

Il Mieloma Multiplo Guida per Il Paziente

A cura di :



Unità di Ematologia e di Trapianto di Midollo Osseo
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori - Milano

Introduzione	1
Che cosa è il Mieloma Multiplo	1
I sintomi.....	2
Da dove origina la malattia e come progredisce.....	3
Come si diagnostica.....	4
Prognosi.....	4
Come si cura il Mieloma Multiplo	5
La chemioterapia	6
Il trapianto di midollo osseo autologo (autotrapianto).....	8
L'autotrapianto in pratica.....	9
La terapia di mantenimento	10
Il trapianto di midollo osseo allogenico (allogotrapianto)	11
Il trapianto di midollo osseo allogenico (allogotrapianto) in pratica	12
Il trapianto di midollo osseo allogenico a ridotta intensità.....	13
Il trapianto di midollo osseo allogenico non-mieloablattivo o mini-allogotrapianto.....	13
Il trapianto di midollo osseo allogenico da donatore da banca.....	13
La donazione di cellule staminali.....	14
Quando fare il trapianto di midollo osseo allogenico	14
La terapia del paziente ricaduto	15
Le nuove terapie	15
La terapia di supporto	18
Cosa offre l'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano	19
GLOSSARIO	21

Introduzione

Il Mieloma Multiplo è una malattia del midollo osseo che colpisce in prevalenza persone adulte ed anziane. L'invecchiamento della popolazione ha portato ad un aumento del numero di casi di Mieloma Multiplo, sensibilizzando i ricercatori ed i medici nei confronti di questa malattia. Presso la Struttura Complessa di Ematologia e Trapianto di Midollo Osseo dell'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano trattiamo da anni con passione ed impegno il Mieloma Multiplo e dal contatto quotidiano con il malato ci siamo resi conto che, al giorno d'oggi, esiste una sempre maggiore consapevolezza della propria malattia rispetto al passato, che si traduce in una crescente richiesta di informazioni da parte dell'ammalato. In questo senso, la diffusione di informazioni medico-scientifiche ad opera dei mezzi di comunicazione ha facilitato l'ammalato nella comprensione della propria patologia. La grande disponibilità di informazioni più o meno attendibili cui è possibile accedere può però creare confusione e disorientare il paziente in una fase delicata della propria vita.

Da queste premesse nasce il nostro progetto di informare in maniera chiara e competente i pazienti riguardo alla complessa problematica del Mieloma Multiplo ed a questo scopo abbiamo creato un sito concepito per dare delle risposte alle domande che il paziente più comunemente pone, o vorrebbe porre, al proprio medico.

Che cosa è il Mieloma Multiplo

Il Mieloma Multiplo è una malattia del midollo osseo dovuta ad una crescita eccessiva di un particolare tipo di cellule che vengono chiamate plasmacellule. Le plasmacellule malate producono una grande quantità di una proteina, chiamata Componente Monoclonale o Componente M, che non è altro che un tipo particolare di anticorpo. La Componente M contribuisce alla comparsa dei sintomi tipici del Mieloma Multiplo.

Il Mieloma Multiplo interessa prevalentemente soggetti adulti ed anziani e l'età media di insorgenza è 60 anni. In 1/3 dei casi la malattia viene **scoperta casualmente**, in occasione dell'esecuzione di esami del sangue prescritti per altro motivo. Nei 2/3 dei casi la malattia viene diagnosticata per la presenza di sintomi. Il sintomo più tipico è rappresentato da **dolore osseo**, il più delle volte a livello della colonna vertebrale. Frequentemente il dolore viene trattato come una comune forma reumatica e, in seguito alla mancata risposta alle comuni terapie antidolorifiche, sorge il sospetto che si tratti di un

problema più serio. Vengono quindi eseguiti degli accertamenti radiologici che mostrano la presenza delle lesioni ossee tipiche del Mieloma Multiplo. In altri casi invece la malattia viene diagnosticata in seguito al riscontro di insufficienza renale, di anemia oppure per la comparsa di disturbi neurologici.

I sintomi

In 1/3 dei casi la diagnosi di Mieloma Multiplo è casuale e, pertanto, in questi pazienti la malattia è asintomatica. Tuttavia, se non si interviene con le cure appropriate, la malattia è destinata inesorabilmente a progredire. Nei 2/3 dei casi la malattia è sintomatica fin dall'esordio. Il sintomo più comune è il **dolore osseo**, più frequentemente localizzato alla colonna vertebrale, anche se, in realtà, può interessare qualunque segmento scheletrico del corpo. Il dolore è frequentemente associato alla presenza di una frattura patologica, dovuta all'indebolimento localizzato dell'osso stesso da parte della malattia. In alcuni casi il dolore osseo può accompagnarsi ad un **dolore di tipo nervoso**, come nella sciatica, dovuto allo schiacciamento dei nervi da parte delle strutture ossee fratturate.

La **stanchezza** è un altro disturbo che frequentemente si osserva e l'anemia ne è la causa principale.

Frequentemente il Mieloma Multiplo si associa ad **insufficienza renale**. Il più delle volte l'insufficienza renale è asintomatica, ossia viene scoperta con gli esami del sangue senza che il paziente presenti specifici disturbi. Pur essendo clinicamente silente, in assenza di opportuni trattamenti l'insufficienza renale è destinata a peggiorare, costituendo così una temibile conseguenza della malattia.

Un altro disturbo che si può riscontrare in pazienti affetti da Mieloma Multiplo è l'**ipercalcemia**. L'ipercalcemia è conseguente all'esteso danno osseo indotto dalle plasmacellule e determina un quadro clinico caratterizzato da sonnolenza, debolezza muscolare, alterazioni del ritmo cardiaco e stitichezza.

Meno di frequente, nel paziente affetto da Mieloma Multiplo è possibile osservare **neuropatia**, ossia un malfunzionamento dei nervi, con conseguente riduzione del senso del tatto e con difficoltà a muovere i muscoli.

Infine, i pazienti affetti da Mieloma Multiplo sono spesso più **suscettibili alle infezioni**. Anche in questo caso la causa è da ricercare nell'indebolimento delle difese immunitarie causato dalla malattia stessa.

Da dove origina la malattia e come progredisce

Nonostante negli ultimi anni siano stati fatti degli enormi passi avanti nella comprensione dei meccanismi di funzionamento della cellula tumorale, tuttavia sono ancora ignoti i fattori che portano all'insorgenza dei tumori. La ricerca ha mostrato che la probabilità di ammalarsi di un tumore è legata principalmente a due fattori:

- le caratteristiche genetiche dell'individuo
- fattori ambientali.

Per quanto riguarda il Mieloma Multiplo, la componente genetica è scarsamente rilevante, tanto che si può tranquillamente affermare che **il Mieloma Multiplo non è una malattia ereditaria**, ossia chi ha un parente stretto ammalato di Mieloma Multiplo ha un rischio di sviluppare la malattia del tutto simile a quello di chi non ha parenti affetti.

Gli studi epidemiologici hanno invece mostrato come i fattori ambientali possano influenzare la probabilità di sviluppare la malattia. Infatti il fumo, l'esposizione ad elevati livelli di pesticidi, a solventi derivati dal petrolio ed a radiazioni aumentano il rischio di sviluppare il Mieloma Multiplo. Infine, una condizione predisponente allo sviluppo del Mieloma Multiplo è la Gammopatia Monoclonale di Significato Incerto (MGUS).

Il Mieloma Multiplo insorge quando una serie di eventi non meglio precisati trasforma una plasmacellula normale in plasmacellula tumorale. La plasmacellula normale è una cellula che normalmente si trova nel midollo osseo, quindi all'interno di tutte le ossa, e che svolge il compito di produrre anticorpi, che ci difendono dalle infezioni. La plasmacellula tumorale mantiene questa capacità e pertanto produce una grande quantità di anticorpi che, insieme, costituiscono la Componente M. La Componente M viene riscontrata mediante un esame del sangue comunemente prescritto e chiamato elettroforesi delle proteine sieriche. Grazie a questa analisi, che è normalmente compresa tra i comuni esami del sangue, è possibile scoprire circa 1/3 dei casi di Mieloma Multiplo in una fase molto precoce, ossia prima che la malattia abbia provocato danni irreparabili. Oltre a produrre la Componente M, le plasmacellule rilasciano una grande quantità di particolari sostanze solubili, chiamate citochine, che hanno lo scopo di favorire la crescita delle plasmacellule a discapito delle cellule sane circostanti.

Sono quindi numerosi i fattori che concorrono a determinare la sintomatologia del Mieloma Multiplo:

- la crescita delle cellule tumorali, che producono lesioni ossee e masse extra-ossee

- la produzione di Componente M che, depositandosi nel rene e nei nervi, ne provoca danni irreversibili
- la liberazione di citochine, che, inducendo l'attività di particolari cellule, determinano la distruzione dell'osso e che, deprimendo la funzione del midollo osseo, riducono la produzione di globuli rossi, causando anemia.

Come si diagnostica

In 1/3 dei casi la diagnosi di Mieloma Multiplo è casuale ed avviene in seguito al riscontro della Componente M con l'esecuzione di normali esami del sangue di controllo. Nei rimanenti 2/3 dei casi la malattia viene scoperta in seguito alla presenza di sintomi, il più delle volte dolore osseo. Una volta che si ha il sospetto di Mieloma Multiplo, è necessario eseguire una serie di esami che servono a capire il grado di estensione della malattia.

Quindi:

- esami del sangue
- esame dell'urina
- radiografia di tutto lo scheletro, per ricercare lesioni ossee
- aspirato midollare e biopsia ossea.

In alcuni casi particolari può essere opportuno eseguire una Risonanza Magnetica Nucleare della colonna vertebrale e/o la PET.

Prognosi

In base a studi eseguiti su molti pazienti sono stati riscontrati alcuni fattori che, già presenti alla diagnosi, permettono di prevedere la probabilità di risposta alle terapie e, in sostanza, l'attesa di vita del paziente.

I più vecchi fattori prognostici sono rappresentati da:

- quantità di Componente M
- valore dell'emoglobina
- valore della calcemia
- presenza di lesioni ossee
- funzionalità renale
- beta2microglobulina
- proteina C reattiva
- frazione di crescita delle plasmacellule.

Negli ultimi anni è diventato sempre più importante, ai fini prognostici, una valutazione dei cromosomi delle plasmacellule. Tale tipo di analisi può essere effettuata con uno studio in toto dei cromosomi delle cellule midollari (citogenetica), oppure con una valutazione mirata verso determinate alterazioni genetiche (FISH). In particolare si segnalano le seguenti alterazioni genetiche per la loro importanza clinica:

- perdita di parte del cromosoma 13, presente nel 50% dei casi.
- scambio di materiale genetico tra il cromosoma 4 ed il cromosoma 14, presente nel 15% dei casi.
- perdita di parte del cromosoma 17, presente nel 10% dei casi.

La presenza di alterazioni genetiche con particolari caratteristiche negative (es. traslocazione tra il cromosoma 4 ed il cromosoma 14, perdita di parte del cromosoma 17) può guidare i curanti ad optare per un programma di trattamento più aggressivo.

