



Manuale per i pazienti

Edizione 2017 | A cura del Dott. Brian G.M. Durie, M.D.



Una pubblicazione della **International Myeloma Foundation**

Migliorare la vita **Trovare la cura**



Informazioni sulla International Myeloma Foundation

La International Myeloma Foundation (IMF), fondata nel 1990, è l'organizzazione di beneficenza più antica e più grande del mondo che si occupa specificamente del mieloma. L'IMF annovera oltre 350.000 membri in 140 paesi e si rivolge ai pazienti affetti da mieloma, ai loro familiari e alla comunità medica. L'IMF fornisce una vasta gamma di programmi nelle aree della **Ricerca, Divulgazione, Supporto e Sensibilizzazione**:

RICERCA L'IMF è leader globale nella ricerca collaborativa internazionale sul mieloma. L'IMF sostiene la ricerca effettuata in laboratorio e, fin dal 1995, ha conferito oltre 100 sovvenzioni ai principali ricercatori junior e senior. Inoltre, attraverso l'International Myeloma Working Group (IMWG), un'organizzazione che pubblica in prestigiose riviste mediche, che si sforza di tracciare la rotta verso una terapia, che è alla guida della prossima generazione di sperimentatori innovativi e che migliora le vite grazie all'ottimizzazione delle cure, l'IMF riunisce gli esperti leader, a livello internazionale, in maniera esclusiva e affermata.

DIVULGAZIONE Vengono organizzati, in tutto il mondo, seminari a carattere divulgativo per i pazienti e i loro familiari, workshop nei centri medici e workshop locali dell'IMF. Questi incontri mettono direttamente a disposizione dei pazienti e dei loro familiari informazioni aggiornate presentate da specialisti e ricercatori leader nel campo del mieloma. La nostra biblioteca, che contiene oltre 100 pubblicazioni per i pazienti, coloro che si occupano della loro assistenza e per i professionisti della sanità, viene aggiornata ogni anno ed è consultabile gratuitamente. Le pubblicazioni sono stampate in oltre 20 lingue.

SUPPORTO I coordinatori della nostra InfoLine gratuita (numero telefonico: + 1-800-452-2873) rispondono alle domande e forniscono supporto e informazioni telefonicamente e via e-mail a migliaia di famiglie ogni anno. L'IMF sostiene una rete di oltre 150 gruppi di supporto e si occupa della formazione di centinaia di pazienti, assistenti e infermieri dedicati che svolgono attività di volontariato alla guida di questi gruppi nelle loro comunità.

SENSIBILIZZAZIONE Il programma di Sensibilizzazione IMF gestisce la formazione e il supporto dei soggetti interessati, al fine di sensibilizzare il pubblico in merito ai problemi di salute che colpiscono la comunità del mieloma. Lavorando a livello nazionale, l'IMF è alla guida di due gruppi che si occupano della sensibilizzazione sul tema della copertura assicurativa. Migliaia di sostenitori preparati dall'IMF hanno un impatto positivo ogni anno per quanto riguarda i problemi critici della comunità del mieloma.

Richiedete maggiori informazioni su come l'IMF stia attualmente facilitando il miglioramento della qualità della vita dei pazienti affetti da mieloma, sforzandosi, nel contempo, di prevenire e di giungere ad una cura.

Contattateci al numero telefonico USA +1 800-452-2873 o +1 818-487-7455 o visitate il sito web myeloma.org.

Migliorare la vita Trovare la cura

Indice

L'IMF è qui per aiutarti	4
Il mieloma è una malattia altamente trattabile	4
Perché dovrete rivolgervi a uno specialista	4
Il personale sanitario di riferimento	5
Cosa è il mieloma e dove si sviluppa?	5
Alcune statistiche sul mieloma	5
Quali sono le cause o i fattori scatenanti del mieloma?	6
Il mieloma è ereditario?	6
MGUS, SMM e mieloma attivo	6
Plasmacellule e cellule mielomatose	7
Quali sono i criteri per la diagnosi del mieloma?	7
Possibili problemi urgenti al momento della diagnosi	8
Effetti del mieloma sul midollo osseo	8
Effetti del mieloma in sede extra midollare	9
Tipi di mieloma	9
Comportamento dei diversi tipi di mieloma	10
Stadiazione del mieloma	11
Studi genetici sul rischio relativo alla malattia	12
Opzioni di trattamento per i pazienti con nuova diagnosi di mieloma	14
Trapianto delle cellule staminali	21
Sperimentazioni cliniche	21
Terapia di supporto	22
Conclusioni	23
Termini e definizioni	25

L'IMF è qui per aiutarti

L'International Myeloma Foundation (IMF) si impegna a offrire informazioni e supporto ai pazienti e alle loro famiglie. Questo è possibile attraverso il nostro sito internet myeloma.org, la InfoLine telefonica, i seminari per i pazienti e i loro familiari, i workshop locali, le teleconferenze e altri programmi e servizi. Le pubblicazioni formative dell'IMF sono disponibili gratuitamente in formato cartaceo a richiesta e possono inoltre essere consultate su myeloma.org/publications.

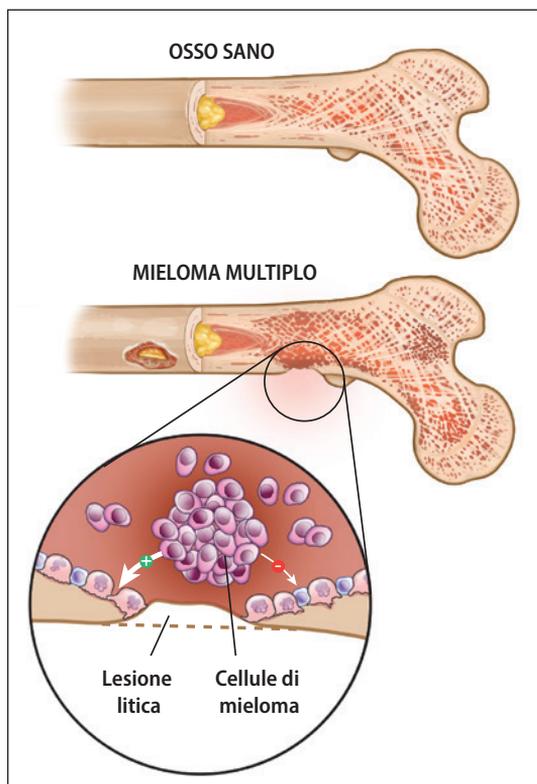
Il *Manuale per i pazienti* dell'IMF offre una panoramica per aiutarvi a comprendere il mieloma multiplo, solitamente denominato semplicemente mieloma, oltre che un aiuto per apprendere termini e concetti medici mai sentiti prima. Il mieloma viene chiamato "multiplo" poiché spesso coinvolge diverse parti del corpo. Il *Manuale per i pazienti* si concentra su cosa fare quando si è di fronte ad una diagnosi di mieloma e dovrebbe inoltre aiutarvi a comunicare efficacemente con i professionisti del settore sanitario.

All'interno del presente manuale, i termini in **grassetto** sono illustrati nel paragrafo "Termini e definizioni". Per un glossario più completo relativo alla terminologia sul mieloma, consultare il *Glossario dei termini e delle definizioni del mieloma* dell'IMF disponibile alla pagina myeloma.org/publications.

Il mieloma è una malattia altamente trattabile

Negli ultimi 15 anni sono stati approvati 9 "nuovi agenti" altamente efficaci per il trattamento del mieloma. Le **sperimentazioni cliniche** in corso aggiungeranno altre terapie promettenti all'elenco, in costante crescita, delle opzioni di trattamento. Molti pazienti conducono una vita piena e produttiva per anni, persino decenni dopo la diagnosi. Sia il tasso di sopravvivenza che la qualità della vita dei pazienti affetti da mieloma sono in continuo miglioramento. Saperne di più sul mieloma e capire come viene trattato può aiutare a ridurre l'ansia, ad acquisire un senso di controllo e rende più facile fare i conti con la diagnosi.

Figura 1. Confronto tra osso sano e osso con mieloma



©2017 Shybaugh Studios

Perché dovrete rivolgervi a uno specialista

Il mieloma è una malattia con caratteristiche fortemente individuali. Spesso progredisce lentamente, altre volte può rivelarsi aggressiva. Un esperto competente nell'ambito del mieloma (un ematologo-oncologo specializzato nei mielomi e altre malattie delle plasmacellule) sarà in grado di stabilire l'approccio migliore per ogni situazione individuale. Se nelle vostre vicinanze non è presente uno specialista nel campo del mieloma, vi consigliamo di spostarvi e di prendere un appuntamento con un esperto. Se questo non è possibile, il vostro medico di fiducia può programmare un consulto telefonico con uno specialista per discutere il vostro caso e quindi potrà collaborare con quest'ultimo per decidere la vostra cura. Può darsi che un oncologo locale veda solo pochi pazienti affetti da mieloma in un anno,

o addirittura nessuno. Gli specialisti nel campo del mieloma che lavorano presso importanti centri di cura visitano centinaia di pazienti, conducono sperimentazioni cliniche con nuovi farmaci, sviluppano l'esperienza e le competenze necessarie per prendere decisioni appropriate e possono anticipare e prevenire i problemi correlati alle cure. Un ampio studio pubblicato nel 2016 mostra che il tasso di **sopravvivenza globale (OS)** è più elevato per i pazienti in cura presso importanti centri, grandi istituti accademici in cui lavorano specialisti, piuttosto che in piccoli ambulatori.

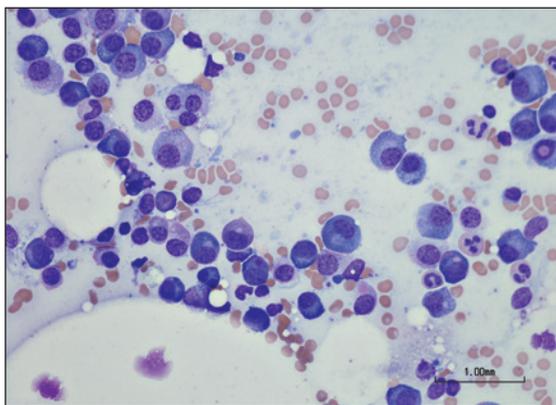
Il personale sanitario di riferimento

Se da una parte gli ematologi-oncologi pianificano e somministrano le terapie, il "personale sanitario di riferimento" potrebbe includere anche alcune delle seguenti importanti figure:

- un medico di medicina generale o un medico di famiglia
- infermiere o infermiere specializzato
- un chirurgo ortopedico (specialista delle ossa)
- un farmacista
- un nefrologo (specialista dei reni)
- un dentista e/o un chirurgo orale.

Le cure sono tanto più efficaci quanto più è efficiente la comunicazione tra ogni membro del personale sanitario di riferimento e il paziente o l'assistente sanitario designato.

Figura 2. Cellula mielomatosa da aspirato midollare



Cosa è il mieloma e dove si sviluppa?

Il mieloma è un tumore delle **plasmacellule**, un tipo di **globuli bianchi (WBC)** presente nel **midollo osseo** che si occupa della produzione di anticorpi (**immunoglobuline**). In greco, la lingua della maggior parte dei termini medici, "mielo" si riferisce alle cellule del sangue presenti nel midollo osseo, mentre "oma" si riferisce a un tumore oppure a una massa di cellule tumorali. Una plasmacellula **maligna** o cancerosa viene definita cellula mielomatosa.

Il mieloma si sviluppa principalmente nel midollo osseo della colonna vertebrale, del cranio, del pelvi, della gabbia toracica, delle spalle e delle anche. Solitamente le ossa delle mani, dei piedi e delle parti inferiori di braccia e gambe non vengono colpite, preservando dunque la funzione di queste aree critiche.

Il mieloma può presentarsi sia come **tumore**, sia come area di perdita di osso. In entrambe i casi, si parla di **lesione**. Per le aree di perdita di osso si parla di **lesioni litiche**. L'unico caso in cui il mieloma non è "multiplo" è il raro **plasmocitoma solitario dell'osso (SPB)**, un singolo tumore che può comparire sia nel midollo osseo che in area extramidollare.

Alcune statistiche sul mieloma

Attualmente, 750.000 persone nel mondo sono affette da mieloma, tra cui più di 100.000 negli Stati Uniti. Secondo il programma Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) del National Cancer Institute (NCI), il mieloma rappresenta circa il 2% di tutti i tumori diagnosticati negli Stati Uniti, compresi i 30.330 nuovi casi diagnosticati nel 2016. L'età media in cui viene diagnosticato è di 69 anni e il 76% dei pazienti è compreso tra i 55 e gli 84 anni. Solo il 5-10% dei pazienti ha un'età inferiore ai 40 anni. Sono stati riportati alcuni casi di mieloma nei bambini, ma si tratta di casi estremamente rari. Il mieloma è più frequente negli uomini piuttosto che nelle donne (il rapporto è di 1,44 uomini per ogni donna) e in persone di origine afroamericana. Sembra che l'incidenza di mieloma sia in aumento in molte parti del mondo, soprattutto in Asia.

Quali sono le cause o i fattori scatenanti del mieloma?

L'esposizione a sostanze chimiche tossiche, le radiazioni, tutto ciò che possa interferire con o sopprimere il **sistema immunitario**, nonché infezioni da **virus** che possono causare il cancro, sono stati tutti considerati cause o fattori scatenanti del mieloma. Le sostanze chimiche tossiche identificate comprendono:

- benzene
- diossina (come quella contenuta in un erbicida americano chiamato Agente Arancio)
- sostanze chimiche usate in agricoltura (come defolianti e pesticidi)
- solventi
- carburanti
- gas di scarico
- detersivi.

