Conoscere

Terapia ad alte dosi con recupero delle cellule staminali

Una pubblicazione dell'**International Myeloma Foundation**

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

©2016, International Myeloma Foundation, North Hollywood, California – u-stemcell_IT_2016_I2(4)

International Myeloma Foundation®

Informazioni sulla International Myeloma Foundation

La International Myeloma Foundation (IMF), fondata nel 1990, è l'organizzazione di beneficenza più vecchia 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 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 o visitate il sito web myeloma.org.

Migliorare la vita **Trovare la cura**

Indice

La serie *Conoscere* e 10 passi verso il raggiungimento del benessere	4
Contenuti del presente manuale	4
Logica di fondo per l'uso della HDT e del recupero o trapianto di cellule staminali del sangue	5
Tipi di trapianto di cellule staminali	6
Modalità di utilizzo della HDT con recupero delle cellule staminali come parte della terapia contro il mieloma	7
Quali sono i vantaggi della HDT con recupero delle cellule staminali del sangue?	8
Passaggi pratici nella considerazione della HDT con recupero delle cellule staminali come opzione di trattamento	12
Modalità di raccolta delle cellule staminali	12
Somministrazione della HDT	16
Prevenzione delle infezioni	18
Attecchimento e fase di recupero	18
Come fare a capire se si è idonei per la HDT con recupero delle cellule staminali?	19
Trapianti e sperimentazioni cliniche	20
Questioni psicosociali	22
Domande e risposte sulla HDT con recupero delle cellule staminali	22
Domande per il medico	26
Conclusioni	29
Termini e definizioni	29

La serie *Conoscere* e 10 passi verso il raggiungimento del benessere

La serie di manuali *Understanding* (*Conoscere)* pubblicata dall'IMF è stata concepita allo scopo di offrire al paziente una panoramica dei trattamenti e delle terapie di supporto per il **mieloma multiplo** (che, per motivi di brevità, verrà di seguito indicato con il termine mieloma).

Per avere un quadro generale del mieloma, si consiglia innanzitutto di consultare il *Guida del paziente* pubblicato dall'IMF e solo successivamente il *Compendio sulla malattia e le opzioni di trattamento*, che contiene una sintesi più dettagliata della patologia per i professionisti del settore sanitario e i lettori più informati non appartenenti alla comunità medica. Entrambe le pubblicazioni, unitamente ai numerosi manuali appartenenti alla serie *Conoscere* dell'IMF, sono disponibili sul sito web myeloma.org, dove sarà possibile consultare altre informazioni utili. È inoltre possibile ordinare una copia dei manuali dell'IMF chiamando il numero verde +1 800-452-2873 negli Stati Uniti e in Canada o il numero +1 818-487-7455 nel resto del mondo oppure inviando un'e-mail all'indirizzo theIMF@myeloma.org.

Per una più agevole navigazione del sito web dell'IMF, le informazioni sono state organizzate in base all'impostazione della guida *10 Steps to Better Care®* (*10 passi verso il raggiungimento del benessere*) che, partendo dalla diagnosi (Fase 1), offre una panoramica delle sperimentazioni cliniche disponibili e delle modalità di reperimento delle stesse (Fase 10). Tutte le informazioni relative a ciascuna fase, comprese le linee guida in materia di test, trattamenti, trapianti, valutazione della risposta, gestione degli effetti collaterali, monitoraggio e trattamento delle recidive, sono disponibili nei paragrafi corrispondenti.

I termini in **grassetto** sono illustrati nel paragrafo "Termini e definizioni" nella sezione conclusiva del manuale. Per un compendio più completo sul lessico relativo al mieloma, consultare il *Glossario dei termini e delle definizioni del mieloma* dell'IMF disponibile alla pagina IT.glossary.myeloma.org.