Come si cura il Mieloma Multiplo

Il Mieloma Multiplo è una malattia tumorale che viene curata con la chemioterapia. Fino a 10 anni fa, il trattamento standard consisteva nell'impiego di farmaci chemioterapici per bocca. Successivamente si è visto che il ricorso al trapianto di midollo osseo autologo, detto anche autotrapianto di midollo osseo, consentiva di ottenere un maggior numero di risposte, con il raggiungimento della remissione completa in un 30-50% dei casi, contro il 5% nel caso dell'impiego della chemioterapia per bocca. La remissione completa, ossia la scomparsa dei segni di malattia, rappresenta un importante traguardo, dal momento che il paziente in remissione completa ha un miglioramento della qualità di vita e della sopravvivenza. Tuttavia, nel corso degli anni si è notato che, per quanto l'autotrapianto di midollo osseo abbia migliorato l'aspettativa di vita, la malattia ricompare nella gran parte dei casi trattati. Si è quindi cercato di migliorare i risultati clinici facendo ricorso al trapianto di midollo osseo allogenico, dal momento che aveva mostrato una buona efficacia nel trattamento di altri tumori ematologici. I dati iniziali relativi all'impiego del trapianto di midollo osseo allogenico sono stati piuttosto insoddisfacenti, a causa dell'elevata mortalità trapiantologica. Successivamente, il miglioramento delle tecniche di trapianto e l'impiego di questa terapia in pazienti con malattia meno avanzata ha consentito di ottenere risultati molto incoraggianti. In particolare si è osservato un elevato numero di remissioni complete, di durata mediamente più lunga rispetto a quelle ottenute dopo autotrapianto di midollo. Negli ultimi anni sono state sviluppate strategie innovative di trapianto che hanno

permesso di mantenere un elevato numero di remissioni complete durature a fronte di una mortalità estremamente ridotta.

A questo vasto panorama si è aggiunto dal 2000 un vecchio farmaco, il Talidomide, dal passato nefasto, ma di cui sono state scoperte delle importanti proprietà anti-Mieloma. Il Talidomide ha infatti mostrato di essere efficace nel trattamento di pazienti affetti da Mieloma Multiplo e resistenti alle chemioterapie. I progressi della ricerca medica hanno permesso di sviluppare nuovi farmaci attivi verso il Mieloma Multiplo. Dei tanti che sono ancora in fase di sperimentazione, due sono disponibili nella pratica clinica: Bortezomib (Velcade®) (disponibile in Europa ed America) e Lenalidomide (Revlimid®) (disponibile in America e, a breve, anche in Europa). Entrambi sono farmaci attivi nei confronti della malattia ricaduta dopo chemioterapia, in quanto sfruttano un meccanismo di azione antitumorale profondamente diverso rispetto a quello dei chemioterapici tradizionali, consentendo quindi di attaccare anche quelle cellule che hanno mostrato segni di resistenza nei confronti delle medicine utilizzate nelle fasi di terapia precedenti.

Da questa descrizione si comprende come la terapia del Mieloma Multiplo sia estremamente varia. La scelta del tipo di trattamento viene fatta in base ai fattori prognostici, all'età del paziente, alla disponibilità di un donatore di midollo ed al tipo di risposta che si ottiene con i primi cicli di chemioterapia.

La chemioterapia

Possiamo distinguere due diverse aree di trattamento del Mieloma Multiplo in base all'età del paziente. In tutti i casi si fa utilizzo a chemioterapia, associata o meno a farmaci di nuova generazione.

Trattamento del paziente di età superiore a 65 anni.

Il trattamento standard del paziente anziano è rappresentato da un'associazione per bocca di tre differenti farmaci: **Melfalan** (un tipo di chemioterapico) + **Prednisone** (un tipo di cortisonico) + **Talidomide**. Tale combinazione di farmaci prevede l'assunzione di Melfalan e Prednisone per bocca per 4 giorni ogni 4-6 settimane. E' prevista invece l'assunzione quotidiana e continua di Talidomide, sempre per bocca. Tale tipo di chemioterapia è generalmente ben tollerato, non dà nausea, non fa' cadere i capelli, non richiede il ricovero ospedaliero in quanto le medicine vengono assunte a casa. Va comunque segnalato come vi possano essere dei problemi sono rappresentati dal fatto che il Melfalan può dare una modesta tossicità a livello del midollo osseo. Per questo

motivo è importante che l'ammalato sia seguito con cadenza settimanale o bisettimanale dall'ematologo di riferimento, al fine di impostare le terapie necessarie per evitare che si manifestino problemi legati alla carenza di globuli bianchi (cioè infezioni), oppure di piastrine e di globuli rossi. Per quanto raro, non si può escludere che un paziente in trattamento necessiti di trasfusioni di sangue o di piastrine durante la fase di terapia. Oltre ai disturbi legati al Melphalan, si può fare cenno ai modesti disturbi legati al Prednisone, che sono tutti di entità limitata, ossia: stato di attivazione (si può fare fatica a dormire), ritenzione di liquidi, rossore al volto, aumento temporaneo della pressione e della glicemia. Vanno infine segnalati per la notevole importanza i disturbi dovuti all'assunzione della Talidomide. Paradossalmente tale farmaco, pur non essendo un chemioterapico, è il peggiore sotto l'aspetto della tollerabilità. Ciò che disturba principalmente chi ne fa uso è un senso di sonnolenza, di "testa vuota" e di vertigine, ma, in particolare, una forte stitichezza che, quasi sempre, richiede l'impiego di lassativi. A volte la stitichezza è tale da richiedere una riduzione della dose del farmaco. Inoltre, in particolare nei primi mesi di trattamento, esiste un rischio consistente di formazione di coaguli nelle vene delle gambe (trombosi venosa profonda). Tale effetto collaterale è di particolare rilevanza e si verifica nel 10% dei casi. L'impiego di farmaci anticoagulanti a scopo preventivo permette di ridurre, ma non annullare, l'incidenza di tale complicanza. Infine, l'uso prolungato di Talidomide può determinare un quadro di neuropatia periferica, ossia l'insorgenza di danni ai nervi periferici con un quadro clinico caratterizzato, nelle forme più leggere, da formicolio alla punta delle dita dei piedi, che con il tempo può risalire fino alla gamba e giungere ad interessare le mani. La neuropatia periferica è, almeno nelle prime fasi, reversibile, purché si provveda ad una riduzione o ad una sospensione del dosaggio del farmaco. Benché l'elenco dei possibili disturbi legati al trattamento con Melfalan + Prednisone + Talidomide sia importante, va però detto che tale tipo di terapia è nel complesso discretamente tollerata e che, in particolare, gran parte degli effetti collaterali, soprattutto quelli legati a Talidomide, vanno incontro ad adattamento una volta che si prosegue con l'assunzione dei farmaci. In generale i benefici legati all'impiego di Talidomide superano di gran lunga i rischi dovuti al farmaco. I cicli di Melfalan + Prednisone + Talidomide vengono proseguiti fino al 6° o 9° ciclo, in ragione della tolleranza individuale e della risposta clinica. Tale tipo di trattamento ha permesso di portare il numero di pazienti che rispondono al 75%, contro il 45% del trattamento di vecchia generazione (Melfalan + Prednisone), con un 15% di pazienti che raggiungono la remissione completa (2% con il trattamento di vecchia generazione). A due anni dal

termine della terapia il 55% dei pazienti mantiene ancora la risposta clinica precedentemente ottenuta (25% con il trattamento di vecchia generazione).

Trattamento del paziente di età inferiore o uguale a 65 anni.

Il trattamento standard del paziente giovane era in passato rappresentato da un'associazione di farmaci chemioterapici, solitamente **Vincristina** (un chemioterapico) + **Adriblastina** (un chemioterapico) + **Desametazone**, (un cortisonico) (ciclo VAD). Solo di recente è stato dimostrato che l'associazione di **Desametazone** e **Talidomide** permette di ottenere risultati clinici significativamente superiori, pertanto tale combinazione ha sostituito la precedente nella gran parte dei casi. Lo schema di trattamento prevede la somministrazione per bocca di Desametazone per 4 mesi ai giorni 1-2-3-4, 9-10-11-12 e 17-18-19-20 del 1° e 3° mese, mentre nel 2° e 4° mese il farmaco viene assunto solo nei giorni 1-2-3-4. Tale approccio terapeutico ha permesso di aumentare considerevolmente il numero di pazienti che ottengono una risposta clinica (75% dei casi trattati con Desametazone e Talidomide rispetto al 50% dei pazienti trattati con VAD). In generale la terapia Desametazone e Talidomide è discretamente tollerata, gli effetti collaterali di rilievo sono scarsi e, va segnalato, non determina la caduta dei capelli. Una volta effettuata la fase iniziale di trattamento, che serve a risolvere la sintomatologia della malattia ed a effettuare una "pulizia" a livello del midollo osseo, si procede con la fase successiva della raccolta delle cellule staminali e del trapianto di midollo osseo autologo.

Il trapianto di midollo osseo autologo (autotrapianto)

I buoni risultati ottenuti trattando il Mieloma Multiplo con i chemioterapici hanno spinto ad usare dosi progressivamente crescenti di questi farmaci. Esiste infatti una correlazione diretta tra dosaggio del farmaco chemioterapico e la risposta della malattia, ossia più farmaco si somministra tanto maggiore è la distruzione delle cellule malate. Tuttavia, gli effetti collaterali della chemioterapia impediscono di raggiungere dosi troppo elevate. Gli organi hanno una sensibilità differente all'azione dei chemioterapici e, come in una scala, si può affermare che il midollo osseo sia quello posto al gradino più basso, ossia l'organo maggiormente delicato sotto questo aspetto. Quindi, il maggior limite alla crescita di dosaggio dei chemioterapici è rappresentato proprio dalla tossicità midollare. Qualora fosse possibile ovviare ai problemi della tossicità midollare, al gradino successivo si incontrerebbe la tossicità intestinale, e così via. In effetti, il trapianto di midollo osseo autologo ha consentito di superare il limite imposto dalla tossicità midollare. Questo

importante traguardo è stato reso possibile dal riconoscimento, all'interno del midollo osseo, di particolari cellule, chiamate **cellule staminali**, che, se iniettate in sufficiente quantità, sono in grado di rigenerare dal nulla un nuovo midollo. Si comportano quindi come dei veri e propri semi, che, opportunamente seminati, possono ricreare una normale funzione midollare. L'impiego delle cellule staminali è alla base del trapianto di midollo osseo autologo. Inizialmente le cellule staminali venivano prelevate direttamente dal midollo, con una procedura chiamata espianto di midollo. Successivamente si è scoperto che, con opportuni accorgimenti, ossia associando un particolare tipo di farmaco chemioterapico con una medicina che stimola il midollo, è possibile far passare le cellule staminali nel sangue circolante e quindi prelevarle direttamente dalle vene delle braccia, con una procedura chiamata leucaferesi. Grazie alla leucaferesi è possibile raccogliere un gran numero di cellule staminali di buona qualità, sufficienti per uno o più trapianti di midollo. Attualmente la stimolazione midollare associata alla leucaferesi è la metodica di scelta nel trattamento del paziente affetto da Mieloma Multiplo. Le cellule staminali, sia raccolte dal midollo che prelevate dalle vene delle braccia, vengono poi congelate e possono essere conservate per oltre un decennio. Per diversi anni è stato fatto il tentativo di ripulire dalle cellule malate contaminanti (purgino) le cellule staminali da reinfondere, nella speranza che questo potesse ridurre il numero di recidive dopo autotrapianto. In realtà, per quanto affascinante sul piano teorico, la pratica del purgino non ha dato i risultati sperati ed è stata abbandonata.