Diversi virus sono stati identificati: l'HIV (virus dell'AIDS), i virus dell'epatite e numerosi Herpes virus. Il Simian virus 40 (SV40), un contaminante presente nelle preparazioni per il **vaccino** della polio usate tra il 1955 e il 1963, è stato annoverato tra i possibili fattori scatenanti del mieloma.

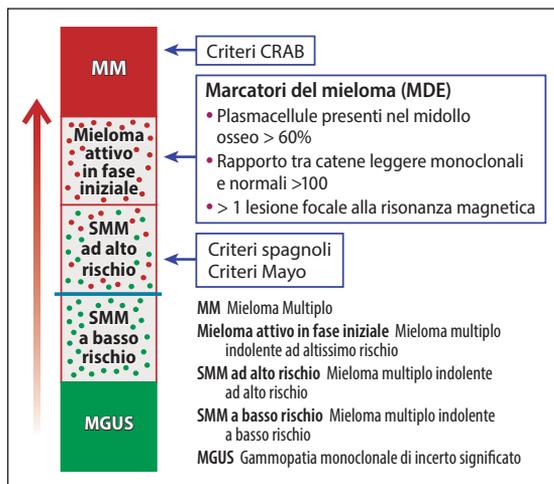
Il mieloma è ereditario?

Circa il 5%–7% delle diagnosi di mieloma si manifesta in soggetti che hanno un parente stretto al quale è stato diagnosticato un mieloma o una **gammopatia monoclonale di incerto significato (MGUS)**. Se un vostro familiare è affetto da mieloma o MGUS, comunicatelo al vostro medico di medicina generale in modo che questa informazione venga inserita nella vostra anamnesi familiare. Se necessario, il vostro medico potrebbe sottoporvi a test di screening. Se siete voi i pazienti, i vostri familiari dovrebbero informare il loro medico in merito alla vostra diagnosi affinché venga inserita nella loro anamnesi familiare.

MGUS, SMM e mieloma attivo

Lo stadio iniziale del mieloma non è rappresentato da un tumore, ma da una condizione benigna chiamata MGUS, ovvero la presenza di un livello

Figura 3. Nuove definizioni di mieloma e mieloma in fase iniziale



ridotto di **componente monoclonale (proteina M)** senza alcun indicatore di mieloma attivo. Le persone affette da MGUS sono monitorate attentamente per garantire una diagnosi corretta e per fare in modo che la loro condizione non si evolva. Se, con il passare del tempo, il livello di componente monoclonale rimane stabile e non vi sono altre variazioni dello stato di salute, il tempo che intercorre tra una visita e l'altra dall'ematologo può essere allungato. Tutti i pazienti affetti da mieloma hanno manifestato MGUS prima che la malattia evolvesse in mieloma attivo, ma non è vero il contrario: solo il 20% delle persone affette da MGUS è stato colpito da mieloma. Il rischio di progressione da MGUS a mieloma è dell'1% all'anno.

Lo stadio del mieloma tra MGUS e mieloma attivo si chiama **mieloma multiplo smoldering o asintomatico (SMM)**, caratterizzato da un livello più alto di componente monoclonale rispetto alla condizione di MGUS e senza indicatori di mieloma attivo. Il rischio di progressione a mieloma attivo tra i pazienti con SMM a rischio standard è del 10% all'anno per i primi 5 anni, del 3% all'anno per i successivi 5 anni, e dell'1%–2% all'anno per i successivi 10 anni. Per ulteriori informazioni su MGUS e SMM, vi invitiamo a leggere la pubblicazione dell'IMF *Understanding MGUS and Smoldering Multiple Myeloma* (Conoscere e comprendere la MGUS e il mieloma smoldering multiplo).

Plasmacellule e cellule mielomatose

Le plasmacellule sane sono una componente importante del sistema immunitario. Producono immunoglobuline, che sono delle proteine complesse che noi chiamiamo **anticorpi**. Le cellule mielomatose non producono normali anticorpi funzionanti; al contrario, producono immunoglobuline anomale che costituiscono la componente monoclonale. La produzione di questa componente monoclonale al posto delle normali immunoglobuline comporta una capacità ridotta nel contrastare le infezioni. La presenza di cellule mielomatose all'interno del midollo osseo può causare molti altri problemi medici all'interno e all'esterno del microambiente midollare.

Quali sono i criteri per la diagnosi del mieloma?

I problemi medici più comuni causati dal mieloma sono chiamati criteri CRAB, che consistono in:

- un elevato livello di Calcio nel sangue
- danni Renali

- bassi livelli di cellule nel sangue (specialmente bassi livelli di globuli rossi, o **Anemia**)
- danno osseo (dall'inglese "**Bone damage**").

Per molti anni, i criteri CRAB hanno rappresentato l'unica base per diagnosticare il mieloma attivo. In assenza di uno di questi segnali, che indicano che il mieloma ha già danneggiato fatalmente un organo, i pazienti erano monitorati a intervalli regolari da un medico ma non erano trattati. Tuttavia, negli ultimi anni, cure più efficaci per il mieloma e metodi migliori di valutazione dello stadio iniziale hanno comportato cambiamenti nel paradigma di cura.

I membri della divisione di ricerca dell'IMF, l'International Myeloma Working Group (IMWG, Gruppo di lavoro internazionale sul mieloma), hanno studiato pazienti affetti da SMM **asintomatico** per individuare marcatori biologici che potrebbero prevedere l'insorgere di un danno fatale agli organi entro 18 mesi – 2 anni. In seguito al completamento e alla pubblicazione di questa ricerca, l'IMWG ha redatto le nuove linee guida per la diagnosi del mieloma che includono tre nuovi "eventi che definiscono il mieloma" che precedono i criteri CRAB. Questi eventi indicano,

Tabella 1. Definizione di MGUS e di mieloma

NOME	DEFINIZIONE
Gammopatia monoclonale di incerto significato (MGUS)	<ul style="list-style-type: none"> • Proteina monoclonale presente, ma in genere < 3,0 g/dl • Assenza di CRAB o di altri indicatori di mieloma attivo • Plasmacellule monoclonali presenti nel midollo osseo in percentuale < 10%
Mieloma multiplo smoldering (SMM)	<ul style="list-style-type: none"> • Grado di malattia più elevato rispetto all'MGUS: la componente monoclonale sierica può essere > 3,0 g/dl e/o le plasmacellule nel midollo osseo tra il 10% e il 60%, ma • Assenza di CRAB o di altri indicatori di mieloma attivo
Mieloma basato su MDE	<ul style="list-style-type: none"> • Plasmacellule monoclonali presenti nel midollo osseo in percentuale > 60% • Rapporto catene leggere libere > 100 • Lesioni focali rilevate mediante risonanza magnetica (MRI) > 1
Mieloma basato su CRAB	<ul style="list-style-type: none"> • Proteina monoclonale presente, e • Uno o più segni di CRAB e/o indicatori di danno d'organo*

***Danno d'organo classificato come CRAB** o qualunque altro problema clinico correlato alla progressione del mieloma come infezioni ricorrenti o neuropatia non riconducibile al trattamento

C – IperCalcemia (> 10 mg/dl)

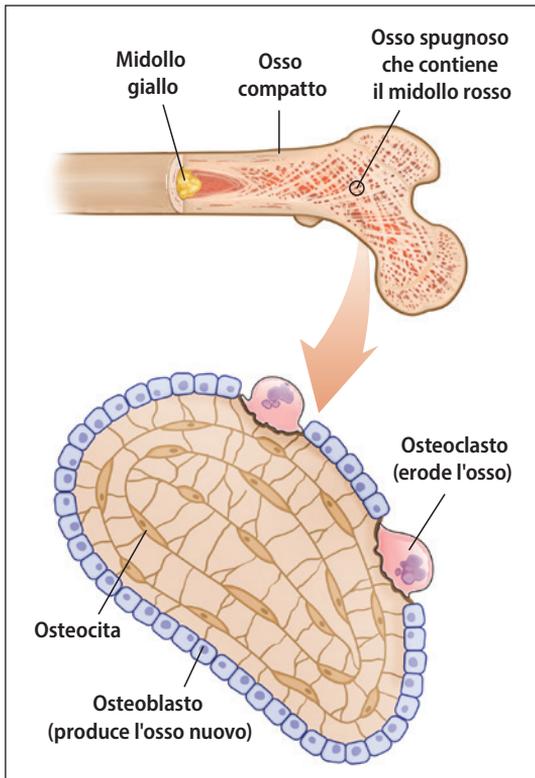
R – insufficienza Renale (creatinina > 2 mg/dl o clearance della creatinina < 40 ml/min)

A – Anemia (emoglobina < 10 g/dl o una diminuzione di > 2 g/dl dal normale)

B – lesioni dell'osso (una o più lesioni osteolitiche rilevate mediante radiografia dello scheletro, WBLC CT, o PET/TAC)

Uno o più segni di CRAB, o altro problema significativo, richiama per una diagnosi di **Mieloma sintomatico**

Figura 4. Anatomia della struttura ossea



©2017 Studybaugh Studies

indipendentemente l'uno dall'altro, la necessità di cura prima dell'imminente comparsa dei criteri CRAB. Questi eventi che definiscono il mieloma possono essere identificati attraverso i risultati dei test inseriti nell'iter diagnostico del mieloma per i pazienti di nuova diagnosi:

- biopsia del midollo osseo,
- test Freelite® (dosaggi delle catene leggere libere sieriche),
- risonanza magnetica.

Possibili problemi urgenti al momento della diagnosi

Dal momento che le ossa della colonna vertebrale (le vertebre) vengono spesso colpite da mieloma e poiché il midollo spinale si trova all'interno delle vertebre, è facile che si verifichino dolorose fratture vertebrali che causano la compressione del nervo. I danni ai nervi motori possono causare paralisi. I mielomi (plasmocitomi) che si sviluppano

all'interno delle vertebre possono anche comprimere i nervi spinali. Il rilascio di calcio dalla ossa può causare **ipercalemia**, ovvero un alto livello di calcio nel sangue. Sia l'ipercalemia che gli elevati livelli di componente monoclonale nel sangue possono compromettere seriamente i reni causando insufficienza renale.

Fratture vertebrali da compressione, danni ai nervi del midollo spinale, infezioni e insufficienza renale, sono tutti problemi medici gravi che devono essere trattati prima dell'inizio della terapia sistemica contro il mieloma. Tuttavia, consigliamo di consultare tempestivamente uno specialista nel campo del mieloma per assicurarsi che qualsiasi trattamento dei problemi urgenti lasci aperte tutte le opzioni terapeutiche per il futuro. Ad esempio, la radioterapia per la riduzione di un plasmocitoma che preme sul tessuto nervoso deve essere valutata attentamente in opposizione all'opzione chirurgica; le radiazioni, in base alla loro quantità e concentrazione, potrebbero danneggiare permanentemente il midollo osseo e limitare la scelta dei trattamenti successivi.

Effetti del mieloma sul midollo osseo

Le cellule mielomatose rilasciano diverse proteine e altri agenti chimici all'interno del microambiente locale del midollo osseo e direttamente nel flusso sanguigno. Tutte le cellule sanguigne, ovvero i globuli bianchi, i **globuli rossi (RBC, eritrociti)** e le **piastrine**, vengono generate dal midollo osseo. Quando il mieloma si sviluppa all'interno del midollo osseo, gli effetti comprendono una riduzione della produzione di cellule sanguigne. L'**anemia**, ovvero un livello ridotto di globuli rossi, è un segnale iniziale e comune di mieloma.

Le cellule di un midollo osseo sano mantengono il nostro scheletro in un processo dinamico ed equilibrato tra fratture ossee e produzione ossea. La presenza di cellule mielomatose nel midollo osseo stimola le cellule responsabili delle fratture ossee (**osteoclasti**) e sopprime le cellule che producono nuove ossa (**osteoblasti**). Questo sconvolge il loro equilibrio, causando dolori ossei, fratture e rilascio di calcio nel sangue.

Effetti del mieloma in sede extra midollare

Gli effetti del mieloma in sede extra midollare sono dovuti soprattutto alla componente monoclonale prodotta dalle cellule mielomatose. Poiché le cellule mielomatose si riproducono e si sviluppano nel midollo osseo, la componente monoclonale specifica per il tipo di mieloma viene rilasciata nel flusso sanguigno. Queste immunoglobuline specifiche possono causare danni tissutali anche distanti. Ad esempio, il danno renale è abbastanza frequente. La componente monoclonale può anche interferire con la coagulazione e/o con la circolazione e può causare potenzialmente altri danni a livello di organi o tessuti, ad esempio danni

al tessuto nervoso (**neuropatia periferica**).

Il trattamento per il mieloma tiene sotto controllo le fratture ossee e la crescita tumorale, così come altri effetti causati dalle proteine del mieloma e dalle **citochine** che vengono stimulate.