Contenuti del presente manuale

La terapia ad alte dosi (HDT) con recupero delle cellule staminali, o "**trapianto** di cellule staminali", come è nota a volte, rappresenta un'importante opzione di trattamento per pazienti idonei affetti da mieloma. Sia che venga attuata come parte di un primo regime di trattamento o che venga praticata in caso di **recidiva** della malattia, questa terapia è in grado di fornire una **remissione** notevole e benefici importanti in termini di sopravvivenza. La HDT con recupero delle cellule staminali corrisponde alla Fase 5 dei *10 passi verso il raggiungimento del benessere* dell'IMF. Il presente manuale spiega la logica e il processo della ricezione della HDT con recupero delle cellule staminali come opzione di trattamento per il mieloma. Le questioni trattate includono:

- Cosa sono le cellule staminali del sangue?
- Perché le cellule staminali del sangue vengono raccolte e utilizzate per il trapianto?
- Quali sono i vantaggi e i rischi della HDT con recupero delle cellule staminali come parte del trattamento per il mieloma?
- Qual è il ruolo della HDT dall'introduzione di nuovi approcci terapeutici nell'ultimo decennio? Possono essere utilizzati in combinazione?

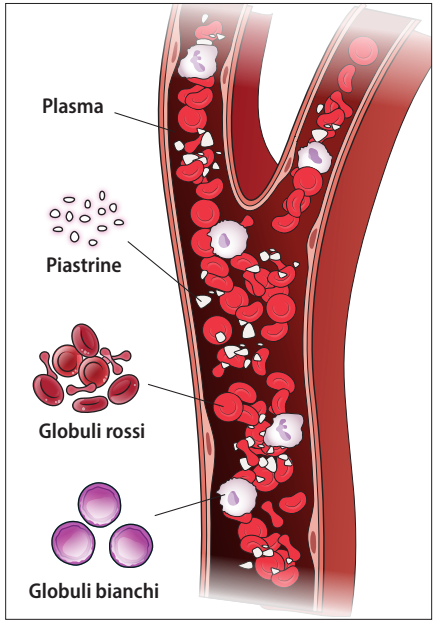
Logica di fondo per l'uso della HDT e del recupero o trapianto di cellule staminali del sangue

Le cellule mielomatose e le normali cellule staminali del sangue si trovano nello stesso microambiente midollare. Mentre le cellule mielomatose si accumulano nel midollo osseo, esse si mescolano con le cellule staminali normali del sangue responsabili della produzione di **globuli rossi (RBC, eritrociti)**, **globuli bianchi (WBC)** e **piastrine**. Qualsiasi farmaco anti-mieloma che raggiunge il microambiente del **midollo osseo** può quindi danneggiare sia le cellule mielomatose sia le cellule staminali normali del sangue.

Il melfalan, un agente **chemioterapico**, è un trattamento molto efficace per il mieloma, ma può anche danneggiare in modo permanente le cellule staminali normali del sangue. Elevati dosaggi di melfalan possono essere particolarmente utili per sradicare le cellule mielomatose dal midollo osseo. Il melfalan ad alte dosi è noto come "**terapia mieloablativa**", poiché l'elevata dose di chemioterapia asporta (distrugge) il midollo osseo ("mielo" è il prefisso greco che indica il midollo osseo). In questo modo, il melfalan distrugge le cellule del mieloma nel midollo osseo ed elimina anche tutte le **cellule staminali** responsabili della formazione del sangue (note con il termine medico derivante dal greco di cellule staminali "ematopoietiche") che sono anch'esse presenti nel midollo. Per aggirare il problema del danno grave contemporaneo alle cellule staminali normali del sangue nel midollo osseo ed evitare la loro potenziale distruzione, queste possono essere "raccolte" (prelevate) e salvate prima che venga somministrato il melfalan.

Le cellule staminali normali del sangue vengono prelevate dal paziente o dal donatore attraverso un processo chiamato **aferesi**. Le cellule staminali normali del sangue raccolte vengono congelate a -80°C e possono essere conservate a tempo indeterminato a quella temperatura. Dopo che al paziente è stato somministrato il melfalan ad alte dosi, le cellule staminali congelate vengono scongelate e reintrodotte nel

Figura 1. **Vaso sanguigno**



©2015 Slaybaugh Studios

circolo ematico del paziente mediante un processo simile alla trasfusione di sangue. Le cellule staminali passano dal sangue circolante e tornano nel midollo osseo, dove si dividono e crescono per ripopolare o "ri-seminare" il normale spazio nel midollo osseo. Circa 36–48 ore dopo che il melfalan è stato somministrato, i livelli di tale farmaco nel sangue e nei tessuti sono molto bassi e non danneggiano la crescita delle nuove cellule staminali. Questo intero processo di raccolta e reinfusione viene chiamato "recupero" delle cellule staminali o trapianto di cellule staminali, poiché le cellule staminali contribuiscono al "recupero" del midollo osseo dagli effetti della chemioterapia ad alto dosaggio.