Il trapianto di midollo può essere singolo oppure, come spesso accade, essere seguito a pochi mesi di distanza da un secondo autotrapianto.

Per quel che riguarda i risultati, grazie al doppio autotrapianto di midollo è possibile ottenere una risposta circa nell' 80% dei casi, con un 40-50 % di remissioni complete. La durata media delle risposte è di circa 3 anni. La mortalità legata al trapianto è dell'1-2%.

L'autotrapianto in pratica

Nel caso in cui sia stata posta l'indicazione all'autotrapianto di midollo, una volta che sia stata diagnosticata la malattia il paziente esegue una fase iniziale di trattamento, in generale con il ciclo Desametazone e Talidomide, che serve per ridurre il numero delle cellule malate. Successivamente si somministra un farmaco chemioterapico, chiamato Ciclofosfamide, che, associato all'impiego del fattore di crescita (che viene somministrato a casa per via sottocutanea), permette di raccogliere le cellule staminali mediante

leucaferesi. Una volta ottenute le cellule staminali, è possibile passare all'ultima fase del trattamento: l'autotrapianto di midollo.

L'autotrapianto di midollo osseo consiste nella somministrazione endovenosa di un alto dosaggio di un farmaco chemioterapico, estremamente attivo nei confronti delle cellule di Mieloma Multiplo, chiamato **Melfalan**. A distanza di 24 ore si infondono dal catetere le cellule staminali precedentemente raccolte e criopreservate. Dopo 5 giorni si verifica la discesa dei valori dei globuli bianchi, dei globuli rossi e delle piastrine, con conseguente rischio di comparsa di febbre ed eventuale necessità di eseguire delle trasfusioni di emoderivati. A distanza di 10-12 giorni dalla reinfusione delle cellule staminali si ha la ripresa delle normale funzione midollare, con recupero dei valori di globuli bianchi, globuli rossi e piastrine. A questo fa seguito la dimissione del paziente. La degenza media del ricovero per autotrapianto è di circa 13-14 giorni. Va segnalato come gli eventuali problemi che insorgono durante il ricovero (es. febbre, che richiede l'impiego endovenoso di antibiotici), si risolvano in genere con la ricrescita del nuovo midollo. In base al numero di cellule staminali raccolte, ad un primo autotrapianto ne può fare seguito un secondo, che di solito migliora ulteriormente l'efficacia del trattamento.

In termini temporali, dalla diagnosi alla conclusione delle terapie passa un intervallo di tempo variabile tra 6 e 9 mesi, infatti: 5 mesi sono richiesti per i cicli convenzionali, la chemioterapia di mobilitazione delle cellule staminali e la loro raccolta, poi vi sono 2-3 settimane di pausa, ed infine il periodo dell'autotrapianto. Nel caso in cui segua un secondo autotrapianto, bisogna considerare un intervallo di 2-3 mesi tra il primo ed il secondo autotrapianto.

In termini di degenza, tutta la prima fase (Desametazone + Talidomide) viene effettuata in regime ambulatoriale. La Ciclofosfamide viene somministrata in regime di ricovero, con una degenza media di 3 giorni. La leucaferesi viene eseguita in regime ambulatoriale. Ciascun trapianto di midollo richiede una degenza di circa 14 giorni.

La terapia di mantenimento

Poiché il Mieloma Multiplo è una malattia inguaribile con le terapie attuali, che però trae beneficio dai trattamenti, fino al punto da essere resa "cronica" per lunghi periodi di tempo, ci si è posti il problema di evitare le ricadute di malattia dopo autotrapianto. Per tale motivo è stato introdotto il concetto di mantenimento, ossia di una terapia di facile assunzione (es. pillole), scarsamente tossica, che abbia la finalità di prolungare l'azione terapeutica. Fino al 2000 veniva effettuata una terapia di mantenimento con Interferone, un farmaco spesso

mal tollerato per i suoi effetti collaterali, in particolare febbre, dolori articolari e sintomatologia simil-influenzale. Tale modalità di mantenimento è stata poi completamente abbandonata quando una valutazione più approfondita ha permesso di dimostrare un'efficacia molto limitata in termini di riduzione della probabilità di ricaduta. L'aggiunta all'attuale armamentario terapeutico della Talidomide ha messo a disposizione un farmaco con caratteristiche valide per il mantenimento (assunzione per bocca, scarsa tossicità a basse dosi, meccanismo d'azione antitumorale differente dai farmaci utilizzati nell'autotrapianto). Sono stati effettuati 2 studi clinici importanti a questo proposito ed i risultati che ne sono emersi sono contrastanti. Pertanto, ad oggi, non è ancora completamente chiaro se il mantenimento con Talidomide apporti benefici concreti. E' comunque molto probabile che i pazienti che non hanno raggiunto una risposta clinica completa con l'autotrapianto possano beneficiare da un trattamento successivo con Talidomide.

Il trapianto di midollo osseo allogenico (allogtrapianto)

Nonostante il buon controllo della malattia che ottiene l'autotrapianto di midollo osseo, la probabilità di recidiva nell'arco di tempo di alcuni anni è estremamente elevata. Con lo scopo di migliorare questi risultati, è stato introdotto nel trattamento del Mieloma Multiplo il trapianto di midollo osseo allogenico o allogtrapianto di midollo. I dati iniziali relativi all'impiego di questa terapia sono stati piuttosto insoddisfacenti, a causa dell'elevata mortalità legata al trapianto. Successivamente, il miglioramento delle tecniche di trapianto e l'impiego di questa terapia in pazienti con malattia meno avanzata ha consentito di ottenere buoni risultati. In particolare il 60-70% dei pazienti ottiene una remissione completa e nella metà dei casi la remissione completa si associa alla scomparsa a livello molecolare delle cellule malate dal midollo (remissione molecolare). Il trapianto di midollo osseo allogenico deve la sua elevata attività terapeutica non tanto all'azione dei farmaci chemioterapici, ma al fatto che agisce come una vera e propria immunoterapia adottiva, ossia il sistema immunitario sano del donatore aggredisce e distrugge le cellule malate del paziente, esercitando un'azione efficace e prolungata nel tempo. Infatti, l'allogtrapianto non si limita a sostituire il midollo osseo del paziente con quello di un donatore sano ma comporta anche il trasferimento di un nuovo sistema immunitario dal donatore al ricevente. Dal momento che il sistema immunitario di un individuo, una volta trapiantato in un altro soggetto, può provocare dei danni gravissimi, è necessario che il livello di compatibilità nella coppia donatore-ricevente sia il più elevato possibile. Il grado di compatibilità tra

fratelli viene valutato con l'analisi dei geni del sistema HLA ed il trapianto è possibile solo in presenza di un elevato livello di uguaglianza tra donatore e ricevente.

Complessivamente il trapianto di midollo osseo allogenico è gravato da una mortalità che varia dal 10% al 30%, quindi sostanzialmente più elevata rispetto all'autotrapianto. Tale mortalità è legata ad una serie di fattori (età, tipologia di donatore, presenza di altre malattie in atto, ecc.) che influenzano fortemente il rischio della procedura e che vengono attentamente valutati dall'ematologo nel momento in cui viene proposto il piano di trattamento. A dispetto della tossicità, i benefici clinici che si possono ottenere con l'allograpianto sono di grande rilevanza. Tale tipo di trattamento viene proposto in particolare a pazienti giovani (minore mortalità da trapianto, più lunga aspettativa di vita) e/o a pazienti che presentino caratteristiche prognostiche negative tali da far ritenere a priori che i trattamenti convenzionali non siano in grado di dare un beneficio terapeutico sostanziale. Esistono varie tipologie di trapianto allogenico (allograpianto mieloablativo, allo trapianto ad intensità ridotta, allograpianto non-mieloablativo o "mini-allograpianto"), caratterizzate da un grado di tossicità più o meno elevato. La tipologia di trapianto viene decisa dall'ematologo in base alle caratteristiche di malattia, l'età del paziente e l'eventuale presenza di patologie associate.

Il trapianto di midollo osseo allogenico (allograpianto) in pratica

Il trapianto si articola in tre differenti fasi. Dopo avere posizionato un catetere venoso centrale ha inizio la **prima fase**, che consiste nella somministrazione di farmaci chemioterapici ed immunosoppressori (Ciclosporina), con lo scopo di preparare il paziente a ricevere le cellule staminali del donatore. A seconda dei farmaci utilizzati questa fase dura dai 2 ai 6 giorni, è generalmente ben tollerata e una modesta nausea rappresenta il disturbo principale. Con l'infusione delle cellule staminali del donatore ha inizio la **seconda fase**, la cui durata è di 10-18 giorni. In questo periodo compaiono i disturbi legati al mancato funzionamento del midollo osseo: il midollo del ricevente è stato distrutto ed il midollo del donatore è ancora troppo giovane per produrre le cellule del sangue. In questo periodo si può avere l'insorgenza di febbre ed è necessario trasfondere globuli rossi e piastrine. Complessivamente questo è il periodo più delicato, che termina quando il nuovo midollo ricomincia a funzionare. Con la ripresa della funzione midollare ha inizio la **terza fase**, caratterizzata principalmente dall'adattamento del nuovo sistema immunitario nell'organismo del ricevente. In questo periodo il paziente vive a casa propria e si deve sottoporre a frequenti controlli ambulatoriali. Il rischio principale di questo periodo è la

comparsa della malattia da trapianto contro l'ospite (GVHD è l'acronimo di uso comune in inglese). La malattia da trapianto contro l'ospite origina dall'attivazione del sistema immunitario del donatore nei confronti del ricevente ed è caratterizzata da alterazioni cutanee, intestinali e disturbi al fegato. Qualora compaia la malattia da trapianto contro l'ospite, evento che si verifica nel 40-50% dei casi, è necessario aumentare le terapie immunosoppressive. In questo modo la gran parte dei casi si risolve, anche se la malattia da trapianto contro l'ospite rappresenta una complicanza potenzialmente molto grave se non risponde alla terapia. La terza fase del trapianto è inoltre caratterizzata da un aumentato rischio infettivo, soprattutto nei confronti di infezioni virali. Frequentemente si ha la riattivazione di un virus latente nell'organismo di ciascuno di noi: il Citomegalovirus. La riattivazione del Citomegalovirus viene controllata con successo grazie a specifici farmaci antivirali. A distanza di 4-9 mesi dal trapianto il sistema immunitario del donatore si adatta all'organismo del ricevente ed è allora possibile sospendere completamente tutti i farmaci. Si raggiunge così l'obiettivo dell'allogtrapianto che è quello di eliminare completamente la malattia, permettendo al paziente di tornare ad una vita normale senza dover più assumere farmaci. In alcuni casi, tuttavia, si può avere una cronicizzazione della malattia da trapianto contro l'ospite.