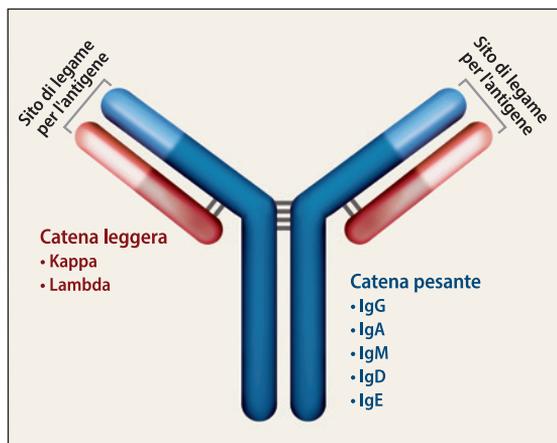
Tipi di mieloma

Ci sono diversi tipi e sottotipi di mieloma. Questi dipendono dal tipo di immunoglobulina prodotta dalle cellule mielomatose. Esistono 5 tipi di immunoglobulina normale – G, A, D, E e M – ognuna delle quali ha una diversa funzione all'interno dell'organismo. Ogni immunoglobulina è costituita da due catene pesanti e due catene leggere. Le catene leggere sono più piccole e

Tabella 2. Problemi correlati al mieloma

<i>EFFETTI DELLE CELLULE MIELOMATOSE SUL MIDOLLO OSSEO CRITERI CRAB</i>	<i>CAUSA</i>	<i>EFFETTO SUL PAZIENTE</i>
C – Aumento dei valori del Calcio	Rilascio di calcio nel circolo ematico da parte dell'osso danneggiato.	<ul style="list-style-type: none"> • Confusione • Disidratazione • Costipazione • Astenia • Debolezza • Danno renale
R – Problemi Renali – danno renale	Le proteine che costituiscono la componente monoclonale anomala prodotta dalle cellule mielomatose vengono rilasciate nel circolo ematico e possono passare nelle urine causando un danno renale. Alti livelli di calcio, infezioni e altri fattori possono inoltre causare o incrementare la gravità del danno renale.	<ul style="list-style-type: none"> • Circolazione rallentata • Astenia • Confusione
A: Anemia	Riduzione del numero e dell'attività delle cellule adibite alla produzione dei globuli rossi nel midollo osseo.	<ul style="list-style-type: none"> • Astenia • Debolezza
B: danno osseo <ul style="list-style-type: none"> • Assottigliamento osseo (osteoporosi) o • Aree di danno maggiore (chiamate lesioni litiche), fratture o crolli vertebrali 	Le cellule mielomatose attivano gli osteoclasti, che distruggono l'osso e bloccano gli osteoblasti, che normalmente riparano l'osso danneggiato.	<ul style="list-style-type: none"> • Dolore osseo • Tumefazione ossea • Fratture o crolli ossei • Danni nervosi o al midollo spinale
Altri tipi di disfunzione d'organo	Effetti del mieloma locali o sistemici, diversi da CRAB.	<ul style="list-style-type: none"> • Neuropatia • Infezioni ricorrenti • Sanguinamenti • Altri problemi individuali
Alterazione dell'attività immunitaria	Le cellule mielomatose riducono il numero e l'attività delle normali plasmacellule in grado di produrre anticorpi contro le infezioni.	<ul style="list-style-type: none"> • Suscettibilità alle infezioni • Guarigione dalle infezioni più lenta

Figura 5. Struttura di un'immunoglobulina (anticorpo)



pesano meno di quelle pesanti, pertanto sono in grado di entrare attraverso i sottili capillari che portano il sangue ai reni. I due tipi di catene leggere sono chiamati kappa (κ) e lambda (λ).

La tipizzazione del mieloma viene eseguita attraverso un esame chiamato **elettroforesi con immunofissazione (IFE)**, che identifica sia i tipi di catene leggere che pesanti. Le cellule mielomatose producono **la componente monoclonale**, un gruppo di cellule identiche generate da una cellula ancestrale comune. Per questo le cellule mielomatose producono un unico tipo di immunoglobulina. Circa il 65% dei pazienti affetti da mieloma presenta un mieloma da immunoglobulina G (**IgG**) con catene leggere kappa o lambda. L'altro tipo piú comune è il mieloma da immunoglobulina A (**IgA**), anche questo a catene leggere kappa o lambda. I mielomi **IgD**, **IgE** e **IgM** sono abbastanza rari.

Circa un terzo dei pazienti affetti da mieloma produce **catene leggere libere** (separate dalle catene pesanti) oltre alle molecole complete costituite dalla combinazione di catene leggere

legate a catene pesanti. In circa il 15%–20% dei pazienti, le cellule mielomatose producono solo le catene leggere e non le catene pesanti. In questo caso, si parla di mieloma a catene leggere o di **Bence Jones**, dal nome del medico inglese che per primo ha rilevato e identificato le catene leggere e pubblicato le sue scoperte nel 1848. Raramente, in circa l'1% o il 2% dei pazienti, le cellule mielomatose producono pochissime o nessuna proteina monoclonale, di qualunque tipo. In questo caso il mieloma è definito **non secernente**. In ogni caso, il test Freelite® è in grado di determinare la conta al minuto delle catene leggere nel sangue di circa il 70% di questi pazienti con bassi livelli di secrezione. Uno studio condotto dalla Mayo Clinic su 124 pazienti affetti da mieloma non secernente pubblicato nel 2015, ha dimostrato che la sopravvivenza dei pazienti affetti da mieloma non secernente sembra essere superiore a quella di pazienti affetti da una forma secretoria.

Tabella 3. Sottotipi di immunoglobuline

IgG kappa
IgA kappa
IgD kappa
IgE kappa
IgM kappa
IgG lambda
IgA lambda
IgD lambda
IgE lambda
IgM lambda

Comportamento dei diversi tipi di mieloma

Poiché si tratta del tipo piú comune di mieloma, il comportamento del mieloma IgG è conforme alle normali caratteristiche CRAB.

Il mieloma IgA può a volte essere caratterizzato dalla presenza di masse al di fuori dell'osso.

Il mieloma IgD può essere accompagnato da leucemia plasmacellulare, caratterizzata da alti livelli di cellule mielomatose che circolano nel sangue. Il mieloma IgD è anche causa di danni renali.

Il mieloma a catene leggere è quello che piú di frequente causa danno ai reni e/o al sistema nervoso o ad altri organi. A seconda delle caratteristiche dei depositi di catene leggere, questa condizione viene definita **amiloidosi da catene leggere di amiloide (amiloidosi AL)** o malattia da deposito di catene leggere (LCDD).

Altre due malattie delle plasmacellule sono la **macroglobulinemia di Waldenström (WM)**, associata alla proteina IgM monoclonale, e la sindrome di POEMS, una malattia rara associata a neuropatia, ingrossamento degli organi, disturbi a livello endocrino, componente monoclonale e alterazioni della cute.

Stadiazione del mieloma

Quando viene fatta una diagnosi di mieloma, lo stadio della malattia varia da paziente a paziente. Il sistema di stadiazione più comunemente usato, chiamato Durie/Salmon (DSS), mostra la correlazione tra l'estensione del mieloma e il danno causato, come il danno osseo o l'anemia.

La "massa di cellule mielomatose misurata" per il sistema di stadiazione di Durie/Salmon è stata calcolata a partire da studi in cui veniva misurata

la conta delle proteine del mieloma per cellula mielomatosa. Sono stati condotti studi anche sul metabolismo della componente monoclonale che hanno consentito di determinare l'esatto numero di cellule mielomatose nel corpo. Questo ha permesso di comprendere che in alcuni pazienti che producono numerose proteine, il numero di cellule mielomatose può essere inaspettatamente piuttosto basso. Al contrario, in pazienti con una bassa produzione di proteine, il numero di cellule mielomatose può essere alto.

Tabella 4. Tipi di mieloma e malattie correlate

TIPO DI MALATTIA	DESCRIZIONE
Mieloma: IgG κ o λ IgA κ o λ Sottotipi più rari: IgD, E o M	<ul style="list-style-type: none"> • Tipico mieloma: maggior parte dei pazienti. • Monitorato misurando la proteina monoclonale nel siero mediante SPEP (Elettroforesi delle sieroproteine) (IgG) e/o mediante la misurazione quantitativa dell'immunoglobulina (QIG) (IgA/D/E). Nel caso del mieloma IgA, la misurazione quantitativa dell'immunoglobulina è spesso più affidabile.
Solo catene leggere o mieloma di Bence Jones (BJ): Tipo κ o λ	<ul style="list-style-type: none"> • Mieloma di Bence Jones: circa il 15–20% dei pazienti. • Seguito misurando le catene leggere monoclonali nelle urine mediante UPEP (Elettroforesi delle proteine urinarie) e/o mediante la misurazione delle catene leggere libere nel siero (Freelite®).
Mieloma non secernente: Tipo κ o λ	<ul style="list-style-type: none"> • Mieloma meno comune: 1–2% dei pazienti. • Siccome sia SPEP che UPEP sono negative (non c'è un picco monoclonale nel siero o nelle urine), la malattia viene seguita con il test Freelite®.
Mieloma IgM: Sottotipo κ o λ	<ul style="list-style-type: none"> • Il mieloma IgM è un sottotipo molto raro. • Tipicamente, la produzione di IgM si verifica in una malattia chiamata macroglobulinemia di Waldenström, che è più simile a un linfoma (tumore di un linfonodo) rispetto al mieloma, che è un cancro del midollo osseo.
Amiloidosi: AL o catene leggere delle immunoglobuline Sottotipo κ o λ	<ul style="list-style-type: none"> • Nell'amiloidosi, le catene leggere si depositano nei tessuti in maniera lineare (foglietto β-ripiegato) anziché scomporsi per poi essere escrete nelle urine. • Esistono diverse varianti di amiloidosi, che comportano depositi di diversi tipi di proteina. Per esempio, l'Alzheimer è caratterizzato da depositi di proteine nel cervello. • Nell'amiloidosi associata a mieloma, le catene leggere possono depositarsi in diversi tessuti, come la pelle, la lingua, il cuore, i reni, il sistema nervoso, i polmoni, il fegato e l'intestino. • I tessuti colpiti risultano positivi a un test che prevede la "colorazione rosso congo", che è un esame diagnostico. Potrebbero rivelarsi appropriati e necessari esami più approfonditi con spettroscopia di massa e/o microscopia elettronica.
Malattia da deposito di catene leggere (LCDD): Sottotipo κ o λ	<ul style="list-style-type: none"> • Nella LCDD, le catene leggere si depositano in forme più disordinate (random cross link). • I tessuti risultano positivi all'immunoistochimica diretta per le catene κ o λ. La colorazione rosso congo è di solito negativa. • Ci sono diversi tipi di depositi a livello dei tessuti, che spesso coinvolgono i reni, il rivestimento dei polmoni (pleura) o il peritoneo, che si trova intorno all'intestino, o a livello degli occhi.
Sindrome di POEMS: Di solito IgG o IgA λ (raro il sottotipo κ)	<ul style="list-style-type: none"> • La sindrome di POEMS è una patologia complessa che comprende la polineuropatia, l'organomegalia, l'endocrinopatia, la gammopatia monoclonale e alterazioni della cute. La diagnosi e il trattamento sono diversi da quelli previsti per il mieloma. Per maggiori informazioni, proseguire con la lettura del testo.

La stadiazione del mieloma può essere effettuata anche in base alla prognosi o una sopravvivenza inaspettata. Il sistema di stadiazione del mieloma più diffuso che si basa su fattori prognostici è il Sistema di stadiazione internazionale (ISS) ed è il risultato della collaborazione di più di 20 centri di ricerca nel mondo. L'analisi dei loro dati congiunti ha stabilito quali dei tanti test usati per valutare il comportamento della malattia potevano prevedere al meglio un mieloma aggressivo. L'ISS si basa su quattro marcatori altamente predittivi di una malattia aggressiva, i quali consistono in proteine presenti nel sangue: **beta 2 microglobulina sierica (S β 2M)**, **albumina sierica (S ALB)**, **proteina C reattiva (CRP)** e **lattico deidrogenasi (LDH) sierica**.

Per valutare questi marcatori di mieloma aggressivo è possibile utilizzare degli economici test di laboratorio. In generale, i risultati di esami

anomali sono indicativi di un mieloma più attivo e, forse, con meno probabilità di avere una risposta duratura al trattamento. Per maggiori informazioni, consigliamo di leggere la pubblicazione dell'IMF *Understanding Your Test Results* (Conoscere e comprendere i risultati dei tuoi esami).

Studi genetici sul rischio relativo alla malattia

Oltre ai quattro marcatori predittivi usati nell'ISS, anche l'analisi citogenetica standard sul midollo osseo (cariotipo) e l'**ibridazione in situ fluorescente (FISH)** sono studi in grado di valutare il rischio relativo alla malattia. Questi due studi cromosomici sono condotti su campioni di aspirato midollare. Consigliamo vivamente che questi studi cromosomici vengano effettuati su campioni di aspirato midollare prelevati al momento della diagnosi.

Tabella 5. Sistema di stadiazione di Durie/Salmon

STADIO	CRITERI	MASSA DI MIELOMA MISURABILE (cellule mielomatose in miliardi/m ²)*
STADIO I (massa con poche cellule)	<i>Tutti i seguenti:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Valore di emoglobina > 10 g/dl • Valore di calcio sierico normale o < 10,5 mg/dl • Radiografia dello scheletro con normale struttura ossea (scala 0) o con un singolo plasmocitoma osseo solitario • Basso tasso di produzione di componente monoclonale, valori di IgG < 5 g/dl; valori di IgA < 3 g/dl • Catene leggere della componente M nelle urine all'elettroforesi < 4 g/24h 	600 miliardi*
STADIO II (massa intermedia)	<i>Criteria che non rientrano né nello Stadio I né nello Stadio III</i>	Da 600 a 1200 miliardi*
STADIO III (massa con molte cellule)	<i>Uno o più dei seguenti valori:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Valori di emoglobina < 8,5 g/dl • Valori di calcio sierico > 12 mg/dl • Lesioni litiche avanzate (scala 3) • Alto tasso di produzione di componente monoclonale, valori di IgG > 7 g/dl; valori di IgA > 5 g/dl • Catene leggere della componente M nelle urine > 12 g/24h 	> 1.200 miliardi*
SOTTOCLASSIFICAZIONE (A o B)	<ul style="list-style-type: none"> • A: funzionalità renale relativamente nella norma, (creatinina nel siero < 2,0 mg/dl) • B: funzionalità renale alterata (creatinina nel siero > 2,0 mg/dl) <i>Esempi: Stadio IA (massa con poche cellule con funzionalità renale normale); Stadio IIIB (massa con molte cellule con funzionalità renale anomala)</i>	

*cellule mielomatose nell'intero organismo

Tabella 6. Fattori prognostici

TEST	SIGNIFICATO
$\beta 2$ microglobulina sierica (S $\beta 2M$)	Più il valore è elevato, più lo stadio è avanzato.
Albumina sierica (S ALB)	Più il valore è basso, più lo stadio è avanzato.
Proteina C reattiva (CRP)	Il valore aumenta con la malattia attiva.
Lattico deidrogenasi sierica (LDH)	Il valore aumenta con la malattia attiva.
Alterazioni cromosomiche alla citogenetica e alla FISH (ibridizzazione in situ con fluorescenza) su midollo osseo	Diverse delezioni o traslocazioni cromosomiche sono considerate ad alto rischio e possono associarsi a una durata più breve della remissione.