Tipi di trapianto di cellule staminali

- **Trapianto autologo di cellule staminali (ASCT):** La terminologia più precisa è "HDT con recupero delle cellule staminali". Le cellule staminali vengono prelevate da un paziente affetto da mieloma dopo la terapia iniziale e reinfuse dopo che è stata somministrata la terapia ad alte dosi di melfalan. Questo è il tipo più comune di trapianto di cellule staminali. La procedura può essere eseguita una volta (autotrapianto singolo) o due volte (**trapianto in tandem** o doppio trapianto).
- **Trapianto singenico di cellule staminali:** Le cellule staminali vengono raccolte da gemelli geneticamente identici. In questo caso, le cellule staminali da gemelli geneticamente identici vengono infuse dopo la HDT, che può essere effettuata con melfalan o altri agenti.
- **Trapianto allogenico di cellule staminali:** Le cellule staminali vengono raccolte da un familiare compatibile con il sistema **antigene leucocitario umano** (**HLA)** che non è un gemello geneticamente identico. Di solito, la compatibilità migliore si ha tra fratelli. Anche in questo caso, le cellule staminali vengono infuse dopo la HDT. Una parte dell'effetto anti-tumorale di questo tipo di trapianto deriva dall'alto dosaggio della chemioterapia e un'altra parte dalle cellule innestate (o trapiantate). Le cellule del **sistema immunitario** trapiantate riconoscono le cellule tumorali del ricevente come estranee, le attaccano e le distruggono. Questo processo viene chiamato "effetto del trapianto contro il mieloma". Il problema con le cellule staminali del sistema immunitario del donatore sta nel fatto che esse vedono anche le cellule normali del destinatario come estranee e attaccano anche quelle, provocando la **malattia del trapianto contro l'ospite (GVHD)**. Alcuni casi di GVHD sono controllabili, altri no. Quando la GVHD non può essere controllata, è letale. Il trapianto allogenico mieloablativo viene raramente utilizzato per i pazienti affetti da mieloma, poiché il rischio di morte a causa della GVHD è di circa il 45%. Il trapianto completamente allogenico è stato in gran parte abbandonato per i pazienti affetti da mieloma all'inizio degli anni '90.
- **Trapianto allogenico non-mieloablativo o "mini" allotrapianto:** Si tratta di una procedura più innovativa e più sicura rispetto al trapianto allogenico completo. Prevede l'uso della chemioterapia a ridotta intensità in combinazione con un trapianto di cellule staminali da donatore. Un trapianto autologo singolo viene effettuato all'inizio per ridurre il numero di cellule mielomatose nel midollo osseo e, successivamente, entro 180 giorni viene somministrata una dose ridotta di chemioterapia prima che il paziente riceva le cellule staminali del sangue del donatore. Anche se la GVHD e l'effetto del trapianto contro il mieloma si verificano ancora, di solito non sono così gravi come nel caso del trapianto allogenico completo.
- **Trapianto di cellule staminali da donatore non consanguineo (MUD):** Le cellule staminali vengono raccolte da un donatore non familiare. In questo caso, le cellule staminali sono raramente istocompatibili al 100% (HLA). Di conseguenza, in questa situazione viene spesso utilizzato il termine "mismatch" ovvero "appaiamento errato". Un trapianto MUD reca un rischio molto più elevato di GVHD rispetto a un trapianto da donatore consanguineo e, nel complesso, è una procedura molto più rischiosa.