Il trapianto di midollo osseo allogenico a ridotta intensità

E' un particolare tipo di trapianto caratterizzato da un alleggerimento dei farmaci somministrati nella prima fase del trattamento. Lo scopo è quello di mantenere una buona efficacia terapeutica riducendo nel contempo il rischio di tossicità da trapianto.

Il trapianto di midollo osseo allogenico non-mieloablattivo o mini-allogtrapianto

Si tratta della modalità meno tossica di trapianto che si ha a disposizione. In generale si esegue una forma molto leggera di radioterapia a tutto il corpo, che serve a favorire l'attecchimento delle cellule del donatore. Il grado di tossicità di questa tipologia di trapianto è così modesto che, spesso, dopo l'infusione delle cellule staminali il paziente viene dimesso e gestito ambulatorialmente. Va però sottolineato come l'alleggerimento della fase di preparazione al trapianto non significhi in sé che non possano comparire le complicanze tipiche di questa terapia, in particolare la malattia da trapianto contro l'ospite.

Il trapianto di midollo osseo allogenico da donatore da banca

Solo un terzo dei pazienti possiede un donatore familiare (fratello o sorella) ed è pertanto in grado di eseguire un trapianto di midollo osseo allogenico. Nei rimanenti casi, qualora

sia presente l'indicazione ad un trapianto allogenico, è possibile ricercare un donatore HLA identico nei Registri Internazionali dei donatori di midollo osseo. Solo pazienti con determinate caratteristiche e con età inferiore a 65 anni possono accedere ai Registri Internazionali dei donatori di midollo osseo.

Una volta individuato un potenziale donatore, evento che si verifica nel 50-70% dei casi, può essere eseguito il trapianto, che, sostanzialmente, è del tutto simile a quanto già descritto. Va tuttavia ricordato che nel caso di trapianto da donatore da banca esiste un rischio più elevato di malattia da trapianto contro l'ospite, motivo per cui viene mantenuto un maggiore livello di immunosoppressione.

La donazione di cellule staminali

L'identificazione del potenziale donatore di cellule staminali viene eseguita mediante l'analisi dell'HLA, con un banale prelievo di sangue al paziente ed al/ai suoi fratelli e sorelle. Solo se l'HLA è uguale il rischio che si verifichino reazioni immunologiche incontrollate è basso e pertanto il trapianto può essere fatto. I genitori non sono quasi mai HLA identici ai figli e pertanto vengono presi molto raramente in considerazione per la donazione. All'individuazione di un fratello o sorella HLA identici fa seguito una serie di esami volti a valutare lo stato di salute del potenziale donatore e quindi la sua idoneità alla raccolta di cellule staminali. In questo senso vengono eseguiti gli esami di legge che vengono prescritti per chi dona sangue. Solo una volta che sia stato individuato un fratello o una sorella HLA identici al paziente e che sia stato confermato lo stato di buona salute del potenziale donatore, si può procedere alla raccolta delle cellule staminali. La donazione può essere fatta mediante espianto di midollo osseo o tramite leucaferesi.

Quando fare il trapianto di midollo osseo allogenico

L'indicazione all'esecuzione di un trapianto di midollo osseo allogenico dipende da numerosi fattori. Innanzitutto l'età del paziente svolge un ruolo determinante, da momento che l'allogtrapianto mieloablativo convenzionale ha come limite i 55 anni di età ed il trapianto non mieloablativo i 65 anni. Poiché senza trapianto di midollo osseo allogenico la malattia è destinata quasi inevitabilmente a recidivare, i soggetti giovani, con una lunga aspettativa di vita, sono i candidati ideali per questo tipo di trapianto. Altri fattori che influenzano la scelta sono rappresentati dalle caratteristiche di aggressività della malattia, in particolare i livelli di beta2microglobulina e l'assetto cromosomico valutato con FISH, dalla risposta ai trattamenti e, non ultimo, dalla volontà del paziente, che deve essere

adeguatamente informato sui rischi e sui benefici della procedura. Solo da un'attenta analisi di questi fattori può scaturire la decisione più adeguata per il paziente.

La terapia del paziente ricaduto

Il Mieloma Multiplo è una patologia cronica, che inizialmente risponde bene alle terapie ma che tende a ripresentarsi nel tempo. Per questo motivo le recidive sono frequenti e, talora, di difficile trattamento, poiché le cellule che ricompaiono sono normalmente meno sensibili ai chemioterapici. Se sono disponibili cellule staminali congelate normalmente viene eseguito un ulteriore autotrapianto di midollo osseo, che, a sua volta, può essere seguito da un trapianto di midollo osseo allogenico, qualora l'età del paziente, le sue condizioni cliniche e la disponibilità di un donatore lo consentano. Nel caso in cui non siano più disponibili cellule staminali, è possibile fare ricorso all'impiego di cicli di chemioterapia eventualmente seguiti dalla somministrazione di Talidomide. Infine, qualora la malattia fosse recidivata dopo trapianto di midollo osseo allogenico, è possibile ottenere buoni risultati con metodiche di stimolazione del sistema immunitario come la sospensione dell'immunosoppressione, l'infusione di linfociti del donatore o la somministrazione di interferone. Infine, l'arrivo in commercio di nuovi farmaci consente di effettuare trattamenti comunque, in generale efficaci, al fine di ottenere un controllo prolungato nel tempo della malattia.

Le nuove terapie

Per molti decenni le novità terapeutiche per il Mieloma Multiplo sono state assai scarse. Negli ultimi anni, grazie all'acquisizione di nuove conoscenze sul meccanismo di funzionamento delle plasmacellule malate, è stato possibile progettare nuovi farmaci che, grazie ad un meccanismo d'azione del tutto innovativo rispetto ai chemioterapici tradizionali, consentono di ottenere risposte cliniche in casi di malattia che altrimenti sarebbe stato possibile curare. Proprio per l'efficacia e per l'effettiva disponibilità vanno segnalati i due seguenti farmaci: Bortezomib (Velcade®) e Lenalidomide (Revlimid®).

Bortezomib (Velcade®)

È il capostipite di una nuova generazione di farmaci (inibitori del proteasoma). È un farmaco che viene somministrato per via endovenosa rapida secondo il seguente schema: una somministrazione il giorno 1, 4, 8 e 11, con un periodo di riposo di 10 giorni. Si vengono così ad ottenere cicli di 3 settimane. Il più delle volte il Bortezomib viene

associato alla somministrazione di Desametazone per via orale ai giorni 1-2, 4-5, 8-9 e 11-12. In generale vengono effettuati fino a 6 o 8 cicli con tale farmaco. Può essere effettuata una terapia di associazione con Talidomide (Bortezomib + Desametazone + Talidomide), con un notevole incremento del numero di risposte cliniche, che vengono di seguito dettagliate:

RISPOSTE CLINICHE A VELCADE SOLO O IN COMBINAZIONE			
	Velcade	Velcade + Desametazone	Velcade + Desametazone + Talidomide
Trattamento in 1° linea	41%	73%	84%
Trattamento in $\geq 2^{\circ}$ linea	29%	50%	55%

La durata media del trattamento con Bortezomib è di 6-8 mesi. In seguito, in caso di progressione di malattia, è possibile ripetere nuovamente il trattamento.

Riguardo alla tossicità della terapia con Bortezomib, è opportuno segnalare come i due disturbi di gran lunga prevalenti siano rappresentati da un possibile riduzione delle piastrine e dalla comparsa di neuropatia periferica. Quest'ultimo disturbo, in particolare, può rendere difficoltosa la prosecuzione delle terapie. In occasione delle visite mediche effettuate durante il trattamento con Bortezomib, l'ematologo valuterà la comparsa di disturbi da neuropatia e, se presenti, deciderà se proseguire la terapia al dosaggio abituale, oppure a dosaggio ridotto, oppure se sospendere temporaneamente il trattamento fino a che non si sia avuto un miglioramento del quadro clinico.

Lenalidomide (Revlimid[®])

Lenalidomide è un farmaco derivato dalla Talidomide e progettato per essere, al contempo, più efficace e meno tossico. Viene assunto sotto forma di compresse ed ha dimostrato, sia in laboratorio che nella pratica clinica, di poter mantenere le promesse iniziali. Lenalidomide è in grado di indurre una risposta in pazienti con malattia non più responsiva ai farmaci chemioterapici ed alla stessa Talidomide. Circa un 30% di pazienti con queste caratteristiche ottiene un beneficio clinico con l'impiego della sola Lenalidomide. Questa percentuale sale al 45% se viene associato del Desametazone. Lenalidomide è estremamente versatile e può essere associata ad altre combinazioni di farmaci chemioterapici, potenziandone l'effetto senza, al contempo, peggiorarne significativamente gli effetti tossici. Sono in corso studi che valutano l'utilizzo di Lenalidomide nel mantenimento dopo autotrapianto, vista l'elevata efficacia e la buona

tolleranza del farmaco. Gli effetti collaterali di Lenalidomide sono differenti rispetto a Talidomide. Il disturbo principale del farmaco è costituito da una certa riduzione del valore dei globuli bianchi e delle piastrine, che si risolve con la sospensione temporanea del farmaco o con una riduzione del dosaggio. Un altro effetto collaterale di un certo rilievo è costituito dalla comparsa di astenia, ossia di una forma di stanchezza che non è dipendente dall'attività svolta durante la giornata o dal fatto di avere riposato bene o meno. In generale, seppure spesso presente, l'astenia non determina un peggioramento significativo della qualità di vita ed è ben tollerata. Molto meno di frequente rispetto a Talidomide si segnala la comparsa di trombosi venosa profonda, stitichezza o neuropatia periferica. Lenalidomide dovrebbe essere disponibile in Italia dal 2008 per il trattamento del Mieloma Multiplo che è ricaduto dopo la prima linea di terapia.