Tabella 7. Sistema di stadiazione internazionale (ISS) per il mieloma

STADIO	VALORI
STADIO 1	$\beta 2M < 3.5$ ALB $\geq 3,5$
STADIO 2	$\beta 2M < 3.5$ ALB < 3.5 o $\beta 2M 3.5 - 5.5$
STADIO 3	$\beta 2M > 5.5$

Nota: $\beta 2M$ = $\beta 2$ microglobulina sierica in mg/L
ALB = albumina sierica in g/dL

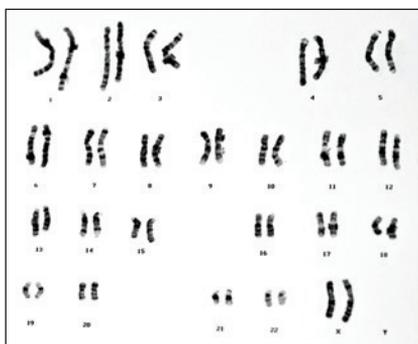
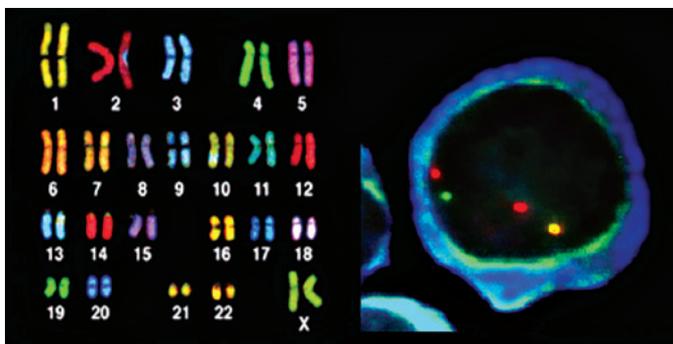
Analisi citogenetica

L'analisi citogenetica consiste nella valutazione dei cromosomi delle cellule mielomatose durante la divisione cellulare successiva a una coltura di breve durata in laboratorio. Dal momento che il tasso di crescita attiva delle cellule mielomatose è normalmente estremamente basso (inferiore al 3% e spesso si assiste a una proliferazione inferiore all'1% delle cellule), questa fornisce una valutazione incompleta di eventuali alterazioni cromosomiche. Ciò nonostante, le eventuali anomalie rilevate sono importanti poiché si manifestano su quelle poche cellule che in realtà stanno crescendo.

FISH

La FISH consiste nella valutazione dei cromosomi di tutte le cellule mielomatose contenute in un campione di midollo osseo e consente di rilevare alterazioni indipendentemente dalla crescita delle

cellule mielomatose. Al campione di midollo osseo vengono aggiunte speciali sonde geniche che utilizzano la fluorescenza. Queste sonde tracciano il materiale genetico in seguito alla divisione cellulare e segnalano la presenza o l'assenza di anomalie cromosomiche che sono solite comparire nel mieloma. A ciascun cromosoma viene assegnata una sonda di colore diverso. Se, ad esempio, il materiale genetico dal cromosoma 4 viene connesso in modo errato al cromosoma 14, i punti di colori diversi di materiale genetico provenienti da questi cromosomi vengono visualizzati insieme, indicando un'anomalia ad alto rischio $t(4;14)$, abbreviazione per "traslocazione di materiale genetico tra il cromosoma 4 e 14". Altre anomalie considerate ad alto rischio sono $t(14;16)$, $t(14;20)$, $17p-$, che sta per "perdita del braccio corto (parte superiore) del cromosoma 17" e $1q+$, che sta per "braccio lungo aggiuntivo (parte inferiore) del

Figura 6. Analisi del cariotipo dei cromosomi umani**Figura 7. Ibridazione in situ fluorescente (FISH) di una cellula mielomatosa**

cromosoma 1". Il test mediante metodica FISH consente di rilevare la presenza di traslocazioni, elementi mancanti e elementi aggiuntivi, nonché la perdita cromosomica.

La presenza di anomalie cromosomiche generalmente porta a prognosi negative, ma si tratta solo di una tendenza, non di una certezza. Ad esempio, circa un terzo dei pazienti che presentano una delle cosiddette anomalie ad alto rischio può avere un decorso clinico favorevole e registrare risultati normali con gli approcci terapeutici standard attuali, come la **terapia basata su induzione** seguita dal **trapianto** autologo di cellule staminali. Cure tempestive ed efficaci sono fondamentali per ogni paziente affetto da mieloma, specialmente per quelli che presentano caratteristiche di una malattia ad alto rischio.

Opzioni di trattamento per i pazienti con nuova diagnosi di mieloma

Decidere se la terapia è necessaria o meno rappresenta la prima importante decisione da prendere. Gli esami di base, la stadiazione e la classificazione prognostica sono essenziali. Il trattamento è raccomandato nel caso di

mieloma attivo sintomatico, nonché per mieloma smoldering asintomatico correlato a **nuovi eventi che definiscono il mieloma (MDE)**. L'urgenza del trattamento dipende dai problemi che presenta ciascun singolo paziente. Ecco perché l'esperienza e la competenza di uno specialista nell'ambito del mieloma è di grande importanza.

Diversi studi hanno dimostrato la superiorità di terapie con la combinazione di tre farmaci rispetto a quella con la combinazione di due farmaci per i pazienti più forti e di nuova diagnosi. Negli Stati Uniti, la terapia di induzione più comunemente usata in pazienti forti idonei al trapianto, è data dalla combinazione di Velcade® (bortezomib) + Revlimid® (lenalidomide) + desametasone a basso dosaggio (VRd). Altre opzioni di terapia di induzione prevedono:

- Velcade + ciclofosfamide + desametasone (VCD o CyBorD)
- Velcade + talidomide + desametasone (VTD)
- Revlimid + desametasone (Rd)
- Velcade + desametasone (Vd)
- VRd Lite
(a dosaggio ridotto e programmazione di VRd)

Figura 8. Quando iniziare la terapia?

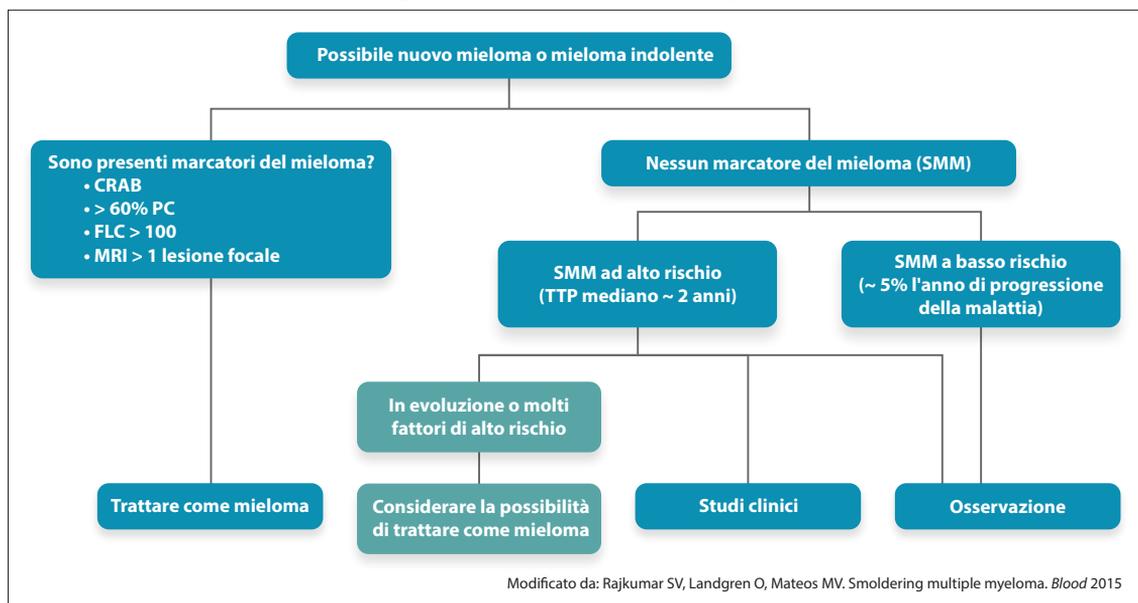


Tabella 8. Esami di base

TEST	SCOPO
Biopsia osteomidollare Esame eseguito per valutare la prognosi (es. alterazioni cromosomiche, immunohistochimica, colorazioni per l'amiloide)	Si tratta dell'esame più importante finalizzato alla determinazione sia della presenza sia della percentuale di cellule mielomatose nel midollo osseo. Nello stadio I della malattia o in caso di plasmocitoma solitario, potrebbe essere necessaria la biopsia diretta della massa tumorale. Le analisi sui cromosomi (test citogenetici) danno un'indicazione sulle caratteristiche dei cromosomi utilizzando metodi diretti (colorazione Giemsa per il bandeggio) e/o la FISH. Per questo tipo di esami è necessario un campione fresco (colorazione Giemsa).
Esami del sangue Conta cellulare completa (CBC)	<ul style="list-style-type: none"> • Per valutare la presenza/gravità dell'anemia (bassi livelli di emoglobina) • Per valutare il numero di globuli bianchi • Per valutare il numero di piastrine
Esami chimici	Esami chimici Usati per valutare la funzionalità renale (creatinina e urea), la funzionalità epatica, albumina, calcio e LDH
Test proteici specifici	Test proteici specifici mostrano la presenza delle proteine monoclonali del mieloma (picco monoclonale)
Elettroforesi delle sieroproteine (SPEP)	Il valore delle proteine a catena pesante del mieloma anomale
Elettroforesi con immunofissazione (IFE)	Mostra il tipo di catena pesante (G, A, D, E e M) e catena leggera (kappa [κ], lambda [λ]) della proteina coinvolta nel mieloma
Dosaggio Freelite®	Può essere usato per misurare i livelli delle catene leggere kappa o lambda libere se la SPEP o l'UPEP non hanno riscontrato anomalie
Dosaggio Hevylite®	Può essere usato per misurare i livelli normali o anomali delle immunoglobuline intatte
Esame delle urine Esami sulle proteine simili a quelli sierici descritti sopra: • Elettroforesi delle proteine urinarie (UPEP) • Immunofissazione	Mostra la presenza, il livello e il tipo di proteina anomala presente nelle urine.
Esami sullo scheletro	Per indagare la presenza, la gravità e la localizzazione del danno osseo:
Raggi X	I raggi X sono tuttora utilizzati ai fini della ricerca del danno osseo da mieloma. Nella maggior parte dei pazienti, i raggi X mostrano il tipico quadro di danno osseo da mieloma (lesioni litiche o "buchi" nelle ossa). La radiografia tuttavia può essere negativa nel 25% circa dei pazienti con un mieloma attivo e sono necessari altri esami con MRI completa, TAC completa a basso dosaggio o PET/TAC per ricercare l'eventuale coinvolgimento osseo. Una valutazione dell'intero scheletro mediante una serie di radiografie è necessaria per vedere la perdita ossea o l'assottigliamento osseo (osteoporosi o osteopenia causate dalla distruzione ossea da parte del mieloma), lesioni litiche, e/o qualunque tipo di frattura o cedimento osseo.
MRI (risonanza magnetica) (Risonanza magnetica)	Usata quando l'Rx risulta negativa e/o per indagare più nel dettaglio alcune aree come la colonna vertebrale e/o il cervello. Può rivelare la presenza e la distribuzione della malattia nel midollo osseo quando l'Rx non riscontra alcun danno osseo. Può anche identificare la presenza di malattia fuori dall'osso, che potrebbe comprimere nervi e/o il midollo spinale.
TAC (Tomografia computerizzata)	Usata quando l'Rx è negativa e/o per avere maggiori dettagli su alcune aree particolari. Utile soprattutto per la valutazione ottimale di piccole aree di danno osseo o di compressione dei nervi.
Scintigrafia	Esami eseguiti solitamente sulle ossa in presenza di altri tumori. Non utile nel mieloma, non deve essere eseguita <i>se non nel sospetto di altre diagnosi</i> .
PET con FDG o PET/TAC	Tecnica molto più sensibile per l'analisi dell'intero organismo. Utile per monitorare la malattia, soprattutto nella forma non secretoria. La TAC viene usata per valutare le aree risultate positive alla PET.
Esame di densità ossea	Utile per valutare la perdita ossea diffusa nel mieloma e per misurare il progressivo miglioramento in corso di terapia con bifosfonati.