Modalità di utilizzo della HDT con recupero delle cellule staminali come parte della terapia contro il mieloma

Panoramica generale

La HDT con recupero delle cellule staminali è utilizzata come trattamento per il mieloma da oltre vent'anni. I medici che effettuano i trapianti cercano di distruggere il maggior numero possibile di cellule mielomatose o di "ridurre il carico **tumorale**", prima di raccogliere le cellule staminali e somministrare la HDT. I pazienti ricevono, quindi, una terapia di **induzione** o "di prima linea" con vari farmaci prima di iniziare il processo della HDT con recupero delle cellule staminali. Anche se vi è una risposta minima alla terapia di prima linea, tuttavia i pazienti possono procedere alla raccolta, alla HDT e al recupero delle cellule staminali e ottenere comunque un risultato eccellente. La risposta *dopo* la HDT è di gran lunga più importante della risposta prima della HDT, a condizione che la malattia non stia ancora progredendo.

Opzioni di prima linea

Per la terapia di prima linea o terapia iniziale sono disponibili diverse opzioni. I regimi tipici di prima linea attualmente utilizzati sono:

- Velcade® (bortezomib) più desametasone con o senza un terzo farmaco, come Revlimid®/lenalidomide (R), Thalomid®/talidomide (T) o Cytoxan®/ciclofosfamide (C). Gli acronimi di questi regimi comuni sono, rispettivamente, VRD, VTD e VCD (noto anche come CyBorD). I risultati definitivi dello studio SWOG S0777, che ha messo a confronto la terapia con VRD e quella con Revlimid/desametasone (Rd) nei pazienti di nuova diagnosi, sono stati presentati dal dott. Brian Durie durante l'assemblea dell'American Society of Hematology (ASH, Società Americana di Ematologia) svoltasi nel dicembre 2015. La **sopravvivenza libera da progressione (PFS)** e la **sopravvivenza globale (OS)** sono risultate maggiori di un anno con la combinazione di VRD rispetto alla somministrazione di Rd. Questi dati stabiliscono in modo assoluto la superiorità della triplice terapia di prima linea e confermano l'efficacia della combinazione di un inibitore del proteasoma con un agente immunomodulatore (IMiD).

- È inoltre possibile utilizzare regimi a due farmaci con un **farmaco immunomodulatore (IMiD®)** come il Thalomid o il Revlimid più desametasone. Poiché l'uso di Revlimid a più lungo termine può compromettere la raccolta delle cellule staminali, i medici consigliano che i pazienti sottoposti a terapia di prima linea con Revlimid più desametasone e che sono idonei per il trapianto autologo raccolgano le cellule staminali dopo quattro cicli di trattamento.

I dettagli completi di questi trattamenti vengono discussi in altre pubblicazioni dell'International Myeloma Foundation.

Opzioni di prima linea da considerare ed evitare

In generale, il trapianto di cellule staminali è un'opzione per tutti i pazienti affetti da mieloma che hanno completato la terapia di prima linea. Tuttavia, poiché il trapianto è un approccio intensivo, i pazienti più anziani (spesso considerati quelli di età superiore a 65 anni) e/o quelli con altre condizioni mediche potrebbero non essere in grado di tollerare la procedura e/o potrebbero correre il rischio di gravi complicazioni.

Se il trapianto di cellule staminali è considerato un'opzione potenziale, risulta estremamente importante evitare l'uso di melfalan prima della raccolta delle cellule staminali, poiché ciò può danneggiare le cellule staminali normali del midollo osseo. Quindi, evitare il melfalan all'inizio e tenere aperte tutte le opzioni rappresentano la strategia più comunemente raccomandata.

Al contrario, se il trapianto di cellule staminali non può mai essere un'opzione o non è la scelta privilegiata, per qualsiasi motivo, l'assunzione del melfalan per via orale (sotto forma di pillole) come parte della terapia iniziale può essere un trattamento semplice e molto efficace.

Dettagli della terapia di prima linea

Dopo la terapia iniziale o di prima linea, vengono raccolte le cellule staminali, viene somministrata la HDT e viene eseguito il trapianto. Riguardo alla terapia di prima linea, sono due i punti principali:

- La terapia iniziale per 3–6 mesi deve essere effettuata con farmaci che non danneggiano le cellule staminali normali del sangue.
- Teoricamente, la risposta alla terapia di induzione dovrebbe fornire una riduzione > 50% dei livelli della **proteina del mieloma (proteina M)** e/o di altri indicatori di mieloma attivo prima della raccolta delle cellule staminali normali del sangue. Tuttavia, anche livelli minori di risposta possono essere sufficienti per consentire una raccolta sicura ed efficace delle cellule staminali.

