα κλωνικό μυελοϋπερπλαστικό νεόπλασμα, το οποίο χαρακτηρίζεται από ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό πολυδύναμων αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων. Το κυτταρογενετικό γνώρισμα της νόσου είναι μια αμοιβαία χρωμοσωμική

μετάθεση μεταξύ των μακρών βραχιόνων των χρωμοσωμάτων 9 και 22, t(9;22)(q34;q11) (**Εικόνα 10**). Η μετάθεση αυτή οδηγεί στον σχηματισμό ενός παράγωγου χρωμοσώματος 9 (9q+), το οποίο φέρει το χιμαιρικό γονίδιο ABL-BCR με ασαφή βιολογική λειτουργία, και ενός μικρότερου χρωμοσώματος 22 (22q-), γνωστό ως χρωμόσωμα Philadelphia (Ph). Το τελευταίο περιέχει το χιμαιρικό γονίδιο BCR-ABL, το οποίο κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη που έχει δραστηριότητα τυροσινικής κινάσης. Η ενεργοποίηση της τυροσινικής κινάσης BCR-ABL οδηγεί σε ενεργοποίηση πολλαπλών ενδοκυττάρων σηματοδοτικών οδών, προκαλώντας επαναπρογραμματισμό των κυττάρων με αποτέλεσμα τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό και εν τέλει τη μυελοειδή υπερπλασία. Η παρουσία του BCR-ABL εξηγεί τα περισσότερα κυτταρικά χαρακτηριστικά της νόσου, όπως η αυξημένη κυτταρική ανάπτυξη, η αναστολή της απόπτωσης, η διαταραχή της κυτταρικής προσκόλλησης, η ανεξαρτησία από αυξητικούς παράγοντες και η μειωμένη ικανότητα διαφοροποίησης (Ali, 2016).



Εικόνα 10. Η χρωμοσωμική μετάθεση t(9;22)(q34;q11) στη χρόνια μυελογενή λευχαιμία. (Ali, 2016).

Όσον αφορά τα μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα (MPNs) που είναι αρνητικά στο BCR-ABL1, παρατηρείται ενεργοποίηση της οδού JAK/STAT που προκαλεί αυξημένη παραγωγή ώριμων αιμοποιητικών κυττάρων λόγω μεταλλάξεων στο JAK2, στο CALR ή στο MPL (**Εικόνα 11**) (Marneth & Mullally, 2020).



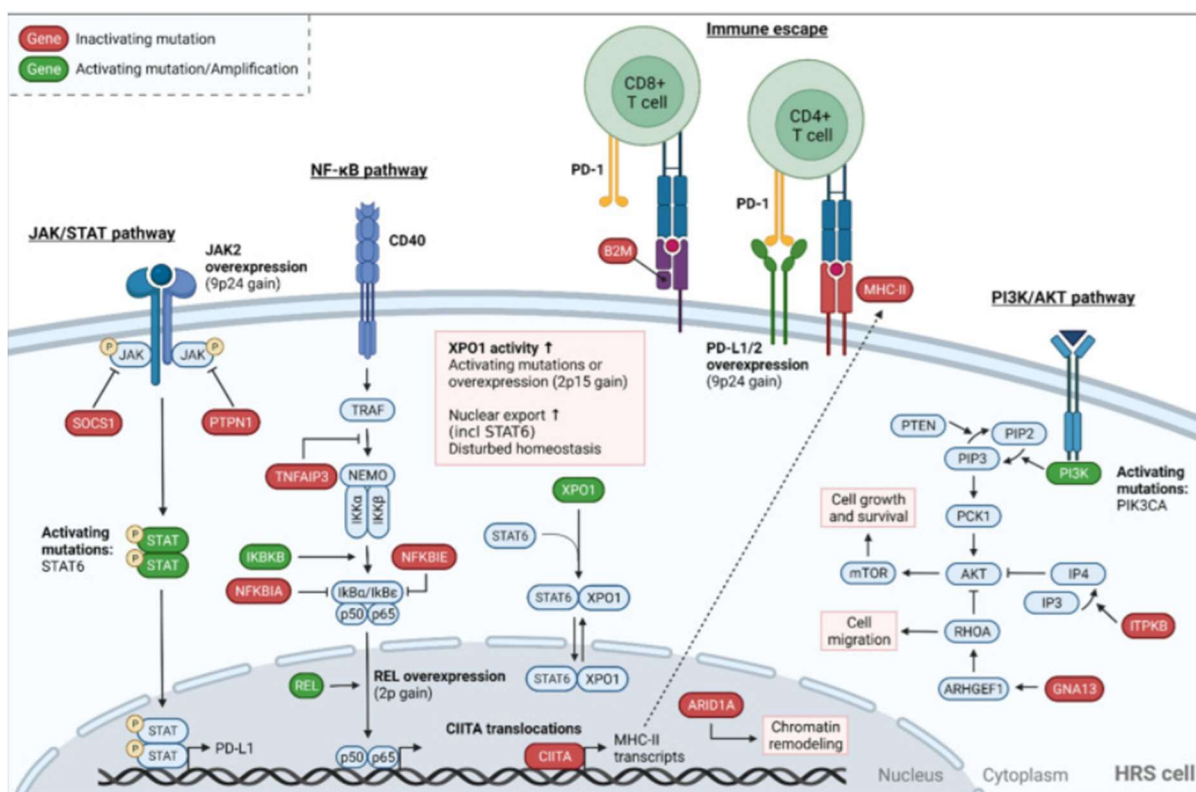
Εικόνα 11. Μεταλλάξεις που ενεργοποιούν τη σηματοδοτική οδό JAK–STAT και οδηγούν στην ανάπτυξη μυελοϋπερπλαστικών νεοπλασμάτων (MPNs). Στη φυσιολογική κατάσταση (1), η ενεργοποίηση της οδού JAK–STAT επάγεται μετά τη δέσμευση κυτοκινών σε υποδοχείς τύπου I, όπως ο υποδοχέας της θρομβοποιητίνης (MPL), της ερυθροποιητίνης (EPO) και του αυξητικού παράγοντα κοκκιοκυττάρων (G-CSF), οδηγώντας σε ρυθμιζόμενο πολλαπλασιασμό των μυελοειδών κυττάρων. Σε παθολογικές καταστάσεις, η ενεργοποίηση της JAK2 λόγω μεταλλάξεων όπως η V617F (2) προκαλεί ενίσχυση της ενδοκυττάριας σηματοδότησης, οδηγώντας σε κλωνική επέκταση των αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων και αυξημένη ερυθροποίηση, θρομβοποίηση και κοκκιοκυτταροποίηση. Οι μεταλλάξεις του MPL στη θέση W515 (3) οδηγούν επίσης σε ενεργοποίηση της οδού JAK–STAT, ενώ οι μεταλλάξεις της καλρετικουλίνης (CALR) (4) προκαλούν παθολογική αλληλεπίδραση με τον υποδοχέα MPL, ενεργοποιώντας τη σηματοδότηση. Οι μεταλλαγμένες πρωτεΐνες απεικονίζονται με πορτοκαλί χρώμα, ενώ το σύμβολο P υποδηλώνει φωσφορύλιωση. (Marneth & Mullally, 2020).

Η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών με αληθή πολυκυτταραιμία (PV) παρουσιάζει μεταλλάξεις JAK2 V617F, ενώ σημαντικά ποσοστά ασθενών με ιδιοπαθή θρομβοκυτταραιμία (ET) ή πρωτοπαθή μυελοϊνώση (PMF) παρουσιάζουν μετάλλαξη JAK2 V617F. Επιπλέον, οι μεταλλάξεις CALR και MPL αποτελούν μεταλλάξεις και στην ιδιοπαθή θρομβοκυτταραιμία (ET) και την πρωτοπαθή μυελοϊνώση (PMF). (Marneth & Mullally, 2020).

Οι χρωμοσωμικές μεταθέσεις στις λεμφικές κακοήθειες συχνά εμπλέκονται στη διαδικασία της νόσου. Πρόκειται για μεταθέσεις που φέρουν γονίδια ανοσοσφαιρίνης με ογκογονίδια: t(14;18) με υπερέκφραση του BCL2 στο οξώδες λέμφωμα (FL) και αναδιατάξεις του MYC στο λέμφωμα Burkitt. Καθώς και σύνθετα δίκτυα μοριακής σηματοδότησης, που υποστηρίζουν την επιβίωση των νεοπλασματικών B ή T κυττάρων (Alaggio et al., 2022).

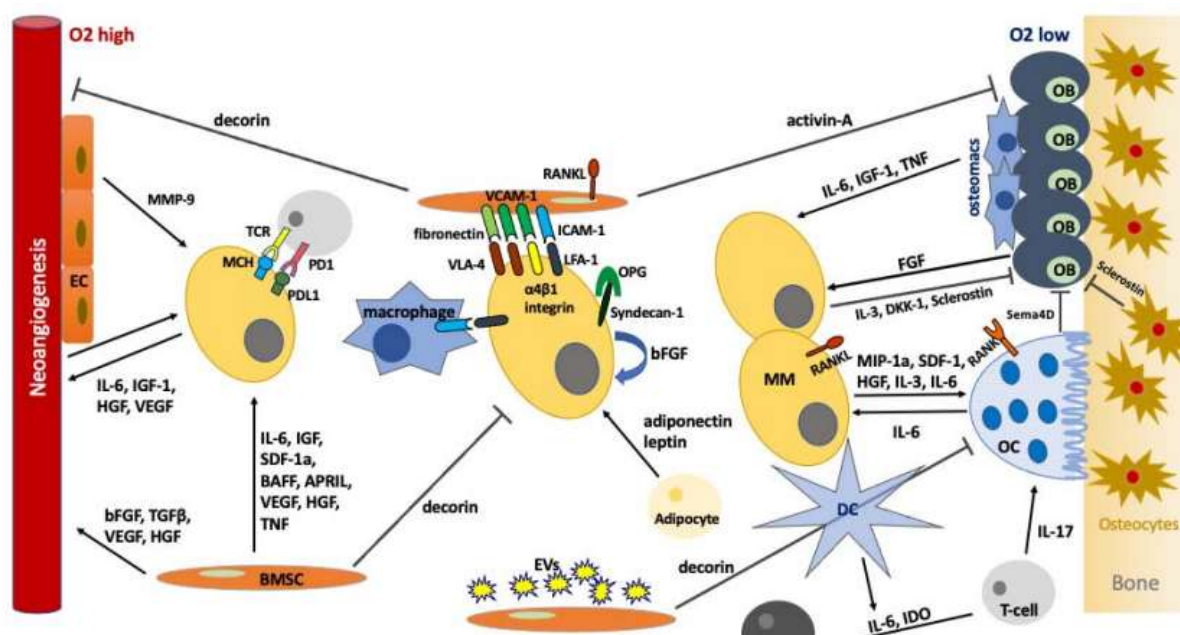
Η μοριακή παθογένεση του λεμφώματος Hodgkin θεωρείται ότι προκύπτει από μια δυναμική ισορροπία μεταξύ σημάτων κυτταρικού πολλαπλασιασμού και αποφυγή απόπτωσης. Στη

διαδικασία αυτή εμπλέκονται μονοπάτια σηματοδότησης που περιλαμβάνουν τους παράγοντες που σχετίζονται με τους υποδοχείς του TNF (TRAFs), τον πυρηνικό παράγοντα NF-κΒ, τον μεταγωγέα σήματος και ενεργοποιητή της μεταγραφής (STAT), το μονομάτι σηματοδότησης PI3K/AKT, μηχανισμούς ανοσολογικής διαφυγής καθώς και δίκτυα κυτοκινών. (Εικόνα 12) Παράλληλα, η έκφραση της κυτταρικής πρωτεΐνης cFLIP (cellular FLICE-inhibitory protein) οδηγεί σε αναστολή της δραστηριότητας των κασπασών, συμβάλλοντας στην αποφυγή της απόπτωσης και στην επιβίωση των νεοπλασματικών κυττάρων. Έτσι, στο κλασικό Hodgkin λέμφωμα, τα μονοπύρρηνα κύτταρα Hodgkin και οι κυτταρικές μορφές Reed–Sternberg προέρχονται από B-κύτταρα του βλαστικού κέντρου, τα οποία έχουν χάσει μεγάλο μέρος του φυσιολογικού τους φαινοτύπου και παρουσιάζουν ενεργοποίηση των οδών JAK/STAT, NF-κΒ, PI3K/AKT καθώς και συχνή μόλυνση από τον ιό EBV (Kaseb & Babiker, 2023; Piris et al., 2020; van Bladel et al., 2022)



Εικόνα 12. Τα κύρια επηρεαζόμενα μονοπάτια στην παθογένεση του κλασικού λεμφώματος Hodgkin περιλαμβάνουν τα μονοπάτια JAK/STAT, NF-κΒ, PI3K/AKT και την ανοσολογική διαφυγή, τα οποία προκαλούνται από αδρανοποιητικές μεταλλάξεις (με κόκκινο), ενεργοποιητικές μεταλλάξεις (με πράσινο), χρωμοσωμικές μετατοπίσεις και υπερέκφραση λόγω γονιδιακών ενισχύσεων. Η μεταφορά μεταξύ πυρήνα και κυτταροπλάσματος (π.χ. μέσω του XPO1) και η επιγενετική ρύθμιση (π.χ. μέσω του ARID1A) ενδέχεται να διαταράσσονται στα κύτταρα Hodgkin και Reed–Sternberg (HRS), συμβάλλοντας στην ογκογένεση. (van Bladel et al., 2022)

Στο πολλαπλό μυέλωμα, η μοριακή βάση περιλαμβάνει χρωμοσωμικές ανωμαλίες όπως τη διαγραφή του βραχέος σκέλους του χρωμοσώματος 17, del(17p), τη χρωμοσωμική μετάθεση μεταξύ των χρωμοσωμάτων 4 και 14, t(4;14) και ενισχύσεις 1q21, που προκαλούν δυσλειτουργία σε βασικά για την επιβίωση γονίδια, καθώς και στον πολλαπλασιασμό των πλασματοκυττάρων (Hebraud et al., 2015; Perrot et al., 2019). Η ανθεκτικότητα του πολλαπλού μυελώματος στη θεραπεία σχετίζεται σε σημαντικό βαθμό με τις αλληλεπιδράσεις των κακοήθων πλασματοκυττάρων με το μικροπεριβάλλον του μυελού των οστών. Διάφοροι τύποι κυττάρων στο μικροπεριβάλλον, όπως οι οστεοβλάστες, οι οστεοκλάστες, οι ινοβλάστες, τα λιποκύτταρα, τα μυοκύτταρα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα λεμφοκύτταρα, τα δενδριτικά κύτταρα και τα μακροφάγα, καθώς και η εξωκυττάρια μήτρα (που περιλαμβάνει διάφορους τύπους κολλαγόνου, λαμινίνη, φιμπρονεκτίνη, θρομβοσπονδίνη, πρωτεογλυκάνες και αιμονεκτίνη), και οι κυτταροκίνες, οι αυξητικοί παράγοντες και τα μόρια προσκόλλησης, συμβάλλουν στην ανάπτυξη και εξέλιξη των νεοπλασματικών κυττάρων (Εικόνα 13) (Fotiou & Katodritou, 2025; Giannakoulas et al., 2021).



Εικόνα 13. Οι πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ των κυτταρικών συστατικών του μικροπεριβάλλοντος του μυελού των οστών στο πολλαπλό μυέλωμα (MM) (Giannakoulas et al., 2021).

4.6. Κλινική Εικόνα και Φυσική Πορεία Κύριων Νοσολογικών Οντοτήτων

Οι λευχαιμίες εμφανίζονται συχνότερα στους ενήλικες. Οι οξείες λευχαιμίες περιλαμβάνουν κυρίως την οξεία μυελογενή λευχαιμία (AML) και την οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ALL). Στις καταστάσεις αυτές, οι ασθενείς παρουσιάζουν ξαφνικά συμπτώματα λόγω της ταχείας

αντικατάστασης του φυσιολογικού μυελού των οστών από βλαστικά κύτταρα. Αυτό οδηγεί σε αναιμία, θρομβοπενία και ουδετεροπενία. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν κόπωση, ωχρότητα, αιμορραγικά επεισόδια, λοιμώξεις, πυρετό και συχνά εξωμυελική εμπλοκή. Άνευ θεραπείας, η φυσική πορεία της νόσου είναι ταχέως θανατηφόρα (Kayser & Levis, 2023; Vakiti et al., 2026).

Η έναρξη της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας (CML) είναι συνήθως ύπουλη καθώς η πλειονότητα των περιπτώσεων διαγιγνώσκεται στη χρόνια φάση. Συχνά ευρήματα κατά την αρχική εκδήλωση περιλαμβάνουν κόπωση, απώλεια βάρους, αίσθημα πληρότητας στην κοιλία, αιμορραγικές εκδηλώσεις, σπληνομεγαλία, λευκοκυττάρωση, αναιμία και θρομβοκυττάρωση. Οι περισσότεροι ασθενείς με χρόνια μυελογενή λευχαιμία (CML) διαγιγνώσκονται στη χρόνια φάση, κατά την οποία τα συμπτώματα μπορούν να ελεγχθούν ικανοποιητικά. Αλλά, χωρίς αποτελεσματική θεραπευτική παρέμβαση, η νόσος προχωρά σε πιο επιθετικές μορφές. Ωστόσο, αξίζει να αναφερθεί ότι η νόσος έχει μετατραπεί από θανατηφόρα σε χρόνια λόγω της εισαγωγής αναστολέων της τυροσινικής κινάσης (Ali, 2016).

Συνήθως, τα λεμφώματα Hodgkin εμφανίζονται ως ανώδυνη λεμφαδενοπάθεια, η οποία είναι τραχηλική ή μεσοθωρακική. Οι ασθενείς θα αναπτύξουν επίσης συστηματικά συμπτώματα τύπου B, δηλαδή πυρετό, νυχτερινές εφιδρώσεις και απώλεια βάρους. Τα συμπτώματα B παρατηρούνται έως και στο 30% των ασθενών και είναι συχνότερα στα στάδια 3 έως 4 της νόσου, καθώς και στους υποτύπους μικτής κυτταροβρίθειας και λεμφοκυτταρικής εξάντλησης. Πόνος στους λεμφαδένες μπορεί να εμφανιστεί μετά από κατανάλωση αλκοόλ (παρανεοπλασματικό σύμπτωμα), ενώ ο χρόνιος κνησμός αποτελεί επίσης πιθανή εκδήλωση της νόσου. Σε περιπτώσεις σημαντικής διόγκωσης των μεσοθωρακικών λεμφαδένων, η πίεση που ασκείται μπορεί να προκαλέσει θωρακικό άλγος και δύσπνοια (Kaseb & Babiker, 2023).

Στα λεμφώματα Non-Hodgkin, οι ασθενείς θα αναπτύξουν επίσης συστηματικά συμπτώματα τύπου B και λεμφαδενοπάθεια με αργή εξέλιξη. Όταν η λεμφαδενοπάθεια αναπτυχθεί παραπάνω επηρεάζονται και άλλα όργανα όπως το έντερο και το κεντρικό νευρικό σύστημα (Sapkota & Shaikh, 2026).

Το πολλαπλό μυέλωμα συνήθως παρουσιάζεται με πόνο στα οστά, αναιμία, υπερασβεστιαμία και νεφρική ανεπάρκεια. Η νόσος εάν δεν αντιμετωπιστεί έγκαιρα προκαλεί προοδευτική ανεπάρκεια του μυελού των οστών, λοιμώξεις και πολυοργανική ανεπάρκεια (Giannakoulas et al., 2021).

Οι ασθενείς με μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα κατά κύριο λόγο εμφανίζουν περιφεριακές κυτταροπενίες. Περίπου οι μισοί ασθενείς με μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα παρουσιάζουν

πανκυτταροπενία, ενώ οι υπόλοιποι εμφανίζουν μόνο αναιμία ή αναιμία σε συνδυασμό με λευκοπενία ή θρομβοπενία. Ένα μέρος των πασχόντων μπορεί να αναπτύξει στη συνέχεια οξεία λευχαιμία (Nakajima, 2021).

Τα μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα έχουν κλινική εικόνα που κυμαίνεται από ασυμπτωματική πολυκυτταραιμία ή θρομβοκυττάρωση έως θρομβώσεις και σπληνομεγαλία, με κίνδυνο εξέλιξης σε μυελοϊνωση ή οξεία λευχαιμία (Marneth & Mullally, 2020).

4.7. Παράγοντες Πρόγνωσης- Έκβαση

Η πρόγνωση των αιματολογικών κακοηθειών εξαρτάται από τον συνδυασμό κλινικών, εργαστηριακών και μοριακών δεικτών και με αυτό τον τρόπο επιτρέπεται η διαστρωμάτωση του κινδύνου και η εξατομικευμένη θεραπεία. Για την οξεία μυελογενή λευχαιμία (AML), ο πιο πρόσφατος ορισμός των κατηγοριών κινδύνου καθορίστηκε από το European LeukemiaNet (ELN) το 2017 και επικαιροποιήθηκε το 2022 (Döhner et al., 2022; Mrózek et al., 2023).

Οι ασθενείς κατατάχθηκαν στις ομάδες ευνοϊκής, ενδιάμεσης και κακής πρόγνωσης, σύμφωνα με κυτταρογενετικές ανωμαλίες και συγκεκριμένες μεταλλάξεις. Μεταξύ αυτών περιλαμβάνονται οι μεταλλάξεις των NPM1, FLT3-ITD, CEBPA, IDH1/2, καθώς και ορισμένες μεταλλάξεις που σχετίζονται με το MDS (Döhner et al., 2022; Mrózek et al., 2023). Με την ταξινόμηση ELN 2022, παρατηρείται αύξηση του ποσοστού των ασθενών που ταξινομούνται ως υψηλού κινδύνου, λόγω μεταλλάξεων που σχετίζονται με το MDS, γεγονός που επιβεβαιώνει την προγνωστική σημασία αυτών των μοριακών ανωμαλιών (Mrózek et al., 2023).

Τα διάφορα non-Hodgkin λεμφώματα, όπως για παράδειγμα το διάχυτο λέμφωμα μεγάλων B κυττάρων (DLBCL), κατηγοριοποιούνται σε διαφορετικές προγνωστικές ομάδες από τα κλασικά προγνωστικά συστήματα (Διεθνής προγνωστικός δείκτης (IPI), αναθεωρημένος IPI (R-IPI) και NCCN-IPI). Το IPI και το R-IPI χρησιμοποιούν παραμέτρους όπως η ηλικία, το στάδιο Ann Arbor, η γαλακτική αφυδρογονάση (LDH), η γενική κατάσταση του πάσχοντος και το πλήθος των εξωλεμφαδενικών εστιών για να κατατάξουν τους ασθενείς σε ομάδες χαμηλού και υψηλού κινδύνου. Το NCCN-IPI διακρίνει με μεγαλύτερη ακρίβεια ομάδες ασθενών με DLBCL που έλαβαν θεραπεία με R-CHOP. Παράλληλα, ο συνδυασμός του IPI με μοριακά χαρακτηριστικά του όγκου και του μικροπεριβάλλοντος μπορεί να βελτιώσει περαιτέρω την προγνωστική ικανότητα (Ruppert et al., 2020).

Στο πολλαπλό μυέλωμα, η πρόγνωση καθορίζεται από το International Staging System (ISS), το αναθεωρημένο R-ISS και, πιο πρόσφατα, από κυτταρογενετικά-βασισμένα προγνωστικά μοντέλα που ενσωματώνουν ανωμαλίες όπως οι del(17p), t(4;14) και 1q21. Η παρουσία των del(17p) και t(4;14) έχει συσχετιστεί με σημαντικά μειωμένη επιβίωση, ενώ η συνύπαρξη πολλαπλών ανωμαλιών υψηλού κινδύνου επιδεινώνει περαιτέρω την πρόγνωση, παρά την εφαρμογή σύγχρονων θεραπευτικών σχημάτων υψηλής έντασης (Hebraud et al., 2015; Perrot et al., 2019).

Στα μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα (MPN), η παρουσία της μετάλλαξης JAK2 V617F σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο θρόμβωσης στην ιδιοπαθή θρομβοκυτταραιμία. Έχει προταθεί ότι συγκεκριμένα μοριακά χαρακτηριστικά (π.χ. τύπος μετάλλαξης CALR, συν-μεταλλάξεις ASXL1) σχετίζονται με διαφορές στην επιβίωση και στον κίνδυνο εξέλιξης σε μυελοϊνωση ή οξεία μυελογενή λευχαιμία (AML) (Marneth & Mullally, 2020).

Παρά την αύξηση των διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών, όπως οι στοχευμένες θεραπείες και οι ανοσοθεραπείες, η ηλικιακά τυποποιημένη θνησιμότητα από αιματολογικές κακοήθειες παρουσιάζει περιορισμένη μόνο μείωση. Ωστόσο, η επίπτωση και η συνολική επιβάρυνση της νόσου, καθώς και το οικονομικό κόστος, παραμένουν ιδιαίτερα υψηλά και αναμένεται να αυξηθούν περαιτέρω, λόγω της γήρανσης του πληθυσμού και του υψηλού κόστους των νεότερων θεραπευτικών παρεμβάσεων (Z. Li et al., 2025; N. Zhang et al., 2023).

Σε αυτό το πλαίσιο, ο εντοπισμός αξιόπιστων προγνωστικών και θεραπευτικών βιοδεικτών καθίσταται απαραίτητος για τον ορθολογικό σχεδιασμό της θεραπείας και τη βέλτιστη κατανομή των διαθέσιμων πόρων.

5. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΤΩΝ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΩΝ ΚΑΡΚΙΝΩΝ

5.1. Κλινική και Συμβατική Εργαστηριακή Διάγνωση

Η διαγνωστική στρατηγική για τις αιματολογικές κακοήθειες είναι πολυπαραγοντική καθώς στηρίζεται στη συνδυασμένη αξιολόγηση κλινικών, εργαστηριακών, μορφολογικών, ανοσοφαινοτυπικών και μοριακών δεδομένων, όπως συνοψίζεται στις πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες και ταξινομήσεις (5η έκδοση του ΠΟΥ, ELN, ESMO κ.λπ.). Ο γενικός στόχος αυτής της προσέγγισης δεν περιλαμβάνει μόνο τη διάγνωση, αλλά και την ταξινόμηση, τη σταδιοποίηση, καθώς και την προγνωστική διαστρωμάτωση του εκάστοτε νεοπλάσματος (Alaggio et al., 2022).

Το πρώτο σημαντικό βήμα είναι η λήψη ενός προσεκτικού ιατρικού ιστορικού. Αυτό θα αποκαλύψει συμπτώματα όπως: παρατεταμένο πυρετό, νυχτερινές εφιδρώσεις, απώλεια βάρους, εύκολους μώλωπες, λοιμώξεις, πρησμένους λεμφαδένες, προϋπάρχουσα αιματολογική διαταραχή, έκθεση σε χημειοθεραπεία ή ακτινοβολία (που προδιαθέτουν σε δευτεροπαθείς όγκους). Η ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού με σύνδρομα κληρονομικής προδιάθεσης (π.χ. μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, συγγενείς διαταραχές πήξης ή ανοσοανεπάρκειας), που έχουν προστεθεί στην τρέχουσα ταξινόμηση των αιματολογικών καρκίνων, έχει ιδιαίτερη σημασία. Επιπλέον, θα ελεγχθεί και το δέρμα για τυχόν πετέχειες, εκχυμώσεις, οζίδια ή διηθήσεις. Τα Β-συμπτώματα (πυρετός αγνώστου αιτιολογίας, νυχτερινές εφιδρώσεις, απώλεια βάρους) αποτελούν σημαντικό προγνωστικό παράγοντα στις αιματολογικές κακοήθειες (Kaseb & Babiker, 2023, Gumà et al., 2023, Ohmachi, 2025).

Ο γιατρός θα ελέγξει την γενική κατάσταση του ασθενούς. Η φυσική εξέταση, πέρα από την γενική αξιολόγηση της κατάστασης του ασθενούς, περιλαμβάνει και τον έλεγχο για αναιμία, ίκτερο, ηπατομεγαλία ή σπληνομεγαλία. Επιπλέον, εξετάζονται πιθανές νευρολογικές διαταραχές, όπως παραισθησίες, κινητικές διαταραχές ή μηνιγγικά σημεία, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις με πιθανή προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος (Ohmachi, 2025).

Ο εργαστηριακός έλεγχος αποτελεί θεμελιώδες στάδιο της αρχικής διερεύνησης. Η γενική αίματος (CBC) και η μορφολογική εξέταση επιχρίσματος περιφερικού αίματος επιτρέπουν την αξιολόγηση του αριθμού και της μορφολογίας των αιμοσφαιρίων, καθώς και την ανίχνευση άτυπων ή νεοπλασματικών κυττάρων. Συμπληρωματικά, πραγματοποιείται βιοχημικός

έλεγχος για τον προσδιορισμό δεικτών όπως η LDH, η κρεατινίνη, οι τρανσαμινάσες, η αλβουμίνη και το ουρικό οξύ, ενώ η CRP, η TKE και η β2-μικροσφαιρίνη παρέχουν σημαντικές πληροφορίες για τη φλεγμονώδη δραστηριότητα και την πρόγνωση της νόσου. Επίσης, συχνά απαιτείται ανοσολογικός και ιολογικός έλεγχος για λοιμώξεις όπως HBV, HCV, HIV και HTLV-1 (Ohmachi, 2025).

Η γαλακτική αφυδρογονάση (LDH) είναι ένας από τους δείκτες κυτταρικού καταβολισμού που συχνά ανιχνεύονται σε υψηλά επίπεδα σε επιθετικά λεμφώματα ή οξείες λευχαιμίες ή ταχέως πολλαπλασιαζόμενα μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα, τα οποία σχετίζονται με υψηλό φορτίο νόσου και κακή κλινική πρόγνωση. Επιπλέον, οι υψηλές τιμές της β-2-μικροσφαιρίνης αποτελεί ισχυρό προγνωστικό παράγοντα σε πολλές αιματολογικές κακοήθειες (Golestan et al., 2025). Μελέτες που διεξήχθησαν σε ασθενείς με διάχυτο λέμφωμα μεγάλων B κυττάρων (DLBCL) επιβεβαίωσαν ότι τα υψηλά επίπεδα β2-μικροσφαιρίνης συνδέονται με μειωμένη επιβίωση ακόμη και στην εποχή της ανοσοχημειοθεραπείας με rituximab (Seo et al., 2016). Στο πολλαπλό μυέλωμα, ο συνδυασμός άλλων βιοχημικών παραμέτρων όπως η αλβουμίνη με τα επίπεδα β2-μικροσφαιρίνης δημιουργεί το ISS και το R-ISS. Πρόκειται για ένα διεθνή πρότυπο που συμβάλλει στην εκτίμηση της πρόγνωσης (Palumbo et al., 2015).

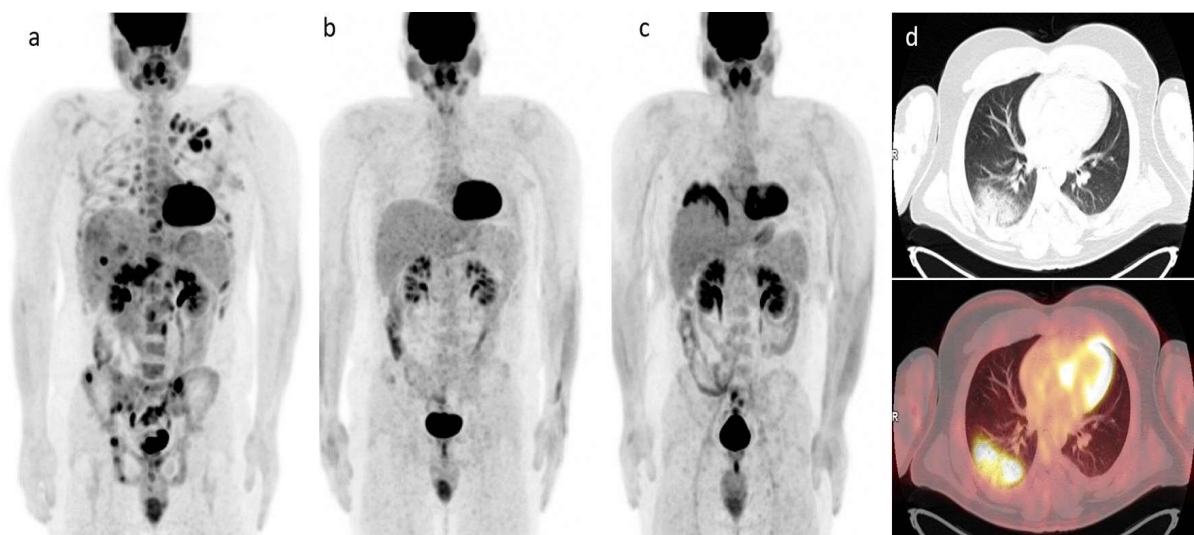
Ομοίως, η ιστολογική εικόνα της βιοψίας συμβάλλει στην εκτίμηση της κυτταροβρίθειας, της ίνωσης, της αρχιτεκτονικής και των εστιακών διηθήσεων (Alaggio et al., 2022). Η δειγματοληψία μυελού των οστών απαιτείται επίσης για την εφαρμογή κυτταρογενετικών, FISH, ανοσοϊστοχημικών και μοριακών τεχνικών, οι οποίες έχουν πλέον ενσωματωθεί στις αποφάσεις ταξινόμησης και θεραπείας (Lee et al., 2008). Η αναρρόφηση ή η βιοψία ενός λεμφαδένα μαζί με διηθημένους ιστούς (π.χ. σπλήνα, ήπαρ, δέρμα, γαστρεντερικό σωλήνα) είναι απαραίτητη για την επιβεβαίωση των περισσότερων λεμφωμάτων (Syrykh et al., 2022).

Η διάγνωση της πλειονότητας των αιματολογικών κακοηθών εξακολουθεί να στηρίζεται στην αναρρόφηση μυελού των οστών και στη βιοψία. Η μορφολογική μελέτη των κυττάρων του μυελού των οστών βοηθά στην ποσοτικοποίηση των βλαστών, στον προσδιορισμό του εάν ανήκουν στη μυελική ή στη λεμφική σειρά και στη διάγνωση δυσπλαστικών αλλοιώσεων (Oster et al., 2024). Εάν είναι εφικτή η πλήρης ιστολογική εκτομή ενός λεμφαδένα, αυτή προτιμάται έναντι της βιοψίας διά βελόνης (Matos, 2026). Ειδικότερα, επιτρέπει την αξιολόγηση της αρχιτεκτονικής και τη διαφοροποίηση μεταξύ νεοπλασματικών και αντιδραστικών διεργασιών, καθώς και την ακριβή υποκατηγοριοποίηση (π.χ. λέμφωμα Hodgkin, διάχυτο λέμφωμα μεγάλων B-κυττάρων, οξώδες λέμφωμα). Οι ανοσοϊστοχημικοί

δείκτες (π.χ. CD20, CD3, CD30, ALK, PAX5) χρησιμοποιούνται στη διαφορική διάγνωση και ταυτοποίηση αιματολογικών καρκίνων (J. Cho, 2022).

Οι απεικονιστικές τεχνικές έχουν καταστεί απαραίτητοι παράγοντες στις διαδικασίες διάγνωσης και σταδιοποίησης των αιματολογικών καρκίνων. Οι ακτινογραφίες θώρακα χρησιμοποιούνταν για την απεικόνιση μεσοθωρακικών όγκων ή οστικών αλλοιώσεων. Ωστόσο, σε καμία περίπτωση δεν έχουν την ίδια αξιοπιστία με τη σύγχρονη τομογραφική απεικόνιση. Η αξονική τομογραφία (CT) χρησιμοποιείται κυρίως για τη χαρτογράφηση της λεμφαδενοπάθειας, της σπληνομεγαλίας, των ηπατικών ή οστικών αλλοιώσεων, καθώς και για τη σταδιοποίηση των λεμφωμάτων, σύμφωνα με την κλίμακα Ann Arbor/Lugano (Gumà et al., 2023). Η μαγνητική τομογραφία (MRI) είναι ιδιαιτέρως χρήσιμη στο λέμφωμα του κεντρικού νευρικού συστήματος, στην αξιολόγηση της εμπλοκής του νωτιαίου μυελού και σε περιπτώσεις όπου απαιτείται πιο λεπτομερής εικόνα των μαλακών μορίων ή του εγκεφάλου (Ohmachi, 2025).

Η υβριδική απεικόνιση με 18F-FDG PET/CT αποτελεί πλέον την εξέταση εκλογής για τη σταδιοποίηση και την αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία στο λέμφωμα Hodgkin (**Εικόνα 14**), στα πιο επιθετικά non Hodgkin λεμφώματα, καθώς και σε υποομάδες αδρανών λεμφωμάτων. Η χρήση της PET/CT είναι πιο ευαίσθητη και ειδική από την απλή αξονική τομογραφία για την αναγνώριση της ενεργού νόσου και για τη διάκριση του ουλώδους ιστού/ίνωσης από τον βιώσιμο όγκο (Valls et al., 2016).



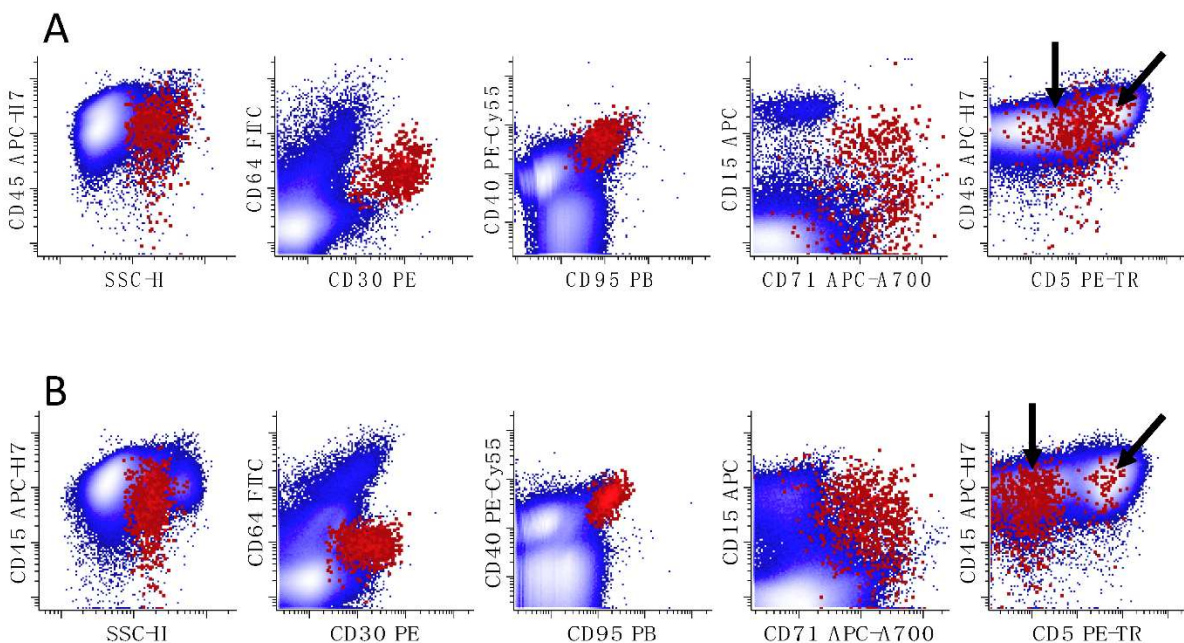
Εικόνα 14. Εξετάσεις απεικόνισης τύπου PET/CT σε Hodgkin λέμφωμα (Al-Ibraheem et al., 2022).

Πρόσφατες ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν τα τυποποιημένα κριτήρια (κλίμακα 5 βαθμών Deauville) για την ερμηνεία της PET/CT και για τη λήψη αποφάσεων

σχετικά με την εντατικοποίηση ή τη μείωση της θεραπείας (Barrington & Johnson, 2017). Σε επιλεγμένες περιπτώσεις λευχαιμιών και μυελωμάτων, υιοθετείται μια υβριδική τεχνική PET/CT για τον εντοπισμό εξωμυελικών εστιών και την εκτίμηση του όγκου της νόσου, όταν αυτό κρίνεται απαραίτητο (Stolzel et al., 2011).

5.2. Ανοσοφαινοτυπική Ανάλυση

Η κυτταρομετρία ροής πολλών παραμέτρων (Multiparameter Flow Cytometry, MFC) αποτελεί ένα κρίσιμο διαγνωστικό και προγνωστικό εργαλείο στις αιματολογικές κακοήθειες. Έχει αποδειχθεί εξαιρετικά χρήσιμη στην ανοσοφαινοτυπική ανάλυση και στο χαρακτηρισμό διαφορετικών κυτταρικών πληθυσμών στο περιφερικό αίμα, στον μυελό των οστών και σε άλλα βιολογικά υγρά ή ιστούς (Εικόνα 15) (W. Li, 2022).



Εικόνα 15. Κυτταρομετρία ροής σε Hodgkin λέμφωμα (Gajzer & Fromm, 2025).

Η κυτταρομετρία ροής είναι μια τεχνική που βασίζεται στην ανίχνευση φθορίζουσας ακτινοβολίας από κύτταρα που έχουν σημειωθεί με φθορίζοντα αντισώματα βασιζόμενη στη χρήση τεχνολογίας λέιζερ και χρωστικών. Η μέθοδος αυτή επιτρέπει την ταχεία και αποτελεσματική αναγνώριση παθολογικών κυτταρικών πληθυσμών, καθώς και τη διάκριση μεταξύ νεοπλασματικών και φυσιολογικών ή αντιδραστικών κυττάρων. Επιπλέον, η κυτταρομετρία ροής συμβάλλει στον ανοσοφαινοτυπικό χαρακτηρισμό των κυττάρων, στον καθορισμό της κυτταρικής σειράς προέλευσης και στην παροχή σημαντικών πληροφοριών για την ταξινόμηση των αιματολογικών κακοηθειών σύμφωνα με τα κριτήρια του ΠΟΥ. (W. Li, 2022).

Πιο συγκεκριμένα, η διάγνωση των οξέων λευχαιμιών βασίζεται σε συνδυασμούς ανοσοφαινοτυπικών δεικτών, όπως οι CD34, CD117, HLA-DR και TdT, καθώς και σε δείκτες της μυελικής σειράς (MPO, CD13, CD33, CD15), των μονοκυττάρων (CD14, CD64), των B-λεμφοκυττάρων (CD19, CD10, CD79a, CD22) και των T-λεμφοκυττάρων (CD3, CD2, CD7, CD5) (W. Li, 2022). Με τον τρόπο αυτό καθίσταται δυνατή η διάκριση μεταξύ οξείας μυελοειδούς λευχαιμίας, B-οξείας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας/λεμφώματος και T-οξείας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας/λεμφώματος, καθώς και η αναγνώριση μικτών μορφών λευχαιμίας (W. Li, 2022).