Tabella 9. Farmaci usati attualmente per

NOME GENERICO NOME COMMERCIALE	FASI DELLA MALATTIA	SOMMINISTRAZIONE: DOSE
Agente alchilante		
melfalan Alkeran®	<ul style="list-style-type: none"> • Induzione in pazienti non idonei al trapianto • Da una a tre recidive • Recidivo/refrattario 	<ul style="list-style-type: none"> • Iniezione endovenosa: 200 mg/m² • Per bocca: 6 mg (tre compresse) al giorno
ciclofosfamide Cytosan®	<ul style="list-style-type: none"> • Induzione • Da una a tre recidive • Recidivo/refrattario 	<ul style="list-style-type: none"> • Iniezione endovenosa: 40–50 mg/kg suddivisi in 2–5 giorni • Per bocca: 300 mg/m² una volta a settimana
Antracicline		
Doxorubicina liposomiale pegilata Doxil® (più Velcade® + desametasone)	<ul style="list-style-type: none"> • Da una a tre recidive • Recidivo/refrattario 	Via endovenosa: 30 mg/m ² al giorno 4 dopo il bortezomib
Corticosteroide		
desametasone Decadron®	<ul style="list-style-type: none"> • Induzione • Da una a tre recidive • Recidivo/refrattario 	<ul style="list-style-type: none"> • Può essere somministrato per via endovenosa • Solitamente somministrato settimanalmente, 40 mg per bocca (10 pillole) (desametasone “a bassa dose”) • Come monoterapia, somministrato per bocca, 40 mg quattro giorni sì e quattro giorni no
Farmaco immunomodulatore		
talidomide Thalomid® (più desametasone)	<ul style="list-style-type: none"> • Induzione • Da una a tre recidive • Recidivo/refrattario • Mantenimento 	Per bocca: è stata approvata la dose di 200 mg al giorno, ma raramente vengono somministrati più di 100 mg al giorno in quanto è già efficace a dosi inferiori e dosi superiori sono generalmente mal tollerate.
lenalidomide Revlimid® (più desametasone)	<ul style="list-style-type: none"> • Induzione • Da una a tre recidive • Recidivo/refrattario • Mantenimento 	Per bocca: 25 mg ai giorni 1–21 di un ciclo di 28 giorni.
pomalidomide Pomalyst® (più desametasone)	<ul style="list-style-type: none"> • Da una a tre recidive • Recidivo/refrattario 	Per bocca: 4 mg ai giorni 1–21 di un ciclo di 28 giorni.

il trattamento del mieloma – aprile 2017

EFFETTI COLLATERALI	NOTE
Soppressione delle conte ematiche, reazioni di ipersensibilità, tossicità gastrointestinale, tossicità polmonare, infertilità, secondi tumori (leucemia).	<ul style="list-style-type: none"> • Usato come terapia ad alte dosi nel trapianto autologo. • Usato in combinazione con il prednisone ± un terzo farmaco per i pazienti non sottoposti a trapianto (MPV, MPR).
Soppressione delle conte ematiche, infezioni, tossicità al tratto urinario e renale, cardiotoxicità, tossicità polmonare, secondi tumori, febbre, alopecia (IV), nausea, vomito, diarrea.	<ul style="list-style-type: none"> • A volte usato per mobilitare le cellule staminali dal midollo osseo nel sangue periferico per la raccolta precedente all'ASCT. • Assunto per bocca in terapie di combinazione, ad esempio CyBorD. • Assunto per via endovenosa in terapie di combinazione, ad esempio DCEP e DVPACE.
Cardiotoxicità, reazioni all'infusione, conte ematiche ridotte, sindrome mano-piede, ferite alla bocca, nausea e vomito, stanchezza, debolezza.	Lo scorso anno sono stati autorizzati altri produttori statunitensi per scongiurare i problemi di fornitura. Vedere doxsupply.com
Infezioni, malattie cardiache/ritenzione idrica, acne, rash, glicemia alta, disturbi gastrointestinali, aumento di peso, tosse, raucedine, osteoporosi, dolore muscolare, problemi oftalmici, effetti psichiatrici, sonnolenza.	<ul style="list-style-type: none"> • Attenzione all'interazione con altri farmaci. Per maggiori informazioni, leggere la pubblicazione dell'IMF <i>Understanding Dexamethasone and Other Steroids</i> (Conoscere e comprendere il desametasone e altri steroidi). Diversi studi hanno dimostrato che la riduzione della dose di desametasone in terapie di combinazione migliora la tolleranza, aumentando la durata del trattamento e la sopravvivenza globale. • Lo studio ASH 2015 condotto dall'Istituto Karolinska ha dimostrato che, al raggiungimento di almeno una remissione parziale al Revlimid + desametasone come terapia di seconda linea, continuare con il desametasone aggiunto al Revlimid non apporta alcun beneficio.
Tossicità embrio-fetale, tromboembolismi venosi e arteriosi, neuropatia periferica, costipazione, intorpidimento, vertigini, bassi livelli di globuli bianchi, rash.	<ul style="list-style-type: none"> • I pazienti devono partecipare ad un programma di valutazione del rischio e strategie di mitigazione (REMS). • Entrambi i partner devono usare contraccettivi. • Causa neuropatia periferica irreversibile. • Rischio aumentato di tromboembolismi se combinato a desametasone; in questo caso si richiede il ricorso a un anticoagulante.
Tossicità embrio-fetale, bassi livelli di globuli bianchi, bassi livelli di piastrine, tromboembolismi venosi e arteriosi (coagulo di sangue che può raggiungere il polmone), diarrea, astenia, anemia, costipazione, rash.	<ul style="list-style-type: none"> • I pazienti devono partecipare ad un programma di valutazione del rischio e strategie di mitigazione (REMS). • Entrambi i partner devono usare contraccettivi. • La sperimentazione clinica TRIAL ha dimostrato il vantaggio dell'uso continuo del Revlimid in pazienti di nuova diagnosi non idonei al trapianto. • Rischio aumentato di tromboembolismi se combinato a desametasone; in questo caso si richiede il ricorso a un anticoagulante.
Tossicità embrio-fetale, bassi livelli di globuli bianchi, bassi livelli di globuli rossi, bassi livelli di piastrine, tromboembolismi venosi e arteriosi, astenia, debolezza, intorpidimento e confusione, costipazione, nausea, diarrea, neuropatia.	<ul style="list-style-type: none"> • I pazienti devono partecipare ad un programma di valutazione del rischio e strategie di mitigazione (REMS). • Entrambi i partner devono usare contraccettivi. • Rischio aumentato di tromboembolismi se combinato a desametasone; in questo caso si richiede il ricorso a un anticoagulante.

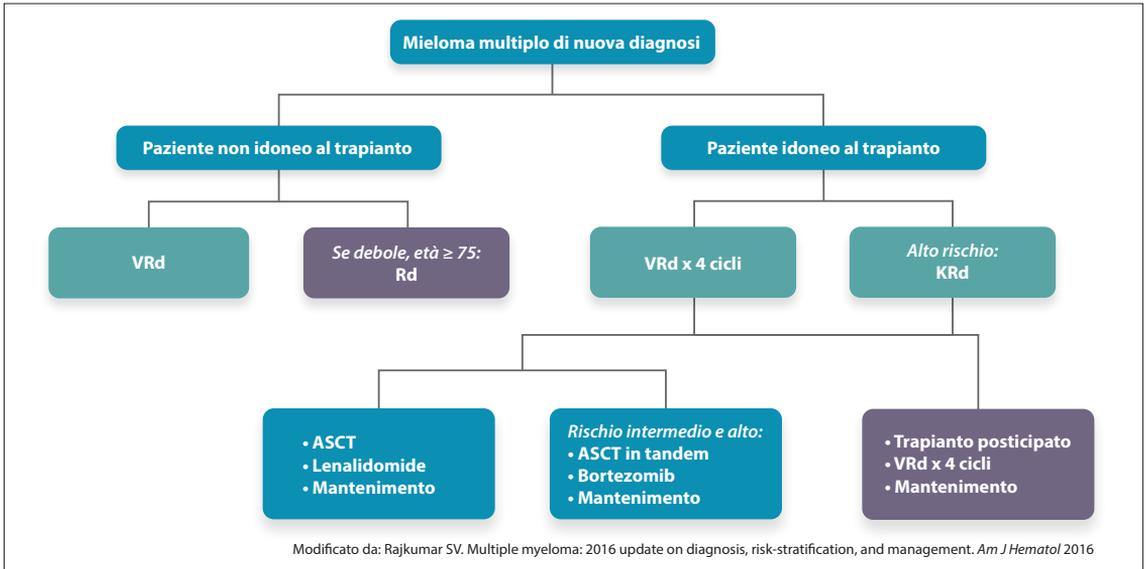
(la Tabella 9 continua alla pagina successiva)

Tabella 9. Farmaci usati attualmente per

NOME GENERICO NOME COMMERCIALE	FASI DELLA MALATTIA	SOMMINISTRAZIONE: DOSE
Inibitore del proteasoma		
bortezomib Velcade® (più desametasone)	<ul style="list-style-type: none"> • Induzione • Da una a tre recidive • Recidivo/refrattario • Mantenimento 	Iniezione endovenosa o sottocutanea, 1,3 mg/m ² ai giorni 1, 4, 8, 11 di ogni ciclo da 21 giorni.
carfilzomib Kyprolis® (da solo o più Revlimid + desametasone)	<ul style="list-style-type: none"> • Da una a tre recidive • Recidivo/refrattario 	Via endovenosa: un'infusione di 10 minuti due volte a settimana in 2 giorni consecutivi per 3 settimane in ogni ciclo di 4 settimane. 20 mg/m ² per il ciclo 1, giorni 1 e 2; 27 mg/m ² per il ciclo 1, giorni 8, 9, 15, 16 e tutti i cicli successivi.
ixazomib Ninlaro® (più Revlimid + desametasone)	Da una a tre recidive	Per bocca: 4 mg ai giorni 1, 8, 15 di un ciclo di 28 giorni.
Anticorpo monoclonale (mAb)		
daratumumab Darzalex®	Recidivo/refrattario	Via endovenosa: 16 mg/kg a settimana, cicli 1 e 2, ogni 2 settimane, cicli 3–6, ogni 4 settimane, ciclo 7 in avanti.
elotuzumab Empliciti® (più Revlimid + desametasone)	Da una a tre recidive	Via endovenosa: 10 mg/kg cicli 1 + 2 una volta a settimana, giorni 1, 8, 15, 22 su un ciclo di 28 giorni; successivamente a settimane alterne, giorni 1 e 15 ogni 28 giorni.
Inibitore dell'HDAC (inibitore dell'istone deacetilasi)		
panobinostat Farydak® (più Velcade + desametasone)	<ul style="list-style-type: none"> • Da una a tre recidive • Recidivo/refrattario 	Per bocca: 20 mg a giorni alterni per 3 dosi settimanali (giorni 1, 3, 5, 8, 10, 12) per le settimane 1 e 2 di ogni ciclo di 21 giorni, per 8 cicli.

EFFETTI COLLATERALI	NOTE
<p>Neuropatia periferica, astenia, nausea, diarrea, trombocitopenia, ipotensione.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento dell'incidenza del virus dell'Herpes Zoster (fuoco di Sant'Antonio). Discutere con il medico l'utilizzo di farmaci antivirali come misura preventiva durante l'assunzione di Velcade. • Si è dimostrato efficace in pazienti con anomalia citogenetica ad alto rischio t(4;14). • Sicuro per pazienti affetti da insufficienza renale. • La somministrazione sottocutanea e/o una volta a settimana riduce il rischio di neuropatia periferica.
<p>Astenia, anemia, trombocitopenia, insufficienza respiratoria, diarrea, febbre, bassa pressione sanguigna, insufficienza cardiaca e altri problemi cardiaci, reazioni all'infusione.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • I pazienti già cardiopatici potrebbero essere esposti ad un rischio maggiore di complicazioni cardiache. • Migliore del Velcade + desametasone nel mieloma recidivo per PFS, OS (indipendentemente dall'età, dall'analisi citogenetica e dal trattamento precedente). • Si consiglia una terapia antivirale per la prevenzione del virus dell'herpes zoster (fuoco di Sant'Antonio).
<p>Trombocitopenia, neutropenia,diarrea, costipazione, nausea, vomito, neuropatia periferica, edema periferico (gonfiore dei piedi), rash, tossicità epatica, dolore alla schiena, infezione al tratto respiratorio superiore.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • La dose dovrebbe essere di 3 mg per pazienti affetti da insufficienza renale o epatica da moderata a grave. • Causa tossicità embrio-fetale. • Discutere con il medico l'utilizzo di una terapia antivirale per prevenire il virus dell'herpes zoster (fuoco di Sant'Antonio). • Da assumere un'ora prima o due ore dopo i pasti. • In combinazione con Revlimid + desametasone (Rd) ha dimostrato di aumentare il rischio di tromboembolismi richiedendo l'utilizzo di un anticoagulante.
<p>Reazioni all'infusione, astenia, nausea, mal di schiena, febbre, tosse, basse conte ematiche.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sperimentazioni cliniche in corso per testare la nuova somministrazione sottocutanea. • In combinazione con Velcade + desametasone o Revlimid + desametasone dopo almeno una terapia antecedente. • Darzalex potrebbe causare tossicità embrio-fetale. • Prima e dopo le infusioni, i pazienti devono assumere un corticosteroide, un farmaco contro la febbre e un antistaminico per prevenire reazioni all'infusione.
<p>Reazioni all'infusione, basse conte ematiche, infezioni, astenia, diarrea, febbre, costipazione, spasmi muscolari, inappetenza.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Si consiglia l'assunzione di anticoagulanti per la combinazione con il Revlimid a causa dell'alta incidenza di trombosi venosa profonda e di embolia polmonare. • I pazienti devono essere pre-trattati con desametasone, antistaminico, ranitidina e paracetamolo prima di ogni dose di elotuzumab per prevenire reazioni all'infusione.
<p>Basse conte ematiche, diarrea, nausea o vomito, tossicità cardiaca, emorragie (a causa del basso livello di piastrine), infezioni, tossicità epatica, tossicità embrio-fetale, astenia.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • I pazienti colpiti recentemente da infarto miocardico o affetti da angina instabile non dovrebbero assumere Farydak. • I pazienti affetti da grave insufficienza epatica non dovrebbero assumere Farydak; la dose dovrebbe essere ridotta per coloro affetti da insufficienza mite o moderata. • Ridurre la dose a 10 mg se assunto in combinazione con inibitori CYP3A, compresa la claritromicina (Biaxin®).