Quali sono i vantaggi della HDT con recupero delle cellule staminali del sangue?

Potenziamento dell'intensità della risposta

Un vantaggio fondamentale della HDT con recupero delle cellule staminali sta nell'ulteriore miglioramento del livello di risposta ottenuto con la terapia di prima linea. Più della metà delle volte, le risposte parziali vengono migliorate per quanto riguarda la **VGPR** (**risposta parziale molto buona**, con una riduzione ≥ 90% della proteina del mieloma) o la **CR** (**risposta completa**, con scomparsa della proteina del mieloma misurabile).

Miglioramento dei risultati

Con l'incremento del tasso di VGPR e CR grazie alle nuove terapie di prima linea, i benefici aggiuntivi della HDT in questa terapia sono ora sottoposti a un esame più attento. La HDT ha conferito vantaggi statisticamente significativi dopo la chemioterapia tradizionale utilizzando, ad esempio, il regime chemioterapico VAD. Tuttavia, combinazioni di terapie nuove possono produrre livelli più elevati di VGPR e CR rispetto alla chemioterapia tradizionale e c'è stato un certo interesse sul fatto che la terapia ad alto dosaggio possa portare qualche piccolo vantaggio in più.

I risultati di alcuni studi condotti in Europa suggeriscono che l'uso della terapia di induzione con nuovi agenti seguita dalla HDT e dall'ASCT in pazienti con nuova diagnosi di mieloma può aumentare non solo la **sopravvivenza libera da progressione (PFS)**, ma anche la **sopravvivenza globale (OS)**. Il primo di questi studi è stato condotto dall'Intergroupe Francophone du Myélome (IFM, il gruppo di studio francese sul mieloma) ed è stato pubblicato nel luglio 2014 con il dott. Mariel Roussel come primo autore. Lo studio ha esaminato l'uso di Velcade più Revlimid e desametasone sia come terapia di induzione prima sia come terapia di consolidamento dopo, la HDT con recupero delle cellule staminali, seguita da un anno di **terapia di mantenimento** con Revlimid. In questo piccolo studio (che ha coinvolto 31 pazienti), il 68% dei pazienti sottoposti a trattamento non ha manifestato alcun segno di **malattia residua minima (MRD)** e nessuno di quelli con la MRD ha avuto ricadute dopo più di tre anni di follow-up. Infatti, giunti a quel punto, tutti i pazienti erano ancora vivi, anche quelli con mutazioni genetiche ad alto rischio.

In diversi centri in Europa sono stati condotti due studi nei quali i pazienti hanno ricevuto una terapia di induzione a base di Revlimid/desametasone e poi sono stati randomizzati per ricevere la HDT con recupero delle cellule staminali oppure per essere sottoposti a chemioterapia continua con Revlimid/desametasone più ciclofosfamide per via orale o con Revlimid/desametasone più melfalan per via orale. I dati di questi studi combinati sono stati analizzati e presentati alla conferenza dell'American Society of Hematology (ASH) nel dicembre 2014 dalla dott.ssa Francesca Gay di Torino, Italia. I dati raccolti da queste **sperimentazioni cliniche** (791 pazienti) hanno dimostrato che l'aggiunta della HDT con recupero delle cellule staminali ha migliorato notevolmente sia la PFS sia la OS.