Στη B-οξεία λεμφοκυτταρική λευχαιμία/λέμφωμα, ο ανοσοφαινότυπος χαρακτηρίζεται συνήθως από έκφραση των δεικτών CD19, CD10, CD34, TdT, HLA-DR και κυτταροπλασματικού CD79a. Παράλληλα, τα νεοπλασματικά κύτταρα δεν εκφράζουν δείκτες ώριμων B-λεμφοκυττάρων, όπως η επιφανειακή ανοσοσφαιρίνη (Ig), ενώ συχνά παρατηρείται συν-έκφραση ανώμαλων ή αποκλινόντων αντιγόνων, συμπεριλαμβανομένων μυελικών δεικτών. Αντίστοιχα, στην T-οξεία λεμφοκυτταρική λευχαιμία/λέμφωμα, τα νεοπλασματικά κύτταρα εκφράζουν συνήθως κυτταροπλασματικό CD3, CD7, CD2, CD5 και TdT, ενώ συχνά ανιχνεύεται και έκφραση του CD34, καθώς και αντιγόνων που σχετίζονται με πρώιμα στάδια ωρίμανσης των T-λεμφοκυττάρων. Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί επίσης να παρατηρηθεί συν-έκφραση μυελικών αντιγόνων, γεγονός που απαιτεί ιδιαίτερα προσεκτική ερμηνεία κατά τη διαγνωστική αξιολόγηση (W. Li, 2022). Η χρήση της κυτταρομετρίας ροής συμβάλλει στη διαφορική διάγνωση της χρόνιας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας (με τους δείκτες CD5, CD19, CD20, CD23) από άλλα λεμφώματα ώριμων B-κυττάρων που προσβάλλουν το αίμα. (Alaggio et al., 2022).

Ο ανοσοφαινότυπος των πλασματοκυττάρων στο πολλαπλό μυέλωμα και στα σύνδρομα μονοκλωνικής γαμμαπάθειας χαρακτηρίζεται συνήθως από έντονη έκφραση του CD38, θετικότητα για CD138, μεταβλητή έκφραση του CD56 και απουσία έκφρασης του CD19. Ο εν λόγω ανοσοφαινότυπος συμβάλλει στη διάκριση μεταξύ νεοπλασματικών και φυσιολογικών πλασματοκυττάρων, καθώς και στην ταυτοποίηση του κλώνου των νεοπλασματικών πλασματοκυττάρων (Paiva et al., 2020).

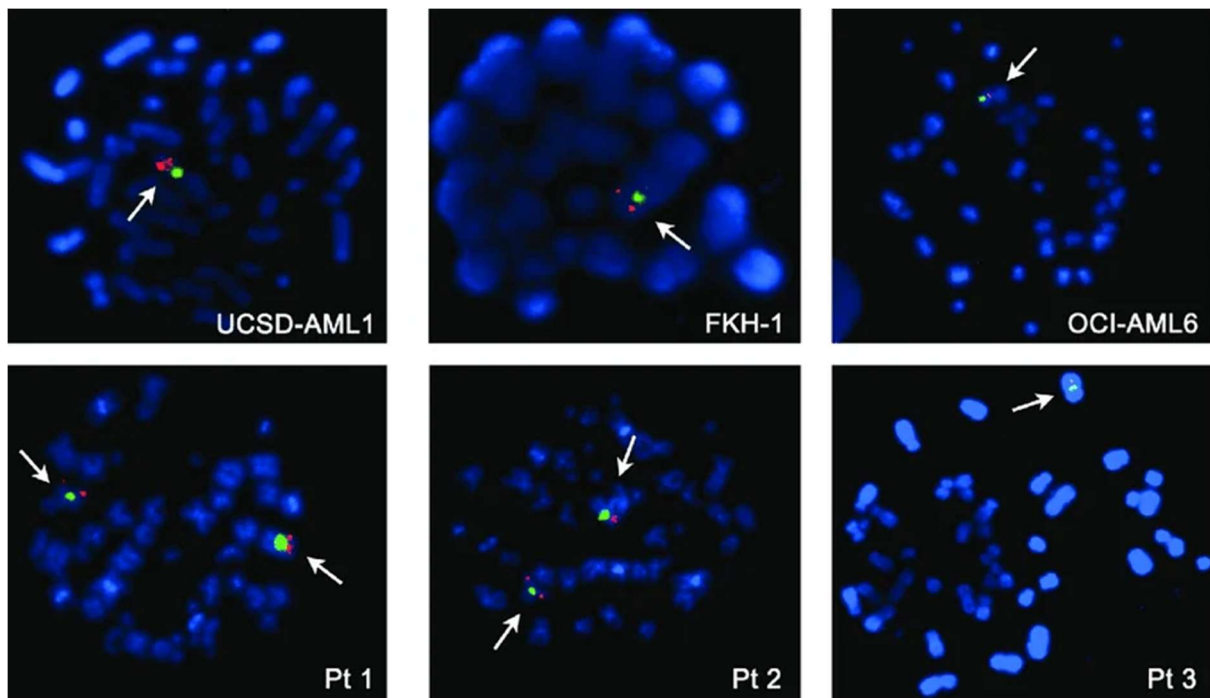
Όλες οι ανοσοφαινοτυπικές ανωμαλίες θα πρέπει να χαρτογραφούνται κατά τη διάγνωση, ώστε να δημιουργείται ένα χαρακτηριστικό ανοσοφαινοτυπικό αποτύπωμα, το οποίο μπορεί στη συνέχεια να χρησιμοποιηθεί για την ανίχνευση της ελάχιστης υπολειμματικής νόσου (Minimal Residual Disease, MRD) (W. Li, 2022, S. Zhang et al., 2024). Η κυτταρομετρία ροής, πέρα από τις διαγνωστικές και ανοσοφαινοτυπικές εφαρμογές της, συμβάλλει σημαντικά και στην

ανίχνευση της ελάχιστης υπολειμματικής νόσου (Minimal Residual Disease, MRD), επιτρέποντας την παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Πρόσφατα, έχουν αναπτυχθεί προσεγγίσεις «κυτταρομετρίας ροής νέας γενιάς» (next-generation flow cytometry), οι οποίες παρουσιάζουν ιδιαίτερα υψηλή ευαισθησία, συγκρίσιμη με εκείνη της αλληλούχησης νέας γενιάς (NGS), ειδικά στο πολλαπλό μυέλωμα (Paiva et al., 2020).

5.3. Κυτταρογενετική και Μοριακή Διάγνωση

Ο γονιδιωματικός χαρακτηρισμός έχει πλέον καταστεί ουσιώδες στοιχείο της κλινικής διαχείρισης των αιματολογικών κακοηθειών, υποστηρίζοντας τόσο τη διάγνωση και την προγνωστική αξιολόγηση όσο και τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων. Η κυτταρογενετική, δηλαδή η μελέτη του αριθμού και της δομής των χρωμοσωμάτων, αποτελεί κεντρικό άξονα της διαγνωστικής γονιδιωματικής ανάλυσης και διαθέτει μακρά ιστορική πορεία. Τις τελευταίες πέντε δεκαετίες, η τεχνική των χρωμοσωμικών ζωνώσεων (καρυοτυπία με G-banding) έχει επιτρέψει την ανάλυση χρωμοσωμικών αλλοιώσεων σε επίπεδο μεμονωμένου κυττάρου και σε ολόκληρο το γονιδίωμα, δημιουργώντας μια θεμελιώδη βάση γνώσεων σχετικά με τις χρωμοσωμικές ανωμαλίες και τις κλινικές τους συσχετίσεις. Σήμερα, για την πλειονότητα των αιματολογικών κακοηθειών, η ανάλυση χρωμοσωμικών ζωνώσεων αποτελεί βασικό τμήμα του διαγνωστικού ελέγχου και συμβάλλει καθοριστικά στην κλινική διαχείριση των ασθενών. Η μέθοδος αυτή εξακολουθεί να θεωρείται το «χρυσό πρότυπο» των κυτταρογενετικών εξετάσεων σε παγκόσμιο επίπεδο, κυρίως λόγω της υψηλής αποτελεσματικότητάς της στην ανίχνευση κρίσιμων μεταβολών του αριθμού αντιγράφων και δομικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών, οι οποίες είναι γνωστό ότι συμμετέχουν στην έναρξη και την εξέλιξη της νόσου (Akkari et al., 2022)

Πιο συγκεκριμένα, σε περιπτώσεις οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (AML), ο καρυότυπος πριν από την έναρξη της θεραπείας θεωρείται ένας από τους σημαντικότερους προγνωστικούς παράγοντες, καθώς επιτρέπει τη διαστρωμάτωση των ασθενών σε ομάδες ευνοϊκού, ενδιάμεσου και δυσμενούς κινδύνου, όπως προτείνεται από τις συστάσεις του ELN (Döhner et al., 2022). Ταυτόχρονα, η υβριδοποίηση in situ με φθορισμό (FISH) λειτουργεί συμπληρωματικά προς τη συμβατική κυτταρογενετική, επιτρέποντας την ανίχνευση γενετικών ανωμαλιών (He et al., 2015). **(Εικόνα 16)**



Εικόνα 16. FISH σε οξεία μυελογενή λευχαιμία (Bertuccio et al., 2017).

Συνηθισμένα παραδείγματα χρωμοσωμικών ανωμαλιών περιλαμβάνουν την ανίχνευση της $t(9;22)(q34;q11)/BCR-ABL1$ στη χρόνια μυελογενή λευχαιμία και στη Β-οξεία λεμφοκυτταρική λευχαιμία, της $t(15;17)/PML-RARA$ στην οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία, των αναδιατάξεων $KMT2A(MLL)$ στην παιδιατρική οξεία λεμφοκυτταρική λευχαιμία, καθώς και των $del(17p)/TP53$, και $del(11q)/ATM$ στη χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (Alaggio et al., 2022; Döhner et al., 2022).

Η ευαίσθητη ανίχνευση χιμαιρικών γονιδίων, σημειακών μεταλλάξεων και αναδιατάξεων γονιδίων που χρησιμοποιούνται ως βιοδείκτες διάγνωσης, πρόγνωσης ή παρακολούθησης θεραπείας καθίσταται δυνατή μέσω της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR) και της ποσοτικής PCR σε πραγματικό χρόνο (RT-qPCR). Για παράδειγμα, η RT-PCR χρησιμοποιείται για την παρακολούθηση των επιπέδων του μεταγράφου $BCR-ABL1$ σε ασθενείς με χρόνια μυελογενή λευχαιμία παρέχοντας μία ιδιαίτερα ευαίσθητη μέθοδο εκτίμησης του φορτίου της νόσου και της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Επιπλέον, η RT-PCR χρησιμοποιείται και για την ανίχνευση της ελάχιστης υπολειπόμενης νόσου. (Golestan et al., 2025).

Η αλληλούχιση νέας γενιάς (Next-Generation Sequencing, NGS) αποτελεί μία σύγχρονη μοριακή τεχνική που επιτρέπει την ταυτόχρονη ανίχνευση μεγάλου αριθμού κυρίαρχων και υποκλωνικών γενετικών δεικτών. Η δυνατότητα παράλληλης ανάλυσης πολλαπλών γενετικών ανωμαλιών σε πολλά δείγματα αυξάνει σημαντικά τη σχέση κόστους–αποτελεσματικότητας

και μειώνει τον χρόνο ολοκλήρωσης της εξέτασης σε σύγκριση με τη διαδοχική εφαρμογή μεμονωμένων δοκιμασιών. Χάρη σε αυτά τα καινοτόμα χαρακτηριστικά, η NGS διαδραματίζει πλέον κεντρικό ρόλο στην αναγνώριση και τον χαρακτηρισμό των μοριακών αλλοιώσεων που σχετίζονται με τα νεοπλάσματα. Η εξέταση των νεοπλασμάτων της μυελικής σειράς περιλαμβάνει στοχευμένα πάνελ ανάλυσης NGS, συμπεριλαμβανομένων γονιδίων που μεταλλάσσονται συχνά (ASXL1, SRSF2, TET2, JAK2, MPL, CALR, TP53, SF3B1, RUNX1). Αυτά παρέχουν ζωτικές πληροφορίες για τη διάγνωση, την πρόγνωση και τους θεραπευτικούς στόχους, καθώς και τη δυνατότητα ανίχνευσης μικρών υποκλωνικών πληθυσμών, που σχετίζονται με κλωνική αιμοποίηση ακαθόριστης σημασίας (CHIP). Η NGS έχει καταστεί ολοένα και πιο δημοφιλής για την ανίχνευση ελάχιστης υπολειμματικής νόσου. Η ανίχνευση της τελευταίας δύναται να πραγματοποιηθεί είτε μέσω στοχευμένης παρακολούθησης συγκεκριμένων μεταλλάξεων (π.χ. NPM1, IDH2), είτε μέσω τεχνικών ανίχνευσης αναδιατάξεων στα γονίδια IGH και TCR (Y.-U. Cho, 2024)

5.4. Υγρή Βιοψία

Στις αιματολογικές κακοήθειες που εμφανίζουν συμπαγείς μάζες ο γονιδιωματικός χαρακτηρισμός του όγκου πραγματοποιείται συνήθως σε δείγματα ιστικής βιοψίας. Οι διαφορετικές γονιδιωματικές και μοριακές αναλύσεις που εφαρμόζονται στη βιοψία συμπληρώνουν την ιστολογική διάγνωση, επιτρέποντας την ανίχνευση μοριακών βιοδεικτών με προγνωστική και θεραπευτική σημασία (Talotta et al., 2023).

Ωστόσο, η συμβατική προσέγγιση πρόσβασης στο νεοπλασματικό ιστό βασίζεται σε επεμβατικές διαδικασίες, οι οποίες παρουσιάζουν περιορισμούς τόσο ως προς τη δυνατότητα επαναλαμβανόμενης δειγματοληψίας για παρακολούθηση της νόσου σε πραγματικό χρόνο όσο και ως προς την πραγματοποίησή τους σε ορισμένους ασθενείς. Επιπλέον, η ιστολογική βιοψία συνήθως περιορίζεται σε μία μόνο ανατομική εστία, γεγονός που δυσχεραίνει την ολοκληρωμένη χαρτογράφηση του γονιδιώματος του όγκου, καθώς μπορεί να υπάρχει γενετική ετερογένεια μεταξύ διαφορετικών ανατομικών περιοχών του ίδιου νεοπλάσματος (Talotta et al., 2023).

Η υγρή βιοψία (liquid biopsy, LB) αποτελεί μία αναδυόμενη προσέγγιση για τον χαρακτηρισμό των όγκων μέσω της απομόνωσης και ανάλυσης νεοπλασματικής προέλευσης συστατικών που απελευθερώνονται σε βιολογικά υγρά, όπως το αίμα και τα ούρα (Talotta et al., 2023).

Οι ουσίες που μπορούν να ανιχνευθούν στο περιφερικό αίμα περιλαμβάνουν τα κυκλοφορούντα νεοπλασματικά κύτταρα (circulating tumor cells, CTCs), το κυκλοφορούν

ελεύθερο DNA (cell-free DNA, cfDNA), το οποίο στους ασθενείς με καρκίνο περιέχει κυκλοφορούν νεοπλασματικό DNA (circulating tumor DNA, ctDNA), καθώς και το κυκλοφορούν ελεύθερο RNA (cell-free RNA, cfRNA). Επιπλέον, στο περιφερικό αίμα μπορούν να ανιχνευθούν κυκλοφορούντα εξωκυττάρια κυστίδια (extracellular vesicles, EVs), όπως τα εξωσώματα, «εκπαιδευμένα» από τον όγκο αιμοπετάλια (tumor-educated platelets, TEPs), πρωτεΐνες και μεταβολίτες. (Heitzer et al., 2019)

Τα κυκλοφορούντα νεοπλασματικά κύτταρα (circulating tumor cells, CTCs) προέρχονται από τον πρωτοπαθή όγκο και αποτελούν πρώιμο στάδιο της αιματογενούς μεταστατικής διασποράς. Στις αιματολογικές κακοήθειες, η ανάλυση των CTCs είναι εφικτή σε νοσήματα όπως η οξεία μυελογενής λευχαιμία, η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία, τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, τα μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα, το πολλαπλό μυέλωμα, καθώς και σε ορισμένα λεμφώματα, όπως το λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα, το θυλακιώδες λέμφωμα και το λέμφωμα Burkitt. Αντιθέτως, το διάχυτο λέμφωμα μεγάλων Β-κυττάρων και το κλασικό Hodgkin λέμφωμα συνήθως δεν εμφανίζουν κυκλοφορούντα νεοπλασματικά κύτταρα στο περιφερικό αίμα (Colmenares et al., 2022).

Τα microRNAs (miRNAs) αποτελούν μία κατηγορία μικρών μορίων RNA μήκους περίπου 19–24 νουκλεοτιδίων και συγκαταλέγονται στα πιο άφθονα μόρια RNA που ανιχνεύονται στο αίμα. Τα miRNAs μπορούν να μεταφέρονται μέσω εξωσωμάτων ή «εκπαιδευμένων» από τον όγκο αιμοπεταλίων (tumor-educated platelets, TEPs). Χαρακτηρίζονται από υψηλή σταθερότητα και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη των όγκων, στην καρκινική εξέλιξη και στην εμφάνιση αντοχής στις αντικαρκινικές θεραπείες (Colmenares et al., 2022).

Τα «εκπαιδευμένα» από τον όγκο αιμοπετάλια (tumor-educated platelets, TEPs) αποτελούν κυκλοφορούντα απύρηνα κυτταρικά θραύσματα που συμμετέχουν φυσιολογικά στην αιμόσταση και στην έναρξη της διαδικασίας επούλωσης τραυμάτων. Ωστόσο, έχει διαπιστωθεί ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο τόσο στις τοπικές όσο και στις συστηματικές αντιδράσεις έναντι της ανάπτυξης των όγκων, καθώς τα νεοπλασματικά κύτταρα μπορούν να τροποποιούν το RNA προφίλ των αιμοπεταλίων αυτών. Επιπλέον, τα TEPs έχουν τη δυνατότητα να προσλαμβάνουν κυκλοφορούντα mRNA που απελευθερώνονται από νεοπλασματικά κύτταρα ή διαλυτές πρωτεΐνες που σχετίζονται με τον όγκο. Οι αλληλεπιδράσεις αυτές θεωρείται ότι διαθέτουν σημαντική διαγνωστική και προγνωστική αξία, καθώς μπορούν να αξιοποιηθούν για τη διάγνωση ή την παρακολούθηση της νεοπλασματικής νόσου (Colmenares et al., 2022).

Τα εξωσώματα (exosomes) αποτελούν ένα τύπο εξωκυττάρων κυστιδίων ενδοκυτταρικής προέλευσης. Ανιχνεύονται στο αίμα ασθενών με διάφορους τύπους καρκίνου και μεταφέρουν πρωτεΐνες, DNA, mRNA και άλλα νουκλεϊκά οξέα. Η ανάλυσή τους πραγματοποιείται κυρίως μέσω της μελέτης του RNA περιεχομένου τους. Για παράδειγμα, έχει μελετηθεί η ικανότητα ειδικών εξωσωματικών microRNAs (miRNAs) του λεμφώματος Hodgkin να προβλέπουν την ανταπόκριση στη θεραπεία. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα εξωσωματικά miRNAs παρουσιάζουν μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα σε σύγκριση με τα miRNAs που συνδέονται με πρωτεΐνες, όσον αφορά την ανίχνευση του λεμφώματος Hodgkin (Colmenares et al., 2022).

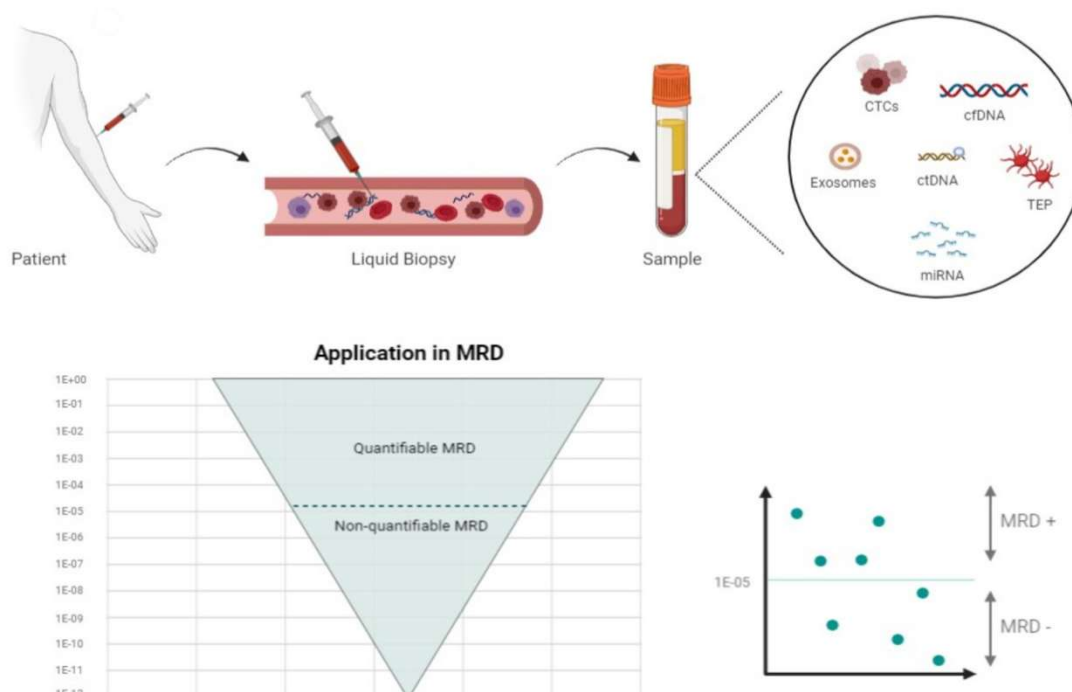
Η ύπαρξη του ελεύθερου κυκλοφορούντος DNA (cell-free DNA, cfDNA) περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1948, ενώ μεταγενέστερες μελέτες ανέδειξαν αυξημένες συγκεντρώσεις cfDNA σε ασθενείς με καρκίνο. Αρχικά, θεωρήθηκε ότι κύρια πηγή του cfDNA αποτελούν η απόπτωση και η νέκρωση των κυττάρων. Κατά την απόπτωση, τα χρωμοσώματα διασπώνται από DNάσες σε πολλαπλές νουκλεοσωμικές μονάδες μήκους περίπου 180 ζευγών βάσεων, οι οποίες απελευθερώνονται στην κυκλοφορία του αίματος. Τα θραύσματα αυτά παραμένουν στην κυκλοφορία για μία έως τρεις ώρες πριν απομακρυνθούν από φαγοκύτταρα και άλλα κύτταρα, ενώ τελικά το cfDNA αποδομείται πλήρως σε νουκλεοτίδια μέσω λυσοσωμάτων. Αντίθετα, η νέκρωση προκαλεί τυχαία, μη ειδική και ατελή διάσπαση του DNA. Παράλληλα, ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι DNA μπορεί να απελευθερώνεται και από ζωντανά κύτταρα (Colmenares et al., 2022).

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το κυκλοφορούν νεοπλασματικό DNA (circulating tumor DNA, ctDNA), το οποίο διαφοροποιείται από το συνολικό cfDNA. Τα θραύσματα cfDNA έχουν συνήθως μήκος 160–180 bp, χαρακτηριστικό της αποπτωτικής διάσπασης μέσω κασπασών, ενώ τα θραύσματα ctDNA είναι μικρότερα, κυμαινόμενα κυρίως μεταξύ 90–150 bp, αν και ορισμένα μπορεί να φθάνουν τα 250–320 bp. Η αναλογία του ctDNA μέσα στο συνολικό cfDNA ποικίλλει σημαντικά ανάλογα με το είδος και το φορτίο της νόσου (Colmenares et al., 2022).

Οι συχνότερα χρησιμοποιούμενες τεχνικές ανίχνευσης cfDNA και ctDNA είναι η ποσοτική PCR πραγματικού χρόνου (qRT-PCR) και η αλληλούχιση νέας γενιάς (NGS). Οι υγρές βιοψίες, μέσω της ποσοτικοποίησης του cfDNA/ctDNA, μπορούν να εφαρμοστούν σε όλα σχεδόν τα λεμφώματα, καθώς το πλάσμα του περιφερικού αίματος περιέχει ανιχνεύσιμα επίπεδα ctDNA. Αντίστοιχα, η τεχνική εφαρμόζεται και σε μυελοειδείς κακοήθειες, όπως η οξεία μυελογενής λευχαιμία, τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα και τα μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα, καθώς

και σε άλλες λεμφοειδείς κακοήθειες, όπως το πολλαπλό μυέλωμα και η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (Colmenares et al., 2022).

Οι πρώτες τεχνικές ανάλυσης ctDNA βασίζονταν στην PCR, χρησιμοποιώντας τεχνολογίες όπως TaqMan, PNA clamps και το Scorpion Amplification Refractory Mutation System. Ωστόσο, οι μέθοδοι αυτές παρουσίαζαν περιορισμούς ως προς την ευαισθησία και την ειδικότητά τους. Κατά την τελευταία δεκαετία, νεότερες τεχνικές όπως η ψηφιακή PCR (digital PCR, dPCR) και η NGS έχουν βελτιώσει σημαντικά τα όρια ανίχνευσης (Colmenares et al., 2022).



Εικόνα 17. Η υγρή βιοψία και η εφαρμογή της στην ανίχνευση της ελάχιστης υπολειμματικής νόσου (Colmenares et al., 2022).

Η ανάλυση του κυκλοφορούντος νεοπλασματικού DNA (circulating tumor DNA, ctDNA) από το πλάσμα αποτελεί σήμερα την πιο διαδεδομένη εφαρμογή της υγρής βιοψίας στις αιματολογικές κακοήθειες. Η τεχνική αυτή χρησιμοποιείται τόσο για τον μοριακό χαρακτηρισμό (genotyping) των νεοπλασμάτων όσο και για τη δυναμική παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία, καθώς η μείωση των επιπέδων του ctDNA κατά τη διάρκεια της θεραπείας προμηνύει βαθύτερες ανταποκρίσεις. Παράλληλα, η υγρή βιοψία έχει αναδειχθεί ως σημαντικό εργαλείο για την ανίχνευση και την παρακολούθηση της ελάχιστης υπολειμματικής νόσου (MRD) (Εικόνα 17). Οι σύγχρονες εφαρμογές της σε λεμφοειδή και μυελοειδή

νεοπλάσματα αναμένεται να συμβάλουν ουσιαστικά στην ανάπτυξη πιο εξατομικευμένων θεραπευτικών προσεγγίσεων για κάθε ασθενή (Talotta et al., 2023).

5.5. Προηγμένες Μέθοδοι Διάγνωσης

Η ανάπτυξη νανοτεχνολογικών διαγνωστικών εργαλείων έχει προσελκύσει ιδιαίτερο ερευνητικό ενδιαφέρον τα τελευταία χρόνια, και έχει ως στόχο την έγκαιρη και ακριβή ανίχνευση αιματολογικών κακοηθειών. Οι σύγχρονες προσεγγίσεις βασίζονται κυρίως στην απομόνωση και ανίχνευση κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων (Circulating Tumor Cells, CTCs), τα οποία μπορούν να εντοπιστούν σε βιολογικά υγρά. Η δυνατότητα έγκαιρης αναγνώρισης αυτών των κυττάρων είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθώς συμβάλλει τόσο στη διάγνωση όσο και στην παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία (Limongi et al., 2019).

Στα λεμφώματα, σημαντικό ρόλο διαδραματίζει το αντιγόνο CD20, το οποίο υπερεκφράζεται στην επιφάνεια των νεοπλασματικών Β-λεμφοκυττάρων. Η υπερέκφραση του CD20 καθιστά το συγκεκριμένο αντιγόνο έναν εξαιρετικά χρήσιμο βιοδείκτη για τη στοχευμένη ανίχνευση καρκινικών κυττάρων. Για τον σκοπό αυτό, έχουν αναπτυχθεί νανοδομημένα συστήματα που συνδυάζουν μονοκλωνικά αντισώματα, όπως το Rituximab, με διάφορα νανοδομημένα υλικά, όπως quantum dots (QDs) ή μαγνητικά νανοδομημένα υλικά. Τα quantum dots όταν συνδεθούν με αντι-CD20 αντισώματα παρουσιάζουν υψηλή ειδικότητα σύνδεσης με τα καρκινικά κύτταρα και επιτρέπουν την ανίχνευσή τους μέσω κυτταρομετρίας ροής. Σύμφωνα με μελέτες, οι τεχνικές αυτές εμφανίζουν μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα σε σύγκριση με την ανοσοϊστοχημεία, η οποία αποτελεί μέχρι σήμερα τη συμβατική διαγνωστική μέθοδο (Limongi et al., 2019).

Τα quantum dots μπορούν επίσης να συζευχθούν με το απταμερές Sgc8c για την αποτελεσματική διάγνωση της λευχαιμίας σε πρώιμο στάδιο μέσω απεικόνισης των καρκινικών κυττάρων (Limongi et al., 2019).

Τα μαγνητικά νανοδομημένα υλικά (Magnetic NPs), τα οποία χαρακτηρίζονται από υψηλή βιοσυμβατότητα, σταθερότητα, μεγάλο λόγο επιφάνειας προς όγκο, υψηλή ικανότητα σύνδεσης και εξειδίκευση, συζεύχθηκαν επιτυχώς με αντισώματα αντι-CD20 για την απομόνωση κυττάρων λεμφώματος από βιολογικά υγρά με αποδοτικότητα που ξεπερνά το 95%. Παράλληλα, όταν επικαλύπτονται με υαλουρονικό οξύ, στοχεύουν τον υποδοχέα CD44 ο οποίος υπερεκφράζεται σε πολλές λευχαιμίες (Limongi et al., 2019).

Σημαντική θέση στις σύγχρονες διαγνωστικές εφαρμογές κατέχουν και οι βιοαισθητήρες (biosensors). Οι διατάξεις αυτές αποτελούνται από έναν βιολογικό υποδοχέα και έναν φυσικοχημικό ανιχνευτή και προσφέρουν γρήγορη, ευαίσθητη και οικονομικά αποδοτική ανάλυση σύνθετων βιολογικών δειγμάτων. Μεταξύ των πιο μελετημένων νανοϋλικών είναι τα νανοσωματίδια χρυσού (AuNPs), τα οποία παρουσιάζουν εξαιρετική βιοσυμβατότητα και μοναδικές οπτικές ιδιότητες. Η μεταβολή του χρώματος ή του φθορισμού των AuNPs επιτρέπει την ανίχνευση ειδικών βιοδεικτών, όπως την μετάλλαξη BCR-ABL της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας (Limongi et al., 2019).

Επιπλέον, έχουν αναπτυχθεί εξειδικευμένα συστήματα, όπως τα BioCode Au-nanobeacons, στα οποία φουρκέτα DNA συνδέεται με φθορίζουσες ουσίες και νανοσωματίδια χρυσού. Στην απουσία του μοριακού στόχου, το AuNP δρα ως μόριο αποσιώπησης (quencher) καταστέλλοντας τον φθορισμό. Όταν όμως πραγματοποιείται σύνδεση με το συμπληρωματικό γενετικό υλικό, η φουρκέτα ανοίγει και ο φθορισμός επανεμφανίζεται και επιτρέπει την ευαίσθητη και ειδική ανίχνευση του γενετικού δείκτη (Limongi et al., 2019).

Εξίσου σημαντική είναι και η εφαρμογή της τεχνικής επιφανειακά ενισχυμένη σκέδαση Raman (Surface Enhanced Raman Scattering, SERS), η οποία επιτρέπει την ανίχνευση πολύ μικρού αριθμού καρκινικών κυττάρων. Η τεχνική αυτή χρησιμοποιείται στην οξεία μυελογενή λευχαιμία και στα λεμφώματα για την αναγνώριση κυτταρικών δεικτών όπως CD19, CD20 και CD45, ακόμη και σε εξαιρετικά χαμηλές συγκεντρώσεις (Limongi et al., 2019).

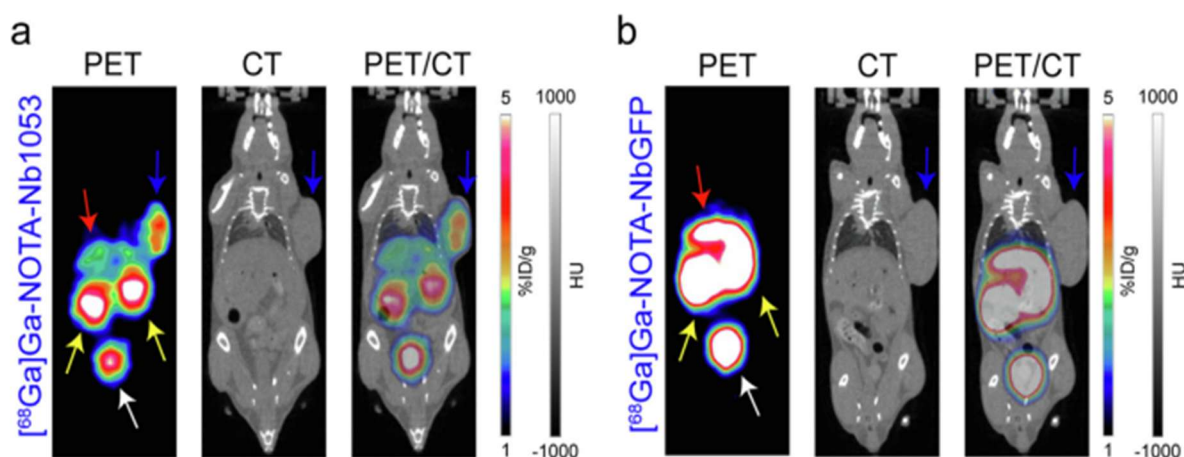
Στο πολλαπλό μνέλωμα, οι σύγχρονες νανοτεχνολογικές εφαρμογές επικεντρώνονται κυρίως στην ανίχνευση της πρωτεΐνης Bence-Jones στα ούρα και στον ορό. Οι παραδοσιακές τεχνικές, όπως η ανοσοηλεκτροφόρηση και η ανοσονεφελομετρία, παρουσιάζουν περιορισμένη ευαισθησία και απαιτούν σημαντικό χρόνο ανάλυσης. Για τον λόγο αυτό έχουν αναπτυχθεί νέες μέθοδοι που χρησιμοποιούν μακροπορώδεις δομές πυριτίου σε συνδυασμό με φασματομετρία μάζας MALDI-TOF, επιτυγχάνοντας ταχύτερη και ακριβέστερη ανίχνευση της πρωτεΐνης (Limongi et al., 2019).

Τέλος, τα νανοσωματίδια μπορούν να σχεδιαστούν ώστε να μεταφέρουν απεικονιστικούς παράγοντες, όπως φθορίζουσες χρωστικές ή σκιαγραφικά μέσα, επιτρέποντας την απεικόνιση και ανίχνευση αιματολογικών κακοηθειών. Τα νανοσωματίδια αυτά μπορούν να αυξήσουν την ευαισθησία και την ειδικότητα των διαγνωστικών τεχνικών, επιτρέποντας την έγκαιρη διάγνωση και την ακριβή παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου (Ghaffari et al., 2026).

Πιο σύγχρονες απεικονιστικές τεχνικές για την διάγνωση των αιματολογικών καρκίνων περιλαμβάνουν την τεχνική ImmunoPET. Η ImmunoPET αποτελεί μία μοριακή απεικονιστική τεχνική που συνδυάζει τη μεγάλη ευαισθησία της PET με τη στοχευμένη αναγνώριση όγκων μέσω μονοκλωνικών αντισωμάτων, νανοσωμάτων και άλλων φορέων. Η μέθοδος επιτρέπει τη μη επεμβατική, δυναμική και επαναλαμβανόμενη απεικόνιση της έκφρασης αντιγόνων στους όγκους, παρέχοντας πληροφορίες σχετικά με την ετερογένεια των καρκινικών κυττάρων και συμβάλλοντας στη βελτίωση της σταδιοποίησης της νόσου, της ταξινόμησης των ασθενών και της επιλογής θεραπευτικών στρατηγικών στις αιματολογικές κακοήθειες (Dun et al., 2022).

Η απεικόνιση με PET/CT χρησιμοποιώντας 18F-FDG μπορεί να παρακολουθεί την εξέλιξη του όγκου και την ανταπόκριση στη θεραπεία, ωστόσο δεν παρέχει φαινοτυπικές πληροφορίες για τα καρκινικά κύτταρα και επηρεάζεται από μη ειδική πρόσληψη σε φυσιολογικούς ή φλεγμονώδεις ιστούς. Παρότι οι βιοψίες μπορούν να προσδιορίσουν τον φαινότυπο του όγκου, είναι επεμβατικές και δεν επιτρέπουν συνολική και επαναλαμβανόμενη αξιολόγηση όλων των βλαβών. Σε αυτό το πλαίσιο, η ImmunoPET προσφέρει τη δυνατότητα μη επεμβατικής και δυναμικής απεικόνισης της έκφρασης καρκινικών αντιγόνων (Dun et al., 2022).

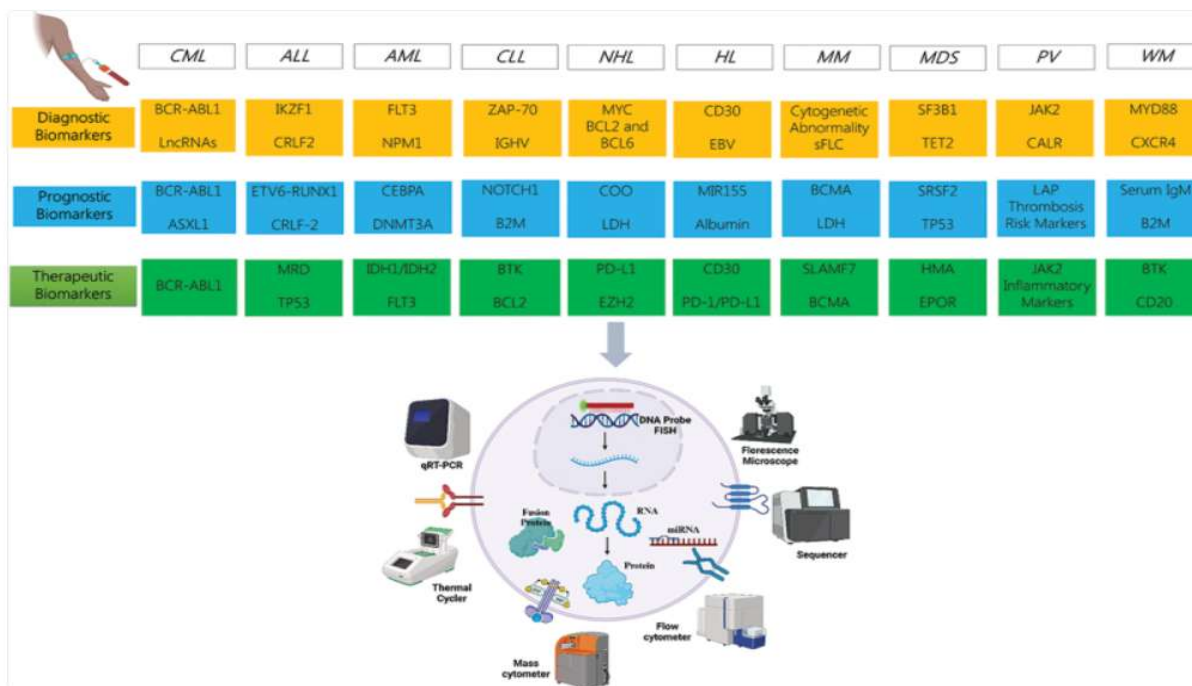
Η ImmunoPET εφαρμόζεται σε πολλούς βιοδείκτες που εκφράζονται στις αιματολογικές κακοήθειες, όπως τα CD20, CD38, CD184/CXCR4, CD19, CD30, CD33, CD138 και CD319. Το CD20 αποτελεί κοινό βιοδείκτη των B-κυτταρικών λεμφωμάτων και της χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας, ενώ αντισώματα που το στοχεύουν, όπως το rituximab και το obinutuzumab, έχουν αξιοποιηθεί για απεικονιστικούς σκοπούς. Αντίστοιχα, το CD38, το CD319 και το CD138 εκφράζονται έντονα στο πολλαπλό μυέλωμα και χρησιμοποιούνται για την ανάπτυξη εξειδικευμένων ανιχνευτών που επιτρέπουν την ακριβή εντόπιση των βλαβών (**Εικόνα 18**). Η έκφραση του CD30 παρατηρείται στα κύτταρα Reed–Sternberg, γεγονός που το καθιστά χρήσιμο διαγνωστικό βιοδείκτη για το λέμφωμα Hodgkin. Δεδομένου ότι το CD33 ανιχνεύεται σε ποσοστό άνω του 85% των κυττάρων της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας, θεωρείται κατάλληλος βιοδείκτης-στόχος για απεικόνιση μέσω ImmunoPET. Τέλος, ο υποδοχέας CXCR4 παρουσιάζει αυξημένη έκφραση σε διάφορες αιματολογικές κακοήθειες όπως στο non-Hodgkin λέμφωμα, στο πολλαπλό μυέλωμα στη χρόνια λεμφοβλαστική λευχαιμία και στην οξεία μυελογενή λευχαιμία και έχει χρησιμοποιηθεί ως στόχος για μοριακή απεικόνιση με υψηλή ειδικότητα και αντίθεση εικόνας (Dun et al., 2022).



Εικόνα 18. Αποτελέσματα ImmunoPET/CT απεικόνισης σε μοντέλα πολλαπλού μυελώματος, με στόχο τον βιοδείκτη CD38: α) χρησιμοποιείται ο ειδικός ανιχνευτής $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-NOTA-Nb1053}$, ο οποίος στοχεύει ειδικά το CD38. Οι εικόνες PET, CT και PET/CT δείχνουν ότι ο όγκος (μπλε βέλος) απεικονίζεται καθαρά, επειδή ο ανιχνευτής συγκεντρώνεται στην περιοχή όπου υπάρχουν κύτταρα πολλαπλού μυελώματος. Τα κόκκινα, κίτρινα και λευκά βέλη δείχνουν φυσιολογική πρόσληψη στο ήπαρ, στους νεφρούς και στην ουροδόχο κύστη αντίστοιχα, β) χρησιμοποιείται ο μη ειδικός ανιχνευτής $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-NOTA-NbGFP}$, ο οποίος δεν αναγνωρίζει το CD38 και δεν παρατηρείται ουσιαστική πρόσληψη στον όγκο (μπλε βέλος). (Dun et al., 2022)

5.6. Βιοδείκτες Αιματολογικών Καρκίνων

Οι βιοδείκτες αντιπροσωπεύουν μετρήσιμα χαρακτηριστικά, τα οποία αξιολογούνται αντικειμενικά και χρησιμοποιούνται ως δείκτες φυσιολογικών βιολογικών διεργασιών, παθογόνων διεργασιών ή ανταπόκρισης στη θεραπεία. Οι βιοδείκτες μπορούν να είναι διαγνωστικοί, προγνωστικοί ή να αφορούν την ανταπόκριση στη θεραπεία (Εικόνα 19) (Song et al., 2025, Golestan et al., 2025).



Εικόνα 19. Σχηματική αναπαράσταση μερικών βιοδεικτών στις αιματολογικές κακοήθειες (Golestan et al., 2025).