Altri nuovi farmaci

La migliore comprensione dei meccanismi che sono alla base della trasformazione di una cellula normale in cellula tumorale ha permesso di individuare una serie di potenziali bersagli, rappresentati da proteine che svolgono un ruolo peculiare all'interno della plasmacellula di Mieloma. Successivamente, grazie alle tecniche attuali, sono state progettate molecole in grado di interferire specificamente con tali proteine, al fine di indurre la morte delle sole plasmacellule ammalate. Per dare un'idea del grande sforzo attualmente in atto per migliorare la terapia del Mieloma di seguito si riporta un elenco, peraltro incompleto, dei farmaci che sono attualmente in corso di sperimentazione più o meno avanzata (cellule in laboratorio → topo → sperimentazioni sull'uomo):

1) *Tumor Necrosis Factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand* (TRAIL); 2) inibitore del *Vascular Endothelial Growth Factor*; 3) inibitore del recettore di *Transforming Growth Factor β* ; 4) inibitore del *Fibroblast Growth Factor Receptor-3*; 5) *2-methoxyestradiol*; 6) CDDO; 7) inibitore di *p38 MAPK*; 8) inibitore di *Insulin-Like Growth Factor -1*; 9) inibitore di *Histone Deacetylase*; 10) *β -lapachone*; 11) *epothilone*; 12) inibitore di *Heat Shock Protein 90*; 13) inibitore di *Telomerase*; 14) *Atiprimod*; 15) inibitore di *Lysophosphatidic Acid Acyltransferase- β* ; 16) inibitore di *Inosine Monophosphate Dehydrogenase*; 17) *Etodolac SDX-101*; 18) *Selecciclib*; 19) *Honokiol*; 20) analogo di *Shingosine-1-phosphate*; 21) *GCS-100*; 22) anticorpo anti-CD40; 23) anticorpo anti-CD56; 24) anticorpo anti-CD138.

Molto probabilmente molti di questi farmaci non mostreranno un'adeguata efficacia, oppure saranno molto tossici. Tuttavia è verosimile che qualcuno si dimostri efficace a tal punto da essere utilizzato nella pratica clinica, ampliando in tal modo lo spettro delle

medicines oggi a disposizione. E' così possibile immaginare in futuro il ricorso a sofisticate strategie terapeutiche. Sono già oggi disponibili dei chip, in grado di valutare quali geni sono "accesi" o "spenti" all'interno delle plasmacellule ammalate e con questo tipo di analisi si è visto che ciascun ammalato ha una sua peculiare combinazione di geni attivi o inattivi. Quando si avranno molteplici farmaci a disposizione, ciascuno specifico per una determinata proteina, potrà essere fatta una vera e propria personalizzazione del trattamento utilizzando solo le quelle medicine che siano in grado di interferire con le proteine "accese" in quel determinato ammalato, massimizzando così gli effetti terapeutici e minimizzando gli effetti collaterali. Già oggi sono in corso studi clinici di questo tipo.

La terapia di supporto

Il Mieloma Multiplo si associa a numerose complicanze legate alla particolare biologia delle cellule malate. L'anemia può essere riscontrata di frequente nel paziente con Mieloma Multiplo e viene trattata con successo con l'impiego di Eritropoietina.

Un altro disturbo comune è rappresentato dalla presenza di lesioni ossee, spesso fonte di dolore e di scadimento della qualità della vita. L'impiego di una particolare categoria di farmaci, i Bifosfonati, che agiscono aumentando la solidità delle ossa, in associazione alla chemioterapia consente di trattare efficacemente questo problema. Il farmaco della categoria dei Bifosfonati che si è mostrato più efficace nel favorire i fenomeni di ricalcificazione dell'osso è l'Acido Zoledronico (Zometa®). A fronte di un'indubbia efficacia in anni recenti è stato messo in evidenza un importante effetto collaterale dell'Acido Zoledronico, rappresentato dalla possibile insorgenza di osteonecrosi della mandibola, ossia di un fenomeno di sofferenza dell'osso della mandibola e/o della mascella che è di difficile trattamento e può essere altamente invalidante. Studi recenti hanno mostrato come l'insorgenza di osteonecrosi della mandibola sia più frequente nei pazienti che durante il trattamento con Acido Zoledronico si sottopongono a procedure odontoiatriche, anche banali come la detartrasi. Per questo motivo, prima di iniziare il trattamento con Acido Zoledronico, è opportuno che venga effettuata una valutazione odontoiatrica ed una eventuale bonifica del cavo orale. Qualora vi fosse la necessità di effettuare procedure odontoiatriche in corso di trattamento con Acido Zoledronico, sarà opportuno eseguire una profilassi con antibiotici prima e dopo la procedura, per ridurre il numero di batteri che sono presenti nel cavo orale e che possono contribuire all'insorgenza di questa grave complicanza. Con questi accorgimenti è stato possibile ridurre notevolmente il numero di casi di osteonecrosi della mandibola, fino ad una sostanziale risoluzione del problema.

Infine, va segnalato come le frequenti infezioni conseguenti all'immunodepressione da malattia vengono prevenute mediante l'impiego di farmaci ad azione antivirale ed antibatterica.

Cosa offre l'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano

La Struttura Complessa di Ematologia e Trapianto di Midollo Osseo dell'Istituto Nazionale Tumori di Milano è particolarmente specializzata nel trattamento del Mieloma Multiplo. La **terapia viene personalizzata** in base alle caratteristiche prognostiche della malattia e, a questo proposito, l'Unità offre un pannello completo di indagini, tra cui l'analisi citogenetica e FISH. Per quel che riguarda la terapia, l'Unità fornisce tutto lo spettro dei trattamenti disponibili, che spaziano dalla chemioterapia convenzionale fino al trapianto di midollo osseo allogenico da donatore da banca. Esiste inoltre un protocollo sperimentale di trapianto dedicato ai pazienti ricaduti che hanno un familiare che è solo parzialmente identico a livello dei geni dell'HLA. Nei pazienti che sono candidati all'autotrapianto di midollo osseo viene seguita una politica di ottimizzazione della raccolta delle cellule staminali, con l'obiettivo di garantire un adeguato supporto midollare per le terapie da effettuarsi per una eventuale ricaduta di malattia. Questo obiettivo rappresenta una garanzia per il futuro del paziente ed è reso possibile dalla competenza acquisita nel corso di numerosi studi volti a migliorare l'efficienza di raccolta di cellule staminali, tradizionale campo di ricerca in Istituto.

Relativamente al trapianto di midollo osseo allogenico, vengono utilizzati differenti modalità di trapianto, spaziando dai protocolli convenzionali alle modalità più innovative che prevedono l'impiego di regimi di preparazione estremamente leggeri e ben tollerati. Anche in questo caso, la scelta del tipo di allotrapianto viene fatta in base alle caratteristiche della malattia di ciascun paziente.

Riguardo ai nuovi farmaci, la struttura complessa di Ematologia e di Trapianto di Midollo Osseo dell'Istituto Nazionale Tumori di Milano è inserita in un network di centri ematologici d'eccellenza che rappresentano l'asse portante della sperimentazione clinica nel Mieloma Multiplo in Italia. Tale condizione permette l'accesso ai protocolli più innovativi ed ai farmaci di più recente ingresso nella fase di sperimentazione clinica italiana od europea.

La pratica clinica è supportata da un laboratorio di ricerca la cui attività ha ricadute dirette per il paziente, in primo luogo per quel che riguarda l'analisi molecolare del midollo per la ricerca del DNA delle cellule malate. Questa possibilità consente di agire molto

precocemente in caso di ripresa della malattia, con sostanziali benefici sia in termini di risultati ottenuti che di tossicità da terapia.

GLOSSARIO

Anticorpo

Gli anticorpi sono proteine prodotte dalle plasmacellule e sono deputati alla protezione dell'individuo nei confronti di microbi quali batteri, funghi e virus. Gli anticorpi sono distinguibili in 3 classi: classe A (IgA), classe G (IgG), classe M (IgM). Normalmente la ripartizione delle varie classi anticorpali nel siero è la seguente: IgG 75%, IgA 15%, IgM 10%. Per quanto gli anticorpi di una singola classe siano molto simili, ciascun anticorpo presenta una ben determinata specificità per un singolo tipo di microbo. In corso di Mieloma Multiplo le plasmacellule malate producono anticorpi tutti uguali, ossia tutti provvisti della medesima specificità. Questi anticorpi identici costituiscono la Componente M.

Aspirato midollare

L'aspirato midollare è un esame che permette di ottenere un campione di sangue midollare per analisi di vario tipo (morfologia, citogenetica, immunofenotipo, biologia molecolare). Il prelievo del midollo viene eseguito in regime ambulatoriale, previa anestesia locale, dalla cresta iliaca posteriore, all'incirca al margine superiore del gluteo. In tutto la procedura ha la durata di circa 10-15 minuti, ma il tempo effettivamente richiesto per la biopsia (inserimento dell'ago e aspirazione) è di 1 minuto. Se eseguito da mani esperte, l'aspirato midollare non comporta un particolare dolore; l'unico momento in cui è facile che il paziente avverta fastidio è rappresentato dall'aspirazione del midollo, una fase che dura 10-30 secondi al massimo. L'intensità del dolore avvertito con l'aspirato midollare è sicuramente inferiore a quello causato da un'estrazione dentaria. L'aspirato midollare non lascia esiti e, dopo qualche minuto dal termine della manovra, il paziente può camminare ed andare a casa. Di frequente, assieme all'aspirato midollare viene eseguita la biopsia ossea. E' importante che il paziente avverta il medico se è a conoscenza di essere allergico agli anestetici locali.

Beta2microglobulina

Le plasmacellule producono e rilasciano in circolo la beta2microglobulina. Spesso, in corso di Mieloma Multiplo, i livelli sierici di beta2microglobulina sono più elevati rispetto al normale e si è visto come i livelli sierici di beta2microglobulina siano un importante fattore prognostico. Alla diagnosi, valori di beta2microglobulina superiori ai 3 mg/dL sono associati ad una peggiore risposta ai trattamenti. Va ricordato tuttavia che l'esame non è assolutamente specifico, poiché la beta2microglobulina viene prodotta anche da altri tipi cellulari ed i suoi livelli possono aumentare in alcune condizioni fisiologiche come accade, ad esempio, durante le infezioni. Infine è da sottolineare che, in caso di insufficienza renale, evento piuttosto frequente in corso di Mieloma Multiplo, i livelli sierici di beta2microglobulina elevati non sono attendibili come fattore prognostico.

Biopsia ossea

La biopsia ossea è una procedura che consente di prelevare dal bacino un piccolo cilindro di osso, del diametro di pochi millimetri e della lunghezza di 1.5-2 cm. Il prelievo di osso viene utilizzato per l'indagine istologica del midollo, che consente di osservare il midollo osseo all'interno del tessuto osseo. Questo esame fornisce informazioni aggiuntive all'indagine morfologica effettuata sul sangue midollare da aspirato. Il prelievo dell'osso

viene effettuato dalla cresta iliaca posteriore, all'incirca al margine superiore del gluteo. In tutto la procedura ha la durata di circa 10-15 minuti, ma il tempo effettivamente richiesto per la biopsia (inserimento dell'ago e recupero del prelievo) è di 1 minuto. La procedura viene effettuata in regime ambulatoriale ed in anestesia locale. Se eseguito da mani esperte, la biopsia ossea non comporta un particolare dolore; l'unico momento in cui è possibile che il paziente avverta fastidio è rappresentato dall'attraversamento della porzione più esterna del bacino da parte dell'ago. L'intensità del dolore avvertito con la biopsia ossea è sicuramente inferiore a quello causato da un'estrazione dentaria. La biopsia midollare non lascia esiti, eccetto una cicatrice cutanea di 2-3 mm di diametro nel punto d'inserzione dell'ago. Dopo qualche minuto dal termine della manovra, il paziente può camminare ed andare a casa. La biopsia ossea viene frequentemente eseguita in concomitanza con l'aspirato midollare. Prima di iniziare la procedura, è importante che il paziente avverta il medico se è a conoscenza di essere allergico agli anestetici locali.