Figura 9. Terapia iniziale contro il mieloma



Dopo aver raggiunto la risposta massima alla terapia di induzione, il vostro medico potrebbe consigliarvi un regime di mantenimento. È stato ampiamente dimostrato che la terapia continua fino alla progressione della malattia aumenta la sopravvivenza, ma non è necessaria o indicata per ogni paziente. Le implicazioni finanziarie, fisiche ed emotive della terapia continua devono essere prese in considerazione insieme alle caratteristiche del mieloma di ogni paziente.

La serie di manuali *Understanding* (Conoscere e comprendere) pubblicata dall'IMF comprende informazioni sui singoli farmaci usati per trattare il mieloma. (<https://www.myeloma.org/imf-publications/understanding-series>)

Oltre ai risultati degli esami di base, ogni paziente deve considerare una serie di fattori importanti nella scelta del regime di trattamento:

- **Attività quotidiane:** il trattamento porterà ad una riduzione della capacità di svolgere le attività quotidiane?
- **Lavoro:** sarà necessario cambiare o interrompere la propria professione?
- **Età:** è questo un fattore che condiziona la scelta del trattamento e le risposte attese?
- **Effetti collaterali del trattamento:** quanto saranno "gravi"?

- **Altri farmaci assunti:** possono influenzare le scelte di trattamento o la tolleranza al trattamento?
- **Trapianto:** È consigliabile la chemioterapia ad alte dosi accompagnata da trapianto di cellule staminali responsabili della formazione del sangue?
- **Velocità di risposta:** quanto sarà rapido l'effetto del trattamento e come verrà valutata la risposta alla terapia?
- **Decisioni iniziali e successive:** cosa dev'essere deciso subito?
- **Valutazioni finanziarie:** Quale parte del trattamento sarà coperta dall'assicurazione e quali saranno le mie responsabilità finanziarie? Esistono delle risorse per aiutarvi a pagare il trattamento?

Punto chiave: *Se un trattamento non funziona, questo non vuol dire che un altro approccio terapeutico non possa funzionare molto bene e garantire una remissione completa.*

Se una particolare terapia di induzione non funziona, esistono numerose opzioni terapeutiche che non sono trattate in questo manuale introduttivo. **Tuttavia, non è consigliabile passare rapidamente da un regime terapeutico all'altro senza esaurire tutte le opzioni disponibili.**

Trapianto delle cellule staminali

È preferibile mantenersi aperta la possibilità di eseguire un trapianto di cellule staminali, se voi e il vostro medico ritenete che possa rappresentare un'opzione terapeutica. Attualmente, i membri dell'IMWG concordano sul fatto che tutti i pazienti idonei al trapianto dovrebbero conservare cellule staminali per eventuali esigenze future. In generale, i pazienti di età inferiore ai 65 anni (che non sono affetti da un'altra patologia medica che potrebbe rappresentare un rischio) sono considerati candidati idonei al trapianto di cellule staminali. Sebbene non siano ancora disponibili risultati di sperimentazioni cliniche definitive con dati generali sulla sopravvivenza, alcuni studi dimostrano che le risposte di remissione più profonde e durature, conosciute come **sopravvivenza libera da progressione (PFS)**, si hanno in pazienti per i quali è stato previsto il trapianto autologo di cellule staminali come parte programmata della terapia iniziale per il mieloma.

Negli Stati Uniti, l'assicurazione Medicare copre un solo trapianto autologo di cellule staminali per i pazienti idonei di qualsiasi età, a condizione che siano affetti da mieloma Durie/Salmon di stadio II o III. Il loro mieloma deve essere di nuova diagnosi

oppure ancora in grado di rispondere ai trattamenti; inoltre questi pazienti devono avere una situazione cardiaca, epatica, polmonare e renale adeguata. Medicare non copre trapianti autologhi in tandem o consecutivi.

Qualora il paziente si sottoponga a trapianto coperto dall'assistenza medica Medicare e si verifichi successivamente una recidiva dopo una remissione di due anni o più, Medicare potrebbe coprire un altro trapianto al momento necessario. L'eleggibilità per il trapianto di cellule staminali deve essere valutata su base individuale, tenendo conto dello stato di salute, eventuali comorbidità e terapie precedentemente somministrate. Molti dei pazienti più anziani che godono di condizioni di salute eccellenti sono considerati idonei e candidabili per il trapianto.

Sperimentazioni cliniche

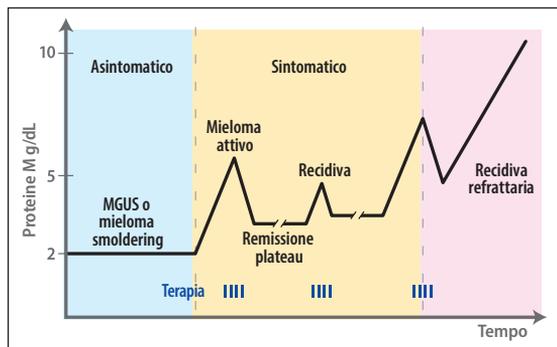
Sebbene siano disponibili sperimentazioni cliniche per terapie di induzione, i pazienti devono essere consapevoli che potrebbero essere assegnati a un trattamento o a un altro in modo del tutto casuale, in base all'impostazione della sperimentazione. Questo potrebbe far sì che il paziente rimanga bloccato rispetto ad altre randomizzazioni o

Tabella 10. Obiettivi del trattamento per il mieloma

TIPO DI TRATTAMENTO	OBIETTIVO	ESEMPI	TEMPO PER DECIDERE
Stabilizzare	Contrastare i disturbi che mettono in pericolo l'equilibrio chimico-fisico del corpo e il sistema immunitario	<ul style="list-style-type: none">• Plasmaferesi per fluidificare il sangue ed evitare ictus• Emodialisi quando la funzionalità renale è compromessa• Farmaci per ridurre l'ipercalcemia (potrebbe essere inclusa la chemioterapia)	Da ore a giorni
Palliativo	Alleviare i sintomi e aumentare la capacità del paziente di svolgere le normali funzioni quotidiane	<ul style="list-style-type: none">• Radiazioni per interrompere la distruzione ossea• Trasfusioni di globuli rossi per migliorare l'anemia• Intervento ortopedico per trattare e/o rinforzare l'osso	Da giorni a mesi
Per indurre remissione	Miglioramento dei sintomi, rallentamento o arresto del corso della malattia	<ul style="list-style-type: none">• Terapia per distruggere le cellule maligne all'interno dell'organismo• Radioterapia per distruggere le cellule maligne in un'area tumorale	Da settimane a mesi
Curativo	Remissione permanente*	<ul style="list-style-type: none">• Trapianti di midollo osseo per poter somministrare al paziente alte dosi di chemioterapia	Da settimane a mesi

*Cura significa eradicazione permanente del mieloma, situazione che si verifica raramente. Il termine "cura funzionale" viene utilizzato per descrivere una remissione completa che dura per più di 4 anni. La risposta completa (anche a livello molecolare) può essere seguita da una recidiva, per cui è richiesto un follow-up duraturo.

Figura 10. Fasi della malattia



trattamenti futuri. È fondamentale dunque comprendere la portata completa del protocollo di sperimentazione. Per una discussione più completa in merito alle sperimentazioni cliniche, consultate la pubblicazione dell'IMF *Understanding Clinical Trials* (Conoscere e comprendere le sperimentazioni cliniche).

Terapia di supporto

Sono disponibili alcuni trattamenti per alleviare gli effetti fisici ed emotivi che la malattia può avere sul paziente. Il precoce utilizzo di terapie di supporto è importante tanto quanto l'inizio di una terapia di induzione. Oltre alla gestione dei sintomi specifici, è estremamente importante tenere in considerazione un ampio spettro di misure di supporto:

- **Attività fisica:** I pazienti devono verificare con il proprio medico se sia o meno adeguata la pratica di un'attività fisica intensa, o se sia invece necessario apportare delle modifiche a causa di problemi a livello osseo o danni particolari in alcune aree ossee. Normalmente, è consentita un po' di attività fisica, come camminare o nuotare, esercizi per aumentare la flessibilità e per rinforzare la muscolatura e/o un programma di yoga personalizzato.
- **Dieta:** Non esiste una dieta specifica per i pazienti affetti da mieloma, sebbene la ricerca abbia chiaramente dimostrato il collegamento tra l'obesità e il mieloma. Consigliamo ai pazienti di prediligere una sana dieta mediterranea ricca di frutta, verdura, pesce, altre proteine animali magre, alimenti integrali, genuini e non lavorati. Consigliamo inoltre di evitare cibi che contengono zuccheri raffinati e grassi artificiali trans. Bisogna prestare attenzione a due aspetti:

- **Vitamina C:** Dosi superiori a 1000 mg/giorno possono essere dannose nei pazienti affetti da mieloma e possono aumentare il rischio di danno ai reni.
- **Tisane e integratori di vitamine:** Rivolgetevi al vostro medico o farmacista prima di assumere integratori durante il trattamento del mieloma. Alcuni integratori possono impedire il funzionamento efficace dei trattamenti. L'interazione tra farmaci/integratori può anche causare gravi problemi di carattere medico. Molte farmacie dispongono di programmi informatici in grado di identificare le eventuali interazioni tra farmaci e/o integratori.

- **Stato psicologico:** La vostra condizione psicologica è messa alla prova nel corso della terapia. Dovete essere certi di sentirvi a vostro agio con il piano terapeutico. Programmate un appuntamento con uno psicologo o uno psichiatra se temete di essere depressi o se i vostri parenti o amici sono preoccupati che possiate sentirvi depressi. Si tratta di una reazione normale alla diagnosi di cancro e la maggior parte dei pazienti potrebbe avere bisogno di aiuto prima o poi. In questo caso, anche un gruppo di supporto per i malati di mieloma potrebbe essere utile. Lo scambio di informazioni e il supporto tra persone che stanno vivendo la stessa situazione è molto importante in questo momento. Per rivolgervi a un gruppo di supporto presente nella vostra zona, chiamate la InfoLine dell'IMF o visitate myeloma.org/support-groups per cercare un gruppo nelle vostre vicinanze.
- **Sonno regolare:** Questo è molto importante per il vostro sistema immunitario.
- **Altre accortezze:** Cercate di ridurre il più possibile o di eliminare lo stress nella vostra professione, in famiglia e in altri contesti. Evitate contatti ravvicinati con bambini in età scolare. Evitate il più possibile i luoghi affollati. Lavatevi frequentemente le mani. Il vostro sistema immunitario è compromesso sia a causa della malattia che a causa delle terapie. La gestione del mieloma è la priorità fondamentale fino a quando non si è ottenuta una remissione della malattia o fino a quando la situazione non si è stabilizzata.

Conclusioni

Mentre una diagnosi di cancro è qualcosa impossibile da controllare, acquisire consapevolezza e conoscenza per arrivare a un miglioramento dell'interazione con il personale medico e infermieristico è, invece, un aspetto che è possibile controllare e che avrà un impatto significativo sulle reazioni del paziente durante l'intero corso della malattia.

Questo manuale non intende sostituirsi alle indicazioni fornite dal personale medico e infermieristico di riferimento, che daranno al paziente risposte esaustive in merito al piano terapeutico scelto. L'IMF intende fornire unicamente ai pazienti una serie di informazioni da utilizzare

come riferimento durante le discussioni sulla malattia con il proprio personale sanitario. Per contribuire ad assicurare un trattamento efficace con una buona qualità di vita, è necessario svolgere un ruolo attivo nelle proprie cure mediche.

Consigliamo, quindi, di visitare il sito web myeloma.org per avere informazioni aggiornate sul mieloma e di contattare la InfoLine dell'IMF con domande e dubbi relativi a tale malattia. L'InfoLine dell'IMF fornisce in maniera coerente le migliori informazioni sul mieloma in modo attento e delicato. È possibile contattare gli specialisti dell'InfoLine dell'IMF all'indirizzo e-mail InfoLine@myeloma.org oppure ai numeri +1 800-452-2873 o +1 818-487-7455.

Tabella 11. Farmaci usati attualmente per la terapia di supporto – aprile 2017

NOME GENERICO NOME COMMERCIALE	FASI DELLA MALATTIA	SOMMINISTRAZIONE: DOSE	EFFETTI COLLATERALI	NOTE
Bifosfonato				
pamidronato Aredia®	Per il trattamento del mieloma	Via endovenosa: 90 mg infusi nell'arco di 2–4 ore una volta al mese.	Tossicità renale, febbre, infiammazione venosa, dolori e malessere generali, osteonecrosi della mandibola.	<ul style="list-style-type: none"> • L'utilizzo a lungo termine (più di 5 anni) può comportare fratture atipiche del femore. • I pazienti il cui mieloma non è stato documentato non dovrebbero assumere bifosfonati.
zoledronato, acido zoledronico Zometa®	Per il trattamento del mieloma	Via endovenosa: 4 mg in almeno 15 minuti ogni 3–4 settimane; solitamente 30–45 minuti una volta al mese.	Tossicità renale, febbre, infiammazione venosa, dolori e malessere generali, osteonecrosi della mandibola.	<ul style="list-style-type: none"> • L'utilizzo a lungo termine (più di 5 anni) può comportare fratture atipiche del femore. • I pazienti il cui mieloma non è stato documentato non dovrebbero assumere bifosfonati. • La dose dovrebbe essere ridotta per pazienti affetti da insufficienza renale. • 500 mg di calcio e 400 UI di vitamina D al giorno.
Mobilizzatore delle cellule staminali				
plerixafor Mozobil®	Per l'uso in combinazione con GCSF per mobilizzare le cellule staminali ematopoietiche prima dell'ASCT	Via endovenosa: 0,24 mg/kg di peso corporeo.	Nausea, vomito, diarrea, stanchezza, emicrania, intorpidimento, dolore muscolare e articolare, reazione nel sito dell'iniezione, basso livello di piastrine.	Potrebbe causare danni embrio-fetali.