5.6.1 Βιοδείκτες στη Χρόνια Μυελογενή Λευχαιμία

Το γονίδιο σύντηξης BCR-ABL1 αποτελεί το χαρακτηριστικό γνώρισμα της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας και είναι απαραίτητο για τη διάγνωσή της. Νέοι βιοδείκτες, όπως τα μακρά μη κωδικοποιούντα RNA (long non-coding RNAs, lncRNAs) και το CD26 (DPP4), αναδεικνύονται ως χρήσιμα εργαλεία για τη βελτίωση των παραδοσιακών διαγνωστικών προσεγγίσεων. Τα lncRNAs, όπως τα BGL3, MALAT1 και HOTAIR, φαίνεται να συμμετέχουν στην παθογένεση της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας. Τα μη κωδικοποιούντα αυτά RNA ρυθμίζουν την έκφραση γονιδίων, συμβάλλουν στη λευχαιμογένεση και συσχετίζονται με την εξέλιξη της νόσου. Για παράδειγμα, το BGL3 δρα ως ογκοκατασταλτικός παράγοντας μέσω δέσμευσης ογκογονικών microRNAs, ενώ τα MALAT1 και HOTAIR προάγουν την επιβίωση των λευχαιμικών κυττάρων και την αντοχή στη θεραπεία. Το CD26 (DPP4), μία διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη, εκφράζεται ειδικά στα λευχαιμικά βλαστοκύτταρα της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας και όχι στα φυσιολογικά αιμοποιητικά βλαστοκύτταρα, γεγονός που το καθιστά ιδιαίτερα ειδικό διαγνωστικό βιοδείκτη. Ο ρόλος του στη διάσπαση του παράγοντα SDF-1 (stromal-derived factor-1) και στη διαταραχή του μικροπεριβάλλοντος του μυελού των οστών αναδεικνύει τη συμβολή του στην επιβίωση των λευχαιμικών βλαστοκυττάρων και στην εξέλιξη της νόσου. Η ανίχνευση των CD26+ λευχαιμικών βλαστοκυττάρων με κυτταρομετρία

ροής μπορεί να συμβάλει τόσο στην έγκαιρη διάγνωση όσο και στην παρακολούθηση της ελάχιστης υπολειμματικής νόσου (MRD) (Golestan et al., 2025).

Όσον αφορά τους προγνωστικούς δείκτες στη χρόνια μυελογενή λευχαιμία, η παρακολούθηση των επιπέδων των μεταγράφων του BCR-ABL1 είναι καθοριστικής σημασίας για την αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία και της εξέλιξης της νόσου. Αυξημένα επίπεδα έκφρασης του BCR-ABL1 ενδέχεται να υποδηλώνουν ανεπαρκή θεραπευτική ανταπόκριση ή ανάπτυξη αντοχής στη θεραπεία (Golestan et al., 2025).

Τέλος, όσον αφορά τους θεραπευτικούς βιοδείκτες της χρόνιας μυελογενής λευχαιμίας, οι μεταλλάξεις του γονιδίου BCR-ABL1, όπως η μετάλλαξη T315I, διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στον καθορισμό των θεραπευτικών επιλογών. Οι μεταλλάξεις αυτές συχνά οδηγούν στην ανάπτυξη αντοχής έναντι των αναστολέων τυροσινικής κινάσης πρώτης γενιάς (TKIs), καθιστώντας αναγκαία τη χορήγηση εναλλακτικών θεραπευτικών παραγόντων, όπως το ponatinib, το οποίο εμφανίζει αποτελεσματικότητα έναντι ανθεκτικών μορφών της νόσου (Golestan et al., 2025).

5.6.2 Βιοδείκτες στην Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία

Οι διαγραφές του γονιδίου IKZF1 (IKAROS) και οι αλλοιώσεις του CRLF2 αποτελούν σημαντικούς διαγνωστικούς δείκτες στην οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία. Οι διαγραφές του IKZF1, οι οποίες ανιχνεύονται με τεχνικές όπως ο υβριδισμός in situ με φθορισμό (FISH) ή η αλληλούχηση νέας γενιάς (NGS), έχουν συσχετιστεί με δυσμενή πρόγνωση και συμβάλλουν στη βελτίωση της διαγνωστικής και θεραπευτικής στρατηγικής. Αντίστοιχα, οι αλλοιώσεις του CRLF2 εμφανίζονται συχνότερα σε περιπτώσεις οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας υψηλού κινδύνου και ανιχνεύονται κυρίως με PCR και FISH. Το γονίδιο IKZF1 κωδικοποιεί την πρωτεΐνη IKAROS, έναν μεταγραφικό παράγοντα απαραίτητο για την ανάπτυξη και τη λειτουργία των λεμφοειδών κυττάρων. Η πρωτεΐνη αυτή διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της διαφοροποίησης των λεμφοκυττάρων και στη διατήρηση της φυσιολογικής αιμοποίησης. Από την άλλη πλευρά, το γονίδιο CRLF2 κωδικοποιεί τον υποδοχέα cytokine receptor-like factor 2, ο οποίος συμμετέχει σε μονοπάτια σηματοδότησης που ρυθμίζουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση. Το CRLF2 αποτελεί μέρος του μονοπατιού σηματοδότησης του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-7 (IL-7R), το οποίο είναι ιδιαίτερα σημαντικό για τη φυσιολογική ανάπτυξη των λεμφοκυττάρων (Golestan et al., 2025).

Όσον αφορά την πρόβλεψη της πορείας της νόσου, η παρακολούθηση της ελάχιστης υπολειμματικής νόσου (MRD) και η ανίχνευση του γονιδίου σύντηξης ETV6-RUNX1

αποτελούν βασικά εργαλεία. Η MRD, η οποία αξιολογείται με κυτταρομετρία ροής ή με τεχνικές PCR, αποτελεί ισχυρό προγνωστικό δείκτη κινδύνου υποτροπής και συνολικής επιβίωσης, καθώς οι ασθενείς με θετική MRD μετά τη θεραπεία εμφανίζουν αυξημένη πιθανότητα υποτροπής. Η παρουσία του γονιδίου σύντηξης ETV6-RUNX1 παρατηρείται συχνά στην παιδιατρική οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία και σχετίζεται με ευνοϊκή πρόγνωση. Το συγκεκριμένο γενετικό εύρημα συμβάλλει στη διαστρωμάτωση του κινδύνου και στον καθορισμό της απαιτούμενης θεραπευτικής έντασης. Επιπρόσθετα, νεότεροι προγνωστικοί βιοδείκτες, όπως οι διαγραφές του IKZF1, οι αναδιατάξεις του CRLF2 και η λεγόμενη Ph-like οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία, έχουν αναδειχθεί ως δείκτες νόσου υψηλού κινδύνου και δυσμενούς κλινικής έκβασης. Οι μεταλλάξεις ή οι διαγραφές του γονιδίου PAX5 έχουν επίσης συσχετιστεί με πιο επιθετική μορφή της νόσου και αντοχή στη θεραπεία. Παράλληλα, κυτταρογενετικές ανωμαλίες όπως η υποδιπλοειδία (hypodiploidy) και η μετατόπιση t(17;19)(TCF3-HLF) αποτελούν δείκτες ιδιαίτερα δυσμενούς πρόγνωσης. Επιπλέον, μεταβολές στα επίπεδα έκφρασης του CD38 έχουν συσχετιστεί με την εξέλιξη της νόσου και με την ανταπόκριση στη θεραπεία (Golestan et al., 2025).

Τέλος, όσον αφορά τους θεραπευτικούς βιοδείκτες στην οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία, τα επίπεδα της ελάχιστης υπολειμματικής νόσου (MRD) μετά τη θεραπεία και οι μεταλλάξεις του TP53 αποτελούν κεντρικούς παράγοντες στη θεραπευτική προσέγγιση. Η επίτευξη αρνητικότητας της MRD μετά τη θεραπεία επαγωγής αποτελεί βασικό θεραπευτικό στόχο, καθώς συνδέεται με καλύτερη πρόγνωση και μπορεί να επιτρέψει την εφαρμογή λιγότερο εντατικών θεραπευτικών σχημάτων στη συνέχεια. Αντίθετα, οι μεταλλάξεις του TP53, οι οποίες ανιχνεύονται κυρίως με τεχνικές αλληλούχησης νέας γενιάς (NGS), σχετίζονται με αντοχή στις συμβατικές θεραπείες και δυσμενή κλινική έκβαση. Η παρουσία αυτών των μεταλλάξεων καθιστά αναγκαία την εξέταση εναλλακτικών θεραπευτικών επιλογών, όπως η θεραπεία με CAR-T λεμφοκύτταρα, με στόχο τη βελτίωση της ανταπόκρισης και της συνολικής επιβίωσης των ασθενών (Golestan et al., 2025).

5.6.3 Βιοδείκτες στην Οξεία Μυελογενή Λευχαιμία

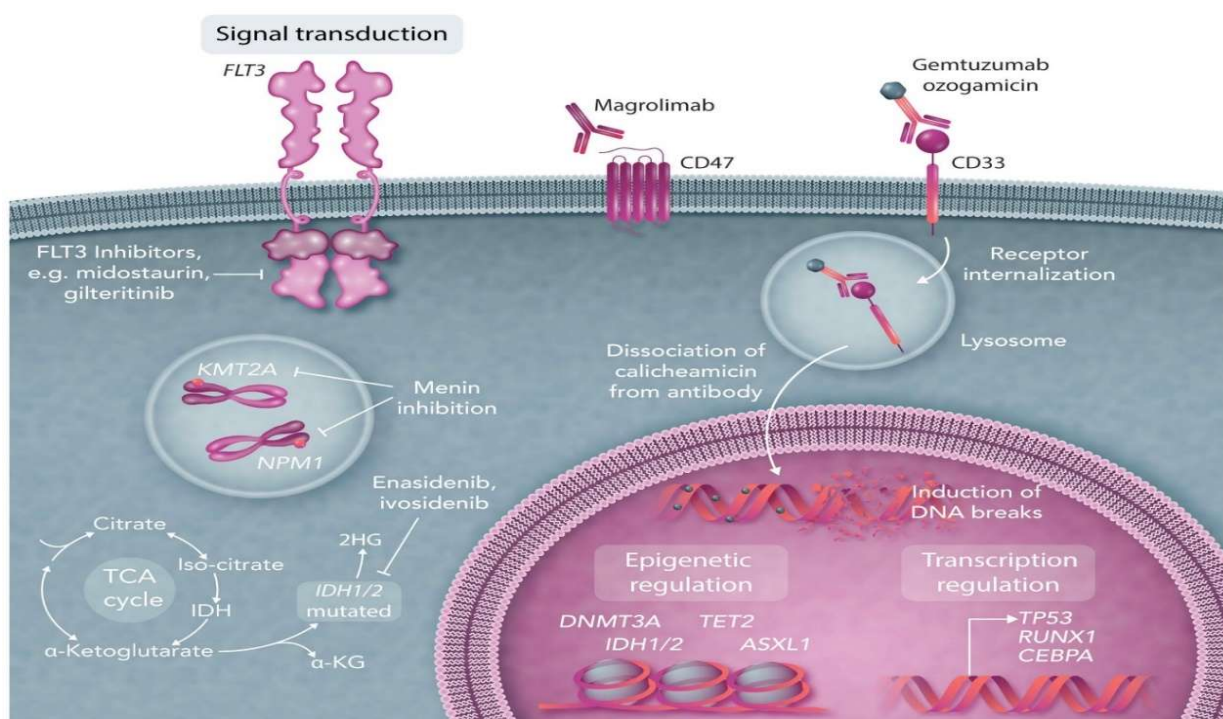
Στην οξεία μυελογενή λευχαιμία, σημαντικοί διαγνωστικοί βιοδείκτες αποτελούν οι μεταλλάξεις FLT3-ITD και NPM1. Η μετάλλαξη FLT3-ITD είναι μία από τις συχνότερες γενετικές αλλοιώσεις στη συγκεκριμένη νόσο και σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής και δυσμενή πρόγνωση. Το γονίδιο FLT3 κωδικοποιεί έναν υποδοχέα τυροσινικής κινάσης, ο οποίος συμμετέχει στη ρύθμιση της αιμοποίησης, ιδιαίτερα στην ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό των αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων και προγονικών κυττάρων. Η παρουσία

της μετάλλαξης FLT3-ITD είναι σημαντική τόσο για την επιβεβαίωση της διάγνωσης όσο και για την εκτίμηση της επιθετικότητας της νόσου και ανιχνεύεται κυρίως με PCR ή με αλληλούχηση νέας γενιάς (NGS). Επιπλέον, οι μεταλλάξεις του γονιδίου NPM1 ανευρίσκονται συχνά στην οξεία μυελογενή λευχαιμία και χρησιμοποιούνται τόσο για διαγνωστικούς σκοπούς όσο και για την παρακολούθηση της ελάχιστης υπολειπόμενης νόσου (MRD). Οι μεταλλάξεις αυτές οδηγούν συνήθως σε παθολογική εντόπιση της πρωτεΐνης NPM1 στο κυτταρόπλασμα αντί για τη φυσιολογική της εντόπιση στον πυρήνα. Όπως οι μεταλλάξεις FLT3-ITD έτσι και οι μεταλλάξεις NPM1 μπορούν να ανιχνευθούν με PCR ή NGS, συμβάλλοντας στην επιβεβαίωση της διάγνωσης και στην παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου (Golestan et al., 2025).

Όσον αφορά την πρόγνωση της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας, οι μεταλλάξεις του γονιδίου CEBPA σχετίζονται με ευνοϊκή πρόγνωση. Το γονίδιο CEBPA κωδικοποιεί έναν μεταγραφικό παράγοντα που συμμετέχει στη διαφοροποίηση της μυελικής σειράς. Ιδιαίτερα, οι διπλές μεταλλάξεις του CEBPA συνδέονται με καλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία και βελτιωμένη κλινική έκβαση των ασθενών. Η ανίχνευση των μεταλλάξεων αυτών πραγματοποιείται κυρίως με αλληλούχηση νέας γενιάς (NGS) ή PCR και χρησιμοποιείται επίσης και για τη διαστρωμάτωση του κινδύνου των ασθενών. Παράλληλα, η παρουσία ελάχιστης υπολειπόμενης νόσου (MRD), η οποία ανιχνεύεται με κυτταρομετρία ροής ή μοριακές τεχνικές, αποτελεί σημαντικό προγνωστικό δείκτη υποτροπής και συμβάλλει στον καθορισμό της έντασης της θεραπείας μετά την ύφεση της νόσου. Αντίθετα, οι μεταλλάξεις του γονιδίου DNMT3A σχετίζονται με μειωμένη συνολική επιβίωση και παρατηρούνται συχνότερα σε ηλικιωμένους ασθενείς. Επιπλέον, μεταλλάξεις στο γονίδιο SETBP1 καθώς και ανωμαλίες σε γονίδια όπως τα SRSF2, U2AF1 και SF3B1, έχουν συσχετισθεί με δυσμενή πρόγνωση και πιο επιθετική πορεία της νόσου (Golestan et al., 2025).

Τέλος, όσον αφορά τους θεραπευτικούς βιοδείκτες στην οξεία μυελογενή λευχαιμία, οι μεταλλάξεις στα γονίδια IDH1 και IDH2 οδηγούν σε παθολογική ενζυμική δραστηριότητα, κατά την οποία το ισοκιτρικό μετατρέπεται σε 2-υδροξυγλουταρικό (2-HG) αντί για ακετογλουταρικό. Τα αυξημένα επίπεδα του 2-HG σχετίζονται με διαταραχή της κυτταρικής διαφοροποίησης και αυξημένη γενετική αστάθεια. Οι μεταλλάξεις αυτές ανιχνεύονται κυρίως με αλληλούχηση νέας γενιάς (NGS) και έχουν ιδιαίτερη θεραπευτική σημασία, καθώς καθοδηγούν τη χρήση στοχευμένων θεραπειών και εξατομικευμένων θεραπευτικών προσεγγίσεων. Συγκεκριμένα, οι μεταλλάξεις IDH1 και IDH2 αποτελούν στόχο ειδικών αναστολέων, όπως τα ivosidenib και enasidenib. Επιπλέον, μεταλλάξεις του FLT3 πέραν της

FLT3-ITD, όπως οι μεταλλάξεις της περιοχής τυροσινικής κινάσης (FLT3-TKD), διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στον θεραπευτικό σχεδιασμό της νόσου. Οι μεταλλάξεις αυτές αποτελούν στόχο αναστολέων FLT3, όπως τα midostaurin και gilteritinib, τα οποία χρησιμοποιούνται ιδιαίτερα σε ανθεκτικές μορφές της νόσου και συμβάλλουν στην επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής στρατηγικής. Παράλληλα, η υπερέκφραση των πρωτεϊνών BCL-2 και CD47 είναι συχνή στην οξεία μυελογενή λευχαιμία. Ο αναστολέας της BCL-2, το Venetoclax έχει παρουσιάσει σημαντική αποτελεσματικότητα, ιδιαίτερα σε συνδυασμό με υπομεθυλιωτικούς παράγοντες. Επιπλέον, αντισώματα έναντι του CD47, όπως το magrolimab, μελετώνται σε κλινικές δοκιμές με στόχο την ενίσχυση της φαγοκυττάρωσης των λευχαιμικών κυττάρων (Golestan et al., 2025). (Εικόνα 20)



Εικόνα 20. Μεταλλάξεις γονιδίων στην οξεία μυελογενή λευχαιμία, καθώς και οι μηχανισμοί δράσης των στοχευμένων θεραπειών (Kayser & Levis, 2023).

Τέλος, νεότεροι βιοδείκτες, όπως οι μεταλλάξεις στα γονίδια TP53, NPM1, DNMT3A και TET2, παρέχουν επιπλέον πληροφορίες σχετικά με τη θεραπευτική αντιμετώπιση και τη διαταραχή των επιγενετικών μηχανισμών στην οξεία μυελογενή λευχαιμία. Στοχευμένες θεραπευτικές προσεγγίσεις, όπως το APR-246 για μεταλλάξεις TP53 και παράγοντες που τροποποιούν τη λειτουργία του TET2, αναδεικνύουν τη συνεχώς εξελισσόμενη σημασία της εξατομικευμένης ιατρικής στην νόσο (Golestan et al., 2025).

5.6.4 Βιοδείκτες στη Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία

Η έκφραση της πρωτεΐνης ZAP-70 (zeta-chain-associated protein kinase 70) έχει μελετηθεί εκτενώς ως διαγνωστικός και προγνωστικός βιοδείκτης στη χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία, αν και η κλινική της σημασία παραμένει αντικείμενο συζήτησης. Η ZAP-70 είναι μία πρωτεϊνική κινάση που συμμετέχει στις σηματοδοτικές οδούς των T-λεμφοκυττάρων και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανοσολογική απόκριση. Σε φυσιολογικές συνθήκες εκφράζεται κυρίως στα T-κύτταρα και είναι απαραίτητη για τη σωστή λειτουργία τους. Στην χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία, αυξημένα επίπεδα έκφρασης της ZAP-70, τα οποία ανιχνεύονται με κυτταρομετρία ροής, σχετίζονται με μη μεταλλαγμένη κατάσταση του γονιδίου IGHV και με πιο επιθετική πορεία της νόσου. Ωστόσο, η κλινική αξιοποίηση της ZAP-70 παρουσιάζει περιορισμούς λόγω της μεταβλητότητας στις μεθόδους ανίχνευσης, στα όρια θετικότητας και της επικάλυψης με άλλους προγνωστικούς δείκτες. Αν και αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η αυξημένη έκφραση της ZAP-70 συνδέεται με μειωμένη συνολική επιβίωση, οι αντικρουόμενες αναφορές στη βιβλιογραφία έχουν δημιουργήσει αμφιβολίες σχετικά με τη χρήση της ως καθιερωμένου διαγνωστικού εργαλείου ρουτίνας. Αντίθετα, η μεταλλακτική κατάσταση των γονιδίων IGHV (immunoglobulin heavy chain variable) θεωρείται πιο αξιόπιστος και ευρέως αποδεκτός διαγνωστικός και προγνωστικός δείκτης στην χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία. Τα γονίδια IGHV κωδικοποιούν τη μεταβλητή περιοχή των ανοσοσφαιρινών, οι οποίες είναι υπεύθυνες για την αναγνώριση και σύνδεση με αντιγόνα. Η μη μεταλλαγμένη μορφή των IGHV σχετίζεται συνήθως με επιθετικότερη εξέλιξη της νόσου και δυσμενέστερη πρόγνωση. Συνολικά, οι δείκτες ZAP-70 και IGHV λειτουργούν συμπληρωματικά. Η κατάσταση των IGHV παρέχει πιο τυποποιημένη και αξιόπιστη προγνωστική πληροφορία, ενώ η ZAP-70 μπορεί να προσφέρει επιπλέον κλινικές πληροφορίες σε συγκεκριμένες περιπτώσεις ασθενών με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (Golestan et al., 2025).

Όσον αφορά την πρόγνωση της χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας, οι μεταλλάξεις του γονιδίου NOTCH1 (Notch homolog 1) συνδέονται με δυσμενή πρόγνωση και πιο επιθετική πορεία της νόσου. Το γονίδιο NOTCH1 κωδικοποιεί έναν υποδοχέα που συμμετέχει στο μονοπάτι σηματοδότησης Notch, το οποίο είναι απαραίτητο για σημαντικές κυτταρικές λειτουργίες, όπως η αιμοποίηση και η ανάπτυξη του ανοσοποιητικού συστήματος. Οι μεταλλάξεις του NOTCH1 ανιχνεύονται κυρίως με τεχνολογίες αλληλούχησης νέας γενιάς (NGS) και συμβάλλουν στην εκτίμηση της βαρύτητας της νόσου καθώς και στο θεραπευτικό σχεδιασμό. Ένας ακόμη σημαντικός προγνωστικός βιοδείκτης είναι η β-2 μικροσφαιρίνη.

Αυξημένα επίπεδα της β-2 μικροσφαιρίνης σχετίζονται με προχωρημένο στάδιο της νόσου και δυσμενέστερη πρόγνωση. Η β-2 μικροσφαιρίνη αποτελεί πρωτεΐνη σημαντική για τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, καθώς συμμετέχει στη δομή των μορίων του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας τάξης I (MHC class I). Για τον λόγο αυτό, η μέτρησή της χρησιμοποιείται ευρέως ως δείκτης φορτίου νόσου και πρόγνωσης σε ασθενείς με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (Golestan et al., 2025).

Τέλος, όσον αφορά τους θεραπευτικούς βιοδείκτες στη χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία, μεταλλάξεις στο γονίδιο BTK μπορούν να προβλέψουν αντοχή στους αναστολείς BTK, όπως το ibrutinib. Η ανίχνευση αυτών των μεταλλάξεων είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθώς συμβάλλει στην προσαρμογή της θεραπείας και στην αντιμετώπιση της φαρμακευτικής αντοχής. Επιπλέον, η υπερέκφραση του γονιδίου BCL2 αποτελεί σημαντικό θεραπευτικό βιοδείκτη στη χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία. Το γονίδιο BCL2 κωδικοποιεί μία αντι-αποπτωτική πρωτεΐνη, η οποία αναστέλλει την ενδογενή οδό της απόπτωσης, επιτρέποντας στα κύτταρα να αποφεύγουν τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο, συμβάλλοντας στην ανεξέλεγκτη επιβίωση των νεοπλασματικών κυττάρων. Αυξημένα επίπεδα έκφρασης της BCL2 σχετίζονται με την παθογένεια και την επιμονή της νόσου και αποτελούν θεραπευτικό στόχο του venetoclax, το οποίο έχει δείξει σημαντική αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (Golestan et al., 2025).

5.6.5. Βιοδείκτες στα Non-Hodgkin Λεμφώματα

Στα Non-Hodgkin λεμφώματα, οι αναδιατάξεις του γονιδίου MYC παρατηρούνται συχνά σε επιθετικούς υποτύπους λεμφωμάτων, όπως το Burkitt λέμφωμα. Το γονίδιο MYC κωδικοποιεί έναν μεταγραφικό παράγοντα που ρυθμίζει την έκφραση γονιδίων τα οποία συμμετέχουν στην πρόοδο του κυτταρικού κύκλου, στον κυτταρικό μεταβολισμό και στην κυτταρική ανάπτυξη. Οι αναδιατάξεις του MYC ανιχνεύονται κυρίως με FISH ή NGS και είναι ιδιαίτερα σημαντικές για την επιβεβαίωση της διάγνωσης και την κατανόηση της επιθετικής βιολογικής συμπεριφοράς της νόσου. Επιπλέον, μεταθέσεις των γονιδίων BCL2 και BCL6 παρατηρούνται συχνά στο διάχυτο λέμφωμα μεγάλων B κυττάρων (DLBCL) και το θυλακιώδες/οζώδες λέμφωμα (FL). Το γονίδιο BCL2 κωδικοποιεί μία αντι-αποπτωτική πρωτεΐνη που προάγει την κυτταρική επιβίωση μέσω αναστολής της απόπτωσης, ενώ το γονίδιο BCL6 κωδικοποιεί έναν μεταγραφικό καταστολέα, ο οποίος διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διαφοροποίηση και λειτουργία των B-λεμφοκυττάρων. Η ανίχνευση αυτών των μεταθέσεων, κυρίως με τη μέθοδο FISH, συμβάλλει στη διάγνωση συγκεκριμένων υποτύπων Non-Hodgkin λεμφωμάτων και στον καθορισμό των μοριακών χαρακτηριστικών τους (Golestan et al., 2025).

Όσον αφορά τους προγνωστικούς βιοδείκτες, η ταξινόμηση Cell-of-Origin (COO) αποτελεί σημαντικό προγνωστικό εργαλείο στο διάχυτο λέμφωμα μεγάλων Β κυττάρων και βασίζεται στην ανάλυση γονιδιακής έκφρασης ή στην ανοσοϊστοχημεία. Μέσω της ταξινόμησης αυτής, το διάχυτο λέμφωμα μεγάλων Β κυττάρων διαχωρίζεται σε διαφορετικούς μοριακούς υποτύπους, οι οποίοι εμφανίζουν διαφορετική βιολογική συμπεριφορά, πρόγνωση και ανταπόκριση στη θεραπεία. Επομένως, η COO ταξινόμηση παρέχει πολύτιμες πληροφορίες για την πρόγνωση και την επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής στρατηγικής. Παράλληλα, τα επίπεδα της γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH) αποτελούν σημαντικό προγνωστικό δείκτη στα non-Hodgkin λεμφώματα. Αυξημένα επίπεδα LDH υποδηλώνουν μεγαλύτερο φορτίο όγκου και σχετίζονται με δυσμενέστερη πρόγνωση σε διάφορους υποτύπους non-Hodgkin λεμφωμάτων. Επιπλέον, η έκφραση του CD5 στο διάχυτο λέμφωμα μεγάλων Β κυττάρων (DLBCL) θεωρείται ισχυρός αρνητικός προγνωστικός δείκτης. Οι ασθενείς με CD5-θετικό DLBCL εμφανίζουν χαμηλότερη συνολική επιβίωση (overall survival, OS) και μικρότερη επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (progression-free survival, PFS), ακόμη και μετά από θεραπεία με το σχήμα R-CHOP, το οποίο αποτελεί την καθιερωμένη θεραπευτική προσέγγιση για το διάχυτο λέμφωμα μεγάλων Β κυττάρων (DLBCL) (Golestan et al., 2025).

Τέλος, η έκφραση του PD-L1 αποτελεί σημαντικό θεραπευτικό βιοδείκτη στα non-Hodgkin λεμφώματα, καθώς καθοδηγεί τη χρήση αναστολέων ανοσολογικών σημείων ελέγχου, όπως το pembrolizumab. Το PD-L1 συνδέεται με τον υποδοχέα PD-1 στην επιφάνεια των Τ-λεμφοκυττάρων, αναστέλλοντας τη λειτουργία τους, επιτρέποντας στα καρκινικά κύτταρα να διαφεύγουν της ανοσολογικής καταστροφής. Η ανίχνευση της έκφρασης του PD-L1 πραγματοποιείται κυρίως με ανοσοϊστοχημεία (IHC) και συμβάλλει στην αξιολόγηση της καταλληλότητας των ασθενών για θεραπεία με ανοσοθεραπεία σε συγκεκριμένους υποτύπους. Επιπλέον, οι μεταλλάξεις του γονιδίου EZH2 αποτελούν σημαντικούς θεραπευτικούς βιοδείκτες στα non-Hodgkin λεμφώματα. Το γονίδιο EZH2 κωδικοποιεί ένα ένζυμο που συμμετέχει στη ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης μέσω επιγενετικών τροποποιήσεων. Οι μεταλλάξεις αυτές ανιχνεύονται κυρίως με αλληλούχηση νέας γενιάς (NGS) και έχουν ιδιαίτερη σημασία για την επιλογή στοχευμένων θεραπευτικών προσεγγίσεων. Συγκεκριμένα, οι μεταλλάξεις EZH2 αποτελούν θεραπευτικό στόχο αναστολέων EZH2, όπως το tazemetostat, προσφέροντας εξατομικευμένες θεραπευτικές επιλογές σε ασθενείς με non-Hodgkin λεμφώματα (Golestan et al., 2025).

5.6.6. Βιοδείκτες στα Hodgkin Λεμφώματα

Στα Hodgkin λεμφώματα, η έκφραση του CD30 αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους διαγνωστικούς βιοδείκτες και ανιχνεύεται κυρίως με ανοσοϊστοχημεία. Το CD30 εκφράζεται στην επιφάνεια των κυττάρων Reed–Sternberg, τα οποία αποτελούν χαρακτηριστικό μορφολογικό γνώρισμα της νόσου. Η ανίχνευση του CD30 είναι ιδιαίτερα σημαντική τόσο για την επιβεβαίωση της διάγνωσης όσο και για την καθοδήγηση στοχευμένων θεραπευτικών προσεγγίσεων. Επιπλέον, η ανίχνευση RNA και DNA του Epstein-Barr ιού στα κύτταρα Reed–Sternberg υποστηρίζει τη διάγνωση του EBV-σχετιζόμενου Hodgkin λεμφώματος. Η παρουσία του ιού μπορεί να ανιχνευθεί με PCR ή με FISH, συμβάλλοντας στην επιβεβαίωση της συσχέτισης του Hodgkin λεμφώματος με τον EBV (Golestan et al., 2025).

Όσον αφορά τους προγνωστικούς βιοδείκτες στα Hodgkin λεμφώματα, τα επίπεδα του miR155 αποτελούν σημαντικό προγνωστικό βιοδείκτη και προσδιορίζονται με ποσοτική PCR. Το miR155 είναι ένα microRNA που συμμετέχει στη ρύθμιση της ανοσολογικής απόκρισης, της φλεγμονής και της κυτταρικής διαφοροποίησης. Αυξημένα επίπεδα miR155 σχετίζονται με πιο επιθετική μορφή της νόσου και δυσμενέστερη πρόγνωση, συμβάλλοντας έτσι στην εκτίμηση της συνολικής κλινικής έκβασης των ασθενών. Ένας ακόμη σημαντικός προγνωστικός δείκτης είναι τα επίπεδα αλβουμίνης στον ορό. Χαμηλά επίπεδα αλβουμίνης σχετίζονται με δυσμενή πρόγνωση και χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της βαρύτητας της νόσου και τον καθορισμό της έντασης της θεραπευτικής αντιμετώπισης (Golestan et al., 2025).

Τέλος, όσον αφορά τους θεραπευτικούς βιοδείκτες, η έκφραση του CD30 διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην επιλογή στοχευμένων θεραπειών, όπως το brentuximab vedotin. Οι θεραπείες αυτές εφαρμόζονται κυρίως σε ασθενείς με υψηλή έκφραση CD30. Επιπλέον, το μονοπάτι PD-1/PD-L1 αποτελεί σημαντικό θεραπευτικό στόχο στην νόσο. Η παθολογική έκφραση του PD-L1 καθοδηγεί τη χρήση αναστολέων PD-1, όπως το nivolumab και το pembrolizumab, τα οποία έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικά σε περιπτώσεις Hodgkin λεμφωμάτων με διαταραχή της συγκεκριμένης ανοσολογικής οδού (Golestan et al., 2025).

5.6.7. Βιοδείκτες στο Πολλαπλό Μυέλωμα

Στο πολλαπλό μυέλωμα, οι κυτταρογενετικές ανωμαλίες, όπως η διαγραφή del(17p) και η μετάθεση t(4;14), αποτελούν σημαντικούς διαγνωστικούς και προγνωστικούς βιοδείκτες. Οι χρωμοσωμικές αυτές αλλοιώσεις ανιχνεύονται κυρίως με FISH ή με καρυοτυπική ανάλυση και παρέχουν ουσιαστικές πληροφορίες σχετικά με το γενετικό υπόβαθρο και την πρόγνωση της νόσου. Ειδικότερα, η del(17p) σχετίζεται με δυσμενή πρόγνωση και πιο επιθετική πορεία του

νοσήματος, ενώ η t(4;14) συνδέεται επίσης με αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης και μειωμένη επιβίωση. Επιπλέον, η εξέταση των ελεύθερων ελαφρών αλύσεων ορού (Serum Free Light Chains, sFLC) αποτελεί σημαντικό εργαστηριακό δείκτη στο πολλαπλό μυέλωμα. Η μέθοδος αυτή μετρά την αναλογία των ελαφρών αλύσεων κ προς λ με νεφελομετρία και χρησιμοποιείται τόσο για τη διάγνωση όσο και για την παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου. Διαταραχές στην αναλογία κ/λ υποδηλώνουν αυξημένη δραστηριότητα της νόσου και παθολογικό πολλαπλασιασμό των πλασματοκυττάρων (Golestan et al., 2025).

Όσον αφορά τους βιοδείκτες πρόγνωση στο πολλαπλό μυέλωμα, τα επίπεδα του BCMA (B-cell Maturation Antigen) αποτελούν σημαντικό εργαλείο για την παρακολούθηση της πρόγνωσης. Το BCMA είναι μία πρωτεΐνη που εκφράζεται στην επιφάνεια των πλασματοκυττάρων και ανιχνεύεται με ανοσολογικές μεθόδους. Αυξημένα επίπεδα BCMA σχετίζονται με μεγαλύτερο φορτίο νόσου και μπορεί να υποδηλώνουν πιο επιθετική πορεία του πολλαπλού μυελώματος. Επιπλέον, τα επίπεδα BCMA χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία και αποτελούν σημαντικό στόχο νεότερων ανοσοθεραπευτικών προσεγγίσεων. Παράλληλα, τα επίπεδα της γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH) αποτελούν σημαντικό προγνωστικό δείκτη στο πολλαπλό μυέλωμα. Αυξημένα επίπεδα LDH σχετίζονται με πιο επιθετική μορφή της νόσου και δυσμενή κλινική έκβαση. Επιπλέον, η LDH παρέχει πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με την εξέλιξη της νόσου και την ανταπόκριση στη θεραπεία, συμβάλλοντας στην εκτίμηση της συνολικής πρόγνωσης των ασθενών (Golestan et al., 2025).

Στο πολλαπλό μυέλωμα, το SLAMF7 (Signaling Lymphocytic Activation Molecule Family Member 7) αποτελεί σημαντικό θεραπευτικό βιοδείκτη. Πρόκειται για έναν υποδοχέα της κυτταρικής επιφάνειας που συμμετέχει στη ρύθμιση της ενεργοποίησης των ανοσοκυττάρων, ιδιαίτερα των NK-κυττάρων και των πλασματοκυττάρων. Η αυξημένη έκφραση του SLAMF7 στα κύτταρα του πολλαπλού μυελώματος καθιστά τα κύτταρα αυτά ευαίσθητα σε στοχευμένη θεραπεία με το elotuzumab, το οποίο μπορεί να βελτιώσει σημαντικά την κλινική έκβαση των ασθενών. Παράλληλα, η στόχευση του BCMA έχει ανοίξει νέες θεραπευτικές προοπτικές στο πολλαπλό μυέλωμα. Στις νεότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις περιλαμβάνονται οι θεραπείες CAR-T κυττάρων, όπως το Idecabtagene vicleucel, καθώς και συζευγμένα αντισώματα-φάρμακα, όπως το Belantamab mafodotin. Οι θεραπείες αυτές έχουν σχεδιαστεί ώστε να στοχεύουν και να εξαλείφουν ειδικά τα μυελωματικά κύτταρα που εκφράζουν BCMA. Επιπλέον, το CD38 αποτελεί έναν ακόμη κρίσιμο θεραπευτικό βιοδείκτη στο πολλαπλό μυέλωμα. Μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του CD38, όπως το daratumumab και το

isatuximab, έχουν αποδειχθεί ιδιαίτερα αποτελεσματικά, καθώς προκαλούν θάνατο των νεοπλασματικών κυττάρων και ενισχύουν την ανοσολογική απόκριση, ιδιαίτερα όταν χορηγούνται σε συνδυαστικά θεραπευτικά σχήματα (Golestan et al., 2025).

5.6.8. Βιοδείκτες στα Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα

Στα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, οι μεταλλάξεις του γονιδίου SF3B1 αποτελούν σημαντικούς διαγνωστικούς βιοδείκτες, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις με δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες (ring sideroblasts). Το γονίδιο SF3B1 κωδικοποιεί ένα βασικό συστατικό του spliceosome, το οποίο συμμετέχει στη διαδικασία του ματίσματος του RNA. Οι μεταλλάξεις αυτές ανιχνεύονται κυρίως με αλληλούχηση νέας γενιάς (NGS) και σχετίζονται στενά με τον συγκεκριμένο υπότυπο μυελοπλαστικού συνδρόμου, συμβάλλοντας σημαντικά στην επιβεβαίωση της διάγνωσης. Επιπλέον, οι μεταλλάξεις του γονιδίου TET2 είναι επίσης συχνές στα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα και παρέχουν τόσο διαγνωστικές όσο και προγνωστικές πληροφορίες. Το γονίδιο TET2 κωδικοποιεί το ένζυμο Ten-Eleven Translocation 2, το οποίο συμμετέχει σε επιγενετικούς μηχανισμούς ρύθμισης της γονιδιακής έκφρασης. Η ανίχνευση μεταλλάξεων του TET2 μέσω NGS συμβάλλει στην καλύτερη κατανόηση της παθογένειας και της εξέλιξης της νόσου, καθώς και στη μοριακή ταξινόμηση των ασθενών με μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (Golestan et al., 2025).

Όσον αφορά την πρόγνωση στα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, οι μεταλλάξεις του γονιδίου SRSF2 σχετίζονται με δυσμενή πρόγνωση και πιο επιθετική πορεία της νόσου. Το γονίδιο SRSF2 συμμετέχει στη φυσιολογική διαδικασία του ματίσματος του RNA και οι μεταλλάξεις του προκαλούν διαταραχή στη σωστή επεξεργασία του RNA, οδηγώντας σε παθολογικό μάτισμα σημαντικών γονιδίων που εμπλέκονται στην αιμοποίηση και στην κυτταρική επιβίωση. Οι μεταλλάξεις αυτές ανιχνεύονται κυρίως με αλληλούχηση νέας γενιάς (NGS) και συμβάλλουν στην εκτίμηση της επιθετικότητας της νόσου καθώς και στη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων. Επιπλέον, οι μεταλλάξεις του γονιδίου TP53 αποτελούν έναν από τους σημαντικότερους προγνωστικούς δείκτες υψηλού κινδύνου στα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα. Η παρουσία μεταλλάξεων TP53 σχετίζεται συνήθως με δυσμενή κλινική έκβαση, αυξημένη πιθανότητα εξέλιξης της νόσου και μειωμένη ανταπόκριση στη θεραπεία. Για τον λόγο αυτό, η ανίχνευσή τους είναι ιδιαίτερα σημαντική για την αξιολόγηση της βαρύτητας της νόσου και τον σχεδιασμό της κατάλληλης θεραπευτικής στρατηγικής (Golestan et al., 2025).

Στα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, σημαντικοί θεραπευτικοί βιοδείκτες περιλαμβάνουν την αξιολόγηση της ευαισθησίας των κακοηθειών στους υπομεθυλιωτικούς παράγοντες

(hypomethylating agents, HMAs) καθώς και τα επίπεδα του υποδοχέα ερυθροποιητίνης (Erythropoietin Receptor, EPOR). Οι προσεγγίσεις αυτές χρησιμοποιούνται για την επιλογή της καταλληλότερης θεραπευτικής στρατηγικής για τους ασθενείς. Η αξιολόγηση της ανταπόκρισης στους HMAs βασίζεται κυρίως στην ανάλυση των προτύπων μεθυλίωσης του DNA και στο προφίλ γονιδιακής έκφρασης, προκειμένου να προβλεφθεί η πιθανότητα ανταπόκρισης σε υπομεθυλιωτικούς παράγοντες όπως η azacitidine και η decitabine. Η προσέγγιση αυτή συμβάλλει στην εξατομίκευση της θεραπείας και στην επιλογή των ασθενών που είναι πιθανότερο να ωφεληθούν από τις συγκεκριμένες θεραπείες. Επιπλέον, τα επίπεδα του υποδοχέα ερυθροποιητίνης (EPOR) αποτελούν σημαντικό δείκτη για τη χρήση παραγόντων διέγερσης της ερυθροποίησης σε ασθενείς με αναιμία λόγω μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων. Η παρακολούθηση της έκφρασης του EPOR βοηθά στον καθορισμό της καταλληλότερης θεραπευτικής προσέγγισης για τη βελτίωση της αναιμίας και της ποιότητας ζωής των ασθενών (Golestan et al., 2025).

5.6.9. Βιοδείκτες στην Αληθή Πολυκυτταραιμία

Στην αληθή πολυκυτταραιμία, η μετάλλαξη JAK2 V617F αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους διαγνωστικούς βιοδείκτες, καθώς ανιχνεύεται στην πλειονότητα των ασθενών. Η μετάλλαξη αυτή οδηγεί σε μόνιμη ενεργοποίηση της πρωτεΐνης JAK2, συμβάλλοντας στην ανάπτυξη και εξέλιξη μυελοϋπερπλαστικών νεοπλασμάτων, όπως η αληθή πολυκυτταραιμία, η ιδιοπαθή θρομβοκυτταραιμία και η πρωτοπαθής μυελοϊνώση. Η ανίχνευση της μετάλλαξης πραγματοποιείται κυρίως με PCR ή NGS και είναι ιδιαίτερα σημαντική για την επιβεβαίωση της διάγνωσης και τη διαφοροποίηση της αληθούς πολυκυτταραιμίας από άλλα μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα. Επιπλέον, η ανίχνευση μεταλλάξεων του γονιδίου CALR συνιστάται σε περιπτώσεις όπου δεν ανευρίσκεται η μετάλλαξη JAK2. Οι μεταλλάξεις CALR ανιχνεύονται επίσης με PCR ή NGS και είναι ιδιαίτερα χρήσιμες σε JAK2-αρνητικές περιπτώσεις αληθούς πολυκυτταραιμίας. Η καλρετικουλίνη είναι μία πολυλειτουργική πρωτεΐνη που συμμετέχει στη δέσμευση ασβεστίου, στη σωστή αναδίπλωση των πρωτεϊνών και στην ενδοκυττάρια σηματοδότηση. Οι μεταλλάξεις αυτές συμβάλλουν σημαντικά στη διάγνωση της αληθούς πολυκυτταραιμίας, ιδιαίτερα όταν υπάρχει ισχυρή κλινική υποψία αλλά ο έλεγχος για JAK2 είναι αρνητικός ή ασαφής (Golestan et al., 2025).

Όσον αφορά την πρόγνωση στην αληθή πολυκυτταραιμία, η αξιολόγηση της λευκοκυτταρικής αλκαλικής φωσφατάσης (Leukocyte Alkaline Phosphatase, LAP) αποτελεί σημαντικό προγνωστικό δείκτη για την εκτίμηση της εξέλιξης της νόσου. Υψηλές τιμές LAP συχνά

σχετίζονται με πιο καλοήγη πορεία της νόσου, ενώ χαμηλές τιμές μπορεί να υποδηλώνουν εξέλιξη προς σοβαρότερες καταστάσεις, όπως η πρωτοπαθής μυελοϊνώση ή οξεία μυελογενή λευχαιμία. Επιπλέον, δείκτες κινδύνου θρόμβωσης, όπως ο αυξημένος αιματοκρίτης και η λευκοκυττάρωση, σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης θρομβωτικών επεισοδίων στους ασθενείς με αληθή πολυκυτταραιμία. Η αξιολόγηση αυτών των παραμέτρων είναι ιδιαίτερα σημαντική για την πρόγνωση και για τον καθορισμό της κατάλληλης θεραπευτικής και προληπτικής στρατηγικής (Golestan et al., 2025).