Catetere venoso centrale

Il catetere venoso centrale è costituito da un sottile tubicino di materiale plastico che, passando attraverso la cute, viene posizionato all'interno di una grossa vena. Il catetere venoso centrale permette quindi di somministrare con tranquillità farmaci irritanti, che, se infusi per una vena del braccio, potrebbero dare origine a disturbi. Inoltre, una volta che sia stato posizionato un catetere venoso centrale, è possibile mantenere a riposo tutte le vene del paziente, dal momento che il catetere viene utilizzato sia per i prelievi che per le terapie. Il posizionamento del catetere deve essere eseguito da mani esperte e normalmente la procedura è effettuata dall'anestesista in regime di ricovero. Il catetere può essere posizionato nella vena succlavia, ossia nella regione anteriore della spalla, oppure nella vena giugulare, ossia nella regione laterale del collo, oppure in vena femorale, ossia alla radice della coscia. La procedura di posizionamento dura circa 20 minuti, avviene in anestesia locale ed è scarsamente dolorosa. In una piccola percentuale di casi si possono verificare delle complicanze, la principale delle quali è il pneumotorace, cioè la comparsa di aria nel cavo pleurico. Qualora si verifici un pneumotorace, si rendono necessari particolari accorgimenti per rimuovere l'aria dal cavo pleurico. Tralasciando il problema di posizionamento, in verità assai rari, il principale inconveniente dei cateteri venosi centrali è rappresentato dalle infezioni. La presenza di un tramite attraverso la cute favorisce il passaggio di batteri dall'esterno ai tessuti profondi, favorendo così l'insorgenza di infezioni. Le infezioni rappresentano infatti la principale causa di rimozione dei cateteri venosi centrali. Mediamente un catetere venoso centrale permane in sede per circa un mese. E' possibile utilizzare particolari tipi di cateteri studiati per durare diversi mesi se non anni. Questi cateteri sono chiamati "tipo Groshong" oppure "port-a-cath" e, grazie a specifici accorgimenti, che peraltro ne rendono più difficoltoso il posizionamento, hanno un rischio di infezione molto basso.

Cellule staminali

Le cellule staminali rappresentano i progenitori di tutte le cellule emopoietiche e, se presenti in quantità adeguata, sono in grado di rigenerare *ex novo* un nuovo midollo osseo. Le cellule staminali costituiscono una piccola frazione di tutte le cellule del midollo osseo e possono essere prelevate per eseguire procedure di autotrapianto o allotrapianto. Il prelievo può avvenire direttamente dal midollo osseo, con la procedura dell'espianto, o prelevate direttamente dal sangue periferico con la leucaferesi.

Chemioterapia

La chemioterapia consiste nella somministrazione di farmaci antitumorali detti chemioterapici. Esiste una grande varietà di farmaci chemioterapici e ciascuna classe di questi composti è caratterizzata da specifiche caratteristiche. In generale i chemioterapici vengono somministrati per via endovenosa e presentano una tossicità a breve termine ed una tossicità a medio termine. La tossicità a breve termine consiste principalmente nella comparsa di nausea e vomito. Attualmente sono disponibili dei farmaci estremamente efficaci nel controllare questo disturbo, tuttavia esiste una variabilità individuale nella sensibilità a questo effetto collaterale ed in alcuni casi, pur impiegando le terapie più appropriate, non è possibile eliminarlo completamente. La tossicità a medio termine è espressione del particolare meccanismo d'azione dei chemioterapici. Questi farmaci, infatti, agiscono in generale colpendo la cellula tumorale non in quanto tale, ma in quanto cellula che si suddivide rapidamente. Questo fa sì che i chemioterapici siano attivi non solo nei confronti delle cellule tumorali, ma anche verso tutte le cellule dell'organismo che si riproducono rapidamente e, quindi:

- midollo osseo
- cute
- mucose.

La tossicità al midollo osseo consiste nella mancata produzione di globuli bianchi, globuli rossi e piastrine per un periodo di tempo variabile a seconda dell'intensità della chemioterapia effettuata. La carenza dei globuli bianchi favorisce l'insorgenza di infezioni, la carenza di globuli rossi favorisce la comparsa di stanchezza e la carenza di piastrine favorisce la comparsa di emorragie. In generale, la possibilità di potere trasfondere globuli rossi e piastrine permette di ovviare ai disturbi dovuti alla mancanza di queste componenti del sangue. Solitamente i globuli rossi vengono trasfusi quando i valori di emoglobina sono inferiori agli 8 gr/dL e le piastrine vengono trasfuse quando sono inferiori alle 10000/mm³. Non è pratica abituale trasfondere i globuli bianchi e l'unico modo per accelerarne il recupero spontaneo è costituito dalla somministrazione di fattore di crescita. Tuttavia, per un periodo di tempo variabile in relazione all'intensità della chemioterapia, è possibile che i valori di globuli bianchi siano inferiori ai 500/mm³, livello al di sotto del quale l'organismo è più esposto alle infezioni. Per questo motivo le infezioni rappresentano il principale problema in corso di chemioterapia.

La tossicità cutanea da chemioterapici si esprime principalmente nella caduta dei capelli e dei peli. Va detto che non tutti i cicli comportano questo problema e che, comunque, a distanza di qualche mese dal termine della chemioterapia, si ha la completa ricrescita dei peli e dei capelli.

La tossicità alle mucose configura il quadro clinico della mucosite, che è caratterizzato dalla presenza di dolore al cavo orale ed all'esofago, con l'eventuale comparsa di aree di perdita del rivestimento mucoso, e dalla presenza di dolore intestinale e diarrea. L'intensità della mucosite è estremamente variabile e, nella gran parte dei cicli chemioterapici utilizzati per il trattamento del Mieloma Multiplo, non costituisce un reale problema. Nei casi più gravi di mucosite, quando il paziente è impossibilitato ad alimentarsi per bocca, si ricorre alla nutrizione parenterale, ossia alla somministrazione di nutrienti per via endovenosa.

Va infine fatto un cenno alla possibilità che i farmaci chemioterapici possano interferire con la funzione delle ovaie. Le terapie ad alte dosi in particolare possono indurre sterilità con perdita della funzione ovarica e, quindi, determinare l'insorgenza di menopausa. In questi casi è pratica comune iniziare la terapia ormonale sostitutiva, in genere al termine dei cicli di chemioterapia.

Citochine

La complessità dei tessuti dell'organismo richiede un elevato grado di collaborazione tra differenti tipi cellulari. Questa collaborazione è possibile grazie allo scambio di informazioni tra cellule, evento che avviene, tra l'altro, grazie alla produzione di citochine, che si comportano come messaggeri inter-cellulari. I tumori sono spesso caratterizzati da un'alterazione della comunicazione inter-cellulare. Questo avviene anche nel Mieloma Multiplo, dove il rilascio anomalo di citochine da parte delle plasmacellule consente la sopravvivenza delle cellule tumorali, la ridotta produzione di globuli rossi e, in particolare, la comparsa di lesioni litiche alle ossa.

Citogenetica

L'esame citogenetico consente di visualizzare i cromosomi delle cellule del midollo. Questo esame viene eseguito alla diagnosi a partire da sangue ottenuto mediante aspirato midollare. La citogenetica fornisce importanti informazioni prognostiche. In particolare le alterazioni a carico dei cromosomi 13, 11, 4 e 14 hanno un significato prognostico sfavorevole. Queste informazioni, integrate con quelle ricavate dagli altri esami, servono a valutare il grado di aggressività della malattia e, quindi, aiutano il medico nella decisione terapeutica.

Citomegalovirus

Il Citomegalovirus è un virus estremamente diffuso nella popolazione italiana, in quanto il 90% degli individui ha avuto nella sua vita un contatto con questo agente patogeno. L'infezione da Citomegalovirus determina un quadro clinico di tipo simil-influenzale ma la principale caratteristica di questo virus è che, con la risoluzione della sintomatologia, si ha la sua permanenza in forma latente nei globuli bianchi. In condizioni normali, il virus rimane quiescente nell'organismo senza dare origine ad alcun disturbo. Nel caso di una riduzione delle difese immunitarie si può avere una ripresa dell'attività proliferativa del virus, non più controllato da un sistema immunitario efficiente. Questo evento accade nel 60% dei casi dopo allotrapianto di midollo osseo. Se non vengono iniziate per tempo le cure adeguate, il Citomegalovirus è in grado di determinare una malattia che, in alcuni casi, può essere molto grave. Fortunatamente esiste la possibilità di eseguire un monitoraggio della ripresa dell'attività proliferativa virale, grazie ad un semplice esame del sangue. Questo monitoraggio viene eseguito di routine due volte alla settimana nei primi 6 mesi dopo trapianto. La terapia della riattivazione dell'infezione da Citomegalovirus consiste nell'infusione di farmaci antivirali per via endovenosa. Solitamente è possibile somministrare i farmaci in regime ambulatoriale o di Day Hospital per 5 giorni alla settimana e la durata del trattamento è di circa un mese. Nella quasi totalità dei casi è possibile ottenere la risoluzione dell'infezione virale prima che appaiano i sintomi della malattia da Citomegalovirus. La riattivazione dell'infezione da Citomegalovirus rappresenta quindi un evento comune dopo allotrapianto di midollo osseo, ma normalmente non si traduce in un incremento della mortalità.

Componente M

La componente M è un'espressione dell'alterata produzione di immunoglobuline da parte delle plasmacellule malate in corso di Mieloma Multiplo. La componente M è costituita da una quantità di immunoglobuline tutte provviste della medesima specificità. E' possibile evidenziare la componente M mediante un esame del sangue: l'elettroforesi delle proteine

sieriche. Essendo la quantità componente M direttamente proporzionale al numero di plasmacellule midollari, la sua quantificazione consente di monitorare la risposta della malattia ai trattamenti effettuati.

Elettroforesi delle proteine sieriche

L'elettroforesi delle proteine sieriche è un esame del sangue che permette di analizzare, in maniera abbastanza grossolana, la ripartizione delle proteine sieriche nelle loro diverse componenti. Questo esame è utile per identificare malattie associate ad un'aumentata produzione di anticorpi. Gli anticorpi sono infatti proteine che, se presenti in eccesso nel siero, determinano la comparsa di un'anomalia nel tracciato elettroforetico; questa anomalia viene chiamata Componente M. Essendo la quantità di anticorpi presente nel siero direttamente proporzionale al numero di plasmacellule midollari, la quantificazione della Componente M consente di monitorare la risposta della malattia ai trattamenti effettuati.