I dati francesi (IFM) dello studio definitivo e a lungo atteso di fase III randomizzato IFM 2009/DFCI, che ha messo a confronto la terapia di induzione con VRD seguita da HDT con recupero delle cellule staminali, due cicli di consolidamento di VRD e

un anno di terapia di mantenimento con Revlimid, sono stati presentati dal dott. Michel Attal dell'Università di Tolosa all'assemblea dell'ASH svoltasi nel dicembre 2015. Purtroppo, la parte dei dati raccolti dal Dana-Farber Cancer Institute (DFCI) non è ancora completa e pronta per l'analisi. Ci si aspettava che i risultati di questo ampio studio randomizzato stabilissero una volta per tutte se l'aggiunta dell'ASCT a un regime di induzione basato su nuovi agenti con tre farmaci altamente efficaci potesse prolungare o meno la OS. Sebbene i pazienti coinvolti nella parte della sperimentazione condotta dall'IFM che avevano subito un trapianto di prima linea avessero percentuali più elevate di CR e una PFS più lunga rispetto a quelli sottoposti a terapia con VRD senza trapianto, purtroppo era troppo presto per valutare la sopravvivenza globale. Uno studio ancillare sullo status della MRD di tutti i pazienti esaminati dall'IFM ha dimostrato che il trapianto ha aumentato il livello di MRD-negativi. Attendiamo i dati del DFCI e la maturazione dei dati di follow-up dalla Francia per valutare in maniera complessiva l'impatto del trapianto sulla sopravvivenza globale.

Tuttavia, un'altra presentazione dell'ASH del 2015, sebbene si sia trattato di uno studio retrospettivo piuttosto che di una sperimentazione randomizzata prospettica, si è rivelata abbastanza convincente sul tema del trapianto e della sopravvivenza: uno studio retrospettivo dei dati raccolti tra il 2000 e il 2012 in California, lo stato più popoloso degli Stati Uniti, ha dimostrato che l'uso dell'ASCT, sia che venga effettuato entro un anno dalla diagnosi o più avanti nel corso della malattia, è associato a un miglioramento della OS. I ricercatori dell'Università della California a Davis hanno concluso che questo effetto potrebbe essere persino PIÙ marcato nell'epoca dei nuovi agenti.

Ruolo del consolidamento e del mantenimento

Nel maggio 2015 è stato pubblicato un aggiornamento a lungo termine sulla sperimentazione CALGB/DCOG/BMT CTN della terapia di mantenimento con Revlimid dopo un trapianto ASCT singolo per le nuove diagnosi di mieloma. I dati aggiornati rafforzano la precedente conclusione che sia la PFS sia la OS risultano migliorate attraverso la terapia di mantenimento con Revlimid. La PFS risulta raddoppiata con Revlimid rispetto al placebo e nel braccio dello studio trattato con Revlimid non è stata ancora raggiunta alcuna OS mediana rispetto alla OS mediana di 76 mesi per il braccio trattato con placebo. La PFS e la OS sono migliorate per i pazienti che hanno assunto Revlimid indipendentemente dal fatto che fossero o meno in remissione completa dopo il trapianto. Vi è, tuttavia, un rischio aumentato di sviluppare secondi tumori primari per il braccio sottoposto a mantenimento con Revlimid, sebbene il rischio di morte sia notevolmente maggiore per la mancanza di terapia di mantenimento piuttosto che per un secondo tumore.

Sulla base dei dati ricavati dalla sperimentazione CALGB e da una sperimentazione dell'IFM sulla terapia di mantenimento con Revlimid, la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ha promosso il passaggio dell'utilizzo del Revlimid come singolo agente nella terapia di mantenimento dalla categoria 2A (ciò significa che i risultati delle sperimentazioni cliniche non sono stati ancora sottoposti a una completa revisione paritaria e che i dati relativi all'**efficacia** e alla sicurezza si trovano ancora in una fase preliminare) alla categoria 1 (che implica che si basa su prove di alto livello e che vi è consenso uniforme della NCCN sull'adeguatezza dell'intervento).

Tuttavia, è ancora una questione importante il fatto che le sperimentazioni cliniche di fase III, CALGB e dell'IFM, sulla terapia di mantenimento post-trapianto con Revlimid abbiano riportato tassi più elevati di secondi tumori tra i pazienti che erano nei bracci dello studio sottoposti a mantenimento con Revlimid. L'aumento di secondi tumori in queste sperimentazioni cliniche resta un'area di studio, poiché non c'è stato alcun aumento di secondi tumori tra i pazienti con mieloma **recidivante/ refrattario** trattati con Revlimid in assenza di un agente alchilante. Una teoria prevalente, rafforzata da una meta-analisi del 2014 di Palumbo *et al.* su 3.218 pazienti in sette sperimentazioni cliniche, sostiene che l'aumento di secondi tumori ematologici potrebbe derivare dall'uso combinato di Revlimid e melfalan, un **agente alchilante** utilizzato per la HDT sia nella sperimentazione clinica CALGB sia in quella dell'IFM.