Τέλος, οι αναστολείς JAK2 χρησιμοποιούνται ως στοχευμένη θεραπευτική προσέγγιση με βάση την παρουσία μεταλλάξεων του JAK2. Ένας από τους σημαντικότερους εκπροσώπους αυτής της κατηγορίας είναι το ruxolitinib, το οποίο συμβάλλει στη βελτίωση των συμπτωμάτων της νόσου και στη μείωση της σπληνομεγαλίας. Η ανίχνευση μεταλλάξεων JAK2 είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθώς καθοδηγεί την επιλογή αυτών των στοχευμένων θεραπειών και συμβάλλει στην εξατομίκευση της θεραπευτικής αντιμετώπισης. Επιπλέον, φλεγμονώδεις δείκτες όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (C-reactive protein, CRP) και η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) εμφανίζονται αυξημένοι στην αληθή πολυκυτταραιμία και παρέχουν πληροφορίες σχετικά με τη φλεγμονώδη δραστηριότητα της νόσου. Η αξιολόγηση των δεικτών αυτών μπορεί να συμβάλει στη βελτιστοποίηση της χρήσης αντιφλεγμονωδών θεραπευτικών προσεγγίσεων και στη συνολική διαχείριση των ασθενών (Golestan et al., 2025).

5.6.10. Βιοδείκτες στη Μακροσφαιριναιμία Waldenström

Στη μακροσφαιριναιμία Waldenström, η μετάλλαξη MYD88 L265P αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους διαγνωστικούς βιοδείκτες, καθώς ανιχνεύεται σε περισσότερο από το 90% των ασθενών. Η μετάλλαξη αυτή αφορά το γονίδιο MYD88 και οδηγεί σε μόνιμη ενεργοποίηση του μονοπατιού σηματοδότησης MYD88, συμβάλλοντας στην ανάπτυξη συγκεκριμένων λεμφωμάτων. Η ανίχνευσή της πραγματοποιείται με PCR ή NGS και είναι ιδιαίτερα σημαντική για την επιβεβαίωση της διάγνωσης και τη διαφοροποίηση της μακροσφαιριναιμίας Waldenström, από άλλες παρόμοιες λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές. Επιπλέον, μεταλλάξεις του γονιδίου CXCR4 ανευρίσκονται περίπου στο 30–40% των ασθενών με μακροσφαιριναιμία Waldenström. Το γονίδιο CXCR4 κωδικοποιεί τον υποδοχέα χημειοκινών και οι μεταλλάξεις του επηρεάζουν τη φυσιολογική λειτουργία του υποδοχέα. Οι μεταλλάξεις αυτές ανιχνεύονται επίσης με PCR ή NGS και συμβάλλουν τόσο στη διάγνωση όσο και στην εκτίμηση της εξέλιξης της νόσου και της ανταπόκρισης στη θεραπεία (Golestan et al., 2025).

Σε προγνωστικό επίπεδο, τα επίπεδα της IgM στον ορό αποτελούν χαρακτηριστικό γνώρισμα της μακροσφαιριναιμίας Waldenström, με τις αυξημένες τιμές να υποδηλώνουν μεγαλύτερη βαρύτητα και δραστηριότητα της νόσου. Η μέτρησή της IgM πραγματοποιείται συνήθως με νεφελομετρία και παρέχει σημαντικές πληροφορίες για το φορτίο της νόσου. Επιπλέον, η β-2 μικροσφαιρίνη αποτελεί σημαντικό προγνωστικό δείκτη, καθώς αυξημένα επίπεδά της, που ανιχνεύονται με ανοσολογικές μεθόδους, σχετίζονται με δυσμενή πρόγνωση (Golestan et al., 2025).

Όσον αφορά τους θεραπευτικούς βιοδείκτες, οι μεταλλάξεις του BTK είναι ιδιαίτερα σημαντικές για τη θεραπεία με αναστολείς BTK, όπως το ibrutinib. Οι μεταλλάξεις αυτές ανιχνεύονται με PCR ή NGS και συμβάλλουν στον θεραπευτικό σχεδιασμό και στην εκτίμηση πιθανής αντοχής στη θεραπεία. Επιπλέον, η έκφραση του CD20, ενός χαρακτηριστικού δείκτη των Β-λεμφοκυττάρων, αποτελεί σημαντικό θεραπευτικό στόχο στη συγκεκριμένη νόσο. Η παρουσία του CD20 καθοδηγεί τη χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων όπως το rituximab, το οποίο αποτελεί βασική θεραπευτική επιλογή για τη μακροσφαιριναιμία Waldenström (Golestan et al., 2025).

Τέλος, μεταθέσεις των γονιδίων BCL2 και BCL6 μπορεί να εμφανιστούν και στη μακροσφαιριναιμία Waldenström, αν και λιγότερο συχνά. Η παρουσία αυτών των γενετικών αλλοιώσεων μπορεί να επηρεάσει τόσο την πρόγνωση όσο και την επιλογή στοχευμένων θεραπευτικών προσεγγίσεων (Golestan et al., 2025).

5.7. Ελάχιστη Υπολειπόμενη Νόσος (MRD) ως Βιοδείκτης

Η μετρήσιμη υπολειμματική νόσος (Measurable Residual Disease, MRD) έχει αναδειχθεί σε ιδιαίτερα σημαντικό βιοδείκτη για την ανίχνευση και παρακολούθηση διαφόρων μορφών καρκίνου, κυρίως όμως των αιματολογικών. Η ταχεία ενσωμάτωσή της στην κλινική πράξη οφείλεται στο γεγονός ότι προσφέρει πολύ μεγαλύτερη ευαισθησία σε σύγκριση με τις παραδοσιακές μεθόδους ανίχνευσης. Ειδικότερα, η MRD επιτρέπει την ανίχνευση μικρού αριθμού κακοήθων κυττάρων που παραμένουν μετά τη θεραπεία και δεν μπορούν να εντοπιστούν με τις συμβατικές εξετάσεις, όπως η μορφολογική εκτίμηση του μυελού των οστών ή οι απεικονιστικές τεχνικές (Chandhok et al., 2025).

Η μέτρηση της MRD μπορεί να δώσει πληροφορίες για την βιολογία του όγκου, την ανταπόκριση στη θεραπεία και την ανθεκτικότητα του ασθενούς στη θεραπευτική αγωγή. Για την ανίχνευσή της χρησιμοποιούνται κυρίως τεχνικές υψηλής ευαισθησίας, όπως η

πολυπαραμετρική κυτταρομετρία ροής (MFC), η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR) και η αλληλούχηση νέας γενιάς (NGS) (Chandhok et al., 2025).

Παραδοσιακά, η πλήρης ύφεση αποτελούσε τον βασικό θεραπευτικό στόχο στις αιματολογικές κακοήθειες. Ωστόσο, η ανάλυση της MRD έχει συμβάλει στην επαναξιολόγηση της έννοιας της «πλήρους ύφεσης», καθώς μπορεί να αποκαλύψει την παρουσία υπολειπόμενων νεοπλασματικών κυττάρων που διαφεύγουν των συμβατικών μεθόδων αξιολόγησης. Αν και η αρνητική MRD δεν ισοδυναμεί απαραίτητα με ίαση, αποτελεί σαφώς ευνοϊκό προγνωστικό δείκτη, καθώς συνδέεται με μικρότερο κίνδυνο υποτροπής και καλύτερη συνολική πρόγνωση. Αντίθετα, η θετική MRD υποδηλώνει επίμονη νόσο και σχετίζεται συνήθως με δυσμενέστερη έκβαση (Chandhok et al., 2025).

Η προγνωστική σημασία της MRD έχει αποδειχθεί σχεδόν σε όλες τις αιματολογικές κακοήθειες. Επιπλέον, όσο νωρίτερα επιτυγχάνεται εκκαθάριση της νόσου και αρνητικοποίηση της MRD, τόσο καλύτερα είναι συνήθως τα θεραπευτικά αποτελέσματα (Chandhok et al., 2025).

Σε ορισμένα νοσήματα, η χρησιμότητα της MRD δεν περιορίζεται μόνο στην πρόγνωση καθώς η MRD μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία και για την εξατομίκευση της θεραπευτικής στρατηγικής. Παράλληλα, αξιοποιείται τόσο πριν όσο και μετά από μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων, επιτρέποντας την έγκαιρη ανίχνευση υποτροπής πριν εμφανιστούν κλινικά ή εργαστηριακά σημεία της νόσου (Chandhok et al., 2025).

Παρά τη σημαντική πρόοδο, εξακολουθούν να υπάρχουν ερωτήματα σχετικά με τον ακριβή ρόλο της MRD στην καθημερινή κλινική πράξη. Δεν είναι ακόμη πλήρως ξεκάθαρο εάν η επίτευξη αρνητικής MRD πρέπει να αποτελεί θεραπευτικό στόχο σε όλα τα νοσήματα ή εάν η θεραπευτική παρέμβαση σε ασθενείς με θετική MRD οδηγεί πάντοτε σε βελτίωση της επιβίωσης. Επιπλέον, υπάρχει προβληματισμός σχετικά με το ενδεχόμενο υπερθεραπείας σε ορισμένους ασθενείς χαμηλού κινδύνου. Παρ' όλα αυτά, η MRD έχει ήδη καθιερωθεί ως ένας από τους σημαντικότερους βιοδείκτες στην παρακολούθηση και διαχείριση των αιματολογικών κακοηθειών (Chandhok et al., 2025).

5.8. Κλινική Εφαρμογή - Περιορισμοί Βιοδεικτών

Παρά τη σημαντική αύξηση της χρήσης των βιοδεικτών, η κλινική εφαρμογή τους εξακολουθεί να αντιμετωπίζει σημαντικούς περιορισμούς. Η ευαισθησία και η ειδικότητα των βιοδεικτών

αποτελούν κρίσιμες παραμέτρους για την αξιολόγηση της αξιοπιστίας και της διαγνωστικής τους αξίας, καθώς επηρεάζουν άμεσα την ικανότητα ανίχνευσης και σωστής ερμηνείας της νόσου (Baines et al., 2023). Έτσι, δείκτες όπως η LDH και η β2-μικροσφαιρίνη έχουν υψηλή ευαισθησία. Ωστόσο, η ειδικότητά τους είναι χαμηλή, καθώς η αύξησή τους λαμβάνει χώρα σε πολλές άλλες παθολογικές καταστάσεις, όπως: λοιμώξεις, φλεγμονές, νεφρική δυσλειτουργία ηπατικές νόσους, αιμολυτική αναιμία και σε μυοπάθειες (Forkasiewicz et al., 2020; Yoo et al., 2015). Από την άλλη πλευρά, απαιτούνται εξειδικευμένοι εργαστηριακοί πόροι για την ανίχνευση εξαιρετικά ειδικών μοριακών βιοδεικτών καθιστώντας την ανίχνευσή τους λιγότερο εφικτή σε κέντρα με περιορισμένους πόρους (Cho, 2024; Kayser & Levis, 2023).

Δεδομένου ότι οι εν λόγω μέθοδοι συνεπάγονται συχνά σημαντικό κόστος αυτό περιορίζει την πρόσβασή τους από τους γιατρούς και τους ασθενείς στις περισσότερες χώρες (Fedorov et al., 2023). Σε αρκετές χώρες με περιορισμένους πόρους, αυτές οι εξετάσεις δεν είναι ευρέως διαθέσιμες ή ενδέχεται να αποζημιώνονται μόνον εν μέρει, με αποτέλεσμα να μην παρέχεται εξατομικευμένη φροντίδα (Li et al., 2025; Fedorov et al., 2023).

Η τυποποίηση και η ποιότητα των εργαστηριακών αναλύσεων αποτελεί ένα άλλο θέμα που προκαλεί ανησυχία (Baines et al., 2023). Η εξέταση BCR-ABL1 πρέπει να πραγματοποιείται σύμφωνα με τα διεθνή πρότυπα και να περιλαμβάνει τη συμμετοχή σε προγράμματα εξωτερικού ποιοτικού ελέγχου, ώστε τα αποτελέσματα να είναι συγκρίσιμα (Ali, 2016; Dekker et al., 2023). Για να αποφευχθούν ψευδώς θετικά αποτελέσματα ή παραλλαγές αβέβαιης σημασίας που ενδέχεται να οδηγήσουν σε λανθασμένες κλινικές αποφάσεις, ο σχεδιασμός του πίνακα NGS πρέπει να είναι προσεκτικός, ενώ η κάλυψή του, η βιοπληροφορική ανάλυση των δεδομένων και η ενημέρωση της βάσης δεδομένων παραλλαγών συστήνεται να γίνονται με προσοχή (Cho, 2024; Li et al., 2023).

Επιπλέον, δεν υπάρχουν επί του παρόντος ειδικοί βιοδείκτες για σπάνιες αιματολογικές κακοήθειες, όπως η λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων και το βλαστικό πλασματοκυτταροειδές δενδριτικό κυτταρικό νεόπλασμα (Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm, BPDCN), γεγονός που περιορίζει τις δυνατότητες εξατομικευμένης θεραπείας (Golestan et al., 2025).

Ο κλινικός ιατρός και ο ιατρός του εργαστηρίου καλούνται να συνεργαστούν για να προσδιορίσουν εάν το δείγμα αφορά πραγματική επίμονη νόσο ή υπολειμματικό CHIP (Baines et al., 2023; Jamrozziak & Puła, 2024). Ένας άλλος περιοριστικός παράγοντας είναι η βιολογική και η κλωνική ετερογένεια των αιματολογικών κακοηθειών. Ο βιοδείκτης που έχει εγκριθεί σε

έναν κλινικό πληθυσμό ενδέχεται να μην είναι προγνωστικός σε άλλους υποπληθυσμούς ή σε διαφορετικό θεραπευτικό περιβάλλον (Döhner et al., 2022; Hemminki et al., 2023).

Επιπλέον, ο αντίκτυπος ενός αρχικού βιοδείκτη δύναται να περιοριστεί δραματικά μετά την εμφάνιση δευτερογενών κλώνων και νέων μεταλλάξεων υπό την πίεση της θεραπείας (Eichhorst et al., 2021; Loscocco et al., 2019). Η ανάγκη επαναληπτικής βιοψίας και επαναληπτικής μοριακής ανάλυσης σε κρίσιμα σημεία, κατά τη διάρκεια της εξέλιξης της νόσου, κρίνεται ζωτικής σημασίας (Talotta et al., 2023; Heitzer et al., 2019).

6. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΩΝ ΚΑΡΚΙΝΩΝ

Η θεραπεία των καρκίνων του αίματος αποτελεί έναν από τους πιο δυναμικούς και ταχέως εξελισσόμενους τομείς της σύγχρονης ογκολογίας. Το πρότυπο της θεραπείας του καρκίνου έχει μετατοπιστεί από τις παραδοσιακές κυτταροτοξικές προσεγγίσεις που επικρατούσαν επί δεκαετίες, προς μια πολυεπίπεδη προσέγγιση η οποία χρησιμοποιεί στοχευμένους μοριακούς αναστολείς, ανοσολογικές παρεμβάσεις και εξατομικευμένες στρατηγικές, βασισμένες σε βιοδείκτες ειδικούς για κάθε ασθενή.

Το παρόν κεφάλαιο παρουσιάζει τις κλασικές και τις νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις σε μια ακολουθία, καθώς και σημαντικούς περιορισμούς των θεραπειών αυτών.

6.1. Κλασικές Θεραπευτικές Προσεγγίσεις

6.1.1. Αρχές Χημειοθεραπείας - Βασικά Σχήματα Ανά Νόσο

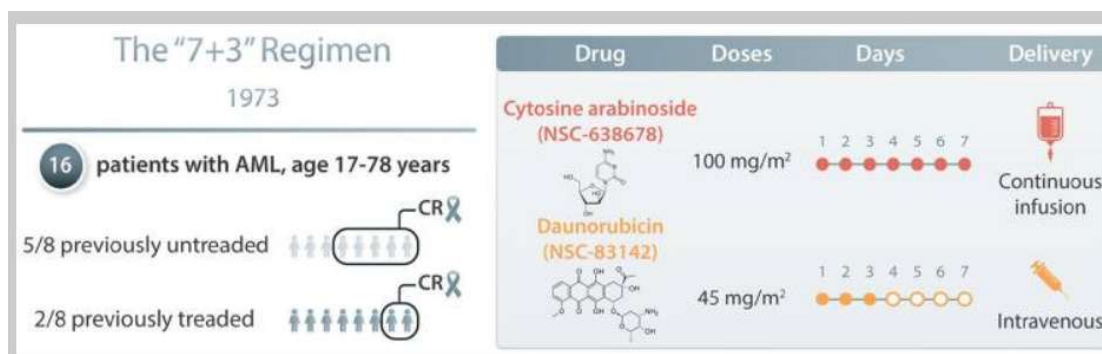
Η χημειοθεραπεία, ως συστηματική θεραπευτική προσέγγιση, χρησιμοποιεί κυτταροτοξικά φάρμακα με σκοπό τη στόχευση και την εξάλειψη καρκινικών κυττάρων στο αίμα, στο μυελό των οστών και στο λεμφικό σύστημα. Η αντικαρκινική της δράση επιτυγχάνεται μέσω διαφόρων μηχανισμών, όπως η πρόκληση βλάβης στο DNA, η αναστολή της κυτταρικής διαίρεσης και η παρεμπόδιση βασικών κυτταρικών λειτουργιών (Ghaffari et al., 2026).

Τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται στις αιματολογικές κακοήθειες ταξινομούνται σε διαφορετικές κατηγορίες ανάλογα με τον μηχανισμό δράσης, τη φαρμακοκινητική τους και τους ειδικούς μοριακούς στόχους τους. Οι κυριότερες κατηγορίες περιλαμβάνουν τις ανθρακυκλίνες, τα ανάλογα πουρινών, τα ανάλογα πυριμιδινών, τα αλκαλοειδή της vinca και τις ενώσεις πλατίνας (Ghaffari et al., 2026).

Συχνά χρησιμοποιούμενα θεραπευτικά σχήματα χημειοθεραπείας στις αιματολογικές κακοήθειες περιλαμβάνουν το CHOP (κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη, βινκριστίνη, πρεδνιζόνη) για τα non-Hodgkin λεμφώματα, το hyper-CVAD (κυκλοφωσφαμίδη, βινκριστίνη, δοξορουβικίνη, δεξαμεθαζόνη) για την οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία και το VAD (βινκριστίνη, δοξορουβικίνη, δεξαμεθαζόνη) για το πολλαπλό μυέλωμα (Ghaffari et al., 2026). Στο διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα B-κύτταρα (DLBCL), η θεραπεία πρώτης γραμμής παραμένει το R-CHOP, το οποίο είναι ένας συνδυασμός του μονοκλωνικού αντισώματος

rituximab με κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη, βινκριστίνη και πρεδνιζόνη, ανά 21 ημέρες (Maas et al., 2024). Ειδικότερα, σε ηλικιωμένους ασθενείς χρησιμοποιείται ως υποκατάστατο το R-miniCHOP το οποίο αποτελεί μειωμένης έντασης θεραπευτικό σχήμα (Al-Sarayfi et al., 2024)

Η καθοριστική πρόοδος στη θεραπεία της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (AML) επιτεύχθηκε με την παρατεταμένη χορήγηση του συνδυασμού δαουνορουβικίνης και κυταραβίνης, γνωστό ως θεραπευτικό σχήμα «7+3». **(Εικόνα 21)** Το σχήμα αυτό άλλαξε δραματικά την πρόγνωση των ασθενών και παραμένει μέχρι σήμερα η βασική θεραπεία επαγωγής της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας για σχεδόν πέντε δεκαετίες. Από μια νόσο που θεωρούνταν ανίατη τη δεκαετία του 1970, σήμερα περίπου το 35–40% των νεαρών ενηλίκων ασθενών μπορεί να επιτύχει μακροχρόνια επιβίωση μετά από θεραπεία με το σχήμα «7+3». Επιπλέον, η θεραπεία αυτή είναι πλέον ανεκτή ακόμη και σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας (Rowe J. M., 2022)



Εικόνα 21. Το θεραπευτικό σχήμα «7+3» στην οξεία μυελογενή λευχαιμία (Rowe J. M., 2022).

Παρά τη σημαντική πρόοδο που έχει επιτευχθεί, η χρήση της χημειοθεραπείας στις αιματολογικές κακοήθειες εξακολουθεί να συνοδεύεται από σημαντικούς περιορισμούς και προκλήσεις. Η ανάπτυξη αντοχής στα φάρμακα, οι δοσοεξαρτώμενες τοξικότητες και οι μακροχρόνιες ανεπιθύμητες ενέργειες αποτελούν σημαντικά εμπόδια για τη βέλτιστη εφαρμογή της θεραπείας. Για την αντιμετώπιση αυτών των προβλημάτων αναπτύσσονται συνεχώς νέες θεραπευτικές στρατηγικές, όπως οι στοχευμένες θεραπείες, οι ανοσοθεραπείες και οι συνδυαστικές θεραπευτικές προσεγγίσεις (Ghaffari et al., 2026).

Συνολικά όμως, η χημειοθεραπεία εξακολουθεί να αποτελεί θεμελιώδη πυλώνα στη θεραπευτική αντιμετώπιση των αιματολογικών κακοηθειών. Η κατανόηση των βασικών αρχών, των μηχανισμών δράσης, των κατηγοριών φαρμάκων και των περιορισμών της είναι απαραίτητη για την εξατομίκευση των θεραπευτικών σχημάτων, τη μείωση των τοξικοτήτων και την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών στρατηγικών (Ghaffari et al., 2026).

6.1.2. Ακτινοθεραπεία

Η ακτινοθεραπεία (radiotherapy) αποτελεί μία συχνά χρησιμοποιούμενη θεραπευτική προσέγγιση στις αιματολογικές κακοήθειες και βασίζεται στη χρήση υψηλής ενέργειας ακτινοβολίας για την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων. Χρησιμοποιείται τόσο για θεραπευτικό όσο και για παρηγορικό σκοπό, ανάλογα με τον τύπο και το στάδιο της νόσου (Ghaffari et. al., 2026).

Μία από τις βασικές ενδείξεις της ακτινοθεραπείας είναι ο τοπικός έλεγχος της νόσου. Εφαρμόζεται κυρίως σε εντοπισμένα λεμφώματα, όπως τα Hodgkin και τα non-Hodgkin λεμφώματα, και έχει ως στόχο την εξάλειψη κακοήθων κυττάρων σε συγκεκριμένες λεμφαδενικές περιοχές ή σε ογκώδη νόσο. Παράλληλα, χρησιμοποιείται ως παρηγορική θεραπεία για τη μείωση των συμπτωμάτων σε προχωρημένες αιματολογικές κακοήθειες, καθώς συμβάλει στη συρρίκνωση των όγκων, στην ανακούφιση από τον πόνο, στον έλεγχο αιμορραγιών και στη μείωση της πίεσης σε γειτονικές ανατομικές δομές (Ghaffari et al., 2026).

Σε ορισμένες περιπτώσεις, η ακτινοθεραπεία εφαρμόζεται ως θεραπεία σταθεροποίησης μετά από χημειοθεραπεία ή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων, με σκοπό την εξάλειψη υπολειπόμενης νόσου και τη μείωση του κινδύνου υποτροπής. Επιπλέον, σε νοσήματα όπως η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία, μπορεί να χρησιμοποιηθεί προφυλακτική κρανιακή ακτινοβολήση (Prophylactic cranial Irradiation, PCI) για την πρόληψη διήθησης του κεντρικού νευρικού συστήματος. Η ακτινοθεραπεία συμβάλλει επίσης στον έλεγχο ειδικών συμπτωμάτων, όπως ο πόνος από οστικές διηθήσεις ή η συμπίεση του νωτιαίου μυελού και των νευρικών ριζών (Ghaffari et al., 2026).

Η PET απεικόνιση αποκτά ολοένα και μεγαλύτερη σημασία στον σχεδιασμό της ακτινοθεραπείας σε ασθενείς με λέμφωμα. Η ακριβέστερη σταδιοποίηση της νόσου μέσω της PET, σε συνδυασμό με σύγχρονες τεχνικές ακτινοθεραπείας, όπως η ακτινοθεραπεία διαμορφούμενης έντασης (IMRT), επιτρέπει τη θεραπεία μικρότερων και πιο στοχευμένων πεδίων ακτινοβολήσης (Barrington & Kluge, 2017).

Παρά τη σημαντική θεραπευτική της αξία, η ακτινοθεραπεία συνοδεύεται από ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες ποικίλλουν ανάλογα με τη δόση ακτινοβολίας και την περιοχή θεραπείας. Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν δερματικές αντιδράσεις, κόπωση, παροδική απώλεια τριχών στην ακτινοβολούμενη περιοχή, ναυτία και γαστρεντερικές διαταραχές. Μακροχρόνιες επιπλοκές μπορεί να περιλαμβάνουν ίνωση ιστών, δυσλειτουργία οργάνων, υπογονιμότητα, δευτερογενείς κακοήθειες, ξηροστομία, δυσκαταποσία και διαταραχές της

γεύσης ή της σεξουαλικής λειτουργίας. Η προσεκτική παρακολούθηση και η υποστηρικτική φροντίδα από την ομάδα ακτινοθεραπείας είναι απαραίτητες για την αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών και τη βελτιστοποίηση της ποιότητας ζωής των ασθενών (Ghaffari et al., 2026).

6.1.3. Μεταμόσχευση Αιμοποιητικών Κυττάρων

Η μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (Hematopoietic Stem Cell Transplantation, HSCT) αποτελεί σημαντική θεραπευτική επιλογή για διάφορες αιματολογικές κακοήθειες. Υπάρχουν δύο βασικοί τύποι μεταμόσχευσης: η αυτόλογη και η αλλογενής. (Ghaffari et al., 2026).

Στην αυτόλογη μεταμόσχευση, συλλέγονται και αποθηκεύονται τα ίδια τα αιμοποιητικά κύτταρα του ασθενούς πριν από τη χορήγηση υψηλών δόσεων χημειοθεραπείας ή ακτινοθεραπείας. Μετά την ολοκλήρωση της εντατικής θεραπείας, τα κύτταρα επανεγχύονται στην κυκλοφορία του αίματος. Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιείται κυρίως στο πολλαπλό μυέλωμα και στα non-Hodgkin λεμφώματα, επιτρέποντας τη χορήγηση ισχυρής θεραπείας χωρίς τον κίνδυνο απόρριψης μοσχεύματος ή νόσου μοσχεύματος έναντι ξενιστή (GVHD), καθώς τα κύτταρα προέρχονται από τον ίδιο τον ασθενή (Ghaffari et al., 2026).

Στην αλλογενή μεταμόσχευση, τα αιμοποιητικά κύτταρα προέρχονται από υγιή δότη. Ο δότης μπορεί να είναι συμβατός συγγενής δότης (HLA-matched family donor), μη συγγενής αλλά HLA-συμβατός δότης (unrelated HLA-matched donor) ή μερικώς συμβατός συγγενής δότης (απλοταυτόσημος δότης). Η τυποποίηση HLA (HLA typing) αποτελεί απαραίτητο βήμα για την επιλογή του καταλληλότερου δότη στη μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων. Θεωρητικά, οι καλύτεροι δότες είναι οι HLA-συμβατοί συγγενείς, ακολουθούμενοι από τους HLA-συμβατούς μη συγγενείς δότες, το αίμα ομφάλιου λώρου και τους απλοταυτόσημους (haploidentical) δότες. Η ανάλυση HLA μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε σε ενδιάμεση ανάλυση (intermediate-resolution), όπου ανιχνεύεται μικρός αριθμός συμβατών αλληλομόρφων μεταξύ δότη και λήπτη, είτε σε υψηλή ανάλυση (high-resolution), η οποία προσδιορίζει με μεγαλύτερη ακρίβεια τα πολυμορφικά αλληλόμορφα των HLA γονιδίων. Για την τυποποίηση HLA χρησιμοποιούνται τεχνικές όπως η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR) και η αλληλούχηση νέας γενιάς (NGS). Τα αποτελέσματα εκφράζονται ως βαθμός συμβατότητας μεταξύ των αλληλομόρφων συγκεκριμένων HLA τύπων. Μελέτες έχουν δείξει ότι η υψηλής ανάλυσης συμβατότητα για τα HLA-A, HLA-B, HLA-C και HLA-DRB1 σχετίζεται με καλύτερη επιβίωση και κλινικά αποτελέσματα μετά τη μεταμόσχευση (Khaddour

et al., 2026). Πριν από τη μεταμόσχευση, ο ασθενής υποβάλλεται σε θεραπεία προετοιμασίας με υψηλές δόσεις χημειοθεραπείας και, σε ορισμένες περιπτώσεις, ολόσωμη ακτινοβολήση, με στόχο την εξάλειψη των καρκινικών κυττάρων και την καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος. Η αλλογενής μεταμόσχευση εφαρμόζεται κυρίως στην οξεία μυελογενή λευχαιμία (AML), την οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ALL) και τα μυελοδυσπλαστικά νεοπλάσματα (MDS). Ένα σημαντικό πλεονέκτημά της είναι το φαινόμενο «μόσχευμα έναντι λευχαιμίας» (graft-versus-leukemia effect), κατά το οποίο τα ανοσοκύτταρα του δότη αναγνωρίζουν και καταστρέφουν τα καρκινικά κύτταρα του λήπτη (Ghaffari et al., 2026).

Παρά τα σημαντικά θεραπευτικά οφέλη, η μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων συνοδεύεται από αρκετούς περιορισμούς. Η εύρεση κατάλληλου συμβατού δότη αποτελεί συχνά πρόκληση, ιδιαίτερα για την αλλογενή μεταμόσχευση. Επιπλέον, υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης νόσου μοσχεύματος έναντι ξενιστή (GVHD), κατά την οποία τα ανοσοκύτταρα του δότη επιτίθενται στους υγιείς ιστούς του λήπτη, προκαλώντας σοβαρή νοσηρότητα και θνητότητα. Εξίσου σημαντικός είναι και ο κίνδυνος απόρριψης του μοσχεύματος, καθώς και οι τοξικότητες που σχετίζονται με τη θεραπεία προετοιμασίας πριν από τη μεταμόσχευση. Παρ' όλα αυτά, η συνεχής έρευνα στον τομέα στοχεύει στη βελτίωση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της μεταμόσχευσης αιμοποιητικών κυττάρων (Ghaffari et al., 2026).

Η συνεχιζόμενη έρευνα στον τομέα της μεταμόσχευσης αιμοποιητικών κυττάρων στοχεύει στην αντιμετώπιση των υφιστάμενων περιορισμών και στη βελτίωση των θεραπευτικών αποτελεσμάτων. Εναλλακτικές πηγές αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, όπως το αίμα ομφάλιου λώρου και οι απλοταυτόσημοι (haploidentical) δότες, διερευνώνται με σκοπό τη διεύρυνση των διαθέσιμων επιλογών δοτών (Ghaffari et al., 2026).

Παράλληλα, εξετάζονται θεραπευτικά σχήματα μειωμένης έντασης, τα οποία επιδιώκουν τη μείωση των τοξικοτήτων που σχετίζονται με τη θεραπεία προετοιμασίας, διατηρώντας ταυτόχρονα το ευεργετικό αποτέλεσμα «μοσχεύματος έναντι λευχαιμίας». Επιπλέον, οι εξελίξεις στις στοχευμένες θεραπείες και στις ανοσοθεραπείες, όπως τα μονοκλωνικά αντισώματα, οι αναστολείς σημείων ανοσολογικού ελέγχου (immune checkpoint inhibitors) και η θεραπεία CAR-T κυττάρων, παρουσιάζουν σημαντικές προοπτικές για τη βελτίωση της πρόγνωσης και τη μείωση των ποσοστών υποτροπής μετά τη μεταμόσχευση (Ghaffari et al., 2026).

Οι μελλοντικές αυτές προσεγγίσεις δημιουργούν αισιοδοξία για την περαιτέρω εξέλιξη και βελτιστοποίηση της μεταμόσχευσης αιμοποιητικών κυττάρων στις αιματολογικές κακοήθειες.

6.1.4. Υποστηρικτική Αγωγή-Παρηγορική Φροντίδα

Οι αιματολογικές κακοήθειες, συνοδεύονται συχνά από σημαντική σωματική και ψυχολογική επιβάρυνση, ιδιαίτερα στα προχωρημένα στάδια της νόσου. Επομένως, η υποστηρικτική και παρηγορική φροντίδα στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών με προχωρημένες αιματολογικές κακοήθειες κρίνεται απαραίτητη. Η υποστηρικτική αγωγή δεν περιορίζεται μόνο στη διαχείριση του πόνου, αλλά περιλαμβάνει την αντιμετώπιση πολλαπλών συμπτωμάτων, όπως τη ναυτία, την ανορεξία, τον κνησμό, την κόπωση, το άγχος, την κατάθλιψη, καθώς και την ψυχοκοινωνική υποστήριξη των ασθενών και των οικογενειών τους (Chan, K. et al., 2022).

Ο πόνος αποτελεί ένα από τα συχνότερα και πιο επιβαρυντικά συμπτώματα. Οι ασθενείς με ήπιο πόνο θα πρέπει αρχικά να λαμβάνουν μη οπιοειδή αναλγητικά, όπως η παρακεταμόλη. Σε περιπτώσεις μέτριου έως σοβαρού πόνου συνιστάται η χορήγηση ασθενών οπιοειδών, όπως η τραμαδόλη, ή χαμηλών δόσεων ισχυρών οπιοειδών, όπως η μορφίνη. Όταν ο πόνος είναι πολύ έντονος ή αφόρητος, χορηγούνται ισχυρά οπιοειδή. Παράλληλα, μπορούν να προστεθούν επικουρικά φάρμακα, ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενούς και το είδος του πόνου (Chan, K. et al., 2022).

Η ναυτία και οι έμετοι αποτελούν επίσης συχνές επιπλοκές της χημειοθεραπείας και της ακτινοθεραπείας. Για αυτό τον λόγο συνιστάται η χρήση ανταγωνιστών 5-HT₃, ανταγωνιστών του υποδοχέα NK1, ολανζαπίνης και δεξαμεθαζόνης για την πρόληψη και την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων αυτών. Επιπλέον, τα κανναβινοειδή ενδέχεται να έχουν ωφέλιμη δράση, αν και τα διαθέσιμα δεδομένα παραμένουν περιορισμένα (Chan, K. et al., 2022).

Όσον αφορά τον κνησμό που εμφανίζεται σε ασθενείς με λεμφώματα και άλλες αιματολογικές κακοήθειες χρησιμοποιούνται αντισταμινικά, κορτικοστεροειδή, αντικαταθλιπτικά, γκαμπαπεντινοειδή και ανταγωνιστές υποδοχέων NK1. Σε ανθεκτικές περιπτώσεις μπορούν να χορηγηθούν SSRIs, όπως η σερτραλίνη ή η παροξετίνη, καθώς και η μιρταζαπίνη (Chan, K. et al., 2022).

Η κατάθλιψη και το άγχος εμφανίζονται συχνά σε ασθενείς με προχωρημένες αιματολογικές κακοήθειες, επηρεάζοντας σημαντικά την ποιότητα της ζωής τους. Για τον λόγο αυτό, προτείνεται η συστηματική ψυχολογική αξιολόγηση όλων των ασθενών, καθώς και η χορήγηση αντικαταθλιπτικών και ψυχοθεραπευτικών παρεμβάσεων όπου απαιτείται (Chan, K. et al., 2022).

Τέλος, η σωστή διαχείριση των κεντρικών φλεβικών καθετήρων, η πρόληψη λοιμώξεων και η υποστήριξη τόσο των ασθενών όσο και των οικογενειών τους αποτελούν βασικά στοιχεία της παρηγορικής φροντίδας και της υποστηρικτικής αγωγής (Chan, K. et al., 2022).

6.2. Στοχευμένες και Βιολογικές Θεραπείες

Οι στοχευμένες θεραπείες αποτελούν σύγχρονες αντικαρκινικές θεραπείες που δρουν εκλεκτικά σε συγκεκριμένα μόρια ή μονοπάτια τα οποία εμπλέκονται στην ανάπτυξη και επιβίωση των καρκινικών κυττάρων. Σε αντίθεση με τη συμβατική χημειοθεραπεία, η οποία επηρεάζει τόσο τα φυσιολογικά όσο και τα νεοπλασματικά κύτταρα, οι στοχευμένες θεραπείες επιδιώκουν την εκλεκτική αναστολή μορίων που είναι απαραίτητα για την ανάπτυξη του όγκου, προσφέροντας πιο εξατομικευμένη και συχνά λιγότερο τοξική θεραπευτική προσέγγιση (Ghaffari et. al., 2026).

Οι στοχευμένες θεραπείες δρουν μέσω διαφορετικών μηχανισμών που στοχεύουν εκλεκτικά τη βιολογία των καρκινικών κυττάρων. Ένας από τους βασικότερους μηχανισμούς είναι η αναστολή μονοπατιών σηματοδότησης, όπου φάρμακα όπως οι αναστολείς τυροσινικής κινάσης (TKIs) παρεμποδίζουν τη δράση ενζύμων που συμμετέχουν στην κυτταρική ανάπτυξη και επιβίωση και παρουσιάζουν αυξημένη δραστηριότητα στα νεοπλασματικά κύτταρα. Επιπλέον, ορισμένες θεραπείες, όπως τα μονοκλωνικά αντισώματα (mAbs), προσδένονται σε ειδικούς υποδοχείς στην επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων, εμποδίζοντας τη μετάδοση σημάτων που προάγουν τον πολλαπλασιασμό τους. Άλλες στοχευμένες θεραπείες αναστέλλουν την αγγειογένεση, δηλαδή τον σχηματισμό νέων αιμοφόρων αγγείων που τροφοδοτούν τον όγκο με οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά, περιορίζοντας έτσι την ανάπτυξή του. Τέλος, ορισμένοι παράγοντες προάγουν την απόπτωση, ενεργοποιώντας μηχανισμούς προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου ή αναστέλλοντας πρωτεΐνες που προστατεύουν τα καρκινικά κύτταρα από την καταστροφή τους (Ghaffari et al., 2026).

6.2.1. Μικρομοριακοί Αναστολείς

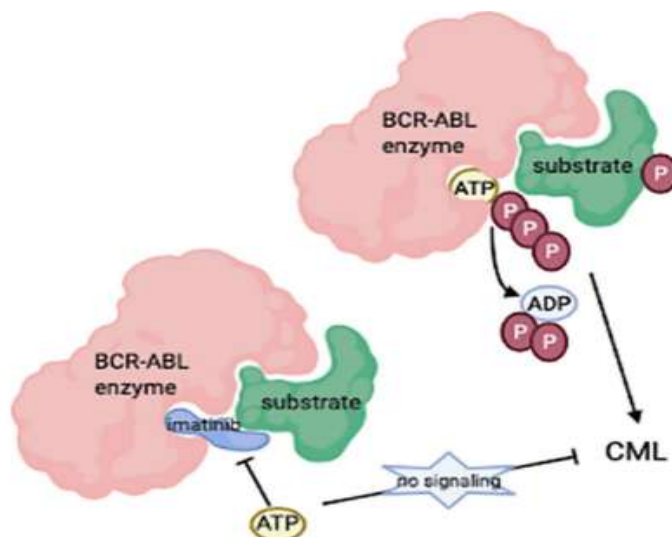
Οι μικρομοριακοί αναστολείς είναι μια κατηγορία στοχευμένων θεραπειών που αναστέλλουν συγκεκριμένα σηματοδοτικά μονοπάτια τα οποία εμπλέκονται στην ανάπτυξη και επιβίωση των καρκινικών κυττάρων. Σε αντίθεση με τα μονοκλωνικά αντισώματα, τα οποία είναι μεγάλες πρωτεΐνες, οι μικρομοριακοί αναστολείς είναι συνήθως διαθέσιμοι για από του στόματος χορήγηση και μπορούν να διαπερνούν την κυτταρική μεμβράνη ώστε να αλληλεπιδρούν άμεσα με τους μοριακούς τους στόχους στο εσωτερικό των κυττάρων. Μέσω

της αναστολής αυτών των στόχων, μπορούν να διαταράξουν την παθολογική σηματοδότηση και να επιβραδύνουν ή να αναστείλουν την ανάπτυξη του όγκου (Ghaffari et al., 2026).

Οι μικρομοριακοί αναστολείς έχουν δείξει σημαντικά κλινικά οφέλη στις αιματολογικές κακοήθειες, καθώς βελτιώνουν τα ποσοστά ανταπόκρισης, παρατείνουν την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου και παρέχουν στοχευμένη θεραπεία με μειωμένη τοξικότητα σε σύγκριση με την παραδοσιακή χημειοθεραπεία. Ωστόσο, εξακολουθούν να υπάρχουν σημαντικές προκλήσεις, όπως η ανάπτυξη αντοχής στη θεραπεία, οι εκτός στόχου επιδράσεις και οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη μακροχρόνια χορήγησή τους. Επιπλέον, τα ατομικά χαρακτηριστικά των ασθενών και οι γενετικές παραλλαγές μπορούν να επηρεάσουν τόσο την αποτελεσματικότητα όσο και την ανεκτικότητα αυτών των αναστολέων (Ghaffari et al., 2026).

Σημαντικό μικρομοριακό αναστολέα αποτελεί το imatinib που χρησιμοποιείται κυρίως στη θεραπεία της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας (CML) και δρα ως αναστολέας της τυροσινικής κινάσης BCR-ABL (**Εικόνα 22**). Το imatinib έφερε επανάσταση στη θεραπεία της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας, καθώς αποτέλεσε τον πρώτο αναστολέα τυροσινικής κινάσης που χρησιμοποιήθηκε επιτυχώς στην κλινική πράξη. Η εισαγωγή του σηματοδότησε την έναρξη της εξατομικευμένης ιατρικής στην ογκολογία, καθώς στόχευε ειδικά μια μοριακή ανωμαλία υπεύθυνη για την ανάπτυξη της νόσου (Ghaffari et al., 2026).

Τα ibrutinib και acalabrutinib χρησιμοποιούνται για την θεραπεία της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας καθώς και για το λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα δρώντας ως αναστολείς της κινάσης BTK (Bruton Tyrosine Kinase) (Ghaffari et al., 2026). Αντίστοιχα, το zanubrutinib χρησιμοποιείται για την θεραπεία της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας, του λεμφώματος από κύτταρα του μανδύα αλλά και για την θεραπεία της μακροσφαιριναιμίας Waldenström και δρα ως αναστολέας της κινάσης BTK (Ghaffari et al., 2026). Τέλος, σημαντικοί μικρομοριακοί αναστολείς για πολλές κατηγορίες αιματολογικών καρκίνων είναι τα: midostaurin, gilteritinib, venetoclax, ruxolitinib, fedratinib, pacritinib, momelotinib, idelalisib, duvelisib, parsacalisib, bortezomib, carfilzomib, ixazomib, vorinostat, romidepsin και tazemetostat (Ghaffari et al., 2026).