Esami del sangue

Gli esami del sangue che vengono eseguiti in caso di sospetto di Mieloma Multiplo normalmente comprendono:

- emocromo
- calcemia
- uricemia
- creatinemia
- protidemia totale con elettroforesi delle proteine sieriche
- immunofissazione sierica
- dosaggio IgG, IgA, IgM
- beta2microglobulina
- proteina C reattiva
- Free-light chain assay (solo in casi selezionati)

Esame dell'urina

Serve per valutare la presenza nelle urine di proteine e, in particolare, di uno specifico tipo chiamato proteina di Bence Jones. Per eseguire questo esame è opportuno eseguire l'esame su di un campione delle urine della 24 ore. A questo scopo viene richiesto al paziente di raccogliere le urine in un bidone graduato a partire dalla mattina precedente all'esame. Per eseguire l'esame è necessario portare al laboratorio di analisi un campione delle urine raccolte nelle 24 ore, prelevato dopo aver agitato il contenitore, ed è necessario informare il laboratorio della quantità delle urine prodotte nelle 24 ore espressa in litri.

Espiante di midollo osseo

L'espiante di midollo osseo è una procedura che consiste nel prelevare dal bacino una quantità di sangue midollare, ricco in cellule staminali, in grado di rigenerare una nuova emopoiesi una volta che siano state eseguite chemioterapie ad alte dosi con distruzione totale del vecchio midollo. L'espiante di midollo viene eseguito in anestesia totale e, tramite speciali aghi, viene aspirata una quantità di circa 800 cc di sangue midollare dalla cresta iliaca posteriore superiore, ossia dal margine superiore della porzione posteriore del bacino. La durata dell'espiante è di circa un'ora. La quantità di sangue prelevata è tale da richiedere una trasfusione di globuli rossi al termine della procedura. Nel caso si tratti di un

donatore sano si ricorre normalmente a globuli rossi autologhi precedentemente predepositi, al fine di evitare i rischi, sia pur remoti, da trasfusione.

In passato l'espianto di midollo osseo rappresentava la metodica di scelta per il prelievo di cellule staminali in caso di autotrapianto. Attualmente nella gran parte di questi casi si ricorre al prelievo di cellule staminali del sangue periferico. Per quel che riguarda la donazione di midollo osseo dal donatore da banca, la procedura di prelievo di cellule staminali viene ancora fatta mediante l'espianto di midollo.

Fattore di crescita granulocitario

Il fattore di crescita granulocitario è un farmaco in grado di stimolare i progenitori midollari a produrre i globuli bianchi. In questo modo è possibile ridurre il periodo di maggiore esposizione alle infezioni e, quindi, la tossicità da chemioterapia. Il fattore di crescita granulocitario è una sostanza liquida che si somministra con una iniezione per via sottocutanea una volta al giorno. Normalmente la somministrazione del fattore di crescita viene sospesa una volta che i globuli bianchi hanno raggiunto un valore normale. Un'altra importante funzione del fattore di crescita è quella di stimolare il passaggio delle cellule staminali dal midollo al sangue periferico, dove possono poi essere raccolte mediante procedure di leucaferesi.

Gammopatia Monoclonale di incerto significato (MGUS)

La MGUS costituisce l'espressione di un'alterata capacità proliferativa delle plasmacellule e si osserva più di frequente nei soggetti anziani. Di per sé la MGUS non rappresenta una malattia, in quanto non si associa a nessun sintomo in particolare. Esiste tuttavia la possibilità che, col passare degli anni, alcuni casi di MGUS possano evolvere in Mieloma Multiplo. La probabilità che ciò avvenga è estremamente bassa. La diagnosi di MGUS è sempre casuale e normalmente avviene in seguito al riscontro di una Componente M nel corso di esami di controllo. Il primo riscontro di una sospetta MGUS deve essere approfondito con una serie di accertamenti volti ad escludere che in realtà non si tratti di Mieloma Multiplo. Una volta posta la diagnosi corretta, è necessario seguire il paziente con MGUS con controlli ogni 6-12 mesi allo scopo di identificare un'eventuale tendenza ad evolvere verso un quadro di Mieloma Multiplo. In questo modo è possibile cogliere l'eventuale comparsa del Mieloma Multiplo nelle fasi iniziali e, quindi, iniziare precocemente le terapie appropriate.

HLA

Per poter eseguire un trapianto di midollo osseo allogenico è necessario un elevato grado di compatibilità tra donatore e ricevente. Il grado di compatibilità tra i sistemi immunitari di due individui viene determinato in base all'analisi dell'HLA. La valutazione dell'HLA viene effettuata con un semplice esame del sangue e viene eseguita tra il paziente ed i suoi fratelli e/o sorelle. La probabilità che due fratelli siano HLA identici è del 25%, e più alto è il numero di fratelli e/o sorelle posseduti dal paziente, più alta è la probabilità di trovarne uno HLA identico. In genere l'allotrapianto di midollo osseo è possibile solo quando esista un grado di identità assoluta tra donatore e ricevente, mentre solo in casi selezionati, ricorrendo a particolari accorgimenti nel programma di immunosoppressione, è possibile eseguire un allotrapianto in presenza di piccole differenze dell'HLA. I genitori ed i figli del paziente non vengono abitualmente tipizzati, in quanto il loro grado di identità a livello dell'HLA è solo del 50%, insufficiente per poter eseguire un trapianto convenzionale.

Leucaferesi

La leucaferesi è una procedura che permette di raccogliere cellule staminali emopoietiche dalle vene delle braccia. In condizioni normali le cellule staminali si trovano nel midollo osseo e per prelevarne una quantità sufficiente per un autotrapianto è necessario ricorrere alla procedura dell'espianto di midollo osseo. Grazie all'uso del fattore di crescita granulocitario è possibile spostare le cellule staminali dal midollo osseo al sangue periferico. In questo modo, ossia dopo un adeguato periodo di stimolazione del midollo con fattore di crescita granulocitario, facendo ricorso alla procedura della leucaferesi è possibile prelevare cellule staminali in grande quantità. La leucaferesi viene eseguita applicando un ago nella vena di un braccio del paziente o del donatore; attraverso questo ago viene aspirata una certa quantità di sangue che passa all'interno di una macchina, chiamata separatore cellulare. Il separatore cellulare divide le cellule staminali dalle rimanenti componenti del sangue sfruttando la forza centrifuga. Le cellule staminali vengono raccolte in una sacca sterile, mentre la parte scartata viene reinfusa al paziente o al donatore attraverso un ago posto nella vena dell'altro braccio. La procedura della leucaferesi ha la durata di circa 3-4 ore ed è del tutto analoga a quanto avviene per la donazione di piastrine o di plasma. Qualora non sia possibile raccogliere il quantitativo desiderato di cellule, si può ripetere la procedura il giorno successivo. Grazie alla leucaferesi è possibile raccogliere una grande quantità di cellule staminali, sufficiente per eseguire 1 o più trapianti. Rispetto alle cellule staminali prelevate con l'espianto, quelle ottenute mediante leucaferesi permettono una ricostituzione ematopoietica più rapida e pertanto sono preferibili.

Malattia da trapianto contro l'ospite

La malattia da trapianto contro l'ospite, o GVHD (dall'inglese graft-versus-host disease), rappresenta la complicanza più comune del trapianto di midollo osseo allogenico e se ne riconosce una forma acuta, che insorge entro i primi 100 giorni dopo il trapianto, ed una forma cronica, che inizia dopo i 100 giorni. La probabilità che dopo trapianto compaia GVHD, sia nella forma acuta che in quella cronica, è all'incirca del 50%. Questo disturbo origina dalle differenze che esistono a livello dei meccanismi di riconoscimento del sé dei sistemi immunitari del donatore e del ricevente. In corso di GVHD il sistema immunitario del donatore riconosce come estranei i tessuti del ricevente e li attacca, determinando un quadro clinico caratterizzato principalmente da eritema cutaneo, diarrea e disturbi del fegato. Nella forma cronica, accanto a queste manifestazioni si possono avere disturbi polmonari, secchezza agli occhi ed al cavo orale. La severità del quadro clinico della GVHD viene graduata in base ad un punteggio da 1 a 4 per la forma acuta, mentre la forma cronica si suddivide in "limitata" ed "estesa". La GVHD rappresenta una complicanza potenzialmente fatale dell'allogtrapianto e vengono effettuati molti sforzi per prevenirla. La profilassi della GVHD consiste nella terapia immunosoppressiva, che viene iniziata qualche giorno prima dell'allogtrapianto e che, in seguito, viene proseguita per 4-8 mesi. Solitamente l'immunosoppressione viene eseguita con Ciclosporina, un farmaco che può essere somministrato sia per via endovenosa, e questo di solito accade durante il ricovero per trapianto, sia per bocca, come avviene dopo la dimissione del paziente. La controparte positiva della GVHD è rappresentata dall'attacco da parte del sistema immunitario del donatore delle cellule malate rimaste nel corpo del paziente dopo la chemioterapia. Questo fenomeno, chiamato in inglese graft-versus-tumor, è infatti il principale responsabile dell'elevata capacità curativa dell'allogtrapianto. Il risultato finale dell'allogtrapianto dipende, in definitiva, da un sottile equilibrio tra l'azione tossica del sistema immunitario del donatore, espressa clinicamente dalla GVHD, e dall'azione antitumorale dello stesso, costituita dall'effetto graft-versus-tumor.

Neuropatia periferica

E' un quadro clinico caratterizzato da un danno alle terminazioni nervose che costituiscono i nervi. In generale, tanto più è lunga la terminazione nervosa, tanto più essa è esposta all'effetto tossico dei farmaci. Non stupisce quindi che i sintomi principali siano a carico dei piedi e delle mani, che sono infatti raggiunte dai nervi più lunghi. I sintomi principali sono costituiti, nelle forme più lievi, da formicolio, quindi riduzione della sensibilità, fino ad arrivare a difficoltà a camminare o a manipolare oggetti di piccole dimensioni. Infine vi può essere dolore, anche importante. La causa principale della neuropatia periferica nel Mieloma Multiplo sono alcuni farmaci come Talidomide e Bortezomib. Sebbene i sintomi della neuropatia periferica possano essere estremamente fastidiosi, fino ad essere invalidanti, va detto come il disturbo si manifesti gradualmente, per cui un'attenta gestione medica, riducendo o sospendendo temporaneamente i farmaci implicati, evita un aggravamento del quadro e consente così un recupero del disturbo.

Plasmacellule

Le plasmacellule sono la forma matura dei linfociti B e sono deputate alla produzione degli anticorpi. Le plasmacellule sono normalmente localizzate nel midollo osseo e costituiscono il 3-4% di tutte le cellule midollari.

Purging

L'autotrapianto di midollo osseo rappresenta il caposaldo della terapia contro il Mieloma Multiplo, tuttavia il numero di recidive a distanza di tempo dal trapianto è elevato. Una delle possibili cause che concorrono alla ripresa di malattia dopo questa terapia è rappresentato dalla possibilità che le cellule staminali che si infondono al momento dell'autotrapianto siano contaminate da cellule tumorali. Allo scopo di ridurre il rischio di recidiva si è cercato di ripulire (in inglese *purging*) le cellule da infondere dall'eventuale quota di cellule tumorali residue. Sono state applicate varie metodiche di purging, che prevedevano l'impiego di chemioterapici o di anticorpi monoclonali. Non sembra tuttavia che il purging abbia aggiunto nulla in termini di sopravvivenza libera da malattia, in quanto, probabilmente, la ripresa di malattia è legata a cellule tumorali che residuano nell'organismo dopo la chemioterapia. Attualmente le metodiche di purging sono state sostanzialmente abbandonate dalla gran parte dei gruppi che si occupano di Mieloma Multiplo.