Tabella 12. Terapia di supporto

<i>SINTOMO</i>	<i>TRATTAMENTO</i>	<i>COMMENTI</i>
Astenia e debolezza dovute all'anemia	<ul style="list-style-type: none"> • Trasfusioni di sangue (emazie concentrate prive di leucociti, filtrate e irradiate) in caso di anemia severa • Eritropoietina se l'anemia è lieve o moderata e indotta dalla terapia 	Le terapie sono semplici, offrono solitamente ottimi benefici e migliorano il benessere del paziente.
Dolore osseo	<ul style="list-style-type: none"> • Bifosfonati (es. Aredia® 90 mg IV per 2–4 ore al mese; Zometa® 4 mg IV per 15–45 minuti al mese) • Antidolorifici al bisogno (es. paracetamolo, derivati della morfina per bocca, fentanyl) 	Alleviare il dolore osseo è importante anche per migliorare l'attività fisica e, di conseguenza, aumentare la forza ossea e migliorare il benessere emotivo. Benché si tratti di una condizione rara, l'utilizzo cronico di bifosfonati può danneggiare i reni e la mandibola. La consapevolezza è la chiave della prevenzione.
Febbre e/o infezioni	<ul style="list-style-type: none"> • Antibiotici adeguati • Neupogen® se è necessario incrementare la conta dei globuli bianchi • Gammaglobuline endovena per infezioni gravi • Sarebbe utile eseguire esami specifici per conoscere il tipo esatto di infezione in atto (escluse biopsie o colture pericolose) 	Anche se la terapia antibiotica va selezionata e utilizzata con cura, è estremamente importante tenere sotto controllo le infezioni. Si raccomanda di tenere a portata di mano un antibiotico per le emergenze, soprattutto durante i viaggi.
Effetti collaterali a livello gastrointestinale	<ul style="list-style-type: none"> • Farmaci adeguati per contrastare la nausea, il vomito, la costipazione e la diarrea • Mantenere un'adeguata assunzione di liquidi e un'alimentazione corretta 	Discutere i sintomi con i medici; sintomi gravi potrebbero richiedere l'ospedalizzazione.
Disturbi della coagulazione ed episodi tromboembolici	<ul style="list-style-type: none"> • Gli eventi trombotici sono delle vere e proprie emergenze mediche; il trattamento dipende dal tipo di evento e dai fattori di rischio del paziente • Possono essere prescritti aspirina o altri anticoagulanti 	Il rischio si riduce con l'esercizio fisico, la perdita di peso e non fumando
Neuropatia periferica	<ul style="list-style-type: none"> • Antidolorifici • Aggiustamenti della dose, del programma terapeutico e/o della via di somministrazione • Fisioterapia, vitamine e altri integratori 	Discutere i sintomi con il proprio medico. Un intervento precoce può prevenire i danni permanenti e consente di non interrompere il trattamento. Non modificate le dosi per conto vostro. Non assumete integratori senza consultare il medico.
Effetti collaterali degli steroidi	<ul style="list-style-type: none"> • Assumere i farmaci durante i pasti al mattino • Tenere sotto controllo segni e sintomi di infezione e alterazione della glicemia • Profilassi per l'Herpes zoster e per le infezioni fungine 	Riportare gli effetti collaterali e i sintomi al proprio medico. Non interrompere e non modificare il dosaggio autonomamente.

Visitate il sito myeloma.org o contattate l'IMF per gli opuscoli per il paziente su come prevenire gli eventi tromboembolici, controllare gli effetti collaterali associati agli steroidi, gestire la mielosoppressione, prevenire la neuropatia periferica e contrastare gli effetti collaterali gastrointestinali.

Termini e definizioni

Albumina (ALB): Proteina semplice idrosolubile che si trova nel siero ematico. La produzione viene inibita dall'interleuchina-6 quando il mieloma è particolarmente attivo.

Amiloidosi da catene leggere di amiloide (Amiloidosi AL): Condizione in cui le catene leggere nel mieloma si legano le une alle altre "a foglietto beta ripiegato" e si depositano successivamente nei tessuti e negli organi di tutto il corpo, come il cuore, i nervi e i reni, piuttosto che essere espulse attraverso i reni. Questa condizione è nota anche come amiloidosi primaria.

Anemia: Diminuzione dell'emoglobina contenuta nei globuli rossi che portano ossigeno ai tessuti e agli organi del corpo. L'anemia, di solito, si verifica quando l'emoglobina presenta valori inferiori a 10 g/dl (valori normali: 13–14 g/dl), e/o una diminuzione \geq a 2 g/dl dal livello normale per un individuo.

Anticorpo: Proteina prodotta dai globuli bianchi detti plasmacellule che aiutano a combattere infezioni e malattie.

Beta-2 microglobulina (chiamata anche β_2 -microglobulina, β_2M , o $\beta 2M$): Piccola proteina presente nel sangue. Alti livelli di $\beta 2M$ si manifestano in pazienti affetti da mieloma attivo. Livelli bassi o normali si manifestano in pazienti in fase iniziale e/o con malattia inattiva. Circa il 10% dei pazienti affetti da mieloma non produce $\beta 2M$. In caso di recidiva, i valori di $\beta 2M$ possono aumentare prima di un eventuale aumento dei livelli di proteina del mieloma. Fattori quali infezioni virali possono talvolta produrre livelli di $\beta 2M$ sierica elevati.

Calcio: Minerale che si trova principalmente nella parte più dura della matrice dell'osso o idrossiapatite. Se prodotto o rilasciato in eccesso, può accumularsi nel flusso sanguigno. Vedere "Ipercalcemia".

Catena leggera: Una catena leggera di immunoglobuline è la più piccola di due unità di anticorpi (immunoglobuline). Le catene leggere sono legate da agenti chimici alle estremità delle catene pesanti, ma vengono prodotte anche catene

extra leggere che entrano nel flusso sanguigno. Queste vengono chiamate "catene leggere libere". Ci sono due tipi di catene leggere: kappa e lambda.

Catena leggera libera: Porzione della proteina monoclonale caratterizzata da basso peso molecolare. Può essere legata a una catena pesante oppure può essere slegata o libera. Le catene leggere libere possono essere misurate attraverso un'analisi sensibile chiamata test Freelite®.

Citochine: Proteine secrete dalle cellule che stimolano o inibiscono la crescita o l'attività di altre cellule. Le citochine sono prodotte localmente (come ad esempio nel midollo osseo) e circolano nel flusso sanguigno. Sono rilasciate solitamente per combattere un'infezione.

Elettroforesi con immunofissazione (IFE): Test immunologico del siero o delle urine impiegato ai fini dell'identificazione delle proteine. Per i pazienti affetti da mieloma, consente al medico di identificare il tipo di proteina M (IgG, IgA, kappa o lambda). La tecnica di "immunostaining" (immunoistochimica) più sensibile e più comunemente utilizzata consente di identificare il tipo esatto di catene pesanti e leggere della proteina M.

Eventi che definiscono il mieloma (MDE): Marcatori biologici che indicano la progressione verso un mieloma sintomatico che può verificarsi entro 18 mesi–2 anni.

Gammopatia monoclonale di incerto significato (MGUS, monoclonal gammopathy of undetermined significance): Tipo di disturbo delle plasmacellule caratterizzato da livelli relativamente bassi di proteina monoclonale nel sangue e/o nelle urine. I livelli di plasmacellule nel midollo osseo sono bassi (< 10%). I sintomi correlati al mieloma (ad es. anemia, insufficienza renale, ipercalcemia e lesioni litiche) sono assenti.

Globuli bianchi (WBC): Termine generico utilizzato per indicare una varietà di cellule in grado di combattere germi, infezioni e agenti che causano allergie. Queste cellule si sviluppano nel midollo osseo e si espandono in tutte le altre parti del corpo. I globuli bianchi includono i neutrofilii, i granulociti, i linfociti e i monociti.

Globuli rossi (RBC, eritrociti): Cellule del sangue che contengono emoglobina, trasportano ossigeno e prelevano anidride carbonica nelle altre parti del corpo. La produzione dei globuli rossi è stimolata da un ormone (eritropoietina) prodotto dai reni. I pazienti affetti da mieloma con danno renale non producono un livello sufficiente di eritropoietina e possono presentare anemia a causa degli effetti delle cellule mielomatose sulla capacità del midollo osseo di produrre nuovi globuli rossi.

Ibridazione in situ fluorescente (FISH):

Procedura che consente ai ricercatori di individuare le posizioni di sequenze specifiche di DNA sui cromosomi.

IgD, IgE: Due tipi di mieloma che si manifestano meno frequentemente. Vedere "IgG, IgA".

IgG, IgA: I due tipi di mieloma più comuni. La G e la A si riferiscono al tipo di proteina prodotta dalle cellule mielomatose. La proteina del mieloma, che è un'immunoglobulina, è composta da due catene pesanti (ad esempio, di tipo G) associate a due catene leggere, di tipo kappa o lambda. Tuttavia, i due sottotipi più comuni di mieloma presentano catene pesanti identiche (es.: IgG kappa e IgG lambda). I termini "pesante" e "leggero" si riferiscono alla taglia o al peso molecolare della proteina; le catene pesanti sono più grandi di quelle leggere.

IgM: Solitamente associato alla macroglobulinemia di Waldenström. In rari casi, l'IgM può essere un tipo di mieloma.

Immunoglobulina (Ig): Proteina prodotta dalle plasmacellule; parte essenziale del sistema immunitario dell'organismo. Le immunoglobuline si legano alle sostanze estranee (antigeni) e collaborano alla loro distruzione. Le classi (chiamate anche isotipi) di immunoglobuline sono IgG, IgA, IgD, IgE e IgM. Il termine non medico per immunoglobulina è "anticorpo".

Ipercalcemia: Livello di calcio nel sangue più alto del normale. Nei pazienti affetti da mieloma, di solito risulta dalle fratture ossee con rilascio di calcio dall'osso nel flusso sanguigno. Questa condizione può causare diversi sintomi, inclusi perdita di appetito, nausea, secchezza delle fauci, astenia, affaticamento muscolare, agitazione e confusione. Vedere "Calcio".

Lattico deidrogenasi (LDH): Enzima che produce energia ed è presente in quasi tutti i tessuti del corpo. I livelli di LDH nel flusso sanguigno aumentano in risposta al danno cellulare. L'LDH può essere utilizzato per il monitoraggio dell'attività del mieloma.

Lesione: Area caratterizzata da un tessuto anomalo. Protuberanza o ascesso che può essere causato da una lesione o malattia, come il cancro. Nel mieloma, la "lesione" può essere attribuita a un plasmocitoma o a un buco nell'osso.

Lesioni litiche: Area danneggiata di un osso che si manifesta come un punto scuro in una radiografia, quando almeno il 30% dell'osso sano in un'area qualsiasi è stato mangiato. Le lesioni litiche assomigliano a dei veri e propri fori e sono conseguenza dell'indebolimento dell'osso.

Litico (lisi): Dissoluzione o distruzione di cellule o tessuti.

Macroglobulinemia di Waldenström (WM): Raro tipo di linfoma indolente che colpisce le plasmacellule, caratterizzato dalla produzione di un livello eccessivo di proteine IgM. Non si tratta di mieloma.

Malattia in progressione: Mieloma che peggiora o recidivante, in base a quanto documentato dai test. Definito come un aumento $\geq 25\%$ dal valore di risposta più basso confermato nel livello di proteine mielomatose e/o nuova evidenza di malattia.

Maligno: Cancerogeno; in grado di invadere il tessuto vicino e di espandersi ad altre parti del corpo.

Midollo osseo: Tessuto molle e spugnoso situato all'interno delle ossa che produce globuli bianchi, globuli rossi e piastrine e all'interno del quale si assiste alla crescita di plasmacellule anomale che causano il mieloma.

Mieloma asintomatico: Mieloma che non presenta segni o sintomi di malattia; si tratta di un mieloma in fase iniziale. Vedere "Mieloma multiplo smoldering (SMM)".

Mieloma di Bence Jones: Mieloma caratterizzato dalla presenza della proteina di Bence Jones, una proteina anomala nelle urine composta da catene leggere libere kappa o lambda.

Mieloma multiplo smoldering (SMM): Il SMM corrisponde a un livello di malattia più alto rispetto al MGUS, ma non si tratta ancora di mieloma attivo con caratteristiche CRAB che indicano danni agli organi. I pazienti con SMM a rischio standard non necessitano di trattamento, ma dovrebbero essere monitorati a intervalli regolari da un ematologo-oncologo. I pazienti con SMM ad alto rischio potrebbero scegliere di partecipare ad una sperimentazione clinica.

Mieloma non secernente: In circa l'1% dei pazienti affetti da mieloma la proteina M non è rilevabile nel sangue (siero) e nell'urina. Alcuni di questi pazienti possono essere tenuti sotto osservazione con successo usando dosaggi delle catene leggere libere sieriche, altri, invece, possono essere tenuti sotto controllo attraverso la biopsia del midollo osseo e/o PET/TAC. I pazienti affetti da mieloma non secernente sono trattati allo stesso modo di quelli affetti da mieloma secernente proteina M.