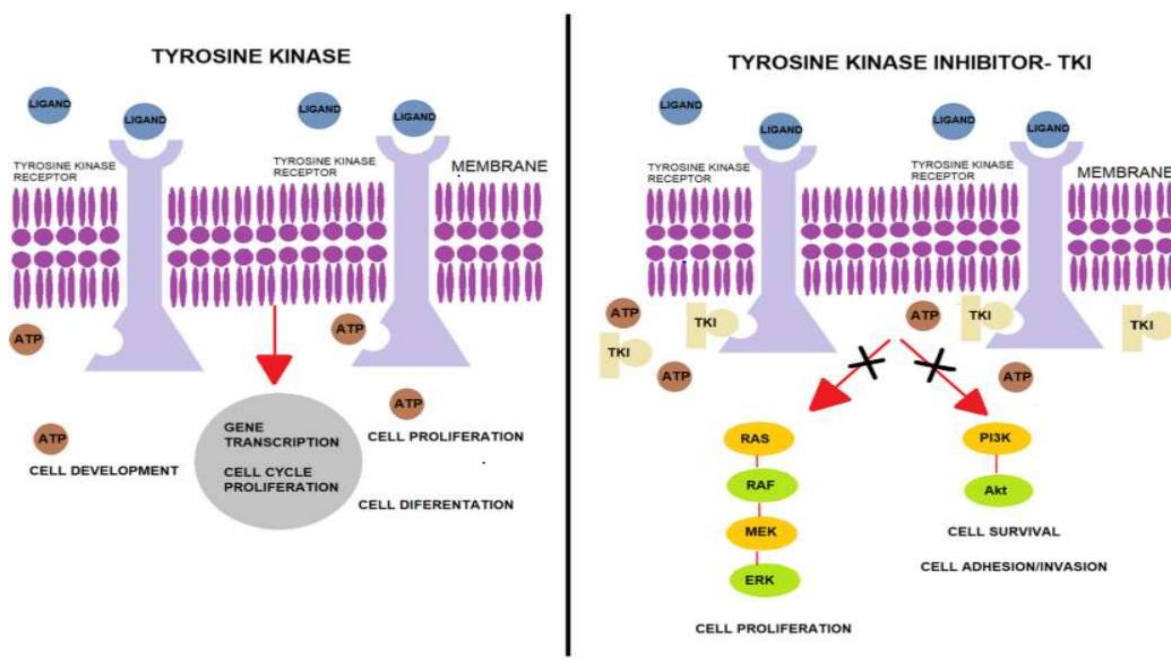


Εικόνα 22. Μηχανισμός δράσης του imatinib: Το imatinib δεσμεύεται στη θέση σύνδεσης του ATP της πρωτεΐνης BCR-ABL και εμποδίζει τη φωσφορυλίωση της πρωτεϊνικής τυροσίνης, αναστέλλοντας την ενζυμική της δράση (Karasu et al., 2021).

6.2.2. Μοριακοί Αναστολείς Κινασών

Η ανάπτυξη μοριακά στοχευμένων αναστολέων κινάσης έχει αλλάξει τη θεραπεία των αιματολογικών κακοηθειών, αντικαθιστώντας πλήρως ή συμπληρώνοντας τη χημειοθεραπεία σε πολλές κλινικές περιπτώσεις. Η βασική αρχή της θεραπείας είναι η εκλεκτική αναστολή μιας ενζυμικής κινάσης, που διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στον ογκογόνο σηματοδοτικό άξονα κάθε νόσου (Ghaffari et al., 2026).

Οι αναστολείς τυροσινικής κινάσης (TKIs) ασκούν τη θεραπευτική τους δράση μέσω της εκλεκτικής αναστολής συγκεκριμένων τυροσινικών κινασών, δηλαδή ενζύμων που συμμετέχουν σε μονοπάτια κυτταρικής σηματοδότησης και ρυθμίζουν την κυτταρική ανάπτυξη, τον πολλαπλασιασμό και την επιβίωση. Στις αιματολογικές κακοήθειες, οι κινάσες αυτές συχνά απορυθμίζονται, γεγονός που οδηγεί σε ανεξέλεγκτο κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Με την αναστολή της δραστηριότητάς τους, οι TKIs διακόπτουν τα σηματοδοτικά μονοπάτια που υποστηρίζουν την ανάπτυξη και την επιβίωση των καρκινικών κυττάρων, αναστέλλοντας έτσι την εξέλιξη της νόσου (Ghaffari et al., 2026). **(Εικόνα 23)**



Εικόνα 23. Μηχανισμός δράσης των τυροσινικών κινάσων και των αναστολέων τυροσινικής κινάσης (TKIs). Φυσιολογικά, η τυροσινική κινάση μεταφέρει μια φωσφορική ομάδα από το ATP σε συγκεκριμένες ενδοκυττάρειες πρωτεΐνες, διαδικασία απαραίτητη για τη γονιδιακή μεταγραφή και τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Όταν ένας αναστολέας τυροσινικής κινάσης προσδένεται στη θέση του ATP, η διαδικασία αυτή διαταράσσεται, οδηγώντας σε απόπτωση (Kaczmarska et al., 2021)

Οι TKIs έχουν παρουσιάσει ιδιαίτερα σημαντική κλινική αποτελεσματικότητα στις αιματολογικές κακοήθειες, κυρίως στη χρόνια μυελογενή λευχαιμία (CML) και στην οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία θετική στο χρωμόσωμα Philadelphia (Ph⁺ ALL). Ουσίες όπως imatinib, dasatinib, nilotinib, ponatinib και bosutinib χρησιμοποιούνται για την θεραπεία της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας (CML) και της οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας θετική στο χρωμόσωμα Philadelphia (Ph⁺ ALL). Η εισαγωγή τους έχει μεταμορφώσει τη θεραπευτική αντιμετώπιση των νοσημάτων αυτών, και έχει οδηγήσει σε σημαντική βελτίωση της πρόγνωσης και της επιβίωσης των ασθενών. (Ghaffari et al., 2026). Οι TKIs χρησιμοποιούνται τόσο ως θεραπεία πρώτης γραμμής όσο και ως θεραπεία διάσωσης ή ακόμη και σε περιπτώσεις αντοχής σε προηγούμενες θεραπείες. Παράλληλα, μελετώνται σε συνδυασμό με άλλες στοχευμένες θεραπείες, χημειοθεραπεία και ανοσοθεραπεία, με στόχο την ενίσχυση της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας και την αντιμετώπιση της αντοχής στη θεραπεία (Ghaffari et al., 2026).

Οι αναστολείς της τυροσινικής κινάσης FLT3 αποτελούν μια ετερογενή ομάδα φαρμάκων με διαφορές ως προς την αποτελεσματικότητα, την εκλεκτικότητα, την ικανότητα σύνδεσης και τη θέση δράσης τους και συνήθως χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της οξείας μυελογενούς

λευχαιμίας. Οι αναστολείς τύπου I, όπως τα midostaurin, gilteritinib και crenolanib, συνδέονται με την ενεργή μορφή της κινάσης FLT3, ενώ οι αναστολείς τύπου II, όπως τα quizartinib και sorafenib, προσδένονται στην ανενεργή μορφή της κινάσης. Επιπλέον, οι αναστολείς FLT3 διακρίνονται σε πρώτης και δεύτερης γενιάς, ανάλογα με την ειδικότητά τους προς τον υποδοχέα FLT3. Οι αναστολείς πρώτης γενιάς, όπως τα sunitinib, sorafenib, midostaurin και lestaurtinib, εμφανίζουν χαμηλότερη εκλεκτικότητα και μπορούν να αναστέλλουν πολλαπλές τυροσινικές κινάσες και σηματοδοτικά μονοπάτια, προσφέροντας ευρύτερη θεραπευτική δράση στους ασθενείς με οξεία μυελογενή λευχαιμία. Αντίθετα, οι αναστολείς δεύτερης γενιάς, όπως τα quizartinib, crenolanib και gilteritinib, παρουσιάζουν μεγαλύτερη εξειδίκευση για τον υποδοχέα FLT3, γεγονός που ενδέχεται να σχετίζεται με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες και μικρότερη τοξικότητα που σχετίζεται με τη θεραπεία (Negotei et al., 2023)

Η τυροσινική κινάση του Bruton (Bruton's tyrosine kinase, BTK) αποτελεί βασικό στοιχείο πολλών σηματοδοτικών μονοπατιών που ρυθμίζουν τον πολλαπλασιασμό, την επιβίωση και τη λειτουργία των B-λεμφοκυττάρων και των μυελοειδών κυττάρων. Για τον λόγο αυτό, η BTK έχει αναδειχθεί σε σημαντικό θεραπευτικό στόχο για διάφορες B-λεμφικές κακοήθειες και φλεγμονώδη νοσήματα. Μέχρι σήμερα, πέντε μόρια αναστολέων BTK έχουν παρουσιάσει σημαντική κλινική αποτελεσματικότητα και έχουν εγκριθεί για τη θεραπεία διαφορετικών αιματολογικών κακοηθειών: τα ibrutinib, acalabrutinib, zanubrutinib, tirabrutinib και orelabrutinib (Alu et al., 2022). Ο πρώτος αναστολέας της κατηγορίας, το ibrutinib, σηματοδότησε μια νέα εποχή θεραπειών χωρίς συμβατική χημειοθεραπεία στις B-λεμφικές κακοήθειες και αποτέλεσε ένα από τα πιο επιτυχημένα αντικαρκινικά φάρμακα παγκοσμίως. Ωστόσο, λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών, αναπτύχθηκαν νεότερης γενιάς, πιο εκλεκτικοί αναστολείς BTK δεύτερης και τρίτης γενιάς, καθώς και συνδυαστικές θεραπευτικές προσεγγίσεις (Alu et al., 2022).

Οι αναστολείς JAK (αναστολείς κινάσης Janus) αποτελούν σημαντική θεραπευτική επιλογή για διάφορα αιματολογικά νοσήματα, ιδιαίτερα για τα μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα. Το ruxolitinib, ο πρώτος αναστολέας JAK που εγκρίθηκε για κλινική χρήση, έχει αποδειχθεί αποτελεσματικός στη μείωση της σπληνομεγαλίας και στη βελτίωση των συστηματικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με μυελοϊνωση και αληθή πολυκυτταραιμία. Επιπλέον, συμβάλλει στον καλύτερο έλεγχο του αιματοκρίτη σε ασθενείς με αληθή πολυκυτταραιμία που δεν ανταποκρίνονται επαρκώς στις συμβατικές θεραπείες. Η χορήγηση ruxolitinib πριν από

αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων φαίνεται επίσης να βελτιώνει την έκβαση των ασθενών με μυελοϊνωση (Kirito K., 2023).

Παρά τα σημαντικά κλινικά οφέλη του, τα δεδομένα σχετικά με τη δυνατότητα του ruxolitinib να τροποποιεί ουσιαστικά τη βιολογία της νόσου, όπως μέσω μείωσης των νεοπλασματικών κλώνων ή βελτίωσης των ιστολογικών αλλοιώσεων του μυελού των οστών, παραμένουν περιορισμένα. Επιπλέον, αρκετοί ασθενείς διακόπτουν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ή λόγω εξέλιξης της νόσου. Για την αντιμετώπιση αυτών των περιορισμών έχουν αναπτυχθεί νεότεροι αναστολείς JAK. Το fedratinib έχει δείξει κλινική αποτελεσματικότητα ακόμη και σε ασθενείς με αντοχή στο ruxolitinib, ενώ οι ουσίες pacritinib και momelotinib παρουσιάζουν ιδιαίτερα οφέλη σε ασθενείς με μυελοϊνωση που συνοδεύεται από θρομβοπενία ή αναιμία αντίστοιχα (Kirito K., 2023).

Πέρα από τα μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα, πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι οι αναστολείς JAK αποτελούν ελκυστική θεραπευτική επιλογή και για την αντιμετώπιση της οξείας και χρόνιας νόσου μοσχεύματος έναντι ξενιστή (GVHD) που δεν ανταποκρίνεται στα κορτικοστεροειδή (Kirito K., 2023).

6.2.3. Μονοκλωνικά Αντισώματα και Συζευγμένα Αντισώματα-Φάρμακα (ADCs)

Τα μονοκλωνικά αντισώματα (monoclonal antibodies, mAbs) αποτελούν μια κατηγορία ανοσοθεραπευτικών παραγόντων που σχεδιάζονται ώστε να στοχεύουν συγκεκριμένα μόρια στην επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων, και να οδηγούν με αυτό τον τρόπο στην ανοσολογική καταστροφή τους. Χρησιμοποιούνται ευρέως στη θεραπεία διαφόρων αιματολογικών κακοηθειών και ασκούν τη δράση τους μέσω διαφορετικών μηχανισμών (Ghaffari et al., 2026).

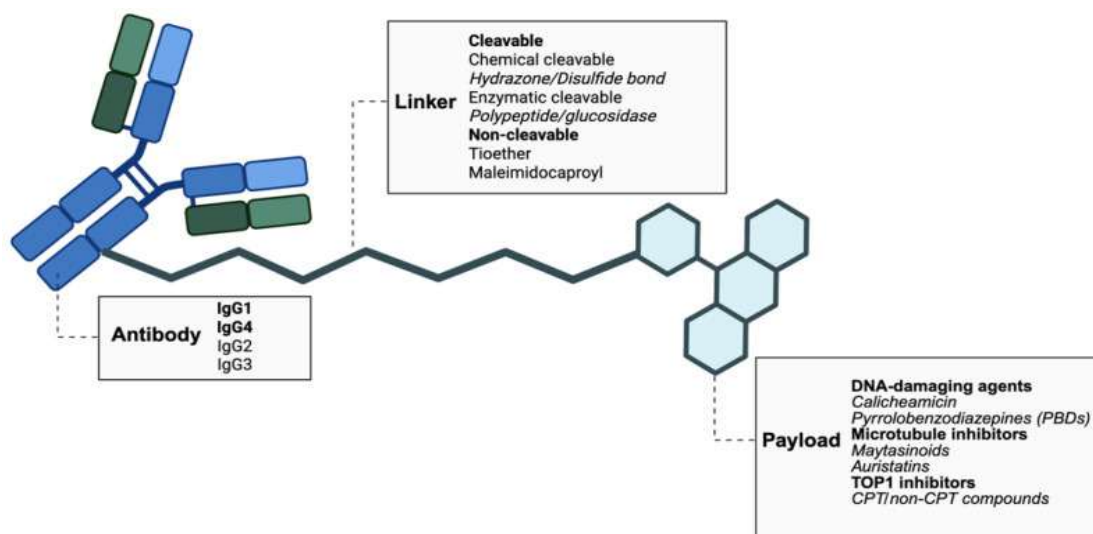
Ένας βασικός μηχανισμός είναι η εξαρτώμενη από αντισώματα κυτταροτοξικότητα (ADCC), κατά την οποία τα μονοκλωνικά αντισώματα προσδένονται στα καρκινικά κύτταρα και ενεργοποιούν ανοσολογικά κύτταρα, όπως τα φυσικά φονικά κύτταρα (NK cells), προκαλώντας την καταστροφή τους. Επιπλέον, μπορούν να ενεργοποιούν το σύστημα του συμπληρώματος μέσω της εξαρτώμενης από συμπλήρωμα κυτταροτοξικότητας (CDC), οδηγώντας σε λύση των νεοπλασματικών κυττάρων. Ορισμένα μονοκλωνικά αντισώματα παρεμβαίνουν και σε ειδικά σηματοδοτικά μονοπάτια που σχετίζονται με την ανάπτυξη και επιβίωση των καρκινικών κυττάρων, αναστέλλοντας την εξέλιξη της νόσου (Ghaffari et al., 2026).

Το rituximab για παράδειγμα, είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του CD20 και χρησιμοποιείται κυρίως στη θεραπεία των non-Hodgkin λεμφωμάτων (NHL) και της χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας (CLL). Δρα στοχεύοντας το αντιγόνο CD20 που εκφράζεται στην επιφάνεια των B-λεμφοκυττάρων και προκαλεί καταστροφή των καρκινικών κυττάρων μέσω εξαρτώμενης από αντισώματα κυτταροτοξικότητας (ADCC) και εξαρτώμενης από συμπλήρωμα κυτταροτοξικότητας (CDC). Αντίστοιχα, τα ofatumumab και obinutuzumab αποτελούν επίσης αντι-CD20 μονοκλωνικά αντισώματα που χρησιμοποιούνται κυρίως για την θεραπεία της χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας και των non-Hodgkin λεμφωμάτων. Οι ενώσεις brentuximab και vedotin χρησιμοποιούνται στα λεμφώματα Hodgkin και σε T-κυτταρικά λεμφώματα και στοχεύουν το CD30. Στο πολλαπλό μυέλωμα, τα daratumumab και isatuximab στοχεύουν το CD38 και οδηγούν σε καταστροφή των νεοπλασματικών πλασματοκυττάρων. Το alemtuzumab αποτελεί μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του CD52 και χρησιμοποιείται κυρίως στη χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία, προκαλώντας ανοσολογικά επαγόμενη κυτταρική λύση (Ghaffari et al., 2026).

Η συνεχής έρευνα επικεντρώνεται τόσο στην ανάπτυξη νέων μονοκλωνικών αντισωμάτων όσο και σε συνδυαστικές θεραπευτικές προσεγγίσεις όπως για παράδειγμα τα συνδεδεμένα με αντισώματα φάρμακα (antibody–drug conjugates, ADCs).

Τα ADCs αποτελούνται από ένα μονοκλωνικό αντίσωμα συνδεδεμένο με έναν κυτταροτοξικό παράγοντα μέσω ενός χημικού συνδέτη. **(Εικόνα 24)** Στόχος τους είναι η εκλεκτική μεταφορά του κυτταροτοξικού φορτίου στα νεοπλασματικά κύτταρα και ο περιορισμός της βλάβης στους φυσιολογικούς ιστούς (Montalbano et al., 2026). Το gemtuzumab ozogamicin αποτελείται από ένα μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του CD33, συνδεδεμένο με τον κυτταροτοξικό παράγοντα N-acetyl-gamma-calicheamicin. Το CD33 εκφράζεται κυρίως στα κύτταρα της μυελικής σειράς και εμφανίζει αυξημένη έκφραση στους βλάστες της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (AML) (Montalbano et al., 2026). Το brentuximab vedotin αποτελείται από μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του CD30 συνδεδεμένο με το κυτταροτοξικό φορτίο MMAE μέσω διασπώμενου συνδέτη. Το CD30 ανήκει στην οικογένεια των υποδοχέων του TNF και η ενεργοποίησή του προάγει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και αναστέλλει την απόπτωση μέσω του μονοπατιού NF-κΒ. Εκφράζεται κυρίως στα κύτταρα Reed–Sternberg του κλασικού λεμφώματος Hodgkin και στο συστηματικό αναπλαστικό μεγαλοκυτταρικό λέμφωμα. Το brentuximab vedotin έχει μεταβάλει σημαντικά τη θεραπευτική αντιμετώπιση του κλασικού λεμφώματος Hodgkin (Montalbano et al., 2026).

Το inotuzumab ozogamicin είναι ένα εξανθρωποποιημένο αντίσωμα έναντι του CD22, συνδεδεμένο με calicheamicin. Το CD22 είναι διαμεμβρανικός υποδοχέας που εκφράζεται στα Β-λεμφοκύτταρα και στα περισσότερα Β-κυτταρικά νεοπλάσματα. Το φάρμακο αυτό χρησιμοποιείται κυρίως στην οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία Β-κυττάρων (Montalbano et al., 2026). Το polatuzumab vedotin αποτελείται από αντίσωμα έναντι του CD79b συνδεδεμένο με MMAE. Το CD79b εκφράζεται στα ώριμα Β-λεμφοκύτταρα και στις Β-κυτταρικές λεμφοϋπερπλαστικές κακοήθειες. Το polatuzumab vedotin χρησιμοποιείται κυρίως σε επιθετικά Β-λεμφώματα, όπως το διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β κύτταρα (DLBCL) (Montalbano et al., 2026).



Εικόνα 24. Η δομή συζευγμένου αντισώματος-φαρμάκου (ADC) (Montalbano et al., 2026).

6.2.4. Ανοσοθεραπεία με Αναστολείς Σημείων Ελέγχου

Οι αναστολείς ανοσολογικών σημείων ελέγχου (immune checkpoint inhibitors, ICIs) αποτελούν μια κατηγορία ανοσοθεραπευτικών παραγόντων που ενισχύουν την ανοσολογική απάντηση έναντι των καρκινικών κυττάρων, αναστέλλοντας μηχανισμούς που χρησιμοποιούν οι όγκοι για να διαφεύγουν από την ανοσολογική επιτήρηση. Οι θεραπείες αυτές στοχεύουν κυρίως πρωτεΐνες ανοσολογικών σημείων ελέγχου, όπως οι PD-1 και CTLA-4, οι οποίες ρυθμίζουν τη δραστηριότητα των Τ-λεμφοκυττάρων (Ghaffari et al., 2026).

Ο PD-1 (programmed cell death protein 1) εκφράζεται στην επιφάνεια των Τ-κυττάρων, ενώ οι συνδέτες του, PD-L1 και PD-L2, συχνά υπερεκφράζονται στα καρκινικά κύτταρα. Η σύνδεση του PD-1 με τους συνδέτες του αναστέλλει τη λειτουργία των Τ-λεμφοκυττάρων και διευκολύνει την ανοσοδιαφυγή των νεοπλασματικών κυττάρων. Οι αναστολείς PD-1 ή PD-L1 παρεμποδίζουν αυτή την αλληλεπίδραση, επιτρέποντας στο ανοσοποιητικό σύστημα να

αναγνωρίζει και να καταστρέφει αποτελεσματικότερα τα καρκινικά κύτταρα (Ghaffari et al., 2026).

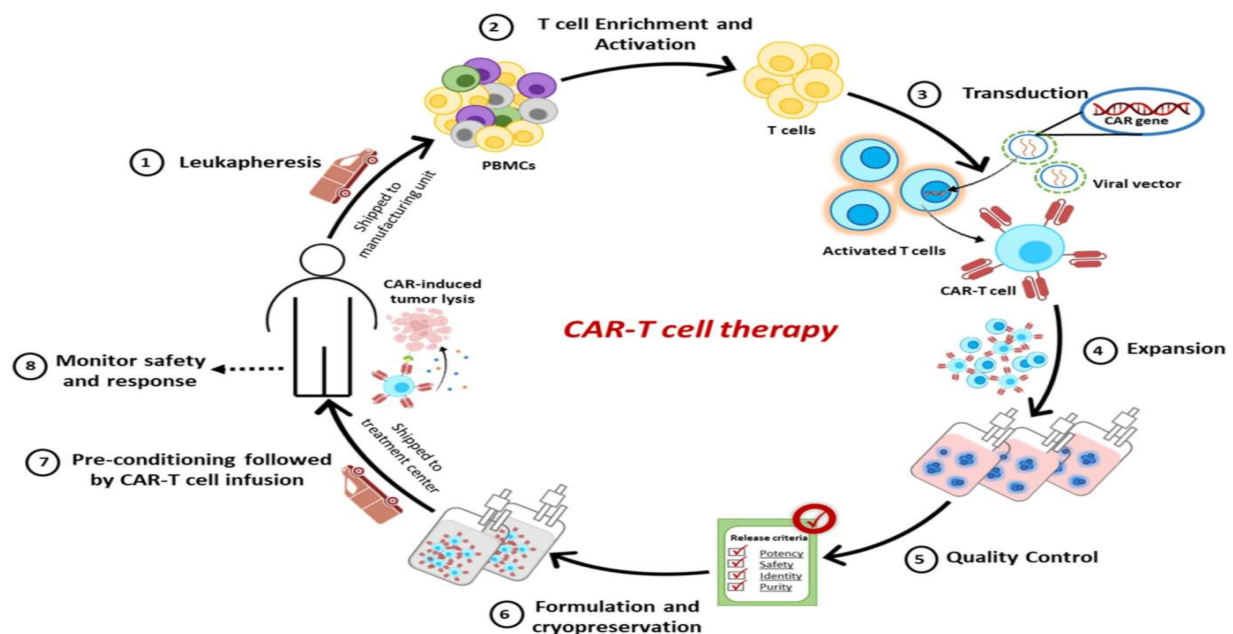
Ένα άλλο σημαντικό ανοσολογικό σημείο ελέγχου είναι το CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4), το οποίο εκφράζεται επίσης στα T-κύτταρα. Το CTLA-4 ανταγωνίζεται το συνδιεγερτικό μόριο CD28 για τη σύνδεση με τα μόρια B7-1 (CD80) και B7-2 (CD86) στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα. Μέσω αυτής της αλληλεπίδρασης αναστέλλεται η ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων. Οι αναστολές CTLA-4 ενισχύουν την ενεργοποίηση και τον πολλαπλασιασμό των T-κυττάρων, ενδυναμώνοντας την αντικαρκινική ανοσολογική απάντηση (Ghaffari et al., 2026).

Οι αναστολές ανοσολογικών σημείων ελέγχου έχουν χρησιμοποιηθεί κυρίως σε λέμφωμα Hodgkin και σε ορισμένες άλλες αιματολογικές κακοήθειες, παρουσιάζοντας σημαντικά θεραπευτικά αποτελέσματα, ιδιαίτερα σε υποτροπιάζουσες ή ανθεκτικές μορφές νόσου (Ghaffari et al., 2026). Για παράδειγμα, το pembrolizumab είναι ένας αναστολέας του ανοσολογικού σημείου ελέγχου PD-1 και χρησιμοποιείται κυρίως στη θεραπεία του κλασικού λεμφώματος Hodgkin και του πρωτοπαθούς μεσοθωρακικού λεμφώματος από μεγάλα B κύτταρα (PMBCL). Δρα αναστέλλοντας την αλληλεπίδραση της πρωτεΐνης PD-1 με τους συνδέτες της PD-L1 και PD-L2, ενισχύοντας έτσι την ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων και την ανοσολογική καταστροφή των καρκινικών κυττάρων (Ghaffari et al., 2026). Το nivolumab αντίστοιχα, είναι ένας αναστολέας του ανοσολογικού σημείου ελέγχου PD-1 και χρησιμοποιείται κυρίως στη θεραπεία του κλασικού λεμφώματος Hodgkin, του πρωτοπαθούς μεσοθωρακικού λεμφώματος από μεγάλα B κύτταρα (PMBCL) καθώς και της λευχαιμίας/λεμφώματος ενηλίκων από T-κύτταρα (ATLL). Δρα αναστέλλοντας το μονοπάτι PD-1, ενισχύοντας την ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων και την ανοσολογική απόκριση έναντι των νεοπλασματικών κυττάρων (Ghaffari et al., 2026). Ομοίως, το atezolizumab είναι ένας αναστολέας του ανοσολογικού σημείου ελέγχου PD-L1 και χρησιμοποιείται σε ορισμένες περιπτώσεις διάχυτου λεμφώματος από μεγάλα B κύτταρα (DLBCL) και θυλακικού λεμφώματος (FL). Δρα αναστέλλοντας το μονοπάτι PD-L1, εμποδίζει τη σύνδεση της PD-L1 με τον υποδοχέα PD-1 στα T-λεμφοκύτταρα και ενισχύει έτσι την αντικαρκινική ανοσολογική απόκριση (Ghaffari et al., 2026). Τέλος, το durvalumab χρησιμοποιείται για την θεραπεία της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας και των μυελοδυσπλαστικών νεοπλασιών ενώ το ipilimumab χρησιμοποιείται για το πολλαπλό μυέλωμα (Ghaffari et al., 2026).

6.2.5. Θεραπεία με CAR-T κύτταρα

Η θεραπεία με CAR T-κύτταρα (Chimeric Antigen Receptor T-cell therapy) αποτελεί μια σύγχρονη μορφή ανοσοθεραπείας που χρησιμοποιείται κυρίως σε αιματολογικές κακοήθειες, όπως οι λευχαιμίες και τα λεμφώματα. Στη μέθοδο αυτή, T-λεμφοκύτταρα του ίδιου του ασθενούς συλλέγονται και τροποποιούνται γενετικά, ώστε να εκφράζουν χιμαιρικούς αντιγονικούς υποδοχείς (CARs) που αναγνωρίζουν ειδικά αντιγόνα στην επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων. Με τον τρόπο αυτό, ενισχύεται η ικανότητα του ανοσοποιητικού συστήματος να στοχεύει και να καταστρέφει τα νεοπλασματικά κύτταρα (Ghaffari et al., 2026).

Ο μηχανισμός δράσης της θεραπείας με CAR T-κύτταρα (**Εικόνα 25**) βασίζεται στη γενετική τροποποίηση των T-κυττάρων ώστε να φέρουν ειδικούς υποδοχείς που αποτελούνται από δύο βασικά μέρη: ένα τμήμα αναγνώρισης αντιγόνου, το οποίο αναγνωρίζει αντιγόνα στην επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων, και ένα τμήμα ενεργοποίησης, που επιτρέπει την ισχυρή ενεργοποίηση και κυτταροτοξική δράση των T-κυττάρων. Μετά την αναγνώριση του αντιγόνου, τα CAR T-κύτταρα ενεργοποιούνται και επιτίθενται στα καρκινικά κύτταρα είτε άμεσα, μέσω απελευθέρωσης κυτταροτοξικών ουσιών, είτε έμμεσα, μέσω ενεργοποίησης άλλων κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος, όπως τα NK κύτταρα και τα μακροφάγα (Ghaffari et al., 2026).



Εικόνα 25. CAR-T κυτταρική θεραπεία σε αιματολογικές κακοήθειες (Khan et al., 2024).

Η θεραπεία με κύτταρα CAR-T έχει προσφέρει σημαντικά θεραπευτικά αποτελέσματα σε ανθεκτικές ή υποτροπιάζουσες αιματολογικές κακοήθειες και έχει ανοίξει νέες προοπτικές στην εξατομικευμένη θεραπεία του καρκίνου (Ghaffari et al., 2026).

Το tisagenlecleucel (Kymriah) είναι μια θεραπεία με CAR T-κύτταρα που στοχεύει το αντιγόνο CD19 και χρησιμοποιείται κυρίως στη θεραπεία της οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας (ALL). Τα γενετικά τροποποιημένα T-λεμφοκύτταρα αναγνωρίζουν το CD19 στην επιφάνεια των καρκινικών B-κυττάρων και προκαλούν την κυτταροτοξική καταστροφή τους μέσω ενεργοποίησης της ανοσολογικής απόκρισης (Ghaffari et al., 2026). Το axicabtagene ciloleucel (Yescarta) είναι μια θεραπεία με CAR T-κύτταρα που στοχεύει το αντιγόνο CD19 και χρησιμοποιείται κυρίως στη θεραπεία του διάχυτου λεμφώματος από μεγάλα B κύτταρα (DLBCL), του θυλακιώδους λεμφώματος (FL) και του πρωτοπαθούς μεσοθωρακικού λεμφώματος από μεγάλα B κύτταρα (PMBCL). Τα γενετικά τροποποιημένα T-λεμφοκύτταρα αναγνωρίζουν το CD19 στην επιφάνεια των καρκινικών B-κυττάρων και προκαλούν την κυτταροτοξική καταστροφή τους μέσω ενεργοποίησης της ανοσολογικής απόκρισης (Ghaffari et al., 2026). Το brexucabtagene autoleucel (Tecartus) είναι μια θεραπεία με CAR T- κύτταρα που στοχεύει το αντιγόνο CD19 και χρησιμοποιείται κυρίως στη θεραπεία του λεμφώματος του μανδύα (MCL) και της οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας B-κυττάρων ενηλίκων. Τα γενετικά τροποποιημένα T-λεμφοκύτταρα αναγνωρίζουν το CD19 στην επιφάνεια των καρκινικών B-κυττάρων και προκαλούν την κυτταροτοξική καταστροφή τους μέσω ενεργοποίησης της ανοσολογικής απόκρισης (Ghaffari et al., 2026). Επιπλέον, το Breyanzi (Lisocabtagene Maraleucel) χρησιμοποιείται κυρίως στη θεραπεία του διάχυτου λεμφώματος από μεγάλα B κύτταρα (DLBCL), του θυλακιώδους λεμφώματος (FL) και του υψηλού βαθμού B-κυτταρικών λεμφωμάτων (High-Grade B-cell Lymphomas) (Ghaffari et al., 2026). Τα idecabtagene vicleucel (Abecma) και ciltacabtagene autoleucel (Carvykti) είναι θεραπείες με CAR T-κύτταρα που χρησιμοποιούνται στο πολλαπλό μυέλωμα. Και οι δύο ουσίες στοχεύουν το αντιγόνο BCMA (B-cell maturation antigen), το οποίο εκφράζεται στην επιφάνεια των νεοπλασματικών πλασματοκυττάρων. Τα γενετικά τροποποιημένα T-λεμφοκύτταρα αναγνωρίζουν το BCMA και προκαλούν κυτταροτοξική καταστροφή των καρκινικών κυττάρων μέσω ενεργοποίησης της ανοσολογικής απόκρισης (Ghaffari et al., 2026).

Παρότι η θεραπεία με CAR T-κύτταρα μπορεί να προκαλέσει μακροχρόνιες υφέσεις σε αιματολογικές κακοήθειες, η χρήση της συνδέεται συχνά με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Η πιο συχνή είναι το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (Cytokine Release Syndrome, CRS), το οποίο αποτελεί μια συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση που προκαλείται από την

απελευθέρωση κυτταροκινών μετά την ενεργοποίηση των CAR T-κυττάρων. Επιπλέον, μια ακόμη σημαντική επιπλοκή είναι η νευροτοξικότητα, γνωστή ως σύνδρομο νευροτοξικότητας σχετιζόμενο με κύτταρα ανοσολογικών δραστών (Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS). Το ICANS εμφανίζεται συχνά παράλληλα με το CRS και συνήθως εκδηλώνεται μέσα στις πρώτες εβδομάδες μετά την έγχυση των CAR T-κυττάρων. Γι' αυτό τον λόγο κρίνεται απαραίτητη η στενή παρακολούθηση του ασθενούς μετά την θεραπεία. (Khan et al., 2024).

6.2.6. Διειδικά Αντισώματα

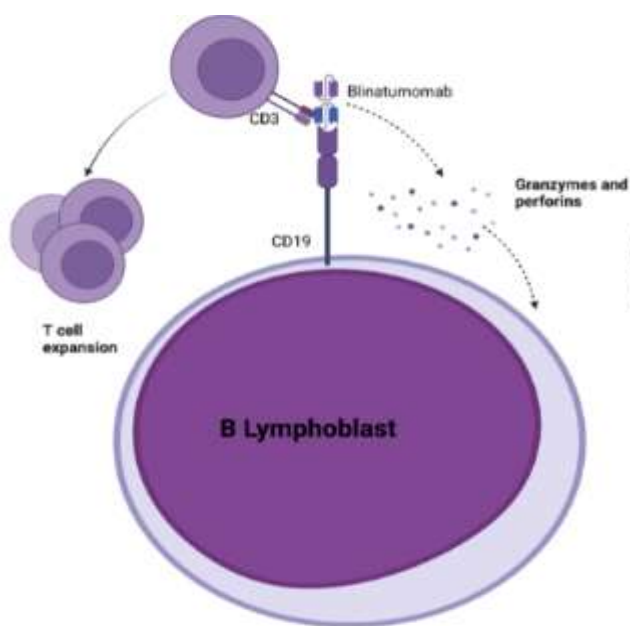
Τα διειδικά αντισώματα (bispecific antibodies) αποτελούν μια καινοτόμο μορφή ανοσοθεραπείας που έχει σχεδιαστεί ώστε να στοχεύει ταυτόχρονα δύο διαφορετικά αντιγόνα. Η θεραπευτική αυτή προσέγγιση αξιοποιεί τη δύναμη του ανοσοποιητικού συστήματος για την εκλεκτική αναγνώριση και εξάλειψη των καρκινικών κυττάρων στις αιματολογικές κακοήθειες. Η ικανότητά τους να συνδέουν ταυτόχρονα τα καρκινικά κύτταρα με κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, όπως τα T-λεμφοκύτταρα και τα NK κύτταρα, τα καθιστά ιδιαίτερα σημαντικά εργαλεία στις σύγχρονες ανοσοθεραπευτικές στρατηγικές (Ghaffari et al., 2026).

Ο μηχανισμός δράσης των διειδικών αντισωμάτων βασίζεται στη διπλή τους σύνδεση: ο ένας βραχίονας του αντισώματος αναγνωρίζει αντιγόνο στην επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων, ενώ ο άλλος συνδέεται με κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος. Με αυτόν τον τρόπο, φέρνουν τα δύο κύτταρα σε στενή επαφή και διευκολύνουν την ανοσολογική καταστροφή των νεοπλασματικών κυττάρων (Ghaffari et al., 2026).

Οι κύριοι μηχανισμοί δράσης των διειδικών αντισωμάτων περιλαμβάνουν την ανακατευθυνόμενη κυτταροτοξικότητα, κατά την οποία ενεργοποιούνται ανοσοκύτταρα ώστε να απελευθερώνουν κυτταροτοξικά μόρια, όπως την περφορίνη που προκαλούν απόπτωση των καρκινικών κυττάρων. Επιπλέον, τα διειδικά αντισώματα μπορούν να ενισχύσουν την εξαρτώμενη από αντισώματα κυτταρική κυτταροτοξικότητα (ADCC), κυρίως μέσω ενεργοποίησης NK κυττάρων, τα οποία αναγνωρίζουν και καταστρέφουν τα καρκινικά κύτταρα. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ενεργοποιούν άμεσα τα T-λεμφοκύτταρα, οδηγώντας στην παραγωγή κυτταροκινών, όπως η ιντερφερόνη-γ, και στην περαιτέρω ενίσχυση της αντικαρκινικής ανοσολογικής απόκρισης (Ghaffari et al., 2026).

Τα διειδικά αντισώματα αποτελούν μια πολλά υποσχόμενη θεραπευτική στρατηγική στις αιματολογικές κακοήθειες και εντάσσονται ολοένα περισσότερο στα σύγχρονα πρωτόκολλα

ανοσοθεραπείας (Ghaffari et al., 2026). Για παράδειγμα, το blinatumomab (**Εικόνα 26**) είναι ένα διειδικό αντίσωμα που στοχεύει ταυτόχρονα τα αντιγόνα CD19 και CD3 και χρησιμοποιείται κυρίως στη θεραπεία της οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας B-κυττάρων (B-ALL) και της MRD-θετικής οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας. Συνδέει τα καρκινικά B-κύτταρα που εκφράζουν CD19 με τα T-λεμφοκύτταρα μέσω του CD3, ενεργοποιώντας τα T-κύτταρα και προκαλεί ανακατευθυνόμενη κυτταροτοξικότητα (redirected cytotoxicity) έναντι των νεοπλασματικών κυττάρων. Άλλα διειδικά αντισώματα αποτελούν τα tafasitamab, mosunetuzumab και epcoritamab (Ghaffari et al., 2026).



Εικόνα 26. Ο μηχανισμός δράσης του blinatumomab (Omer et al., 2023).

6.2.6. Συνδυασμός Ανοσοθεραπειών

Οι συνδυαστικές ανοσοθεραπευτικές προσεγγίσεις στις αιματολογικές κακοήθειες βασίζονται στη χρήση πολλαπλών ανοσοθεραπευτικών παραγόντων με στόχο την ενίσχυση της ικανότητας του ανοσοποιητικού συστήματος να αναγνωρίζει και να εξαλείφει τα καρκινικά κύτταρα. Οι μηχανισμοί δράσης των συνδυαστικών αυτών θεραπειών ποικίλλουν ανάλογα με τους παράγοντες που χρησιμοποιούνται, ωστόσο ο κοινός στόχος είναι η ισχυρότερη και πιο αποτελεσματική αντικαρκινική ανοσολογική απόκριση (Ghaffari et al., 2026).

Οι συνδυαστικές ανοσοθεραπείες μπορούν να ενεργοποιούν συνεργικά διαφορετικά τμήματα του ανοσοποιητικού συστήματος, οδηγώντας σε πιο ισχυρή και παρατεταμένη ανοσολογική δράση έναντι των νεοπλασματικών κυττάρων. Παράλληλα, συμβάλλουν στην υπέρβαση των μηχανισμών ανοσοδιαφυγής των όγκων, προάγουν την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων

και ενισχύουν τη δημιουργία μακροχρόνιας ανοσολογικής μνήμης, μειώνοντας τον κίνδυνο υποτροπής της νόσου. Οι προσεγγίσεις αυτές αποτελούν σημαντικό πεδίο εξέλιξης στη θεραπεία των αιματολογικών κακοηθειών και αξιολογούνται συνεχώς σε κλινικές μελέτες (Ghaffari et al., 2026).

Ο συνδυασμός αναστολέων σημείων ανοσολογικού ελέγχου βασίζεται στη διπλή αναστολή ανοσοκατασταλτικών μονοπατιών μέσω αντισωμάτων έναντι των PD-1, PD-L1 και/ή CTLA-4. Η προσέγγιση αυτή ενισχύει την αντικαρκινική ανοσολογική απόκριση, αποκλείοντας πολλαπλά ανασταλτικά σήματα που χρησιμοποιούν τα καρκινικά κύτταρα για να διαφεύγουν από το ανοσοποιητικό σύστημα. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αυτού του μηχανισμού δράσης αποτελεί ο συνδυασμός nivolumab και ipilimumab στη θεραπεία του λεμφώματος Hodgkin (Ghaffari et al., 2026).

Ο συνδυασμός αναστολέων σημείων ανοσολογικού ελέγχου με στοχευμένες θεραπείες, όπως οι αναστολείς BTK και BCL-2, αποτελεί μια σύγχρονη θεραπευτική στρατηγική στις αιματολογικές κακοήθειες. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί ο συνδυασμός atezolizumab και venetoclax στην οξεία μυελογενή λευχαιμία (Ghaffari et al., 2026).

Ο συνδυασμός θεραπείας CAR T-κυττάρων με αναστολείς σημείων ανοσολογικού ελέγχου αποτελεί μια καινοτόμο ανοσοθεραπευτική προσέγγιση στις αιματολογικές κακοήθειες. Η ταυτόχρονη χορήγηση των δύο θεραπειών ενισχύει τη λειτουργικότητα και τη μακροχρόνια επιβίωση των CAR T-κυττάρων, υπερνικώντας τους μηχανισμούς ανοσοκαταστολής που αναπτύσσουν τα καρκινικά κύτταρα. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί ο συνδυασμός axicabtagene ciloleucel και pembrolizumab σε κακοήθειες B-κυττάρων (Ghaffari et al., 2026).

6.3. Εξατομικευμένη Ιατρική

Η εξατομικευμένη ιατρική στις αιματολογικές κακοήθειες στοχεύει στην προσαρμογή των θεραπευτικών στρατηγικών στα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά κάθε ασθενούς, λαμβάνοντας υπόψη γενετικούς, μοριακούς και κλινικούς παράγοντες. Μέσω αυτής της προσέγγισης είναι δυνατή η βελτιστοποίηση της θεραπευτικής επιλογής, η πρόβλεψη της ανταπόκρισης στη θεραπεία και η μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών (Ghaffari et al., 2026).

Η γενετική και μοριακή ανάλυση των καρκινικών κυττάρων παρέχει σημαντικές πληροφορίες σχετικά με μεταλλάξεις, γονιδιακές αναδιατάξεις και πρότυπα γονιδιακής έκφρασης που συμβάλλουν στην ανάπτυξη της κακοήθειας. Οι πληροφορίες αυτές μπορούν να καθοδηγήσουν τη θεραπευτική απόφαση μέσω της αναγνώρισης μοριακών στόχων ή της

πρόβλεψης ανταπόκρισης σε στοχευμένες θεραπείες. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η ανίχνευση του γονιδίου σύντηξης BCR-ABL στη χρόνια μυελογενή λευχαιμία (CML), η οποία καθορίζει τη χορήγηση αναστολέων τυροσινικής κινάσης (TKIs). Στην οξεία μυελογενή λευχαιμία (AML) σημαντικοί στόχοι αποτελούν οι μεταλλάξεις FLT3 και IDH1/2, ενώ στην οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ALL) ιδιαίτερη σημασία έχουν οι υπότυποι με το χρωμόσωμα Philadelphia (Ghaffari et al., 2026).