Radiazioni Ionizzanti

Le radiazioni ionizzanti sono un tipo di radiazioni caratterizzate da una elevata energia. Le radiazioni ionizzanti sono in grado di danneggiare il DNA delle cellule, inducendo la comparsa di mutazioni genetiche. A loro volta, le mutazioni genetiche possono indurre la comparsa di un tumore. Va sottolineato come, nella vita quotidiana, non esista una significativa esposizione a radiazioni ionizzanti, in particolare cellulari, antenne, forni a microonde ed elettrodomestici in genere non producono radiazioni ionizzanti.

Remissione completa

Per remissione completa s'intende la scomparsa dei segni clinici e laboratoristici di malattia. In sostanza, quando un paziente è in remissione completa non sono più presenti

segni di attività della malattia nell'organismo. Qualora sia possibile individuare il marcatore molecolare delle plasmacellule malate, cosa che accade per il 70% dei pazienti, si può ricercare la presenza di cellule tumorali residue nell'organismo con un grado di sensibilità che è di circa mille volte superiore rispetto alle metodiche di indagine convenzionali (cioè esami del sangue, morfologia dell'aspirato midollare e istologia della biopsia ossea). La negatività del marcatore molecolare viene chiamata remissione molecolare. Il raggiungimento di una remissione molecolare ha una grande importanza nel predire la possibilità di vivere per un lungo periodo senza ripresa di malattia. Esistono casi in cui la chemioterapia è stata efficace ma non ha permesso di far scomparire del tutto i segni di malattia: si parla allora di raggiungimento di una remissione parziale. La valutazione dello stato di remissione viene eseguita normalmente al termine delle chemioterapie.

Remissione molecolare

Le plasmacellule del Mieloma Multiplo sono provviste di un marcatore molecolare, ossia di una specifica "etichetta" a livello del DNA, che permette di rintracciare la presenza di una piccola quantità di plasmacellule malate in mezzo ad un grande numero di cellule sane. Non tutti i pazienti affetti da Mieloma Multiplo hanno un marcatore molecolare ben riconoscibile. Con le metodiche attuali è possibile individuare il marcatore molecolare nel 70% dei casi e, solo in questi pazienti, è possibile riconoscere la presenza di una cellula tumorale tra 10000-100000 cellule sane. Questa elevata sensibilità contrasta con le metodiche d'indagine tradizionale, che consentono di individuare solo una cellula malata tra 100 cellule sane. L'analisi molecolare è particolarmente utile nella valutazione dei pazienti che sono stati sottoposti a trapianto di midollo osseo allogenico, in quanto, in questo contesto il riscontro di una negatività molecolare consente di identificare una popolazione di pazienti a bassissimo rischio di ricaduta. Inoltre, la comparsa di una positività molecolare dopo un periodo prolungato di negatività molecolare permette di prevedere con un largo margine di anticipo una ricaduta clinica e, in linea teorica, consente di iniziare precocemente le terapie appropriate, aumentandone la probabilità di successo e riducendo i rischi per il paziente.

Risonanza Magnetica Nucleare (RMN)

La RMN è una tecnica che consente di visualizzare in dettaglio gli organi ed i tessuti del corpo, utilizzando potenti campi magnetici. La risoluzione delle immagini ottenute con RMN è molto elevata e, anche grazie all'impiego di un mezzo di contrasto iniettato endovena, la RMN consente di individuare piccole localizzazioni di malattia a livello osseo e dei tessuti molli. In particolare la RMN viene utilizzata per studiare l'interessamento da parte della malattia della colonna vertebrale, quando la semplice radiografia non è in grado di mettere in evidenza alterazioni ben definite. La RMN è un esame estremamente sicuro, dal momento che non espone l'organismo a radiazioni, tanto che può essere utilizzata anche in donne in gravidanza. L'unica limitazione è rappresentata dal fatto che, impiegando campi magnetici di grande intensità, è possibile che i portatori di protesi metalliche (valvolari, ortopediche, impianti cocleari, schegge metalliche ecc.) non possano sottoporsi all'esame. In realtà le protesi di ultima generazione sono fatte di materiali metallici non magnetizzabili, che consentono al paziente di sottoporsi in tutta tranquillità all'esame. Va ricordato al paziente di informare il radiologo prima di eseguire la RMN dell'eventuale presenza di oggetti metallici nel proprio corpo, sarà poi il radiologo a decidere se sia possibile fare l'esame. Il mezzo di contrasto utilizzato per le indagini di RMN non dà origine ad allergie, a differenza di quanto accade per il mezzo di contrasto impiegato per le indagini TAC. Per eseguire l'esame il paziente viene posizionato su un

lettino che scorre all'interno di un breve tunnel dove si trova il sistema di rilevazione. L'esame dura dai 10 minuti ai 30 minuti, a seconda delle regioni corporee che si desidera studiare. Le apparecchiature di nuova generazioni hanno reso l'esame molto più rapido rispetto al passato.

Talidomide

La Talidomide è un vecchio farmaco impiegato negli anni sessanta come ansiolitico ed anti-vomito in gravidanza. Come è noto, il farmaco ha mostrato una spiccata attività teratogena, ossia ha indotto la comparsa di malformazioni nel feto, ed è stato quindi ritirato dal commercio. Alla fine degli anni novanta sono comparse le prime segnalazioni nella letteratura medica dell'efficacia della Talidomide nel trattamento del Mieloma Multiplo resistente a chemioterapia. A queste prime segnalazioni hanno fatto seguito studi rigorosi che hanno dimostrato la capacità della Talidomide di dare una risposta nel 32% dei casi, con una durata media della risposta di 19 mesi. La Talidomide esercita un'azione antitumorale con un meccanismo diverso rispetto a quello dei chemioterapici tradizionali e pertanto le plasmacellule malate, che hanno sviluppato meccanismi di resistenza nei confronti dei chemioterapici, possono mantenere una sensibilità nei confronti della Talidomide. La Talidomide viene assunta per bocca, ad un dosaggio variabile dai 50 mg ai 400 mg al giorno. La Talidomide presenta degli effetti collaterali che ne possono limitare l'impiego. Va segnalata in particolare la sonnolenza, motivo per cui il farmaco viene usualmente somministrato alla sera, al fine di minimizzare questo disturbo, la stitichezza, che spesso richiede l'impiego di un'associazione di più lassativi, la bradicardia, ossia la riduzione della frequenza di contrazione del cuore, la comparsa di disturbi ai nervi periferici, con alterazione della sensibilità tattile, che usualmente compare dopo un periodo protratto di assunzione del farmaco, la presenza di manifestazioni cutanee come rossore e prurito. In generale questi disturbi sono reversibili con la sospensione del farmaco, ad eccezione delle forme avanzate di neuropatia periferica. Un altro importante effetto collaterale della Talidomide è rappresentato dalla possibile comparsa di trombosi venosa profonda, in particolare quando il farmaco è dato in associazione a cortisone o chemioterapici e quando vi è una grande taglia di malattia. In questi casi viene fatta una prevenzione delle trombosi con punture sottocutanee giornaliere di eparina a basso peso molecolare o con anticoagulanti orali. Il tipo di terapia anticoagulante utilizzato è stabilito in base al rischio trombotico individuale. Va ricordato come l'assunzione di Talidomide sia assolutamente controindicata in gravidanza. Inizialmente la Talidomide è stata utilizzata per trattare i pazienti con malattia ricaduta dopo chemioterapia. Attualmente sono in corso protocolli clinici volti a dimostrarne l'utilità nella terapia iniziale del Mieloma Multiplo.

Tossicità midollare

I farmaci chemioterapici colpiscono le cellule tumorali non in quanto cellule malate, ma in quanto cellule rapidamente proliferanti. Questo meccanismo d'azione fa sì che, oltre alle cellule tumorali, i chemioterapici colpiscono anche le altre cellule dell'organismo che sono provviste di un'elevata attività proliferativa. In particolare le cellule del midollo osseo sono particolarmente esposte all'azione dei chemioterapici ed uno degli effetti collaterali più comuni di queste terapie è proprio rappresentato dalla tossicità midollare, che, in alcuni casi, può limitare la dose di farmaco che è possibile somministrare. La tossicità al midollo osseo consiste nella mancata produzione di globuli bianchi, globuli rossi e piastrine per un periodo di tempo variabile a seconda dell'intensità della chemioterapia effettuata. La carenza dei globuli bianchi favorisce l'insorgenza di infezioni, la carenza di globuli rossi favorisce la comparsa di stanchezza e la carenza di piastrine favorisce la comparsa di

emorragie. In generale, la possibilità di potere trasfondere globuli rossi e piastrine permette di ovviare ai disturbi dovuti alla mancanza di queste componenti del sangue. Solitamente i globuli rossi vengono trasfusi quando i valori di emoglobina sono inferiori agli 8 gr/dL e le piastrine vengono trasfuse quando sono inferiori alle 10000/mm³. Non è pratica abituale trasfondere i globuli bianchi e l'unico modo per accelerare il recupero spontaneo è costituito dalla somministrazione di fattore di crescita. Tuttavia, per un periodo di tempo variabile in relazione all'intensità della chemioterapia, è possibile che i valori di globuli bianchi siano inferiori ai 500/mm³, livello al di sotto del quale l'organismo è più esposto alle infezioni. Le infezioni rappresentano infatti il principale problema in corso di chemioterapia.

Trombosi venosa profonda

La trombosi venosa profonda consiste nella formazione di un coagulo all'interno di una vena. In generale le vene che presentano un flusso minore, come quelle delle gambe, sono le più interessate da tale tipo di problema. L'insorgenza è di solito improvvisa e la sintomatologia si presenta con uno spiccato gonfiore della gamba interessata, che può essere anche dolente. La diagnosi viene posta in base alla visita medica, supportata dall'esito degli esami del sangue e di un ecocolordoppler venoso delle gambe. Una grave complicanza della trombosi venosa profonda è costituita dall'embolia polmonare, ossia dal distacco di frammenti di trombo, che si vanno ad incunearsi nei vasi del polmone, con esiti spesso gravi, a volte mortali. La terapia consiste nell'impiego di anticoagulanti, che possono essere somministrati sia con punture nella pancia che sotto forma di pillole. In alcuni casi è indicato il posizionamento di un filtro al di sopra del trombo, per evitare che ne avvenga il distacco. Il farmaco che maggiormente può dare manifestazioni trombotiche è la Talidomide. Poiché è noto che la Talidomide, soprattutto nei primi mesi di terapia, può dare trombosi venosa profonda, l'ematologo associa una profilassi anti-trombotica, con una netta riduzione dell'incidenza di tali episodi.