Monoclonale: Clone o duplicato di una singola cellula. Il mieloma deriva dallo sviluppo di una singola plasmacellula maligna (monoclone). Anche la proteina prodotta dal mieloma è di tipo monoclonale ed è caratterizzata da una forma singola piuttosto che da diverse forme (policlonale). Un importante aspetto pratico della proteina monoclonale è il tipico picco M che viene rilevato con l'elettroforesi sierica.

Neuropatia periferica (PN): Intorpidimento, formicolio e/o dolore alle mani, ai piedi, alle gambe e/o alle braccia.

Osteoblasti: Cellule ossee associate alla produzione di tessuto osseo. Gli osteoblasti producono osteoidi, che si mineralizzano con il calcio per formare una nuova struttura ossea compatta.

Osteoclasti: Cellule che si trovano nell'osso e nel midollo osseo alla giunzione tra i due. Sono responsabili della distruzione o del rimodellamento del vecchio tessuto osseo. Nel mieloma, gli osteoclasti sono sovrastimolati, mentre l'attività degli osteoblasti è bloccata. La combinazione tra riassorbimento accelerato dell'osso e blocco della formazione di nuovo tessuto osseo causa lesioni litiche.

Piastrine: Una delle tre principali componenti del sangue, insieme ai globuli rossi e ai globuli bianchi. Le piastrine si dispongono nelle pareti dei vasi sanguigni danneggiati e rilasciano sostanze in grado di stimolare la formazione di coaguli nel sangue. Le piastrine sono le maggiori difese contro i sanguinamenti. Sono chiamate anche trombociti.

Plasmacellule: Particolari globuli bianchi che producono anticorpi (immunoglobuline). Il mieloma è un tumore delle plasmacellule. Le plasmacellule maligne prendono il nome di cellule mielomatose. Nel mieloma, le plasmacellule maligne producono una grande quantità di anticorpi anomali che non sono in grado di combattere le infezioni. Tali anticorpi anomali sono rappresentati dalla proteina monoclonale, o proteina M, che funziona da marker tumorale per il mieloma. Le plasmacellule producono anche altre sostanze chimiche che possono causare danno d'organo o di tessuto (anemia, danno renale e danneggiamento del nervo).

Plasmocitoma: Vedere "Plasmocitoma extramidollare" e "Plasmocitoma solitario dell'osso (SPB)."

Plasmocitoma extramidollare: Tumore formato da plasmacellule monoclonali che si trova nei tessuti molli al di fuori del midollo osseo ed è separato dall'osso.

Plasmocitoma solitario dell'osso (SPB): Massa singola di plasmacellule monoclonali in un osso. La diagnosi di SPB prevede la presenza di una lesione solitaria dell'osso, la cui biopsia mostra un'infiltrazione da parte delle plasmacellule; assenza di evidenza radiologica di lesioni ossee; assenza di plasmacellule clonali in un campione casuale di midollo osseo; nessuna traccia di anemia, ipercalcemia o di coinvolgimento dei reni che suggerisca un mieloma sistemico.

Proteina C reattiva (CRP, C-reactive protein): Proteina prodotta nel fegato che aumenta quando nell'organismo è in corso un'inflammazione.

Proteina di Bence Jones: Proteina monoclonale nel mieloma. La proteina è composta da otto catene leggere libere kappa o lambda. Date le loro dimensioni ridotte, le catene leggere di Bence Jones passano facilmente nelle urine. Il valore della

proteina di Bence Jones nelle urine è espresso in grammi per 24 ore. Normalmente, nelle urine può essere presente un valore molto basso di proteina (< 0,1 g/24 h), ma in questo caso si tratterà di albumina anziché di proteina di Bence Jones. La presenza di qualsiasi proteina di Bence Jones nelle urine è una condizione anomala.

Proteina monoclonale (proteina M): Proteina anomala prodotta dalle cellule del mieloma che si accumula e danneggia l'osso e il midollo osseo. Un elevato livello di proteina M indica che le cellule del mieloma sono presenti in grande quantità.

Sistema immunitario: Gruppo complesso di organi e cellule che producono anticorpi, vale a dire risposte cellulari per difendere l'organismo contro sostanze estranee, come batteri, virus, tossine e tumori.

Sopravvivenza globale (OS): In caso di individui affetti da tumore, questo termine indica le possibilità di sopravvivenza, vale a dire la media di individui appartenenti al gruppo che hanno maggiori probabilità di sopravvivere dopo uno specifico periodo di tempo. Fondamentalmente, la sopravvivenza globale rappresenta un fattore indicativo dei tassi di guarigione ed è spesso utilizzata come misura del livello di efficacia dei trattamenti nell'ambito delle sperimentazioni cliniche.

Sopravvivenza libera da progressione (PFS, progression-free survival): L'aumento della sopravvivenza del paziente può essere direttamente attribuito al trattamento somministrato per il mieloma. Periodo durante il quale i pazienti sopravvivono al mieloma senza progressione di malattia o recidive. Vedere "Malattia in progressione."

Sperimentazione clinica: Studio di ricerca di un nuovo trattamento che coinvolge i pazienti. Ogni studio è concepito allo scopo di trovare soluzioni migliori finalizzate alla prevenzione, scoperta, diagnosi o trattamento del cancro e alla ricerca di risposte a questioni scientifiche.

- **Gruppo di controllo:** braccio di una sperimentazione clinica randomizzata che riceve il trattamento standard o placebo (assenza di trattamento).
- **Gruppo sperimentale:** braccio di una sperimentazione randomizzata che riceve il nuovo trattamento.

- **Sperimentazione clinica randomizzata:** studio di ricerca nel quale i soggetti sono assegnati, tramite randomizzazione (assegnazione casuale), a ricevere o meno un particolare trattamento.
- **Braccio** – Uno dei gruppi di trattamento di una sperimentazione randomizzata. La maggior parte delle sperimentazioni randomizzate ha due bracci, ma alcune ne hanno di più.
- **Obiettivo finale:** ciò che una sperimentazione clinica cerca di misurare o scoprire, l'obiettivo dello studio. Un tipico obiettivo finale include la valutazione delle tossicità, dei tassi di risposta e sopravvivenza.
- **Doppio cieco** – Aspetto della sperimentazione randomizzata in cui né il partecipante all'esperimento né il ricercatore conoscono il braccio della sperimentazione a cui il paziente è assegnato. Lo scopo è quello di eliminare qualsiasi pregiudizio nella presentazione dei risultati.
- **Sperimentazione di fase I:** sperimentazione concepita allo scopo di determinare la MTD (dose massima tollerata) di un nuovo farmaco o una nuova combinazione di farmaci. Solitamente costituisce il primo test su esseri umani di un nuovo trattamento. Tuttavia, nelle sperimentazioni di fase I relative alle terapie combinate, i singoli elementi potrebbero già essere stati efficacemente testati. I pazienti arruolati nelle sperimentazioni di fase I presentano generalmente un tumore in stadio avanzato refrattario a tutti i trattamenti standard. In una tipica sperimentazione di fase I, gruppi successivi ("coorti") di 3–6 pazienti vengono sottoposti al trattamento. Tutti i pazienti in una coorte ricevono la stessa dose. La prima coorte solitamente riceve una dose molto bassa, che viene aumentata in ogni successiva coorte fino a che un determinato numero di pazienti sperimenta la DLT (tossicità limitante la dose). La dose utilizzata per la precedente coorte è considerata la MTD (dose massima tollerata). Questa dose viene quindi utilizzata in una sperimentazione di fase II.
- **Sperimentazione di fase II:** sperimentazione concepita allo scopo di determinare il tasso di risposta di una nuova terapia che è già stata testata in una sperimentazione di

fase I. Tipicamente vengono trattati dai 14 ai 50 pazienti con un determinato tipo di tumore, per analizzarne la risposta. Di solito, i pazienti devono avere un tumore in stadio avanzato refrattario a ogni trattamento standard, oltre che una malattia quantificabile. Se i risultati di una sperimentazione di fase II sono abbastanza promettenti, il trattamento può essere testato in una sperimentazione di fase III. Se i risultati sono obiettivamente migliori rispetto a quelli di un trattamento standard, potrebbe non essere necessario testarli in una sperimentazione di fase III, e il trattamento può diventare standard sulla base dei risultati ottenuti nella sperimentazione di fase II.

- **Sperimentazione di fase III:** sperimentazione concepita allo scopo di comparare due o più trattamenti per un determinato tipo e stadio di tumore. L'obiettivo finale in una sperimentazione di fase III è di solito la sopravvivenza o la sopravvivenza libera da malattia. Le sperimentazioni di fase III sono solitamente randomizzate: ciò significa che i pazienti non scelgono quale trattamento ricevere. Una tipica sperimentazione di fase III viene eseguita su un numero di pazienti che varia da 50 a svariate migliaia. Alcune sperimentazioni di fase III comparano un nuovo trattamento che ha dato buoni risultati nella sperimentazione di fase II con un trattamento standard precedente e ben conosciuto. Altre sperimentazioni di fase III mettono a confronto trattamenti che sono già usati comunemente. Alcuni trattamenti nelle sperimentazioni di fase III possono essere disponibili al di fuori della regolazione della sperimentazione clinica.

- **Sperimentazione di fase IV** – Anche dopo l'approvazione di un farmaco da parte della Food and Drug Administration (FDA) statunitense per l'uso in una particolare terapia, potrebbero essere necessari ulteriori studi. Le sperimentazioni cliniche di fase IV potrebbero essere richieste dalle autorità di regolamentazione o potrebbero essere condotte dall'azienda sponsor per diverse ragioni. Ad esempio, il monitoraggio di sicurezza è previsto per individuare effetti collaterali rari o a lungo termine su un campione di pazienti più ampio

e su un periodo di tempo più lungo rispetto a quanto è stato possibile effettuare durante le sperimentazioni cliniche dalla fase I a III.

Terapia di induzione: Trattamento iniziale utilizzato con lo scopo di migliorare la remissione in pazienti con nuova diagnosi di mieloma. A volte chiamata terapia "di prima linea".

Trapianto: Esistono numerosi tipi di trapianto.

- **Trapianto di cellule staminali da sangue periferico (PBSC)** – I medici prelevano le cellule staminali sane dal sistema sanguigno del paziente (non dal midollo osseo) e le conservano prima che il paziente riceva chemioterapia ad alte dosi al fine di distruggere le cellule tumorali. Le cellule staminali vengono quindi reintrodotte nell'organismo del paziente, dove possono produrre nuove cellule ematiche che sostituiranno le cellule distrutte dal trattamento. Il trapianto autologo PBSC consente una raccolta più semplice e più sicura delle cellule staminali e un recupero più rapido dopo l'intervento rispetto al trapianto di midollo osseo.
- **Trapianto autologo** – Procedura con cui le cellule staminali vengono prelevate dal sangue del paziente e reinfuse nel paziente stesso dopo un trattamento intensivo.
- **Trapianto del midollo osseo** – Questo termine si riferisce al processo di raccolta delle cellule staminali dal midollo osseo e all'infusione delle stesse nei pazienti. Questo termine è utilizzato oggi meno frequentemente nel mieloma poiché le cellule staminali vengono ora raccolte dal sangue periferico o circolante.
- **Trapianto allogenico (allotrapianto)** – Infusione di midollo osseo o di cellule staminali da un individuo (donatore) a un altro (ricevente). Un paziente può ricevere midollo osseo o cellule staminali da un donatore compatibile, sebbene non geneticamente identico. Viene effettuato un esame del sangue HLA per stabilire se il paziente ha un potenziale donatore compatibile. Un donatore può essere un familiare oppure può essere scelto attraverso un registro dei donatori come il National Marrow Donor Program (NMDP). Raramente, le cellule del donatore possono essere ottenute da una banca del sangue del cordone ombelicale.



10 STEPS TO BETTER CARE®

UNO STRAORDINARIO STRUMENTO DI INFORMAZIONE SU DIAGNOSI E TRATTAMENTO

Uno degli aspetti più sconcertanti quando viene diagnosticato un mieloma multiplo è il dover imparare a conoscere e comprendere una malattia strana e complicata. Dalla diagnosi alla sopravvivenza a lungo termine, *10 Steps to Better Care*® (10 passi verso il raggiungimento del benessere) sarà la vostra guida nell'affrontare il mieloma:

- 1. Sapere con cosa hai a che fare.**
Elaborare una diagnosi corretta.
- 2. Esami che dovete eseguire.**
- 3. Opzioni di trattamento iniziale.**
- 4. Terapia di supporto.**
- 5. Trapianto: è necessario?**
- 6. Valutazione della risposta: il trattamento funziona?**
- 7. Consolidamento e/o mantenimento.**
- 8. Seguire il mieloma: un monitoraggio trasparente.**
- 9. Recidiva: è necessario modificare il trattamento?**
- 10. Nuove sperimentazioni cliniche: come trovarle.**

Visitate **10steps.myeloma.org** per conoscere meglio questa malattia e la sua diagnosi e scoprire un passo alla volta quali sono i test, i trattamenti, le terapie di supporto e le sperimentazioni cliniche più efficaci.

L'International Myeloma Foundation (IMF) vi invita a esplorare a fondo con il vostro specialista le problematiche mediche di questa malattia. L'IMF è qui per mettere a vostra disposizione gli strumenti necessari per comprendere e affrontare al meglio il mieloma. Visitate il sito web dell'IMF myeloma.org oppure contattate la InfoLine dell'IMF al numero + 1 800-452-2873 o +1 818-487-7455, per ricevere dai nostri esperti le risposte ai vostri dubbi e alle vostre domande. L'IMF è qui per aiutarvi.



12650 Riverside Drive, Suite 206
North Hollywood, CA 91607 USA

Telefono:

+ 1 800-452-2873
(Stati Uniti e Canada)

+1 818-487-7455
(tutto il mondo)

Fax: +1 818-487-7454

TheIMF@myeloma.org
myeloma.org