Επιπλέον, η παρακολούθηση της ελάχιστης υπολειμματικής νόσου (MRD) επιτρέπει την ανίχνευση μικρού αριθμού νεοπλασματικών κυττάρων που παραμένουν μετά τη θεραπεία. Η αξιολόγηση της MRD με ευαίσθητες τεχνικές, όπως η κυτταρομετρία ροής, η PCR και η αλληλούχηση νέας γενιάς, συμβάλλει στην εκτίμηση της θεραπευτικής ανταπόκρισης και στον σχεδιασμό περαιτέρω θεραπευτικών παρεμβάσεων (Ghaffari et al., 2026).

Σημαντική θέση κατέχει επίσης η εξατομικευμένη ταξινόμηση κινδύνου (risk stratification), κατά την οποία αξιολογούνται χαρακτηριστικά του ασθενούς και της νόσου ώστε να καθοριστεί η ένταση της θεραπείας, όπως η χορήγηση υψηλών δόσεων χημειοθεραπείας, η μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων ή η χρήση νεότερων θεραπευτικών παραγόντων. Η προσέγγιση αυτή εφαρμόζεται συχνά στην οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία και στην οξεία μυελογενή λευχαιμία (Ghaffari et al., 2026).

Η φαρμακογονιδιωματική μελετά τον τρόπο με τον οποίο οι γενετικές παραλλαγές επηρεάζουν τον μεταβολισμό, την αποτελεσματικότητα και την τοξικότητα των φαρμάκων. Μέσω γενετικών ελέγχων μπορούν να αναγνωριστούν μεταβολές που επηρεάζουν ένζυμα μεταβολισμού ή θεραπευτικούς στόχους, επιτρέποντας την εξατομικευμένη επιλογή φαρμάκων και δοσολογίας (Ghaffari et al., 2026).

Τέλος, τα συστήματα κλινικής υποστήριξης αποφάσεων αξιοποιούν γενετικά, κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα για την παροχή εξατομικευμένων θεραπευτικών προτάσεων και τη διευκόλυνση της λήψης ιατρικών αποφάσεων, ενσωματώνοντας δεδομένα από κλινικές μελέτες, κατευθυντήριες οδηγίες και επιστημονική τεκμηρίωση (Ghaffari et al., 2026).

6.4. Περιορισμοί και Μέλλοντικές Κατευθύνσεις

Παρά τη σημαντική πρόοδο στις θεραπείες για τις αιματολογικές κακοήθειες, εξακολουθούν να υπάρχουν σημαντικές προκλήσεις και περιορισμοί. Ένα από τα κυριότερα προβλήματα είναι η ανάπτυξη αντοχής στη θεραπεία, καθώς τα καρκινικά κύτταρα μπορούν να αναπτύξουν μηχανισμούς διαφυγής από τη δράση των θεραπευτικών παραγόντων, οδηγώντας σε υποτροπή

ή εξέλιξη της νόσου. Η κατανόηση των μηχανισμών αυτών και η ανάπτυξη στρατηγικών αντιμετώπισής τους αποτελούν βασικό στόχο της σύγχρονης έρευνας (Ghaffari et al., 2026).

Ιδιαίτερα σημαντική είναι επίσης η αναγνώριση αξιόπιστων βιοδεικτών, οι οποίοι μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την επιλογή των κατάλληλων ασθενών, την πρόβλεψη της ανταπόκρισης στη θεραπεία και την παρακολούθηση της πορείας της νόσου. Ωστόσο, η ανακάλυψη και επικύρωση τέτοιων βιοδεικτών παραμένει πολύπλοκη διαδικασία (Ghaffari et al., 2026).

Οι αιματολογικές κακοήθειες παρουσιάζουν σημαντική ετερογένεια τόσο μεταξύ διαφορετικών ασθενών όσο και μέσα στον ίδιο ασθενή, γεγονός που επηρεάζει την ανταπόκριση στη θεραπεία και ευνοεί την εμφάνιση ανθεκτικών κυτταρικών πληθυσμών. Για τον λόγο αυτό, απαιτείται ανάπτυξη θεραπειών που να μπορούν να στοχεύουν αποτελεσματικά διαφορετικούς νεοπλασματικούς πληθυσμούς (Ghaffari et al., 2026).

Παράλληλα, οι νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις, όπως οι ανοσοθεραπείες και οι στοχευμένες θεραπείες, μπορεί να συνοδεύονται από ιδιαίτερες τοξικότητες και ανεπιθύμητες ενέργειες. Η έγκαιρη αναγνώριση και η σωστή διαχείριση των επιπλοκών αυτών είναι απαραίτητες για την ασφάλεια των ασθενών και τη βελτιστοποίηση των θεραπευτικών αποτελεσμάτων (Ghaffari et al., 2026).

Επιπλέον, ορισμένες θεραπείες, όπως η CAR-T κυτταρικές θεραπεία, έχουν υψηλό οικονομικό κόστος, γεγονός που μπορεί να περιορίζει την πρόσβαση των ασθενών σε αυτές. Η διασφάλιση ισότιμης πρόσβασης στις σύγχρονες θεραπείες αποτελεί σημαντική πρόκληση για τα συστήματα υγείας (Ghaffari et al., 2026).

Σημαντικό πεδίο έρευνας αποτελεί επίσης η βελτιστοποίηση των συνδυαστικών θεραπειών, όπως οι συνδυασμοί χημειοθεραπείας, ανοσοθεραπείας και στοχευμένων παραγόντων. Η επιλογή της κατάλληλης αλληλουχίας, δοσολογίας και διάρκειας θεραπείας απαιτεί περαιτέρω κλινικές μελέτες (Ghaffari et al., 2026).

Τέλος, καθώς τα ποσοστά επιβίωσης βελτιώνονται, αυξάνεται η σημασία της μακροχρόνιας παρακολούθησης και της φροντίδας των επιζώντων. Η αντιμετώπιση των όψιμων επιπλοκών της θεραπείας, καθώς και η ψυχοκοινωνική υποστήριξη των ασθενών, αποτελούν βασικά στοιχεία της σύγχρονης αντιμετώπισης των αιματολογικών κακοηθειών (Ghaffari et al., 2026).

7. ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ – ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΕΙΣ

7.1. Νανοτεχνολογία Στη Θεραπεία των Αιματολογικών Καρκίνων

Η νανοτεχνολογία έχει αναδειχθεί ως ένας πολλά υποσχόμενος τομέας στη θεραπεία των αιματολογικών κακοηθειών, προσφέροντας καινοτόμες προσεγγίσεις για τη διάγνωση, τη στοχευμένη μεταφορά φαρμάκων και τη θεραπεία. Περιλαμβάνει το χειρισμό και τη μηχανική υλικών σε νανοκλίμακα, με στόχο τη δημιουργία λειτουργικών δομών με μοναδικές ιδιότητες (Ghaffari et al., 2026).

Πιο συγκεκριμένα, τα νανοσωματίδια μπορούν να σχεδιαστούν ώστε να μεταφέρουν εκλεκτικά θεραπευτικούς παράγοντες, όπως χημειοθεραπευτικά φάρμακα ή στοχευμένες θεραπείες, στα καρκινικά κύτταρα, προστατεύοντας παράλληλα τα υγιή κύτταρα. Μπορούν να τροποποιηθούν ώστε να αναγνωρίζουν ειδικούς επιφανειακούς δείκτες ή υποδοχείς των καρκινικών κυττάρων, επιτρέποντας ακριβή στόχευση και αυξημένη συσσώρευση του φαρμάκου στη θέση του όγκου (Ghaffari et al., 2026).

Επιπλέον, πολλά αντικαρκινικά φάρμακα εμφανίζουν χαμηλή διαλυτότητα ή σταθερότητα, γεγονός που περιορίζει την αποτελεσματικότητά τους. Για αυτό τον σκοπό, τα νανοσωματίδια μπορούν να εγκλωβίσουν αυτά τα φάρμακα, βελτιώνοντας τη διαλυτότητα και τη σταθερότητά τους, ενώ παράλληλα τα προστατεύουν από αποδόμηση ή πρόωρη απελευθέρωση. Παράλληλα, διερευνώνται και στρατηγικές διπλής στόχευσης, στις οποίες τα νανοσωματίδια φέρουν δύο ή περισσότερα μόρια στόχευσης, με στόχο τη μεγαλύτερη ειδικότητα και τη μείωση της πιθανότητας ανάπτυξης φαρμακευτικής αντοχής. Οι προσεγγίσεις αυτές θεωρούνται ιδιαίτερα σημαντικές στις αιματολογικές κακοήθειες, όπου η ετερογένεια των όγκων συχνά περιορίζει την αποτελεσματικότητα θεραπειών που βασίζονται σε ένα μόνο στόχο (Ghaffari et al., 2026).

Πέρα από την χρησιμότητά της στην θεραπεία του καρκίνου, η νανοτεχνολογία προσφέρει τη δυνατότητα ενσωμάτωσης διαγνωστικών και θεραπευτικών λειτουργιών σε ένα ενιαίο νανοςύστημα, γνωστό ως θερανωστική. Τα θερανωστικά νανοσωματίδια μπορούν ταυτόχρονα να μεταφέρουν θεραπευτικούς παράγοντες και να παρέχουν παρακολούθηση της θεραπευτικής ανταπόκρισης σε πραγματικό χρόνο. Η προσέγγιση αυτή επιτρέπει την εφαρμογή

εξατομικευμένης ιατρικής, καθώς οι θεραπευτικές στρατηγικές μπορούν να προσαρμόζονται ανάλογα με την ανταπόκριση του κάθε ασθενούς (Ghaffari et al., 2026).

Τέλος, τα νανοσωματίδια μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ενίσχυση της αποτελεσματικότητας ανοσοθεραπειών, μέσω της ενθυλάκωσης ανοσοδιεγερτικών παραγόντων ή της τροποποίησης της επιφάνειας των νανοσωματιδίων (Ghaffari et al., 2026).

Τα νανοσωματίδια ταξινομούνται σε διαφορετικές κατηγορίες ανάλογα με τη δομή και τη σύστασή τους, με βασικότερες τα λιποσώματα, τα πολυμερικά νανοσωματίδια, τα δενδριμερή και τα μεταλλικά νανοσωματίδια. (Mahmoud & Deambrogi., 2025).

Λιποσωμικές μορφές χημειοθεραπευτικών φαρμάκων, όπως η κυταραβίνη και η δαουνουρουβικήνη, έχουν αναπτυχθεί ώστε να βελτιώνουν τη μεταφορά των φαρμάκων στα λευχαιμικά κύτταρα, μειώνοντας παράλληλα τη συστηματική τοξικότητα. Για παράδειγμα, το Vyxeos, το οποίο αποτελεί λιποσωμική μορφή δαουνουρουβικής και κυταραβίνης, έχει δείξει βελτιωμένη συνολική επιβίωση σε ασθενείς με δευτεροπαθή οξεία μυελογενή λευχαιμία σε σύγκριση με τη συμβατική χημειοθεραπεία (Mahmoud & Deambrogi., 2025).

Πολυμερικά νανοσωματίδια έχουν επίσης μελετηθεί για τη θεραπεία της λευχαιμίας. Νανοσωματίδια βασισμένα σε PLGA, ένα βιοδιασπώμενο πολυμερές, χρησιμοποιούνται για την ενθυλάκωση φαρμάκων, όπως η δοξορουβικήνη, επιτρέποντας ελεγχόμενη αποδέσμευση και αυξημένη συσσώρευση στα λευχαιμικά κύτταρα. Τα νανοσωματίδια αυτά μπορούν να ενισχύσουν τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα της δοξορουβικήςνης, ενώ παράλληλα μειώνουν την καρδιοτοξικότητά της, η οποία αποτελεί σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου (Mahmoud & Deambrogi., 2025). Τέλος, νανοσωματίδια βασισμένα στη χιτοζάνη έχουν διερευνηθεί για τη μεταφορά τριοξειδίου του αρσενικού, το οποίο έχει παρουσιάσει σημαντική αντιλευχαιμική δράση στην οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία βελτιώνοντας τη διαλυτότητα του φαρμάκου και μειώνοντας τη συστηματική τοξικότητα (Mahmoud & Deambrogi., 2025).

Όσον αφορά την θεραπεία των λεμφωμάτων με νανοσωματίδια, λιποσωμικές μορφές δοξορουβικήςνης, όπως το Doxil, έχουν χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία υποτροπιάζόντων ή ανθεκτικών μορφών της νόσου, παρουσιάζοντας μειωμένη καρδιοτοξικότητα και καλύτερη ανεκτικότητα από τους ασθενείς. Επιπλέον, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα πολυμερικά μικκύλια, τα οποία μπορούν να εγκλωβίζουν υδρόφοβα χημειοθεραπευτικά φάρμακα, όπως η πακλιταξέλη, βελτιώνοντας τη διαλυτότητά τους και διευκολύνοντας τη στοχευμένη μεταφορά τους στα καρκινικά κύτταρα του λεμφώματος. Για μεγαλύτερη ακρίβεια

στη στόχευση, τα μικκύλια αυτά τροποποιούνται με ειδικά μόρια αναγνώρισης, μειώνοντας έτσι τη βλάβη στους υγιείς ιστούς και αυξάνοντας την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Παράλληλα, σημαντικές προοπτικές εμφανίζουν και τα νανοσωματίδια χρυσού, τα οποία μπορούν να συνδεθούν με αντισώματα έναντι του CD20, δείκτη που εκφράζεται έντονα στα Β-κυτταρικά λεμφώματα. Με τον τρόπο αυτό, επιτυγχάνεται πιο στοχευμένη μεταφορά αντικαρκινικών φαρμάκων απευθείας στα κακοήγη κύτταρα, περιορίζοντας τις ανεπιθύμητες επιδράσεις στους φυσιολογικούς ιστούς (Mahmoud & Deambrogi., 2025).

Επιπλέον, τα νανοσωματίδια χρυσού χρησιμοποιούνται και στη φωτοθερμική θεραπεία, όπου μετά από έκθεση σε υπέρυθρη ακτινοβολία παράγουν θερμότητα που καταστρέφει εκλεκτικά τα λεμφωματικά κύτταρα. Όταν η μέθοδος αυτή συνδυάζεται με χημειοθεραπεία, παρατηρείται ενισχυμένη αντικαρκινική δράση και δυνατότητα χρήσης μικρότερων δόσεων χημειοθεραπευτικών παραγόντων (Mahmoud & Deambrogi., 2025).

Τέλος, διάφορα νανোসυστήματα μεταφοράς φαρμάκων, όπως τα λιποσώματα, τα πολυμερικά μικκύλια και οι νανοκρύσταλλοι, μελετώνται εκτενώς για τη βελτίωση της φόρτωσης, της μεταφοράς και της ελεγχόμενης απελευθέρωσης φαρμάκων στη θεραπεία των λεμφωμάτων (Mahmoud & Deambrogi., 2025).

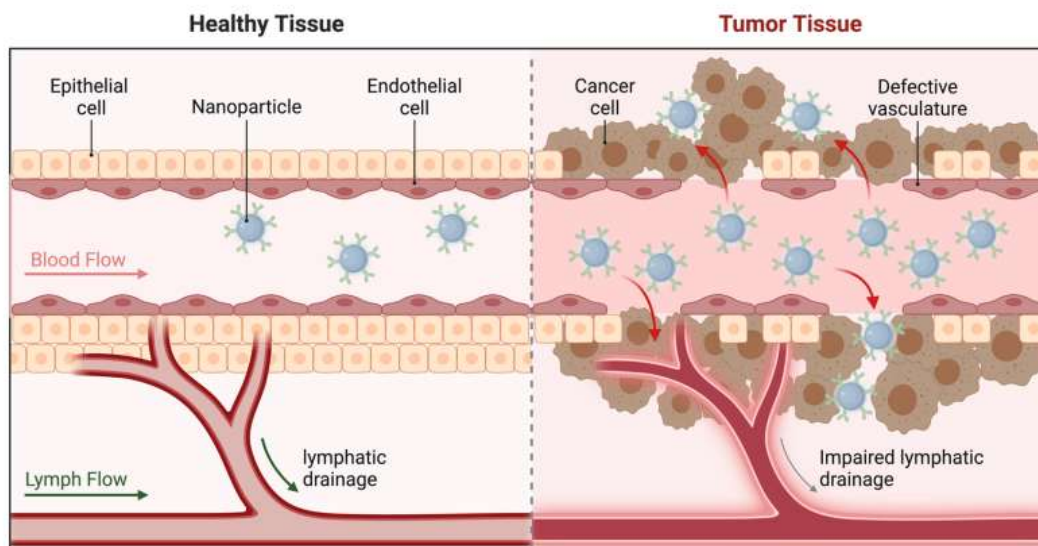
Το πολλαπλό μυέλωμα είναι μια αιματολογική κακοήθεια που χαρακτηρίζεται από τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό κακοήθων πλασματοκυττάρων στο μυελό των οστών. Η αποτελεσματική αντιμετώπισή του είναι ιδιαίτερα δύσκολη, καθώς το μικροπεριβάλλον του μυελού των οστών προστατεύει τα κακοήγη κύτταρα από τη δράση των συμβατικών χημειοθεραπευτικών φαρμάκων. Τα νανοσωματίδια προσφέρουν μια πολλά υποσχόμενη προσέγγιση, καθώς μπορούν να βελτιώσουν τη διείσδυση των φαρμάκων στον μυελό των οστών και να αυξήσουν τη σταθερότητά τους (Mahmoud & Deambrogi., 2025). Για παράδειγμα, η βορτεζομίμη, ένας αναστολέας πρωτεασώματος που χρησιμοποιείται ευρέως στη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος, έχει ενσωματωθεί σε λιποσωμικές μορφές με στόχο τη βελτίωση της μεταφοράς της και τη μείωση της περιφερικής νευροπάθειας, μιας συχνής ανεπιθύμητης ενέργειας. Προκλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η λιποσωμική βορτεζομίμη παρουσιάζει αυξημένη συσσώρευση στο μυελό των οστών και ενισχυμένη αντιμυελωματική δράση (Mahmoud & Deambrogi., 2025). Παράλληλα, πολυμερικά νανοσωματίδια έχουν χρησιμοποιηθεί για τη συγχορήγηση της βορτεζομίμης με τη δεξαμεθαζόνη, ένα κορτικοστεροειδές που χρησιμοποιείται συχνά σε συνδυαστικές θεραπείες για το πολλαπλό μυέλωμα. Η προσέγγιση αυτή προκαλεί αυξημένη απόπτωση των μυελωματικών κυττάρων (Mahmoud & Deambrogi., 2025). Επιπλέον, νανοσωματίδια βασισμένοι σε δενδριμερή έχουν

αξιοποιηθεί για τη μεταφορά της θαλιδομίδης, ενός ακόμη σημαντικού φαρμάκου για τη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος. Τα δενδριμερή επιτρέπουν ελεγχόμενη απελευθέρωση του φαρμάκου και αποτελεσματικότερη στόχευση του μυελού των οστών, αυξάνοντας τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα και μειώνοντας σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως η νευροτοξικότητα. (Mahmoud & Deambrogi., 2025).

Τα νανοσωματίδια μεταφέρουν φάρμακα στα καρκινικά κύτταρα με δύο βασικούς τρόπους: την παθητική και την ενεργητική στόχευση (Mahmoud & Deambrogi., 2025).

Στην παθητική στόχευση, τα νανοσωματίδια συσσωρεύονται στους όγκους επειδή τα αγγεία των καρκινικών ιστών είναι πιο διαπερατά και η λεμφική παροχέτευση είναι μειωμένη. Το φαινόμενο αυτό είναι γνωστό ως φαινόμενου αυξημένης διαπερατότητας και κατακράτησης (Enhanced Permeability and Retention effect, EPR) και διευκολύνει τη συγκέντρωση των νανοσωματιδίων στην περιοχή του όγκου (**Εικόνα 27**) (Mahmoud & Deambrogi., 2025).

Στην ενεργητική στόχευση, τα νανοσωματίδια τροποποιούνται με ειδικά μόρια, όπως αντισώματα ή πεπτίδια, τα οποία αναγνωρίζουν και συνδέονται με υποδοχείς που υπάρχουν σε μεγάλη ποσότητα στα καρκινικά κύτταρα. Με αυτόν τον τρόπο, η μεταφορά του φαρμάκου γίνεται πιο στοχευμένα (Mahmoud & Deambrogi., 2025).



Εικόνα 27. Παθητική στόχευση νανοσωματιδίων μέσω του φαινομένου αυξημένης διαπερατότητας και κατακράτησης (EPR) (Mahmoud & Deambrogi., 2025).

Η παθητική στόχευση νανοσωματιδίων έχει αξιοποιηθεί στις αιματολογικές κακοήθειες για τη μεταφορά χημειοθεραπευτικών παραγόντων στο μυελό των οστών, ο οποίος προσβάλλεται συχνά σε νοσήματα όπως τα λεμφώματα και το πολλαπλό μυέλωμα. Λιποσωμικές μορφές

φαρμάκων, όπως το Doxil, αξιοποιούν το φαινόμενο EPR ώστε να αυξάνουν τη συγκέντρωση του φαρμάκου στους κακοήθεις ιστούς, περιορίζοντας παράλληλα τη διασπορά του σε υγιή κύτταρα και μειώνοντας τις ανεπιθύμητες ενέργειες (Mahmoud & Deambrogi., 2025).

Τα νανοσωματίδια αυτά εισέρχονται συνήθως στα κύτταρα μέσω ενδοκύττωσης, μιας διαδικασίας που διευκολύνεται από αλληλεπιδράσεις μεταξύ λιπιδίων και πρωτεϊνών. Μετά την είσοδό τους στο κύτταρο, τα λιποσώματα μεταφέρονται σε όξινα ενδοσώματα, όπου το χαμηλό pH αποσταθεροποιεί τη λιπιδική διπλοστιβάδα και προκαλεί την απελευθέρωση του φαρμάκου στο κυτταρόπλασμα (Mahmoud & Deambrogi., 2025).

Επιπλέον, τα πεγκυλιωμένα λιποσώματα, δηλαδή λιποσώματα επικαλυμμένα με πολυαιθυλενογλυκόλη (PEG), μπορούν να αποφεύγουν την αναγνώριση από το ανοσοποιητικό σύστημα και να παραμένουν περισσότερο χρόνο στην κυκλοφορία του αίματος, αυξάνοντας με αυτόν τον τρόπο την αποτελεσματικότητα της παθητικής στόχευσης (Mahmoud & Deambrogi., 2025).

Παρά τα πλεονεκτήματα της παθητικής στόχευσης, η αποτελεσματικότητά της εξαρτάται από τα χαρακτηριστικά της αγγείωσης κάθε όγκου και δεν είναι ίδια σε όλες τις περιπτώσεις, καθώς δεν παρουσιάζουν όλοι οι όγκοι την ίδια αυξημένη διαπερατότητα. Επιπλέον, στις αιματολογικές κακοήθειες όπου τα κακοήθη κύτταρα κυκλοφορούν στο αίμα, όπως στις λευχαιμίες, η παθητική στόχευση από μόνη της δεν επαρκεί για αποτελεσματική μεταφορά φαρμάκων και συχνά πρέπει να συνδυάζεται με άλλες θεραπευτικές στρατηγικές. Παρότι προσφέρει έναν βαθμό εκλεκτικότητας, η ειδικότητά της παραμένει μικρότερη σε σύγκριση με τις ενεργητικές μεθόδους στόχευσης (Mahmoud & Deambrogi., 2025).

Πιο συγκεκριμένα, δείκτες επιφάνειας όπως οι CD19, CD20 και CD38 εμφανίζουν αυξημένη έκφραση σε διάφορους τύπους λευχαιμίας, λεμφωμάτων και πολλαπλού μυελώματος, έτσι νανοσωματίδια που φέρουν αντισώματα έναντι αυτών των δεικτών έχουν παρουσιάσει αυξημένη ικανότητα στόχευσης των καρκινικών κυττάρων (Mahmoud & Deambrogi., 2025).

Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελούν τα νανοσωματίδια χρυσού συνδεδεμένα με αντισώματα αντι-CD20, τα οποία μπορούν να στοχεύουν εκλεκτικά τα Β-κυτταρικά λεμφώματα και να μεταφέρουν κυτταροτοξικούς παράγοντες απευθείας στα κακοήθη κύτταρα. Η στοχευμένη αυτή μεταφορά μειώνει την τοξικότητα στους υγιείς ιστούς και βελτιώνει το θεραπευτικό αποτέλεσμα. Μια ακόμη πολλά υποσχόμενη στρατηγική είναι η χρήση νανοσωματιδίων συζευγμένων με απταμερή. Τα απταμερή είναι μικρά μονόκλωνα μόρια νουκλεϊκών οξέων που μπορούν να συνδέονται με μεγάλη συγγένεια σε συγκεκριμένους

κυτταρικούς στόχους. Νανοςωματίδια συζευγμένα με απταμερή έχουν χρησιμοποιηθεί για τη στόχευση κυττάρων σε λεμφώματα Hodgkin που εκφράζουν την CD30, επιτυγχάνοντας σημαντική μείωση του όγκου σε προκλινικά μοντέλα (Mahmoud & Deambrogi., 2025).

Οι στοχευμένες αυτές θεραπείες εμφανίζουν σημαντικές προοπτικές για τη βελτίωση της ακρίβειας και της αποτελεσματικότητας της θεραπείας στις αιματολογικές κακοήθειες. Οι ενεργητικοί μηχανισμοί στόχευσης περιλαμβάνουν τόσο τη χρήση ειδικών μορίων αναγνώρισης του όγκου όσο και συστήματα ελεγχόμενης απελευθέρωσης φαρμάκων που ενεργοποιούνται από συγκεκριμένα ερεθίσματα (Mahmoud & Deambrogi., 2025).

Τα νανοςωματίδια που αποκρίνονται σε ερεθίσματα αποτελούν μια εξελιγμένη μέθοδο στοχευμένης χορήγησης φαρμάκων, καθώς απελευθερώνουν το θεραπευτικό τους φορτίο μόνο όταν εκτεθούν σε συγκεκριμένα ερεθίσματα του μικροπεριβάλλοντος του όγκου, όπως όξινο pH, ένζυμα, οξειδοαναγωγικές συνθήκες, θερμότητα ή φως. Με τον τρόπο αυτό μειώνονται οι συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες και αυξάνεται η αποτελεσματικότητα της θεραπείας (Mahmoud & Deambrogi., 2025).

Στις αιματολογικές κακοήθειες αξιοποιούνται κυρίως pH-ευαίσθητα, ένζυμο-ευαίσθητα και οξειδοαναγωγικά ευαίσθητα νανοςωματίδια. Για παράδειγμα, pH-ευαίσθητα λιποσώματα που περιέχουν Bortezomib απελευθερώνουν εκλεκτικά το φάρμακο στο όξινο μικροπεριβάλλον του μυελού των οστών στο πολλαπλό μυέλωμα, βελτιώνοντας τη δράση του και μειώνοντας την περιφερική νευροπάθεια (Mahmoud & Deambrogi., 2025). Παράλληλα, νανοςωματίδια που ενεργοποιούνται από ένζυμα ή υψηλά επίπεδα γλουταθειόνης, χαρακτηριστικό γνώρισμα των καρκινικών κυττάρων, επιτρέπουν στοχευμένη απελευθέρωση φαρμάκων σε λευχαιμικά και λεμφωματικά κύτταρα, περιορίζοντας την τοξικότητα στους υγιείς ιστούς (Mahmoud & Deambrogi., 2025). Επιπλέον, εξωτερικά ερεθίσματα όπως μαγνητικά πεδία και υπέρυθρο φως χρησιμοποιούνται για την ενεργοποίηση μαγνητικών ή φωτοευαίσθητων νανοςωματιδίων, επιτυγχάνοντας ακριβέστερη μεταφορά φαρμάκων και ενισχυμένη αντικαρκινική δράση (Mahmoud & Deambrogi., 2025).

Παρότι η νανοτεχνολογία προσφέρει σημαντικά πλεονεκτήματα στη στοχευμένη χορήγηση φαρμάκων, η αξιολόγηση της ασφάλειάς της παραμένει απαραίτητη και απαιτεί εκτενή διερεύνηση. Η τοξικότητα των νανοϋλικών επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες, όπως το μέγεθος, το σχήμα και η σύσταση των υλικών που χρησιμοποιούνται για τη σύνθεσή τους. Για παράδειγμα, μεταλλικά νανοςωματίδια, όπως αυτά του χρυσού και του αργύρου, έχουν συσχετιστεί με πιθανές ανεπιθύμητες επιδράσεις, μεταξύ των οποίων το οξειδωτικό στρες και

οι φλεγμονώδεις αποκρίσεις, οι οποίες ενδέχεται να προκαλέσουν βλάβες σε διάφορα όργανα (Mahmoud & Deambrogi., 2025).

Το εξαιρετικά μικρό μέγεθος των νανοσωματιδίων τους επιτρέπει να διαπερνούν βιολογικούς φραγμούς, γεγονός που αυξάνει την πιθανότητα αλληλεπίδρασης με υγιείς ιστούς και εμφάνισης μη επιθυμητών επιδράσεων. Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι πεγκυλιωμένα λιποσωμικά σκευάσματα, όπως το Doxil, εμφανίζουν συνήθως χαμηλότερη τοξικότητα σε σύγκριση με τα ελεύθερα φάρμακα. Αυτό αποδίδεται στην επικάλυψη με PEG, η οποία συμβάλλει στη μείωση της αναγνώρισης από το ανοσοποιητικό σύστημα και περιορίζει τις εκτός στόχου δράσεις. Παρ' όλα αυτά, παραμένει πιθανός ο κίνδυνος αντιδράσεων υπερευαισθησίας, όπως η ψευδοαλλεργική αντίδραση που σχετίζεται με την ενεργοποίηση του συμπληρώματος (CARPA), η οποία έχει αναφερθεί σε λιποσωμικές φαρμακευτικές μορφές (Mahmoud & Deambrogi., 2025).

Ένα ακόμη σημαντικό εμπόδιο στην ανάπτυξη των νανοφαρμάκων είναι η δυνατότητα παραγωγής τους σε μεγάλη κλίμακα. Η σύνθεση των νανοσωματιδίων απαιτεί υψηλό βαθμό αναπαραγωγιμότητας, ώστε να εξασφαλίζεται σταθερότητα σε κρίσιμα στάδια της παραγωγής, όπως η φόρτωση του φαρμάκου, το μέγεθος των σωματιδίων και τα χαρακτηριστικά της επιφάνειάς τους, τα οποία επηρεάζουν άμεσα τόσο την αποτελεσματικότητα όσο και την ασφάλεια. Η παρασκευή νανοφαρμάκων, ιδιαίτερα εκείνων που διαθέτουν σύνθετες επιφανειακές τροποποιήσεις, προϋποθέτει ακριβή έλεγχο και αυστηρή συμμόρφωση με πρότυπα ποιοτικής παραγωγής, κάτι που συχνά είναι δύσκολο να επιτευχθεί σε βιομηχανική κλίμακα. Επιπλέον, αποκλίσεις μεταξύ διαφορετικών παρτίδων παραγωγής μπορεί να οδηγήσουν σε μεταβολές της θεραπευτικής απόκρισης και της αξιοπιστίας των προϊόντων (Mahmoud & Deambrogi., 2025).

Παράλληλα, το κόστος παραγωγής των νανοϊατρικών σκευασμάτων είναι αισθητά αυξημένο σε σχέση με τα συμβατικά φάρμακα μικρών μορίων. Η ανάγκη για εξειδικευμένο εξοπλισμό, προηγμένα υλικά και αυστηρές διαδικασίες ποιοτικού ελέγχου συμβάλλει στη σημαντική οικονομική επιβάρυνση της παραγωγικής διαδικασίας. Για τον λόγο αυτό, η αντιμετώπιση των τεχνικών και οικονομικών προκλήσεων θεωρείται καθοριστική για την ευρύτερη διάθεση των νανοφαρμάκων στον πληθυσμό (Mahmoud & Deambrogi., 2025).

Η έγκριση των νανοφαρμάκων αποτελεί επίσης σύνθετη διαδικασία, εξαιτίας της ιδιαίτερης φύσης αυτών των θεραπευτικών προσεγγίσεων. Οργανισμοί όπως η U.S. Food and Drug Administration και η European Medicines Agency έχουν αναπτύξει ειδικές κατευθυντήριες

οδηγίες που εξετάζουν παραμέτρους όπως η φαρμακοκινητική, η βιοκατανομή και η τοξικότητα των ναοϊατρικών προϊόντων. Ωστόσο, η απουσία πλήρως τυποποιημένων πρωτοκόλλων αξιολόγησης και η ανάγκη για εκτεταμένες μελέτες ασφάλειας εξακολουθούν να επιβραδύνουν την έγκριση αυτών των θεραπειών. Επιπλέον, ανησυχίες σχετικά με τη μακροχρόνια ασφάλεια, όπως η πιθανή συσσώρευση νανοσωματιδίων σε όργανα όπως το ήπαρ και ο σπλήνας, καθιστούν αναγκαία τη διεξοδική προκλινική και κλινική αξιολόγηση. Η συνεργασία ανάμεσα σε ρυθμιστικές αρχές, ακαδημαϊκούς ερευνητές και τη φαρμακοβιομηχανία θεωρείται κρίσιμη για τη διαμόρφωση σαφέστερων κανονιστικών πλαισίων και την επιτάχυνση της ασφαλούς ένταξης των ναοφαρμάκων στην κλινική πράξη (Mahmoud & Deambrogi., 2025).

7.2. Γονιδιακή Θεραπεία

Η γονιδιακή θεραπεία αποτελεί μια προηγμένη θεραπευτική προσέγγιση που βασίζεται στην εισαγωγή DNA για τη διόρθωση ή αντικατάσταση ελαττωματικών γονιδίων. Μπορεί να εφαρμοστεί *in vivo*, με άμεση μεταφορά του γονιδίου στον οργανισμό, ή *ex vivo*, όπου κύτταρα τροποποιούνται γενετικά εκτός σώματος και επανεισάγονται στον ασθενή. Βασικοί τύποι γονιδιακής θεραπείας είναι η σωματική, η γονιδιακή θεραπεία γεννητικής σειράς και η προληπτική ή εμβολιαστική θεραπεία. Ο μηχανισμός δράσης τους περιλαμβάνει την ενίσχυση γονιδιακής λειτουργίας, την αναστολή παθολογικών γονιδίων και την καταστροφή μη φυσιολογικών κυττάρων (Yousafzai et al., 2025).

Στις αιματολογικές κακοήθειες, σημαντική εφαρμογή αποτελεί η ανοσοτροποποίηση (immunomodulation), κατά την οποία τροποποιούνται γενετικά T-λεμφοκύτταρα ώστε να αναγνωρίζουν και να καταστρέφουν αποτελεσματικότερα τα καρκινικά κύτταρα. Η προσέγγιση αυτή χρησιμοποιείται κυρίως στις θεραπείες CAR-T και στα γενετικά τροποποιημένα T-λεμφοκύτταρα με τροποποιημένο υποδοχέα T-κυττάρου (TCR) για λευχαιμίες και λεμφώματα, ενισχύοντας τη στοχευμένη αντικαρκινική δράση (Yousafzai et al., 2025).

Μια ακόμη πειραματική θεραπευτική μέθοδο αποτελεί η θεραπεία γονιδίου αυτοκαταστροφής (suicide gene therapy), όπου εισάγεται γονίδιο που καθιστά τα τροποποιημένα κύτταρα ευαίσθητα σε συγκεκριμένα φάρμακα, επιτρέποντας την επιλεκτική καταστροφή τους. Αξιοποιεί γονίδια, όπως το HSV-tk, τα οποία καθιστούν δυνατή την επιλεκτική εξάλειψη των γενετικά τροποποιημένων T-κυττάρων, εφόσον απαιτηθεί (Yousafzai et al., 2025).

Η ογκολυτική ιοθεραπεία (oncolytic virotherapy) χρησιμοποιεί γενετικά τροποποιημένους ιούς που μολύνουν και καταστρέφουν επιλεκτικά καρκινικά κύτταρα, ενώ παράλληλα ενεργοποιούν την ανοσολογική απόκριση. Η μέθοδος αυτή διερευνάται σε αιματολογικές κακοήθειες όπως λευχαιμίες και λεμφώματα, συνδυάζοντας άμεση καταστροφή όγκου και ανοσολογική ενεργοποίηση (Yousafzai et al., 2025).

Επιπλέον, η μεταφορά γονιδίων για παραγωγή κυτοκινών στοχεύει στην ενίσχυση της αντικαρκινικής ανοσίας μέσω εισαγωγής γονιδίων που κωδικοποιούν κυτοκίνες. Εμβόλια που εκφράζουν τον παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων–μακροφάγων (GM-CSF) έχουν δείξει ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε μελέτες για τη χρόνια μυελογενή λευχαιμία και άλλες μορφές λευχαιμίας (Yousafzai et al., 2025).

Η προσθήκη γονιδίου (gene addition) αποτελεί βασική μορφή γονιδιακής θεραπείας, κατά την οποία εισάγεται υγιές γονίδιο στα κύτταρα του ασθενούς για αποκατάσταση ελαττωματικής λειτουργίας ή ενίσχυση της αντικαρκινικής άμυνας. Για τη μεταφορά θεραπευτικών γονιδίων χρησιμοποιούνται ιικοί και μη ιικοί φορείς. Οι ιικοί φορείς (όπως λεντιϊοί, αδενοϊοί και αδενοσυσχετιζόμενοι ιικοί φορείς (AAVs)) παρουσιάζουν υψηλή αποτελεσματικότητα μεταφοράς αλλά συνδέονται με αυξημένη ανοσογονικότητα, ενώ οι μη ιικοί φορείς (όπως τα λιποσώματα και τα πολυμερή) προσφέρουν μεγαλύτερη ασφάλεια στην θεραπεία και μεγαλύτερη δυνατότητα μεταφοράς γενετικού υλικού (Yousafzai et al., 2025).

Ιδιαίτερα σημαντικοί είναι οι λεντιϊκοί φορείς, επειδή ενσωματώνουν το θεραπευτικό γονίδιο στο γονιδίωμα και επιτρέπουν μακροχρόνια γονιδιακή έκφραση. Χρησιμοποιούνται εκτεταμένα στις θεραπείες CAR-T, όπως οι Kymriah (tisagenlecleucel) και Yescarta, για τη θεραπεία συγκεκριμένων μορφών λευχαιμίας και λεμφώματος. Η tisagenlecleucel στοχεύει την πρωτεΐνη CD19 στα Β-λεμφοκύτταρα και έχει βελτιώσει την αντιμετώπιση της υποτροπιάζουσας ή ανθεκτικής οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας (Yousafzai et al., 2025).

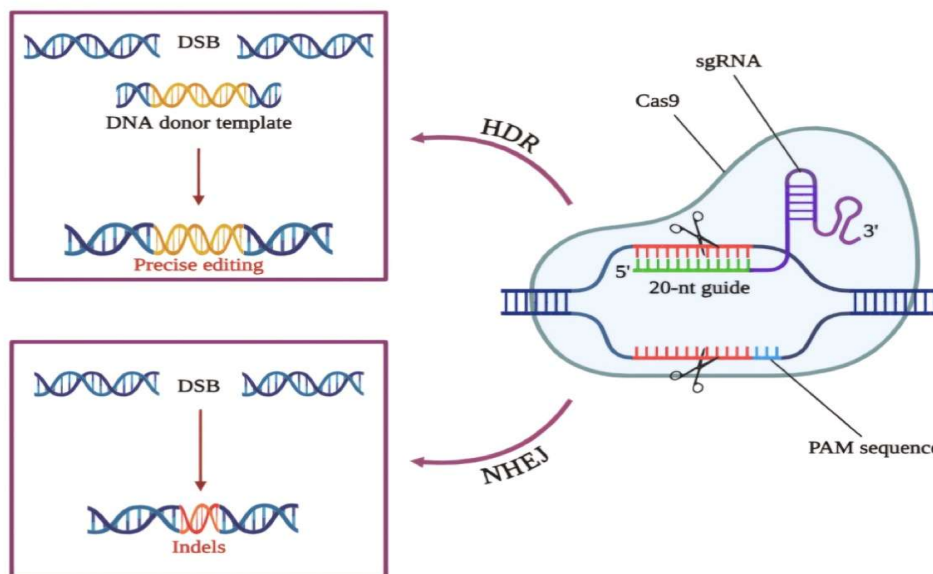
Τέλος, η γονιδιακή αποσιώπηση (gene silencing) στοχεύει στην αναστολή της έκφρασης παθολογικών γονιδίων και περιλαμβάνει δύο βασικές τεχνικές: την παρεμβολή RNA (RNA interference, RNAi) και τα αντινοσηματικά ολιγονουκλεοτίδια (antisense oligonucleotides, ASOs). Το RNAi χρησιμοποιεί μικρά μόρια RNA για αποδόμηση του mRNA πριν τη σύνθεση πρωτεϊνών και έχει εφαρμοστεί στη στόχευση γονιδίων όπως το BCR-ABL στη χρόνια μυελογενή λευχαιμία και το AML1/MTG8 στην οξεία μυελογενή λευχαιμία. Αντίστοιχα, τα ASOs ρυθμίζουν τη γονιδιακή έκφραση μέσω αλληλεπίδρασης με RNA και έχουν μελετηθεί για στόχευση γονιδίων όπως το BCL2 σε Β-κυτταρικές κακοήθειες, ενώ μπορούν να

συνδυαστούν με χημειοθεραπεία ή ανοσοθεραπεία για ενίσχυση της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας (Yousafzai et al., 2025).

7.3. Γονιδιακή Επεξεργασία με CRISPR-Cas9

Η τεχνολογία CRISPR-Cas9 (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats-CRISPR-associated protein 9) αποτελεί μια μέθοδο γονιδιακής επεξεργασίας που επιτρέπει την προσθήκη, διαγραφή ή τροποποίηση συγκεκριμένων γονιδίων. Σε αντίθεση με προηγούμενες μεθόδους γενετικού χειρισμού, οι οποίες εισήγαγαν γενετικό υλικό σε τυχαίες θέσεις του χρωμοσώματος, το CRISPR-Cas9 επιτρέπει στοχευμένες αλλαγές σε συγκεκριμένες περιοχές του γονιδιώματος. Οι βασικές τεχνολογίες γονιδιακής επεξεργασίας περιλαμβάνουν πέρα από το CRISPR-Cas9, τις νουκλεάσες δακτύλων ψευδαργύρου (Zinc Finger Nucleases, ZFNs) και τις δραστικές νουκλεάσες τύπου ενεργοποιητή μεταγραφής (Transcription activator-like effector nucleases, TALENs) (Behrouzian Fard et al., 2025).

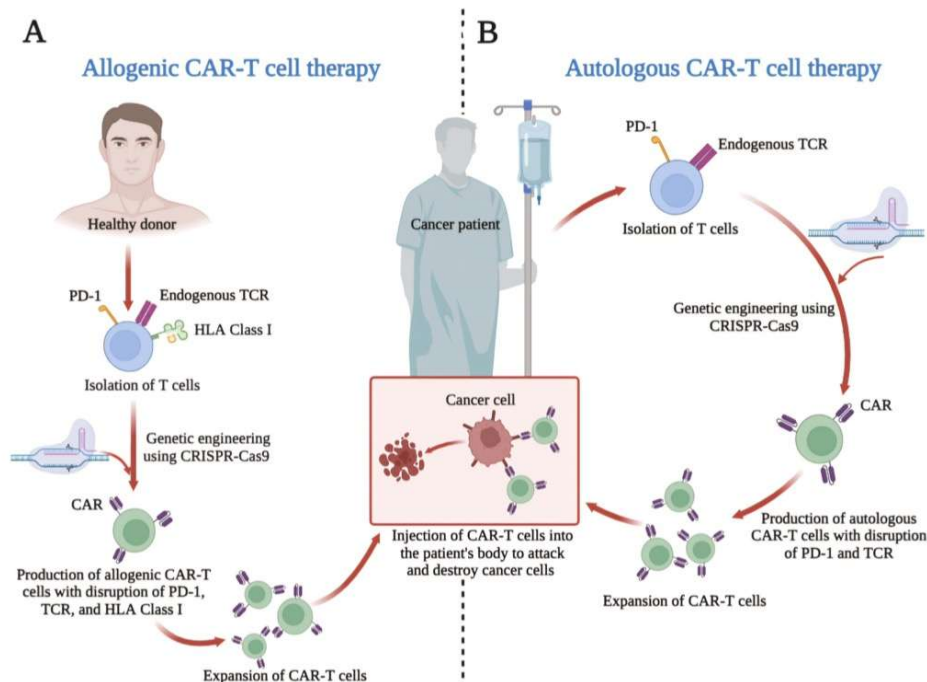
Ο μηχανισμός δράσης του CRISPR-Cas9 (**Εικόνα 28**) περιλαμβάνει τρία στάδια: αναγνώριση, διάσπαση και επιδιόρθωση του DNA. Το σύστημα βασίζεται στο ένζυμο Cas9, το οποίο κόβει το DNA, και σε ένα μονό οδηγό RNA (single guide RNA, sgRNA), που καθορίζει το σημείο στόχο. Το sgRNA αναγνωρίζει τη συγκεκριμένη αλληλουχία μέσω συμπληρωματικής σύζευξης βάσεων και κατευθύνει την πρωτεΐνη Cas9 ώστε να προκαλέσει διπλή θραύση DNA (double-strand break, DSB) κοντά στην αλληλουχία PAM. Στη συνέχεια, η επιδιόρθωση μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε μέσω της μη ομόλογης σύνδεσης άκρων (Non-Homologous End Joining, NHEJ), η οποία είναι επιρρεπής σε μικρές εισαγωγές ή διαγραφές νουκλεοτιδίων, είτε μέσω ομόλογης επιδιόρθωσης (Homology-Directed Repair, HDR), που χρησιμοποιεί ομόλογο πρότυπο για ακριβέστερη γονιδιακή διόρθωση (Behrouzian Fard et al., 2025).



Εικόνα 28. Ο μηχανισμός δράσης του CRISPR-Cas9 (Behrouzian Fard et al., 2025).

Για την αποτελεσματική εφαρμογή του συστήματος απαιτείται η μεταφορά της Cas9, του sgRNA και, όταν χρησιμοποιείται HDR, του προτύπου DNA στον πυρήνα των κυττάρων-στόχων. Μία από τις μεθόδους μεταφοράς είναι η πλασμιδιακή προσέγγιση, κατά την οποία ένα πλασμίδιο εκφράζει τόσο την πρωτεΐνη Cas9 όσο και το sgRNA μέσα στα κύτταρα. Η μέθοδος αυτή είναι απλή και σταθερή, καθώς αποφεύγει τη μεταφορά πολλαπλών ξεχωριστών συστατικών, αλλά παρουσιάζει περιορισμούς όπως πιθανό κίνδυνο γονιδιοματικής ενσωμάτωσης και καθυστέρηση στην έναρξη της γονιδιακής επεξεργασία. Το σύστημα CRISPR-Cas9 θεωρείται μια καινοτόμος στρατηγική γονιδιοματικής τροποποίησης των CAR-T κυττάρων, καθώς επιτρέπει την ακριβή ενσωμάτωση του γονιδίου CAR σε συγκεκριμένες θέσεις του γονιδιώματος (**Εικόνα 29**) (Behrouzian Fard et al., 2025). Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η μελέτη των Eyquem et al. (2017), στην οποία χρησιμοποίησαν ηλεκτροδιάτρηση mRNA και αδενοσχετιζόμενους ιικούς φορείς (AAVs) για τη μεταφορά προτύπου ομόλογης επιδιόρθωσης και την εισαγωγή ενός CAR ειδικού για το CD19 στην περιοχή TRAC (T cell receptor α constant locus). Τα κύτταρα που τροποποιήθηκαν με CRISPR-Cas9 παρουσίασαν αυξημένη αντικαρκινική αποτελεσματικότητα και παρατεταμένη επιβίωση σε μοντέλο B-οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας σε ποντίκια, συγκριτικά με τα συμβατικά CAR-T κύτταρα. Παράλληλα, η προσέγγιση αυτή ενίσχυσε τη λειτουργικότητα των T κυττάρων, μειώνοντας τη συνεχή σηματοδότηση του CAR, περιορίζοντας την επιταχυνόμενη διαφοροποίηση και μειώνοντας την κυτταρική εξάντληση (Eyquem et al., 2017).

Επιπλέον, η τεχνολογία CRISPR-Cas9 μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την απενεργοποίηση ενδογενών γονιδίων, όπως του γονιδίου που κωδικοποιεί τον υποδοχέα PD-1. Η τροποποίηση αυτή καθιστά τα CAR-T κύτταρα λιγότερο ευαίσθητα στην ανασταλτική δράση του PD-L1, το οποίο εκφράζεται από διάφορους όγκους, ενισχύοντας την αντικαρκινική τους δραστηριότητα (Behrouzian Fard et al.,2025).



Εικόνα 29. Αλλογενής και αυτόλογη θεραπεία CAR-T με χρήση του συστήματος CRISPR-Cas9 σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες. (Α) Αλλογενής θεραπεία CAR-T: Τα T κύτταρα απομονώνονται από υγιή δότη και στη συνέχεια τροποποιούνται γενετικά με το σύστημα CRISPR-Cas9. Το σύστημα αυτό επιτρέπει την ακριβή ενσωμάτωση του γονιδίου CAR σε συγκεκριμένες θέσεις του γονιδιώματος, οδηγώντας στην έκφραση του CAR στην επιφάνεια των T κυττάρων, ενώ παράλληλα διακόπτεται η έκφραση του PD-1, του ενδογενούς TCR και των μορίων HLA τάξης I μέσω απενεργοποίησης των αντίστοιχων γονιδίων. Στη συνέχεια, τα CAR-T κύτταρα πολλαπλασιάζονται και εγχέονται στον οργανισμό του ασθενούς για την καταπολέμηση και εξάλειψη των καρκινικών κυττάρων. (Β) Αυτόλογη θεραπεία CAR-T: Τα T κύτταρα απομονώνονται από τον ίδιο τον ασθενή και τροποποιούνται γενετικά με το σύστημα CRISPR-Cas9. Όπως και στην αλλογενή προσέγγιση, επιτυγχάνεται η ακριβής ενσωμάτωση του γονιδίου CAR και η έκφρασή του στην επιφάνεια των T κυττάρων, ενώ πραγματοποιείται απενεργοποίηση γονιδίων για τη διακοπή της έκφρασης του ενδογενούς TCR και του PD-1. Μετά τον πολλαπλασιασμό τους, τα τροποποιημένα CAR-T κύτταρα επανεισάγονται στον οργανισμό του ασθενούς με στόχο την αναγνώριση και καταστροφή των καρκινικών κυττάρων (Behrouzian Fard et al.,2025).

Στις περισσότερες συμβατικές θεραπείες CAR-T χρησιμοποιούνται αυτόλογα T κύτταρα του ασθενούς, γεγονός που συνοδεύεται από σημαντικούς περιορισμούς, όπως ο μεγάλος χρόνος προετοιμασίας, το υψηλό κόστος, και η δυσκολία εξασφάλισης επαρκούς αριθμού και

ποιότητας T κυττάρων στους ασθενείς. Για την αντιμετώπιση αυτών των περιορισμών, οι πρόσφατες εξελίξεις στη γονιδιακή επεξεργασία με CRISPR-Cas9 επέτρεψαν την ανάπτυξη καθολικών CAR-T κυττάρων από υγιείς δότες, διευκολύνοντας τον έλεγχο της ποιότητας και της παραγωγής των κυττάρων. Παράλληλα, η τεχνολογία αυτή συμβάλλει στη μείωση του κινδύνου απόρριψης και της νόσου μοσχεύματος έναντι ξενιστή (GVHD), η οποία σχετίζεται με την παρουσία ενδογενών υποδοχέων TCR και μορίων ανθρώπινου λευκοκυτταρικού αντιγόνου (HLA) στα αλλογενή CAR-T κύτταρα (Behrouzian Fard et al., 2025).

Στο πλαίσιο αυτό, οι Ren et al. (2017) ανέπτυξαν αλλογενή CAR-T κύτταρα με έλλειψη TCR, μορίων HLA τάξης I και PD-1, χρησιμοποιώντας συνδυασμό μεταφοράς γονιδίου CAR μέσω λεντιϊκού φορέα και ηλεκτροδιάτρησης Cas9 mRNA και gRNA, τα οποία στόχευαν τα γονίδια TCR, PD-1 και στην β2-μικροσφαιρίνη. Τα παραγόμενα CAR-T κύτταρα παρουσίασαν ισχυρή αντικαρκινική δράση τόσο in vitro όσο και σε ζωικά μοντέλα, χωρίς να προκαλούν GVHD. Επιπλέον, η ταυτόχρονη γονιδιακή επεξεργασία πολλαπλών στόχων και η διακοπή του γονιδίου PD-1 οδήγησαν σε αυξημένη αντικαρκινική αποτελεσματικότητα in vivo (Ren et al., 2017).

Σε προκλινικό επίπεδο, έχει γίνει μελέτη ασφάλειας και αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με υποτροπιάζουσες ή ανθεκτικές κακοήθειες B-κυττάρων (Hodgkin λέμφωμα, B-κυτταρικό λέμφωμα, οξεία B-λεμφοβλαστική λευχαιμία ενηλίκων) του CTX110, μιας ανοσοθεραπείας CAR-T κυττάρων έναντι του CD19, η οποία αποτελείται από αλλογενή T-κύτταρα τροποποιημένα ex vivo μέσω γονιδιακής επεξεργασίας CRISPR-Cas9. Επιπλέον, έχει πραγματοποιηθεί κλινική μελέτη φάσης I/II για την αξιολόγηση καθολικών CAR-T κυττάρων διπλής ειδικότητας έναντι των CD19/CD20 ή CD22, τροποποιημένων με γονιδιακή επεξεργασία CRISPR-Cas9, σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική λευχαιμία και λέμφωμα B-κυττάρων (Behrouzian Fard et al., 2025).

Ωστόσο, τα καθολικά CAR-T κύτταρα που τροποποιούνται με CRISPR-Cas9 απαιτούν περαιτέρω έλεγχο ως προς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά τους πριν από την εφαρμογή τους σε κλινικές μελέτες (Behrouzian Fard et al., 2025).

Οι τεχνικές της επεξεργασίας βάσεων (base editing) και της γονιδιακής επεξεργασία prime ή αλλιώς prime editing αποτελούν νεότερες προσεγγίσεις γονιδιακής επεξεργασίας που αναπτύχθηκαν για να αντιμετωπίσουν περιορισμούς των τεχνικών CRISPR-Cas9, όπως την κυτταρική τοξικότητα που σχετίζεται με τη δημιουργία θραύσεων διπλής έλικας DNA (double-strand breaks, DSBs) (Behrouzian Fard et al., 2025).

Οι τεχνικές της επεξεργασίας βάσεων είναι τεχνολογίες που προέρχονται από το CRISPR-Cas9 και επιτρέπει ακριβείς σημειακές μεταβολές στο DNA χωρίς την πρόκληση DSBs. Δημιουργούνται μέσω σύνδεσης μιας ανενεργής ή τροποποιημένης μορφής της Cas9 με ένζυμα αποαμίνωσης και κατευθύνονται στην επιθυμητή αλληλουχία μέσω sgRNA. Υπάρχουν δύο κύριες κατηγορίες: οι επεξεργαστές βάσεων κυτιδίνης (cytidine base editors), που επιτρέπουν μετατροπές C→T, και οι επεξεργαστές βάσεων αδερίνης (adenine base editors), που προκαλούν μετατροπές A→G. Η τεχνολογία αυτή παρουσιάζει αυξημένη ειδικότητα στόχευσης, αποτελεσματικότερη επεξεργασία, δυνατότητα τροποποίησης πολλαπλών θέσεων και χαμηλά ποσοστά εισαγωγών ή διαγραφών (Behrouzian Fard et al., 2025).

Το prime editing αποτελεί επίσης μέθοδο γονιδιακής επεξεργασίας υψηλής ακρίβειας, η οποία επιτρέπει την άμεση εισαγωγή νέας γενετικής πληροφορίας σε συγκεκριμένες θέσεις του DNA χωρίς δημιουργία DSBs και χωρίς ανάγκη προτύπων DNA (donor templates). Η τεχνική χρησιμοποιεί τροποποιημένη Cas9 συνδεδεμένη με αντίστροφη μεταγραφάση και καθοδηγείται από ένα prime editing guide RNA (pegRNA), το οποίο κατευθύνει το σύστημα στη θέση-στόχο και κωδικοποιεί την επιθυμητή γενετική αλλαγή. Το prime editing μπορεί να πραγματοποιήσει ακριβείς εισαγωγές, διαγραφές και όλους τους τύπους σημειακών μεταλλάξεων, παρουσιάζοντας ίση ή μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα και λιγότερα ανεπιθύμητα προϊόντα σε σύγκριση με την HDR. Παράλληλα, εμφανίζει σημαντικά μειωμένες εκτός στόχου τροποποιήσεις (off-target effects). Σύμφωνα με τα δεδομένα, θεωρητικά μπορεί να διορθώσει έως και το 89% των γνωστών παθογόνων γενετικών παραλλαγών στον άνθρωπο (Behrouzian Fard et al., 2025).

Τέλος, παρά τις πολλά υποσχόμενες εφαρμογές της γονιδιακής επεξεργασίας με CRISPR-Cas9 στις αιματολογικές κακοήθειες, εξακολουθούν να υπάρχουν σημαντικές προκλήσεις και περιορισμοί. Ένα από τα βασικότερα προβλήματα αφορά τις εκτός στόχου τροποποιήσεις (off-target effects, OTEs), δηλαδή τις ανεπιθύμητες γενετικές αλλαγές στο γονιδίωμα, οι οποίες ενδέχεται να επηρεάσουν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Παράλληλα, η ανοσογονικότητα αποτελεί σημαντικό εμπόδιο στην κλινική εφαρμογή του συστήματος, καθώς μπορεί να μειώσει τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα ή να προκαλέσει ανεπιθύμητες ανοσολογικές αντιδράσεις (Behrouzian Fard et al., 2025).

Επιπλέον, η χρήση του CRISPR-Cas9 συνοδεύεται από ηθικές, κοινωνικές και ρυθμιστικές προκλήσεις. Παρότι τα ισχύοντα νομικά και ηθικά πλαίσια θεωρούνται σε μεγάλο βαθμό επαρκή για παρεμβάσεις σε σωματικά κύτταρα, εξακολουθούν να υπάρχουν ανησυχίες σχετικά με τον κίνδυνο μη επιθυμητών γενετικών μεταβολών, ιδιαίτερα στις εφαρμογές in vivo.

Σημαντικά ζητήματα αποτελούν επίσης η ασφάλεια, η αποτελεσματικότητα, το υψηλό κόστος, η ισότιμη πρόσβαση στις θεραπείες και οι πιθανές κοινωνικές ανισότητες που μπορεί να προκύψουν (Behrouzian Fard et al., 2025).

Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί και στον τύπο των κυττάρων που θα τροποποιηθούν, καθώς οι παρεμβάσεις σε σωματικά κύτταρα δεν κληρονομούνται, σε αντίθεση με τις τροποποιήσεις της γεννητικής σειράς, οι οποίες μπορούν να μεταβιβαστούν στις επόμενες γενιές και εγείρουν σοβαρά ηθικά ζητήματα σχετικά με την ασφάλεια, την ανθρώπινη αξιοπρέπεια και τις μακροπρόθεσμες συνέπειες. Για τον λόγο αυτό, η εφαρμογή του CRISPR-Cas9 σε αναπαραγωγικά κύτταρα και ανθρώπινα έμβρυα παραμένει ιδιαίτερα αμφιλεγόμενη και απαιτεί αυστηρή εποπτεία, σαφή κανονιστικά πλαίσια και συνεχή δημόσιο διάλογο σχετικά με τα όρια και τις επιτρεπτές χρήσεις της γονιδιακής επεξεργασίας (Behrouzian Fard et al., 2025).

7.4. «Πολύ-ομικές» Τεχνολογίες-Αναδυόμενοι Βιοδείκτες

Η ανοσοθεραπεία έχει φέρει επανάσταση στη θεραπεία των αιματολογικών κακοηθειών όπως παρουσιάστηκε εκτενέστερα σε προηγούμενο κεφάλαιο, ωστόσο, η ανταπόκριση των ασθενών παραμένει συχνά απρόβλεπτη λόγω πρωτογενούς αντοχής, υποτροπής της νόσου και πιθανών σοβαρών, ακόμη και απειλητικών για τη ζωή, ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι συμβατικοί βιοδείκτες πολλές φορές δεν επαρκούν για να αποτυπώσουν την πολυπλοκότητα των αλληλεπιδράσεων μεταξύ όγκου και ανοσοποιητικού συστήματος, γεγονός που καθιστά αναγκαία την εφαρμογή πιο ολοκληρωμένων προσεγγίσεων. Στο πλαίσιο αυτό, οι «πολύ-ομικές» τεχνολογίες συνδυάζουν δεδομένα από τη γονιδιωματική (genomics), τη μεταγραφωμική (transcriptomics), την πρωτεωμική (proteomics), τη μεταβολομική (metabolomics), τις χωρικές ομικές αναλύσεις (spatial omics) και τη μελέτη του μικροβιώματος (microbiome profiling), με στόχο την κατανόηση των μοριακών μηχανισμών που καθορίζουν τόσο την αποτελεσματικότητα της ανοσοθεραπείας όσο και την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών στις αιματολογικές κακοήθειες (Pirouzbakht et al., 2025).

Η γονιδιωματική συμβάλλει στην πρόβλεψη της ανταπόκρισης στην ανοσοθεραπεία μέσω της ανάλυσης του μεταλλακτικού φορτίου του όγκου (tumor mutational burden, TMB) και της εμφάνισης νεοαντιγόνων. Οι σωματικές μεταλλάξεις μπορούν να δημιουργήσουν νεοαντιγόνα, τα οποία επιτρέπουν στα Τ-λεμφοκύτταρα να αναγνωρίζουν τα καρκινικά κύτταρα και να τα καταστρέφουν. Σε αιματολογικές κακοήθειες, όπως το διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β κύτταρα (DLBCL), υψηλό TMB σχετίζεται με αυξημένο αριθμό νεοαντιγόνων, ενώ η παρουσία νεοαντιγόνων (2 ή περισσότερων) που προέρχονται από το γονίδιο BCL2 έχει

συσχετίζεται με δυσμενέστερη συνολική επιβίωση μετά από ανοσοχημειοθεραπεία. Ωστόσο, η χρησιμότητά του TMB είναι περιορισμένη σε κακοήθειες με χαμηλό αριθμό μεταλλάξεων όπως η παιδιατρική οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία, καθώς μειώνεται η διαθεσιμότητα των νεοαντιγόνων (Pirouzbakht et al., 2025).

Η γενετική ποικιλομορφία των αντιγόνων ιστοσυμβατότητας (HLA) επηρεάζει σημαντικά την αποτελεσματικότητα της ανοσοθεραπείας, καθώς αυξημένη ετερογένεια στο σύστημα HLA συνδέεται με την ικανότητα παρουσίασης ευρύτερου φάσματος καρκινικών αντιγόνων στο ανοσοποιητικό σύστημα, ενισχύοντας την ανοσολογική επιτήρηση και την αντικαρκινική απόκριση. Επιπλέον, γενετικές παραλλαγές σε γονίδια όπως τα CTLA-4 και PDCD-1, καθώς και γονίδια του συμπληρώματος (CFH, CFI), έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας ή ανεπιθύμητων ενεργειών σε ανοσοθεραπείες (Pirouzbakht et al., 2025).

Η μεταγραφωμική συμβάλλει στην πρόβλεψη της ανταπόκρισης στην ανοσοθεραπεία μέσω της ανάλυσης του μικροπεριβάλλοντος του όγκου και της λειτουργικής κατάστασης των T-λεμφοκυττάρων. Στο πολλαπλό μυέλωμα, όγκοι με αυξημένη παρουσία CD8 T-κυττάρων και NK κυττάρων («hot» μικροπεριβάλλον) σχετίζονται με καλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία αντι-SLAMF7, ενώ η παρουσία ανοσοκατασταλτικών κυττάρων, όπως μακροφάγα M2 και ρυθμιστικά T κύτταρα (Tregs) («cold» μικροπεριβάλλον), συνδέεται με αντοχή στη θεραπεία (Pirouzbakht et al., 2025).

Η πρωτεωμική και η μεταβολομική συμβάλλουν στην πρόβλεψη της αποτελεσματικότητας και των ανεπιθύμητων ενεργειών της ανοσοθεραπείας μέσω της ανάλυσης πρωτεϊνών, κυτοκινών και μεταβολικών αλλαγών. Η ανάλυση κυτοκινών στον ορό ή το πλάσμα μπορεί να προβλέψει τοξικότητες μετά από θεραπεία CAR-T, καθώς αυξημένα επίπεδα IL-6 και IFN-γ σχετίζονται με σοβαρό σύνδρομο απελευθέρωσης κυτοκινών (CRS), ενώ οι πρωτεΐνες ANG2 και sFLT1 συνδέονται με νευροτοξικότητα. Στο πολλαπλό μυέλωμα, αυξημένα επίπεδα διαλυτών πρωτεϊνών ανοσολογικών σημείων ελέγχου, όπως sPD-L1 και sCTLA-4, σχετίζονται με υποτροπή και ανοσοκαταστολή του μικροπεριβάλλοντος του όγκου. Τα υψηλά επίπεδα sPD-L1 (>200 pg/mL) προβλέπουν δυσμενέστερη επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου μετά από θεραπεία με daratumumab (Pirouzbakht et al., 2025).

Παράλληλα, η μεταβολομική αναδεικνύει τον ρόλο του κυτταρικού μεταβολισμού στην ανοσολογική απόκριση. Στην οξεία μυελογενή λευχαιμία, η συσσώρευση γαλακτικού οξέος καταστέλλει τη λειτουργία των NK κυττάρων και ενισχύει την ανοσοκαταστολή, ενώ χαμηλά επίπεδα αργινίνης επηρεάζουν τη διατήρηση και την αποτελεσματικότητα των CAR-T

κυττάρων. Επιπλέον, στη χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία, η συσσώρευση ηλεκτρικού οξέος έχει συσχετιστεί με δυσλειτουργία των T-κυττάρων και μειωμένη ανοσολογική απόκριση (Pirouzbakht et al., 2025).

Η επιγονιδιωματική μελετά τροποποιήσεις, όπως η μεθυλίωση του DNA, οι τροποποιήσεις ιστονών και η αναδιαμόρφωση της χρωματίνης, οι οποίες επηρεάζουν τη γονιδιακή έκφραση χωρίς να αλλάζουν την αλληλουχία του DNA. Στις αιματολογικές κακοήθειες, η υπερμεθυλίωση συγκεκριμένων γονιδίων μπορεί να μειώσει την παρουσίαση αντιγόνων και να περιορίσει την αναγνώριση των καρκινικών κυττάρων από το ανοσοποιητικό σύστημα, συμβάλλοντας σε αντοχή σε θεραπείες όπως οι CAR-T θεραπείες και οι αναστολείς ανοσολογικών σημείων ελέγχου (Pirouzbakht et al., 2025).

Παράλληλα, οι επιγενετικές μεταβολές επηρεάζουν άμεσα τη λειτουργία των T-κυττάρων. Η απομεθυλίωση γονιδίων που σχετίζονται με την ανοσολογική απόκριση συνδέεται με πιο αποτελεσματικά T-κύτταρα μνήμης, ενώ η υπερμεθυλίωση σχετίζεται με εξάντληση των T-κυττάρων. Οι αναστολείς DNA-μεθυλοτρανσφεράσης, όπως η αζακιτιδίνη (azacitidine), φαίνεται ότι περιορίζουν την εξάντληση των CAR-T κυττάρων, διατηρώντας τα σε μια ενεργή κατάσταση, γεγονός που ενισχύει τη διάρκεια δράσης και την αντικαρκινική τους αποτελεσματικότητα σε προκλινικά μοντέλα οξείας μυελογενούς λευχαιμίας. Επιπλέον, η συνδυαστική ανάλυση επιγονιδιωματικών δεδομένων με άλλες «ομικές» τεχνολογίες προσφέρει μια πιο ολοκληρωμένη κατανόηση των μηχανισμών ανθεκτικότητας στη θεραπεία (Pirouzbakht et al., 2025).

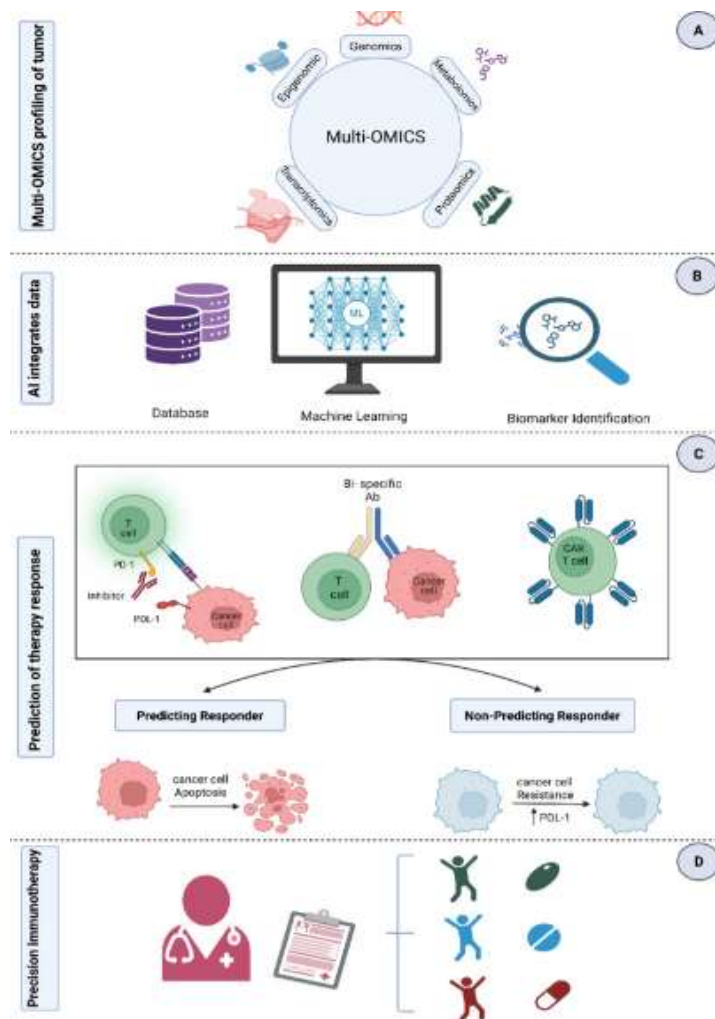
Η σύσταση του εντερικού μικροβιώματος φαίνεται να επηρεάζει σημαντικά την ανταπόκριση στην ανοσοθεραπεία στις αιματολογικές κακοήθειες. Η παρουσία συγκεκριμένων μικροοργανισμών, όπως το *Faecalibacterium*, έχει συσχετιστεί με καλύτερη ανάπτυξη και διατήρηση των CAR-T κυττάρων σε ασθενείς με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία, ενώ επικράτηση του *Enterococcus* σχετίζεται με σοβαρότερες τοξικότητες, όπως το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτοκινών (CRS), λόγω αυξημένης φλεγμονής (Pirouzbakht et al., 2025).

Παράλληλα, μεταβολίτες του μικροβιώματος, όπως το βουτυρικό οξύ, μπορούν να ενισχύσουν τη λειτουργικότητα και επιβίωση των CAR-T κυττάρων. Επιπλέον, η μεταμόσχευση κοπρανόδους μικροβιώματος (FMT) από ασθενείς που ανταποκρίνονται στην ανοσοθεραπεία έχει δείξει δυνατότητα βελτίωσης της μεταβολικής λειτουργίας και της αποτελεσματικότητας των CAR-T κυττάρων, αναδεικνύοντας το μικροβίωμα ως πιθανό συμπληρωματικό θεραπευτικό στόχο (Pirouzbakht et al., 2025).

Οι χωρικές ομικές αναλύσεις επιτρέπουν τη μελέτη της γονιδιακής έκφρασης μέσα στο μικροπεριβάλλον του όγκου, προσφέροντας καλύτερη κατανόηση των αλληλεπιδράσεων μεταξύ καρκινικών και ανοσολογικών κυττάρων. Στο κλασικό λέμφωμα Hodgkin έχουν αναδειχθεί συγκεκριμένα πρότυπα κατανομής ανοσοκυττάρων που σχετίζονται με την πρόγνωση και την ανταπόκριση στη θεραπεία. Για παράδειγμα, η παρουσία ανοσοκατασταλτικών κυττάρων που εκφράζουν PD-L1 έχει συσχετιστεί με αποτυχία στην θεραπεία (Pirouzbakht et al., 2025).

Παράλληλα, προηγμένες τεχνικές απεικόνισης, όπως οι CODEX (CO-Detection by indEXing) και IMC (Imaging Mass Cytometry), επιτρέπουν την ταυτόχρονη ανάλυση πολλών πρωτεϊνικών δεικτών σε επίπεδο ενός κυττάρου, διευκολύνοντας τη μελέτη των αλληλεπιδράσεων μεταξύ όγκου και ανοσοποιητικού σε κακοήθειες όπως το πολλαπλό μυέλωμα. Οι τεχνολογίες αυτές συμβάλλουν στην ανακάλυψη νέων βιοδεικτών και θεραπευτικών στόχων, αν και η εφαρμογή τους περιορίζεται ακόμη από το υψηλό κόστος, την τεχνική πολυπλοκότητα και την περιορισμένη κλινική τυποποίηση (Pirouzbakht et al., 2025).

Ένα ολοκληρωμένο μοντέλο μηχανικής μάθησης (ML) μπορεί να αναλύσει τα «πολυ-ομικά» δεδομένα για την αναγνώριση μοριακών δεδομένων που προβλέπουν την ανταπόκριση στην ανοσοθεραπεία. Με βάση αυτούς τους βιοδείκτες, οι ασθενείς μπορούν να ταξινομηθούν σε πιθανώς ανταποκρινόμενους και μη ανταποκρινόμενους στη θεραπεία (**Εικόνα 30**). Οι ασθενείς που προβλέπεται ότι θα ανταποκριθούν μπορούν να λάβουν ανοσοθεραπεία, όπως θεραπεία CAR-T ή αναστολείς ανοσολογικών σημείων ελέγχου, οδηγώντας σε εκκαθάριση του όγκου και παρατεταμένη ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος. Αντίθετα, οι μη ανταποκρινόμενοι ασθενείς μπορούν να αναγνωριστούν έγκαιρα, επιτρέποντας την εφαρμογή εναλλακτικών στρατηγικών, όπως συνδυαστικές θεραπείες ή συμμετοχή σε κλινικές μελέτες. Αυτό το πλαίσιο καθοδηγούμενο από δεδομένα «πολυ-ομικών» αναλύσεων μπορεί να μετασχηματίσει τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων στις αιματολογικές κακοήθειες, επιτρέποντας επιλογή θεραπείας βασισμένη στον ατομικό κίνδυνο και σε μοριακούς βιοδείκτες. Με αυτό τον τρόπο, προωθείται η εξατομίκευση της θεραπείας και βελτιώνονται τα μακροπρόθεσμα κλινικά αποτελέσματα (Pirouzbakht et al., 2025).



Εικόνα 30. Στρατηγική «πολύ-ομικής» ανάλυσης (Pirouzbakht et al., 2025).

7.5. Τεχνητή Νοημοσύνη

Η τεχνητή νοημοσύνη (Artificial Intelligence, AI) μετασχηματίζει ραγδαία την κλινική διαχείριση των αιματολογικών κακοηθειών, προσφέροντας νέες δυνατότητες στη διάγνωση, την πρόγνωση και την εξατομίκευση της θεραπείας. Οι αιματολογικές κακοήθειες αποτελούν ετερογενή ομάδα νεοπλασματικών νοσημάτων που χαρακτηρίζονται από σημαντική βιολογική πολυπλοκότητα, γεγονός που καθιστά τη διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση ιδιαίτερα απαιτητική. Η αυξανόμενη διαθεσιμότητα μεγάλου όγκου κλινικών, απεικονιστικών, ιστοπαθολογικών και γονιδιωματικών δεδομένων, σε συνδυασμό με τη βελτίωση της υπολογιστικής ισχύος, έχει δημιουργήσει τις προϋποθέσεις για την ενσωμάτωση της τεχνητής νοημοσύνης στην αιματολογία, με σκοπό τη βελτίωση της ακρίβειας των κλινικών αποφάσεων και την υποστήριξη της εξατομικευμένης ιατρικής (Salem et al., 2026).

Η μηχανική μάθηση (Machine Learning, ML), ως υποπεδίο της τεχνητής νοημοσύνης, επιτρέπει την αναγνώριση προτύπων μέσα από σύνθετα βιοϊατρικά δεδομένα και την ανάπτυξη μοντέλων πρόβλεψης που μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην ογκολογία και κατ' επέκταση στις αιματολογικές κακοήθειες. Η εφαρμογή αλγορίθμων ML καθιστά εφικτή την ανάλυση μεγάλων συνόλων δεδομένων για την αναγνώριση βιοδεικτών, την πρόβλεψη θεραπευτικής ανταπόκρισης, την ταξινόμηση νόσων και τη βελτίωση της διαγνωστικής διαδικασίας (Salem et al., 2026).

Πιο συγκεκριμένα, για την διάγνωση της λευχαιμίας, που αποτελεί μία εγγενώς πολύπλοκη και συχνά χρονοβόρα διαδικασία, η εφαρμογή τεχνικών μηχανικής μάθησης δημιουργεί σημαντικές προοπτικές βελτιστοποίησης της διαγνωστικής διαδικασίας, καθώς παρέχει τη δυνατότητα αναγνώρισης γενετικών μεταβολών που σχετίζονται με τη νόσο. Οι πρώιμες εφαρμογές της μηχανικής μάθησης (ML) στη λευχαιμία επικεντρώθηκαν στην αναγνώριση λευχαιμικών κυττάρων σε δείγματα αίματος, στην ανάλυση δεδομένων κυτταρομετρίας ροής και στην αξιολόγηση γενετικών πληροφοριών. (Salem et al., 2026). Παράλληλα, η ML κατέστη ικανή να ταξινομεί με ακρίβεια τους διαφορετικούς υποτύπους λευχαιμίας. Ειδικότερα, μοντέλα βαθιάς μάθησης (deep learning), όπως τα συνελκτικά νευρωνικά δίκτυα (CNNs), χρησιμοποιήθηκαν για την αυτόματη διάκριση μεταξύ οξείας μυελογενούς λευχαιμίας, χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας, οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας και χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας. Ο συγκεκριμένος αλγόριθμος CNN παρουσίασε υψηλή ακρίβεια, επιτυγχάνοντας ποσοστό 88,25% στη διάγνωση της λευχαιμίας και 81,74% στην ταξινόμηση των υποτύπων της (Ahmed et al., 2019).

Ομοίως, εφαρμόστηκαν προσεγγίσεις βαθιάς μάθησης για την ταξινόμηση μεταξύ οξείας μυελογενούς λευχαιμίας, οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας, χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας και φυσιολογικού μυελού των οστών μέσω εικόνων μικροσκοπίου χρησιμοποιώντας CNNs. Με αυτό τον τρόπο επιτεύχθηκε υψηλή διαγνωστική ακρίβεια και περισσότερο αντικειμενική αξιολόγηση. Επιπλέον, αναπτύχθηκαν συστήματα μηχανικής μάθησης για την ταξινόμηση υποτύπων λευχαιμίας από εικόνες περιφερικού επιχρίσματος αίματος, επιτρέποντας με αυτό τον τρόπο την αυτόματη διάκριση διαφορετικών μορφών λευχαιμίας και υποστηρίζοντας ταχύτερη διαγνωστική διαδικασία (Salem et al., 2026).

Στα λεμφώματα, η εφαρμογή της τεχνητής νοημοσύνης επικεντρώνεται στη διάγνωση, την πρόγνωση και την υποστήριξη της θεραπείας. Εργαλεία μηχανικής μάθησης έχουν βελτιώσει την ανάλυση ιστοπαθολογικών εικόνων, γονιδιωματικών και πρωτεωμικών δεδομένων. Μοντέλα βαθιάς μάθησης ταξινόμησαν ιστοπαθολογικές εικόνες λεμφαδένων με υψηλή

ακρίβεια, ενώ αλγόριθμοι ML χρησιμοποιήθηκαν για την ανάλυση PET/CT δεδομένων και την εκτίμηση του συνολικού μεταβολικού όγκου (TMTV), ο οποίος αποτελεί σημαντικό προγνωστικό δείκτη για τα Hodgkin και τα non-Hodgkin λεμφώματα (Salem et al., 2026).

Στο πολλαπλό μυέλωμα, η μηχανική μάθηση διερευνάται για την αναγνώριση πρώιμων δεικτών της νόσου, την αξιολόγηση της πρόγνωσης και τη βελτίωση της θεραπείας. Δεδομένου ότι η διάγνωση και σταδιοποίηση του πολλαπλού μυελώματος απαιτούν πληροφορίες από ορολογικά, γενετικά, μορφολογικά, ιστολογικά και απεικονιστικά δεδομένα, οι αλγόριθμοι ML μπορούν να συμβάλουν στην ολοκληρωμένη ανάλυση αυτών των πληροφοριών. Έχουν πραγματοποιηθεί εφαρμογές ραδιομικής (radiomics) βασισμένες σε μαγνητική τομογραφία για τη διαφοροποίηση μεταξύ πολλαπλού μυελώματος και μεταστατικών βλαβών της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης. Παράλληλα, έχει αναπτυχθεί μοντέλο μηχανικής μάθησης που συνδυάζει κυτταρογενετικά, ανοσολογικά και κλινικά δεδομένα για την πρόβλεψη μη ανιχνεύσιμης μετρήσιμης υπολειπόμενης νόσου (MRD), καθώς και της επιβίωσης ασθενών με νεοδιαγνωσμένο πολλαπλό μυέλωμα (Salem et al., 2026).

Η τεχνητή νοημοσύνη μπορεί να βελτιώσει σημαντικά τη διάγνωση, την εκτίμηση της πρόγνωσης, την πρόβλεψη στην θεραπεία και την υποστήριξη εξατομικευμένων θεραπευτικών στρατηγικών στις αιματολογικές κακοήθειες. Ωστόσο, τα περισσότερα μοντέλα εξακολουθούν να βασίζονται σε μικρά και ετερογενή σύνολα δεδομένων, χωρίς επαρκή επικύρωση, γεγονός που περιορίζει τη γενικευσιμότητα των αποτελεσμάτων. Επομένως, υπάρχει ανάγκη για μεγαλύτερα και υψηλής ποιότητας σύνολα δεδομένων, διαφάνεια, ερμηνευσιμότητα των μοντέλων, προστασία προσωπικών δεδομένων και στενότερη συνεργασία μεταξύ κλινικών ιατρών, ειδικών δεδομένων και ρυθμιστικών φορέων ώστε να καταστεί δυνατή η ασφαλής ενσωμάτωση της τεχνητής νοημοσύνης στην καθημερινή αιματολογική πρακτική (Salem et al., 2026).

8. ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Οι αιματολογικοί καρκίνοι αποτελούν ένα ιδιαίτερα ετερογενές σύνολο νοσημάτων με πολύπλοκη παθογένεια, των οποίων η διάγνωση, η πρόγνωση και η θεραπευτική αντιμετώπιση έχουν μεταβληθεί σημαντικά κατά τις τελευταίες δεκαετίες χάρη στην πρόοδο της μοριακής βιολογίας, της παθοβιοχημείας και της βιοϊατρικής τεχνολογίας. Η βαθύτερη κατανόηση των μηχανισμών που διέπουν τη λευχαιμογένεση, τη λεμφογένεση και τις διαταραχές της αιμοποίησης έχει επιτρέψει ακριβέστερη ταξινόμηση των αιματολογικών κακοηθειών, αναγνώριση προγνωστικών βιοδεικτών και ανάπτυξη περισσότερο στοχευμένων και εξατομικευμένων θεραπευτικών στρατηγικών.

Παρά την πρόοδο των νεότερων τεχνολογιών, παραδοσιακές θεραπευτικές προσεγγίσεις, όπως η χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία, εξακολουθούν να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη θεραπευτική αντιμετώπιση πολλών αιματολογικών, είτε ως κύρια θεραπεία είτε σε συνδυαστικά θεραπευτικά σχήματα αλλά και ως μέρος της προετοιμασίας πριν από μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων. Χαρακτηριστικό παράδειγμα χημειοθεραπείας αποτελεί το θεραπευτικό σχήμα «7+3», το οποίο βελτίωσε ουσιαστικά την πρόγνωση της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας και εξακολουθεί να αποτελεί βασική θεραπεία επαγωγής για σχεδόν πέντε δεκαετίες. Παράλληλα, η στενή παρακολούθηση, η υποστηρικτική και η παρηγορική φροντίδα παραμένουν ουσιώδεις για την αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών.

Η μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων εξακολουθεί να αποτελεί θεραπεία υψηλής θεραπευτικής αξίας, αν και συνοδεύεται από σημαντικές προκλήσεις, όπως η δυσκολία εύρεσης συμβατού δότη, ο κίνδυνος νόσου μοσχεύματος έναντι ξενιστή (GVHD), η πιθανή απόρριψη του μοσχεύματος και οι τοξικότητες της προπαρασκευαστικής θεραπείας. Η βελτίωση των μεθόδων ιστοσυμβατότητας, η αποτελεσματικότερη πρόληψη και διαχείριση της GVHD, η βελτιστοποίηση των θεραπευτικών σχημάτων και η ενσωμάτωση νέων ανοσοθεραπευτικών και μοριακών προσεγγίσεων αναμένεται να ενισχύσουν περαιτέρω την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της μεταμόσχευσης.

Παράλληλα, η πρόοδος της μοριακής αιματολογίας έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη στοχευμένων θεραπευτικών παραγόντων, όπως οι αναστολείς κινάσων, συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων τυροσινικής κινάσης TKI, αναστολέων τυροσινικής κινάσης FLT3, των αναστολέων της κινάσης του Bruton και των αναστολέων της κινάσης Janus, οι οποίοι

στοχεύουν ειδικά μοριακά μονοπάτια που εμπλέκονται στον πολλαπλασιασμό και την επιβίωση των κακοήθων κυττάρων. Επιπλέον, τα μονοκλωνικά και διειδικά αντισώματα, οι σύγχρονες ανοσοθεραπευτικές προσεγγίσεις και ο συνδυασμός ανοσοθεραπειών έχουν βελτιώσει σημαντικά τη δυνατότητα εκλεκτικής στόχευσης των νεοπλασματικών κυττάρων και χρησιμοποιούνται τόσο ως θεραπεία πρώτης γραμμής όσο και σε ανθεκτικές ή υποτροπιάζουσες μορφές νόσου.

Ιδιαίτερη εξέλιξη στο χώρο της αιματολογικής ογκολογίας αποτελεί η ανάπτυξη των κυτταρικών ανοσοθεραπειών με γενετικά τροποποιημένα T-λεμφοκύτταρα CAR-T, τα οποία έχουν ανοίξει νέες προοπτικές στην εξατομικευμένη θεραπεία ανθεκτικών και υποτροπιάζουσών αιματολογικών κακοηθειών. Ωστόσο, η εφαρμογή τους συνδέεται με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (CRS) και η νευροτοξικότητα (ICANS), γεγονός που καθιστά αναγκαία τη στενή παρακολούθηση, την έγκαιρη θεραπευτική παρέμβαση και την ανάπτυξη νεότερων CAR-T κυττάρων με μεγαλύτερη εκλεκτικότητα και βελτιωμένο έλεγχο της ανοσολογικής ενεργοποίησης. Παράλληλα, η αξιοποίηση βιοδεικτών και εξατομικευμένων θεραπευτικών στρατηγικών ενδέχεται να ενισχύσει την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της θεραπείας.

Η γονιδιακή θεραπεία και η γονιδιακή επεξεργασία αναμένεται να διαμορφώσουν περαιτέρω το μέλλον της αιματολογικής ογκολογίας, παρέχοντας δυνατότητες διόρθωσης παθολογικών γονιδιακών διαταραχών, τροποποίησης ανοσοκυττάρων και στοχευμένης παρέμβασης σε μηχανισμούς καρκινογένεσης και θεραπευτικής αντοχής. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η τεχνολογία CRISPR-Cas9, η οποία επιτρέπει στοχευμένες τροποποιήσεις σε συγκεκριμένες περιοχές του γονιδιώματος και συμβάλλει στην ανάπτυξη καθολικών CAR-T κυττάρων από υγιείς δότες, περιορίζοντας τον κίνδυνο απόρριψης και της νόσου μοσχεύματος έναντι ξενιστή. Παράλληλα, νεότερες προσεγγίσεις, όπως η επεξεργασία βάσεων (base editing) και το prime editing, αναπτύχθηκαν για την αντιμετώπιση περιορισμών του CRISPR-Cas9, όπως η κυτταρική τοξικότητα και οι εκτός στόχου γενετικές τροποποιήσεις. Ωστόσο, ζητήματα ασφάλειας, κόστους, ισότιμης πρόσβασης, αλλά και ηθικές και ρυθμιστικές προκλήσεις, ιδιαίτερα σε παρεμβάσεις της γεννητικής σειράς, εξακολουθούν να απαιτούν αυστηρή εποπτεία και σαφή κανονιστικά πλαίσια.

Ταυτόχρονα, η νανοτεχνολογία και τα νανοσωματίδια δημιουργούν νέες δυνατότητες τόσο στη διάγνωση όσο και στη θεραπεία, επιτρέποντας στοχευμένη μεταφορά φαρμάκων, γονιδιακού υλικού, RNA μορίων και διαγνωστικών παραγόντων, με μεγαλύτερη ακρίβεια στόχευσης, βελτιωμένη βιοδιαθεσιμότητα και μειωμένη συστηματική τοξικότητα. Τα θερανωστικά

νανοσωματίδια μπορούν να συνδυάζουν θεραπευτική δράση και παρακολούθηση της ανταπόκρισης σε πραγματικό χρόνο, ενώ η αξιοποίησή τους σε απεικονιστικές εφαρμογές δύναται να συμβάλει στην πρωιμότερη διάγνωση και παρακολούθηση της νόσου. Παρά τα πλεονεκτήματα αυτά, η πλήρης αξιολόγηση της ασφάλειας και βιοσυμβατότητας των νανοϋλικών παραμένει απαραίτητη και απαιτεί περαιτέρω έρευνα, ανάπτυξη ασφαλέστερων νανοφορέων και σαφέστερα κανονιστικά πλαίσια.

Σημαντικό ρόλο στη μελλοντική εξέλιξη της αιματολογικής ογκολογίας αναμένεται να διαδραματίσουν και οι «πολύ-ομικές» τεχνολογίες, μέσω της συνδυαστικής ανάλυσης γονιδιωματικών, μεταγραφωμικών, πρωτεωμικών, μεταβολομικών, χωρικών ομικών δεδομένων και του μικροβιώματος, προσφέροντας βαθύτερη κατανόηση της βιολογίας των αιματολογικών κακοηθειών, των μηχανισμών θεραπευτικής αντοχής και της ανακάλυψης νέων βιοδεικτών για ακριβέστερη πρόγνωση και εξατομίκευση της θεραπείας.

Παράλληλα, η τεχνητή νοημοσύνη αναμένεται να συμβάλει στην ταχύτερη και αποτελεσματικότερη ανάλυση σύνθετων βιοϊατρικών δεδομένων, υποστηρίζοντας τη διάγνωση, την πρόγνωση, την πρόβλεψη θεραπευτικής ανταπόκρισης και την επιλογή βέλτιστων θεραπευτικών στρατηγικών. Ωστόσο, η ασφαλής ενσωμάτωσή τους στην κλινική πράξη απαιτεί μεγάλα και ποιοτικά σύνολα δεδομένων, προοπτικές μελέτες επικύρωσης, διαφάνεια και ερμηνευσιμότητα των αλγορίθμων, προστασία προσωπικών δεδομένων και περιορισμό πιθανών μεροληψιών.

Παρά τη σημαντική πρόοδο, εξακολουθούν να υφίστανται ουσιαστικές προκλήσεις στην συνολική διαχείριση των αιματολογικών καρκίνων, με κυριότερη το υψηλό οικονομικό κόστος των προηγμένων διαγνωστικών τεχνολογιών και καινοτόμων θεραπευτικών παρεμβάσεων, γεγονός που ενδέχεται να περιορίζει την ισότιμη πρόσβαση των ασθενών. Η τεχνολογική βελτιστοποίηση, η τυποποίηση διαδικασιών, η αυτοματοποίηση, η διεθνής ερευνητική συνεργασία και η ανάπτυξη οικονομικότερων βιοτεχνολογικών πλατφορμών αναμένεται να συμβάλουν στη σταδιακή υπέρβαση αυτών των περιορισμών.

Συνολικά, το μέλλον της αιματολογικής ογκολογίας φαίνεται να κατευθύνεται προς ένα περισσότερο εξατομικευμένο, μοριακά στοχευμένο και τεχνολογικά υποστηριζόμενο μοντέλο ιατρικής ακριβείας, όπου η συνδυαστική αξιοποίηση συμβατικών και καινοτόμων θεραπευτικών προσεγγίσεων δύναται να οδηγήσει σε ακριβέστερη διάγνωση, αποτελεσματικότερη πρόγνωση, λιγότερο τοξικές θεραπείες και ουσιαστική βελτίωση της επιβίωσης και της ποιότητας ζωής των ασθενών με αιματολογικούς καρκίνους.

9. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ahmed, N., Yigit, A., Isik, Z., & Alpkocak, A. (2019). Identification of Leukemia Subtypes from Microscopic Images Using Convolutional Neural Network. *Diagnostics*, 9(3), 104. <https://doi.org/10.3390/diagnostics9030104>
2. Akkari, Y. M. N., Baughn, L. B., Dubuc, A. M., Smith, A. C., Mallo, M., Dal Cin, P., Diez Campelo, M., Gallego, M. S., Granada Font, I., Haase, D. T., Schlegelberger, B., Slavutsky, I., Mecucci, C., Levine, R. L., Hasserjian, R. P., Solé, F., Levy, B., & Xu, X. (2022). Guiding the global evolution of cytogenetic testing for hematologic malignancies. *Blood*, 139(15), 2273–2284. <https://doi.org/10.1182/blood.2021014309>
3. Alaggio, R., Amador, C., Anagnostopoulos, I., Attygalle, A. D., Araujo, I. B. D. O., Berti, E., Bhagat, G., Borges, A. M., Boyer, D., Calaminici, M., Chadburn, A., Chan, J. K. C., Cheuk, W., Chng, W.-J., Choi, J. K., Chuang, S.-S., Coupland, S. E., Czader, M., Dave, S. S., ... Xiao, W. (2022). The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*, 36(7), 1720–1748. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2>
4. Ali, M. A. M. (2016). Chronic Myeloid Leukemia in the Era of Tyrosine Kinase Inhibitors: An Evolving Paradigm of Molecularly Targeted Therapy. *Molecular Diagnosis & Therapy*, 20(4), 315–333. <https://doi.org/10.1007/s40291-016-0208-1>
5. Al-Ibraheem, A., Anwer, F., Juweid, M. E., Shagera, Q. A., Khalaf, A. N., Obeidat, S., Mansour, A., Ma'koseh, M., Halahleh, K., Jaradat, I., Almasri, N., & Mansour, A. (2022). Interim FDG-PET/CT for therapy monitoring and prognostication in Hodgkin's Lymphoma. *Scientific Reports*, 12(1), 17702. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-22032-3>
6. Al-Sarayfi, D., Brink, M., Chamuleau, M. E. D., Brouwer, R., van Rijn, R. S., Issa, D., Deenik, W., Huls, G., Mous, R., Vermaat, J. S. P., Diepstra, A., Zijlstra, J. M., van Meerten, T., & Nijland, M. (2024). R-miniCHOP versus R-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: A propensity matched population-based study. *American journal of hematology*, 99(2), 216–222. <https://doi.org/10.1002/ajh.27151>

7. Alshahrani, A. S. M., Asiri, H. H. A., Al Asmari, F. N. M., Al Mathami, A. A. M., Shayiah, M. A. S. B., Alkatheery, H. A. A., Hamdi, H. A. A., & Alqahtani, A. M. A. (2025). A Systematic Review of Hematopoietic Function and Diagnostic Innovations in Hematology. *Vascular and Endovascular Review*. <https://doi.org/10.64149/J.Ver.8.18s.357-369>
8. Alu, A., Lei, H., Han, X., Wei, Y., & Wei, X. (2022). BTK inhibitors in the treatment of hematological malignancies and inflammatory diseases: mechanisms and clinical studies. *Journal of hematology & oncology*, 15(1), 138. <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01353-w>
9. Arber, D. A., Orazi, A., Hasserjian, R., Thiele, J., Borowitz, M. J., Le Beau, M. M., Bloomfield, C. D., Cazzola, M., & Vardiman, J. W. (2016). The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*, 127(20), 2391–2405. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>
10. Baines, A. C., Yazdy, M. S., Kasamon, Y. L., Ershler, R., Jen, E. Y., Kanapuru, B., Richardson, N. C., Lane, A., Carioti, T., Theoret, M. R., Pazdur, R., & Gormley, N. J. (2023). Minimal Residual Disease Data in Hematologic Malignancy Drug Applications and Labeling: An FDA Perspective. *Clinical Cancer Research*, 29(15), 2748–2752. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-22-3579>
11. Barrington, S. F., & Johnson, P. W. M. (2017). ¹⁸F-FDG PET/CT in Lymphoma: Has Imaging-Directed Personalized Medicine Become a Reality? *Journal of Nuclear Medicine*, 58(10), 1539–1544. <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.181347>
12. Barrington, S. F., & Kluge, R. (2017). FDG PET for therapy monitoring in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 44(S1), 97–110. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3690-8>
13. Behrouzian Fard, G., Ahmadi, M. H., Gholamin, M., & Hosseini Bafghi, M. (2025). CRISPR-Cas9: a prominent genome editing tool in the management of inherited blood disorders and hematological malignancies. *Current research in translational medicine*, 73(4), 103531. <https://doi.org/10.1016/j.retram.2025.103531>
14. Bertuccio, S. N., Serravalle, S., Astolfi, A., Lonetti, A., Indio, V., Leszl, A., Pession, A., & Melchionda, F. (2017). Identification of a cytogenetic and molecular subgroup of acute myeloid leukemias showing sensitivity to L-Asparaginase. *Oncotarget*, 8(66), 109915–109923. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18565>

15. Bordoni, B., Marelli, F., Morabito, B., & Castagna, R. (2018). A new concept of biotensegrity incorporating liquid tissues: blood and lymph. *Journal of Evidence-Based Integrative Medicine*, 23, 2515690X18792838. <https://doi.org/10.1177/2515690x18792838>
16. Chan, K., Chan, T., Gill, H., Chan, T., Li, C., Au, H., Wong, C., Tsang, K., Lo, R., Cheng, B., Hui, C., Mok, L., Kwok, C., Chan, M., & Sham, M. (2022). Supportive care and symptom management in patients with advanced hematological malignancies: a literature review. *Annals Of Palliative Medicine*, 11(10), 3273-3291. doi:10.21037/apm-22-691
17. Chandhok, N. S., & Sekeres, M. A. (2025). Measurable residual disease in hematologic malignancies: a biomarker in search of a standard. *EClinicalMedicine*, 86, 103348. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2025.103348>
18. Chandra, S., Kalashnikova, T., Wright, N. A. M., & Dávila Saldaña, B. J. (2022). Primary Immunodeficiencies and Hematologic Malignancies: A Diagnostic Approach. *Frontiers in Immunology*, 13, 852937. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.852937>
19. Cho, J. (2022). Basic immunohistochemistry for lymphoma diagnosis. *Blood Research*, 57(S1), S55–S61. <https://doi.org/10.5045/br.2022.2022037>
20. Cho, Y.-U. (2024). The role of next-generation sequencing in hematologic malignancies. *Blood Research*, 59(1), 11. <https://doi.org/10.1007/s44313-024-00010-0>
21. Colmenares, R., Álvarez, N., Barrio, S., Martínez-López, J., & Ayala, R. (2022). The Minimal Residual Disease Using Liquid Biopsies in Hematological Malignancies. *Cancers*, 14(5), 1310. <https://doi.org/10.3390/cancers14051310>
22. Corrons, J. V., Casafont, L. B., & Frasnado, E. F. (2021). Concise review: how do red blood cells born, live, and die? *Annals of Hematology*, 100(10), 2425–2433. <https://doi.org/10.1007/s00277-021-04575-z>
23. Dean, L. (2005). Blood and the cells it contains. Blood Groups and Red Cell Antigens - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2263/>
24. Dekker, S. E., Rea, D., Cayuela, J.-M., Arnhardt, I., Leonard, J., & Heuser, M. (2023). Using Measurable Residual Disease to Optimize Management of AML, ALL, and Chronic Myeloid Leukemia. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, (43), e390010. https://doi.org/10.1200/EDBK_390010
25. Döhner, H., Wei, A. H., Appelbaum, F. R., Craddock, C., DiNardo, C. D., Dombret, H., Ebert, B. L., Fenaux, P., Godley, L. A., Hasserjian, R. P., Larson, R. A., Levine, R. L., Miyazaki, Y.,

- Niederwieser, D., Ossenkoppele, G., Röllig, C., Sierra, J., Stein, E. M., Tallman, M. S., ... Löwenberg, B. (2022). Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*, 140(12), 1345–1377. <https://doi.org/10.1182/blood.2022016867>
26. Dun, Y., Huang, G., Liu, J., & Wei, W. (2022). ImmunoPET imaging of hematological malignancies: From preclinical promise to clinical reality. *Drug discovery today*, 27(4), 1196–1203. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2021.11.019>
27. Eichhorst, B., Robak, T., Montserrat, E., Ghia, P., Niemann, C. U., Kater, A. P., Gregor, M., Cymbalista, F., Buske, C., Hillmen, P., Hallek, M., & Mey, U. (2021). Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 32(1), 23–33. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.019>
28. Esau, D. (2017). Viral Causes of Lymphoma: The History of Epstein-Barr Virus and Human T-Lymphotropic Virus 1. *Virology: Research and Treatment*, 8, 1178122X17731772. <https://doi.org/10.1177/1178122X17731772>
29. Eyquem, J., Mansilla-Soto, J., Giavridis, T., van der Stegen, S. J. C., Hamieh, M., Cunanan, K. M., Odak, A., Gönen, M., & Sadelain, M. (2017). Targeting a CAR to the TRAC locus with CRISPR/Cas9 enhances tumour rejection. *Nature*, 543(7643), 113–117. <https://doi.org/10.1038/nature21405>
30. Fedorov, K., Amaeshi, L., Mathew, R., Levitz, D., Cole, D., Sisto, A., Singh, K., Fehn, K., Kim, M., Liu, J., Wright, K., Goldfinger, M., Mantzaris, I., Sica, A. R., Cooper, D., Konopleva, M., Verma, A., Rapkin, B., Shastri, A., & Shah, N. (2023). Financial toxicity of hematologic malignancy therapies: Subjective experience of patients and impact on access to care. *Journal of Clinical Oncology*, 41(16_suppl), e18907–e18907. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.e18907
31. Forkasiewicz, A., Dorociak, M., Stach, K., Szelachowski, P., Tabola, R., & Augoff, K. (2020). The usefulness of lactate dehydrogenase measurements in current oncological practice. *Cellular & Molecular Biology Letters*, 25(1), 35. <https://doi.org/10.1186/s11658-020-00228-7>
32. Fotiou, D., & Katodritou, E. (2025). From Biology to Clinical Practice: The Bone Marrow Microenvironment in Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Medicine*, 14(2), 327. <https://doi.org/10.3390/jcm14020327>

33. Gajzer, D. C., & Fromm, J. R. (2025). Flow Cytometry for B-Cell Non-Hodgkin and Hodgkin Lymphomas. *Cancers*, 17(5), 814. <https://doi.org/10.3390/cancers17050814>
34. Ghaffari, K., Hasan-Abad, A. M., Etedali, M., Alizadeh, S., & Ghasemi, A. (2026). Hematologic malignancies and an overview of emerging therapies for hematologic malignancies: A systematic review. *Cancer Treatment and Research Communications*, 46, 101074. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2025.101074>
35. Giannakoulas, N., Ntanas-Stathopoulos, I., & Terpos, E. (2021). The Role of Marrow Microenvironment in the Growth and Development of Malignant Plasma Cells in Multiple Myeloma. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(9), 4462. <https://doi.org/10.3390/ijms22094462>
36. Golestan, A., Zareinejad, M., & Ramezani, A. (2025). Comprehensive biomarker profiles in hematological malignancies: improving diagnosis, prognosis, and treatment. *Biomarkers in medicine*, 19(6), 223–238. <https://doi.org/10.1080/17520363.2025.2471745>
37. Gottlieb, Y., Topaz, O., Cohen, L. A., Yakov, L. D., Haber, T., Morgenstern, A., Weiss, A., Berman, K. C., Fibach, E., & Meyron-Holtz, E. G. (2012). Physiologically aged red blood cells undergo erythrophagocytosis in vivo but not in vitro. *Haematologica*, 97(7), 994–1002. <https://doi.org/10.3324/haematol.2011.057620>
38. Gumà, J., Palazón-Carrión, N., Rueda-Domínguez, A., Sequero, S., Calvo, V., García-Arroyo, R., Gómez-Codina, J., Llanos, M., Martínez-Banaclocha, N., & Provencio, M. (2023). SEOM-GOTEL clinical guidelines on diffuse large B cell lymphoma (2022). *Clinical and Translational Oncology*, 25(9), 2749–2758. <https://doi.org/10.1007/s12094-023-03206-5>
39. Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2021). Guyton and Hall textbook of medical physiology (14th ed.). Elsevier.
40. He, R., Wiktor, A. E., Hanson, C. A., Ketterling, R. P., Kurtin, P. J., Van Dyke, D. L., Litzow, M. R., Howard, M. H., & Reichard, K. K. (2015). Conventional Karyotyping and Fluorescence In Situ Hybridization. *American Journal of Clinical Pathology*, 143(6), 873–878. <https://doi.org/10.1309/AJCPP6LVMQG4LNCK>
41. Hebraud, B., Magrangeas, F., Cleynen, A., Lauwers-Cances, V., Chretien, M.-L., Hulin, C., Leleu, X., Yon, E., Marit, G., Karlin, L., Roussel, M., Stoppa, A.-M., Belhadj, K., Voillat, L., Garderet, L., Macro, M., Caillot, D., Mohty, M., Facon, T., ... Avet-Loiseau, H. (2015). Role of additional chromosomal changes in the prognostic value of t(4;14) and del(17p) in multiple

myeloma: The IFM experience. *Blood*, 125(13), 2095–2100. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-07-587964>

42. Heitzer, E., Haque, I. S., Roberts, C. E. S., & Speicher, M. R. (2019). Current and future perspectives of liquid biopsies in genomics-driven oncology. *Nature Reviews Genetics*, 20(2), 71–88. <https://doi.org/10.1038/s41576-018-0071-5>
43. Hemminki, K., Hemminki, J., Försti, A., & Sud, A. (2023). Survival in hematological malignancies in the Nordic countries through a half century with correlation to treatment. *Leukemia*, 37(4), 854–863. <https://doi.org/10.1038/s41375-023-01852-w>
44. Hoffbrand, A. V., Steensma, D. P. (2019). Hoffbrand's essential haematology (8th ed.). Wiley-Blackwell.
45. Hu, D., & Shilatifard, A. (2016). Epigenetics of hematopoiesis and hematological malignancies. *Genes & Development*, 30(18), 2021–2041. <https://doi.org/10.1101/gad.284109.116>
46. Jamroziak, K., & Puła, B. (2024). Measurable Residual Disease in Hematological Cancers. *Cancers*, 16(22), 3722. <https://doi.org/10.3390/cancers16223722>
47. Kaczmarek, A., Śliwa, P., Lejman, M., & Zawitkowska, J. (2021). The Use of Inhibitors of Tyrosine Kinase in Paediatric Haemato-Oncology-When and Why?. *International journal of molecular sciences*, 22(21), 12089. <https://doi.org/10.3390/ijms222112089>
48. Karasu, N., Akalin, H., Gokce, N., Yildirim, A., Demir, M., Kulak, H., Celik, S., Keklik, M., & Dunder, M. (2021). Detection of mutations in CML patients resistant to tyrosine kinase inhibitor: imatinib mesylate therapy. *Medical oncology (Northwood, London, England)*, 38(10), 120. <https://doi.org/10.1007/s12032-021-01571-1>
49. Kaseb, H., & Babiker, H. M. (2023). Hodgkin Lymphoma. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK499969/>
50. Kayser, S., & Levis, M. J. (2023). The clinical impact of the molecular landscape of acute myeloid leukemia. *Haematologica*, 108(2), 308–320. <https://doi.org/10.3324/haematol.2022.280801>
51. Khaddour K, Hana CK, Mewawalla P. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. (2026) In: StatPearls: StatPearls Publishing Retrieved May 17, 2026, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536951>

52. Khan, A. N., Asija, S., Pendhari, J., & Purwar, R. (2024). CAR-T cell therapy in hematological malignancies: Where are we now and where are we heading for? *European Journal of Haematology*, 112(1), 6–18. <https://doi.org/10.1111/ejh.14076>
53. Khoury, J. D., Solary, E., Abla, O., Akkari, Y., Alaggio, R., Apperley, J. F., Bejar, R., Berti, E., Busque, L., Chan, J. K. C., Chen, W., Chen, X., Chng, W. J., Choi, J. K., Colmenero, I., Coupland, S. E., Cross, N. C. P., De Jong, D., Elghetany, M. T., Takahashi, E., ... Hochhaus, A. (2022). The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*, 36(7), 1703–1719. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1>
54. Kim C. H. (2010). Homeostatic and pathogenic extramedullary hematopoiesis. *Journal of blood medicine*, 1, 13–19. <https://doi.org/10.2147/JBM.S7224>
55. Kirito K. (2023). Recent progress of JAK inhibitors for hematological disorders. *Immunological medicine*, 46(3), 131–142. <https://doi.org/10.1080/25785826.2022.2139317>
56. Koury, M. J., & Haase, V. H. (2015). Anaemia in kidney disease: harnessing hypoxia responses for therapy. *Nature Reviews Nephrology*, 11(7), 394–410. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2015.82>
57. Lee, S. -H., Erber, W. N., Porwit, A., Tomonaga, M., Peterson, L. C., & International Council for Standardization In Hematology. (2008). ICSH guidelines for the standardization of bone marrow specimens and reports. *International Journal of Laboratory Hematology*, 30(5), 349–364. <https://doi.org/10.1111/j.1751-553X.2008.01100.x>
58. Li, W. (2022). Flow Cytometry in the Diagnosis of Leukemias. In Department of Pathology and Laboratory Medicine, Children’s Mercy Hospital, University of Missouri-Kansas City School of Medicine, Kansas City, USA & L. Weijie (Eds.), *Leukemia* (pp. 53–77). Exon Publications. <https://doi.org/10.36255/exon-publications-leukemia-flow-cytometry>
59. Li, Y., Solis-Ruiz, J., Yang, F., Long, N., Tong, C. H., Lacbawan, F. L., Racke, F. K., & Press, R. D. (2023). NGS-defined measurable residual disease (MRD) after initial chemotherapy as a prognostic biomarker for acute myeloid leukemia. *Blood Cancer Journal*, 13(1), 59. <https://doi.org/10.1038/s41408-023-00833-7>

60. Li, Z., Chen, G., & Du, G. (2025). Global, regional, and national economic burden of hematologic malignancies (1990–2021) with projections to 2050. *Frontiers in Public Health*, 13, 1570792. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2025.1570792>
61. Limongi, T., Susa, F., & Cauda, V. (2019). Nanoparticles for hematologic diseases detection and treatment. *Hematology & medical oncology*, 4, 1000183. <https://doi.org/10.15761/hmo.1000183>
62. Loscocco, F., Visani, G., Galimberti, S., Curti, A., & Isidori, A. (2019). BCR-ABL Independent Mechanisms of Resistance in Chronic Myeloid Leukemia. *Frontiers in Oncology*, 9, 939. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00939>
63. Maas, C. C. H. M., Van Klaveren, D., Durmaz, M., Visser, O., Issa, D. E., Posthuma, E. F. M., Zijlstra, J. M., Chamuleau, M. E. D., Lugtenburg, P. J., Kersten, M. J., & Dinmohamed, A. G. (2024). Comparative effectiveness of 6x R-CHOP21 versus 6x R-CHOP21 + 2 R for patients with advanced-stage diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Cancer Journal*, 14(1), 157. <https://doi.org/10.1038/s41408-024-01137-0>
64. Mahmoud, A. M., & Deambrogi, C. (2025). Advancements in Nanotechnology for Targeted and Controlled Drug Delivery in Hematologic Malignancies: Shaping the Future of Targeted Therapeutics. *Applied Biosciences*, 4(1), 16. <https://doi.org/10.3390/applbiosci4010016>
65. Maleki Behzad, M., Abbasi, M., Oliaei, I., Ghorbani Gholiabad, S., & Rafieemehr, H. (2021). Effects of Lifestyle and Environmental Factors on the Risk of Acute Myeloid Leukemia: Result of a Hospital-based Case-Control Study. *Journal of Research in Health Sciences*, 21(3), e00525–e00525. <https://doi.org/10.34172/jrhs.2021.58>
66. Mangone, L., Penna, D., Marinelli, F., Roncaglia, F., Bisceglia, I., Merli, F., Ruffini, A., Gamberi, B., Tieghi, A., Valli, R., Albertazzi, L., Iori, M., Giorgi Rossi, P., Vener, C., Morabito, F., Neri, A., & Luminari, S. (2023). Incidence, mortality, and survival of hematological malignancies in Northern Italian patients: An update to 2020. *Frontiers in Oncology*, 13, 1182971. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1182971>
67. Marneth, A. E., & Mullally, A. (2020). The Molecular Genetics of Myeloproliferative Neoplasms. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 10(2), a034876. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a034876>

68. Mathew, J., Sankar, P., & Varacallo, M. (2023). Physiology, blood plasma. In StatPearls. StatPearls Publishing. [Updated 2023 Apr 24]. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531504/>
69. Matienzo, D., Bordoni, B. (2023). *Anatomy, blood flow*. In StatPearls. StatPearls Publishing. Retrieved April 28, 2026, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554457/>
70. Matos, D. M. (2026). Lymph node biopsy indications: Challenges in determining the ‘when.’ *British Journal of Haematology*, 208(3), 837–840. <https://doi.org/10.1111/bjh.70322>
71. Mescher, A. L. (2024). *Junqueira’s basic histology: Text and atlas* (17. Edition). McGraw-Hill Education.
72. Metcalf, D. (2008). Hematopoietic cytokines. *Blood*, 111(2), 485–491. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-03-079681>
73. Mittelman, M. (2025). Introduction to the Review Series on Myelodysplasia. *Haematologica*, 110(2), 281–282. <https://doi.org/10.3324/haematol.2023.284948>
74. Montalbano, M. C., Micillo, M., Deaglio, S., & Vaisitti, T. (2026). Antibody-Drug Conjugates in Hematological Malignancies: Current Landscape and Future Perspectives. *International journal of molecular sciences*, 27(2), 1025. <https://doi.org/10.3390/ijms27021025>
75. Mrózek, K., Kohlschmidt, J., Blachly, J. S., Nicolet, D., Carroll, A. J., Archer, K. J., Mims, A. S., Larkin, K. T., Orwick, S., Oakes, C. C., Kolitz, J. E., Powell, B. L., Blum, W. G., Marcucci, G., Baer, M. R., Uy, G. L., Stock, W., Byrd, J. C., & Eisfeld, A.-K. (2023). Outcome prediction by the 2022 European LeukemiaNet genetic-risk classification for adults with acute myeloid leukemia: An Alliance study. *Leukemia*, 37(4), 788–798. <https://doi.org/10.1038/s41375-023-01846-8>
76. Nakajima, H. (2021). Molecular Pathogenesis and Treatment of Myelodysplastic Syndromes. *Internal Medicine*, 60(1), 15–23. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.4214-19>
77. Negotei, C., Colita, A., Mitu, I., Lupu, A. R., Lapadat, M. E., Popovici, C. E., Crainicu, M., Stanca, O., & Berbec, N. M. (2023). A Review of FLT3 Kinase Inhibitors in AML. *Journal of clinical medicine*, 12(20), 6429. <https://doi.org/10.3390/jcm12206429>
78. OECD & European Commission. (2025). *EU Country Cancer Profile: Greece 2025*. OECD Publishing. <https://doi.org/10.1787/22087cfa-en>

79. Ohmachi, K. (2025). JSH practical guidelines for hematological malignancies, 2023: II. lymphoma—overview. *International Journal of Hematology*, 121(5), 567–576. <https://doi.org/10.1007/s12185-025-03920-6>
80. Olsen, M. M., Zitella, L. J., & Oncology Nursing Society (Eds.). (2013). *Hematologic malignancies in adults*. Oncology Nursing Society.
81. Omer, M. H., Shafqat, A., Ahmad, O., Alkattan, K., Yaqinuddin, A., & Damlaj, M. (2023). Bispecific Antibodies in Hematological Malignancies: A Scoping Review. *Cancers*, 15(18), 4550. <https://doi.org/10.3390/cancers15184550>
82. Oster, H. S., Van De Loosdrecht, A. A., & Mittelman, M. (2024). Diagnosis of myelodysplastic syndromes: The classic and the novel. *Haematologica*. <https://doi.org/10.3324/haematol.2023.284937>
83. Pai, S.-Y., Lurain, K., & Yarchoan, R. (2021). How immunodeficiency can lead to malignancy. *Hematology*, 2021(1), 287–295. <https://doi.org/10.1182/hematology.2021000261>
84. Paiva, B., Puig, N., Cedena, M.-T., Rosiñol, L., Cerdón, L., Vidriales, M.-B., Burgos, L., Flores-Montero, J., Sanoja-Flores, L., Lopez-Anglada, L., Maldonado, R., De La Cruz, J., Gutierrez, N. C., Calasanz, M.-J., Martin-Ramos, M.-L., Garcia-Sanz, R., Martinez-Lopez, J., Oriol, A., Blanchard, M.-J., ... on behalf of the GEM (Grupo Español de Mieloma)/PETHEMA (Programa Para el Estudio de la Terapéutica en Hemopatías Malignas) Cooperative Study Group. (2020). Measurable Residual Disease by Next-Generation Flow Cytometry in Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Oncology*, 38(8), 784–792. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01231>
85. Palumbo, A., Avet-Loiseau, H., Oliva, S., Lokhorst, H. M., Goldschmidt, H., Rosinol, L., Richardson, P., Caltagirone, S., Lahuerta, J. J., Facon, T., Bringhen, S., Gay, F., Attal, M., Passera, R., Spencer, A., Offidani, M., Kumar, S., Musto, P., Lonial, S., ... Moreau, P. (2015). Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *Journal of Clinical Oncology*, 33(26), 2863–2869. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.2267>
86. Patnaik, M. M., & Lasho, T. (2020). Evidence-Based Minireview: Myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasm overlap syndromes: a focused review. *Hematology*, 2020(1), 460–464. <https://doi.org/10.1182/hematology.2020000163>

87. Perrot, A., Lauwers-Cances, V., Tournay, E., Hulin, C., Chretien, M.-L., Royer, B., Dib, M., Decaux, O., Jaccard, A., Belhadj, K., Brechignac, S., Fontan, J., Voillat, L., Demarquette, H., Collet, P., Rodon, P., Sohn, C., Lifermann, F., Orsini-Piocelle, F., ... Corre, J. (2019). Development and Validation of a Cytogenetic Prognostic Index Predicting Survival in Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Oncology*, 37(19), 1657–1665. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00776>
88. Piris, M. A., Medeiros, L. J., & Chang, K.-C. (2020). Hodgkin lymphoma: A review of pathological features and recent advances in pathogenesis. *Pathology*, 52(1), 154–165. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2019.09.005>
89. Pirouzbakht, M., Hamzeh, S., & Soleimani Samarkhazan, H. (2025). Beyond single biomarkers: Multi-omics strategies to predict immunotherapy outcomes in blood cancers. *Clinical and Experimental Medicine*, 25(1), 355. <https://doi.org/10.1007/s10238-025-01902-w>
90. Poopak, A., Saeedi Moghaddam, S., Esfahani, Z., Keykhaei, M., Rezaei, N., Rezaei, N., Rashidi, M.-M., Ahmadi, N., Abbasi-Kangevari, M., Malekpour, M.-R., Ghamari, S.-H., Djalalinia, S., Tavangar, S. M., Larijani, B., & Kompani, F. (2023). National and subnational burden of leukemia and its risk factors, 1990–2019: Results from the Global Burden of Disease study 2019. *PLOS ONE*, 18(11), e0287917. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0287917>
91. Red blood cell | Definition, Functions, & Facts | Britannica. (2026, April 7). Britannica. <https://www.britannica.com/science/red-blood-cell>
92. Ren, J., Liu, X., Fang, C., Jiang, S., June, C. H., & Zhao, Y. (2017). Multiplex Genome Editing to Generate Universal CAR T Cells Resistant to PD1 Inhibition. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 23(9), 2255–2266. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-1300>
93. Rhodes, CE., Denault, D., Varacallo, MA. (2022). Physiology, Oxygen Transport. In StatPearls. StatPearls Publishing. Retrieved April 28, 2026, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538336/>
94. Rodak, B. F., Fritsma, G. A., & Keohane, E. M. (2016). *Hematology: Clinical principles and applications* (5th ed.). Elsevier.
95. Rowe J. M. (2022). The "7+3" regimen in acute myeloid leukemia. *Haematologica*, 107(1), 3. <https://doi.org/10.3324/haematol.2021.280161>

96. Ruppert, A. S., Dixon, J. G., Salles, G., Wall, A., Cunningham, D., Poeschel, V., Haioun, C., Tilly, H., Ghesquieres, H., Ziepert, M., Flament, J., Flowers, C., Shi, Q., & Schmitz, N. (2020). International prognostic indices in diffuse large B-cell lymphoma: A comparison of IPI, R-IPI, and NCCN-IPI. *Blood*, 135(23), 2041–2048. <https://doi.org/10.1182/blood.2019002729>
97. Salem, A., Teama, M., Kassem, H. A., Vakilzadehian, N., Mahmoud Abdelaziz Ali, A., Venugopal, D., & M Khalifa, A. (2026). Artificial Intelligence in Hematologic Malignancies: Opportunities, Challenges, and Clinical Integration. *Cureus*, 18(1), e100950. <https://doi.org/10.7759/cureus.100950>
98. Sapkota S, Shaikh H. (2026) Non-Hodgkin Lymphoma.In: StatPearls, StatPearls Publishing <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559328/>
99. Sapkota, A. (2023, August 3). *Thymus Gland- Definition, Structure, Hormones, Functions, Disorders*. <https://microbenotes.com/thymus-gland/>
100. Seo, S., Hong, J. Y., Yoon, S., Yoo, C., Park, J. H., Lee, J. B., Park, C., Huh, J., Lee, Y., Kim, K. W., Ryu, J.-S., Kim, S. J., Kim, W. S., Yoon, D. H., & Suh, C. (2016). Prognostic significance of serum beta-2 microglobulin in patients with diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Oncotarget*, 7(47), 76934–76943. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12734>
101. Sergeantanis, T. N., Thomopoulos, T. P., Gialamas, S. P., Karalexi, M. A., Biniaris-Georgallis, S. I., Kontogeorgi, E., Papathoma, P., Tsilimidos, G., Skalkidou, A., Iliadou, A. N., & Petridou, E. T. (2015). Risk for childhood leukemia associated with maternal and paternal age. *European journal of epidemiology*, 30(12), 1229–1261. <https://doi.org/10.1007/s10654-015-0089-3>
102. Shallis, R. M., Ahmad, R., & Zeidan, A. M. (2018). The genetic and molecular pathogenesis of myelodysplastic syndromes. *European Journal of Haematology*, 101(3), 260–271. <https://doi.org/10.1111/ejh.13092>
103. Skorilas, A. (2020). *Κλινική βιοχημεία και μοριακή διαγνωστική: Βασικές αρχές και σύγχρονες προσεγγίσεις*. Broken Hill Publishers.
104. Song, M., Pan, W., Yu, X., Ren, J., Tang, C., Chen, Z., Wang, Z., Deng, Y., He, N., Liu, H., & Li, S. (2025). Minimal Residual Disease Detection: Implications for Clinical Diagnosis and Cancer Patient Treatment. *MedComm*, 6(6), e70193. <https://doi.org/10.1002/mco2.70193>
105. Stolz, F., Rollig, C., Radke, J., Mohr, B., Platzbecker, U., Bornhauser, M., Paulus, T., Ehninger, G., Zoephel, K., & Schaich, M. (2011). 18F-FDG-PET/CT for detection of

extramedullary acute myeloid leukemia. *Haematologica*, 96(10), 1552–1556.
<https://doi.org/10.3324/haematol.2011.045047>

106. Syrykh, C., Chaouat, C., Poullot, E., Amara, N., Fataccioli, V., Parrens, M., Traverse-Glehen, A., Molina, T.-J., Xerri, L., Martin, L., Dubois, R., Lacheretz-Szablewski, V., Copin, M.-C., Moreau, A., Chenard, M.-P., Cabarrou, B., Lusque, A., Gaulard, P., Brousset, P., & Laurent, C. (2022). Lymph node excisions provide more precise lymphoma diagnoses than core biopsies: A French Lymphopath network survey. *Blood*, 140(24), 2573–2583.
<https://doi.org/10.1182/blood.2022015520>
107. Talotta, D., Almasri, M., Cosentino, C., Gaidano, G., & Moia, R. (2023). Liquid biopsy in hematological malignancies: Current and future applications. *Frontiers in Oncology*, 13, 1164517. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1164517>
108. Thibodeau, G. A., & Patton, K. T. (2003). *Anatomy and physiology* (5th ed.). Mosby.
109. Vakiti, A., Reynolds, S. B., & Mewawalla, P. (2026). Acute Myeloid Leukemia. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507875/>
110. Valls, L., Badve, C., Avril, S., Herrmann, K., Faulhaber, P., O'Donnell, J., & Avril, N. (2016). FDG-PET imaging in hematological malignancies. *Blood Reviews*, 30(4), 317–331.
<https://doi.org/10.1016/j.blre.2016.02.003>
111. van Bladel, D. A. G., Stevens, W. B. C., van den Brand, M., Kroeze, L. I., Groenen, P. J. T. A., van Krieken, J. H. J. M., Hebeda, K. M., & Scheijen, B. (2022). Novel Approaches in Molecular Characterization of Classical Hodgkin Lymphoma. *Cancers*, 14(13), 3222.
<https://doi.org/10.3390/cancers14133222>
112. Veenstra, C., Bruce, D., Timbs, A. *et al.* Application of Genomics to Clinical Practice in Haematological Malignancy. *Curr Genet Med Rep* 7, 236–252 (2019).
<https://doi.org/10.1007/s40142-019-00179-2>
113. Vrontaras, N., Koulierakis, G., Kyrou, D., Kapetanakis, A., Xochelli, A., Ghia, P., Stamatopoulos, K., Karamanidou, C., & on behalf of ERIC, the European Research Initiative on Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). (2025). More than “hematology”: A qualitative study on the experience of hematologists treating people with blood cancer in Greece. *Supportive Care in Cancer*, 33(4), 307. <https://doi.org/10.1007/s00520-025-09320-0>
114. Wang, R., Lan, C., Benlagha, K., Camara, N. O. S., Miller, H., Kubo, M., Heegaard, S., Lee, P., Yang, L., Forsman, H., Li, X., Zhai, Z., & Liu, C. (2024). The interaction of innate

immune and adaptive immune system. *MedComm*, 5(10), e714.
<https://doi.org/10.1002/mco2.714>

115. Wobus, M., & Bornhäuser, M. (2023). Editorial: Deciphering the bone marrow microenvironment in hematologic malignancies. *Frontiers in Oncology*, 13, 1231467.
<https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1231467>
116. Yawn, D. (2026, April 10). *Plasma | Definition, Function, & Composition | Britannica*.
<https://www.britannica.com/science/plasma-biology>
117. Yoo, C., Yoon, D. H., Yoon, S., Kim, S., Huh, J., Park, C.-J., Lee, S.-W., & Suh, C. (2015). Prognostic impact of β_2 -microglobulin in patients with non-gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Leukemia & Lymphoma*, 56(3), 688–693.
<https://doi.org/10.3109/10428194.2014.917640>
118. Yousafzai, I. K., Mehreen, A., Noreen, N., Ahsan, N., Malik, S., Mnahal, A., Rehman, S., Ahmad, H., & Tariq, K. (2025). *Gene therapy approaches in hematological malignancies: Current strategies and future directions. Advances in Modern Biomedicine*, 1(3), 11–22.
<https://doi.org/10.64229/c718ab40>
119. Zhang, N., Wu, J., Wang, Q., Liang, Y., Li, X., Chen, G., Ma, L., Liu, X., & Zhou, F. (2023). Global burden of hematologic malignancies and evolution patterns over the past 30 years. *Blood Cancer Journal*, 13(1), 82. <https://doi.org/10.1038/s41408-023-00853-3>
120. Zhang, S., Wang, X., Yang, Z., Ding, M., Zhang, M., Young, K. H., & Zhang, X. (2024). Minimal residual disease detection in lymphoma: Methods, procedures and clinical significance. *Frontiers in Immunology*, 15, 1430070.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1430070>

Υπεύθυνη Δήλωση Συγγραφέα: Δηλώνω ρητά ότι, σύμφωνα με το άρθρο 8 του Ν.1599/1986, η παρούσα εργασία αποτελεί αποκλειστικά προϊόν προσωπικής μου εργασίας, δεν προσβάλλει κάθε μορφής δικαιώματα διανοητικής ιδιοκτησίας, προσωπικότητας και προσωπικών δεδομένων τρίτων, δεν περιέχει έργα/εισφορές τρίτων για τα οποία απαιτείται άδεια των δημιουργών/δικαιούχων και δεν είναι προϊόν μερικής ή ολικής αντιγραφής, οι πηγές δε που χρησιμοποιήθηκαν περιορίζονται στις βιβλιογραφικές αναφορές και μόνον και πληρούν τους κανόνες της επιστημονικής παράθεσης.