Considerati gli evidenti vantaggi ma anche i potenziali rischi della terapia di mantenimento post-trapianto con Revlimid, ogni paziente deve discutere in merito al ricorso a questo tipo di terapia di mantenimento con il proprio **oncologo,** che valuterà i fattori di rischio individuali e la risposta al trapianto prima di formulare una raccomandazione. Tali fattori, come le caratteristiche della malattia, la presenza di altre patologie e il profilo di rischio genetico devono essere presi in considerazione. Anche se attualmente ci sono pochi dati pubblicati sull'uso di Velcade come terapia di mantenimento, una singola sperimentazione condotta dal gruppo olandese di studio sul mieloma ha dimostrato la sicurezza e l'efficacia di tale farmaco se somministrato a settimane alterne. Attualmente è in corso una sperimentazione clinica in cui l'ixazomib, ora approvato con il nome di Ninlaro®, il primo **inibitore del proteasoma** orale, viene testato come terapia di mantenimento post-trapianto.

Ruolo di un secondo trapianto

Se non vengono raggiunte una CR o una VGPR con un singolo trapianto autologo, allora può essere proposto un secondo trapianto autologo. Continuare nel tentativo di ottenere almeno una VGPR maggiore o uguale con il secondo trapianto sembra offrire alcuni vantaggi.

Un secondo trapianto al momento della ricaduta resta un'opzione realizzabile per i pazienti che hanno avuto remissioni di almeno 18 mesi e fino a due anni dopo un primo ASCT. Nel giugno 2015, una pubblicazione del gruppo nordico di studio sul mieloma, che ha messo a confronto l'uso della HDT e dell'ASCT alla prima recidiva con i farmaci citotossici convenzionali o nuovi agenti senza ASCT,

ha concluso che sia la OS mediana sia il tempo alla progressione della malattia risultavano notevolmente più lunghi con un secondo ASCT.

Fattori che influenzano i risultati

È stato generalmente accettato il fatto che i pazienti che ottengono migliori risposte, come CR o VGPR, hanno migliori risultati (rispetto, ad esempio, alla risposta parziale o PR). Tuttavia, sono necessari ulteriori studi. Ottenere una risposta duratura a un particolare livello, che sia una semplice PR (miglioramento ≥ 50%), una VGPR (≥ 90%) o una CR (100%), è più importante del livello della risposta in sé. Una risposta che dura due anni o più è particolarmente vantaggiosa. Il relativo vantaggio di una malattia stabile a livello di PR, VGPR o CR è attualmente sottoposto a ulteriori studi.

Passaggi pratici nella considerazione della HDT con recupero delle cellule staminali come opzione di trattamento

I.

- ***Confermare la diagnosi*** di mieloma attivo che richiede un trattamento anti-mieloma.
- In caso di dubbi sulla diagnosi o sull'approccio al trattamento, è importante ***richiedere una seconda consulenza*** prima di andare avanti con una strategia di prima linea.

II.

- ***Procedere con una terapia iniziale o di prima linea*** per portare il mieloma sotto controllo e ottenere una risposta iniziale.
- ***Accertarsi di evitare il melfalan*** o altre terapie che possano ridurre il successo della raccolta delle cellule staminali normali. La radioterapia alla pelvi, ad esempio, può ridurre le riserve di cellule staminali e dovrebbe essere evitata, se possibile.

III.

- **Valutare la risposta al trattamento** per ogni ciclo di terapia (di solito ogni tre-quattro settimane).
- **Dopo 3 o 4 cicli di trattamento, si consiglia di effettuare una nuova valutazione più completa**, inclusi un esame del midollo osseo più radiografia/scansioni secondo necessità per stabilire il livello di risposta.

IV.

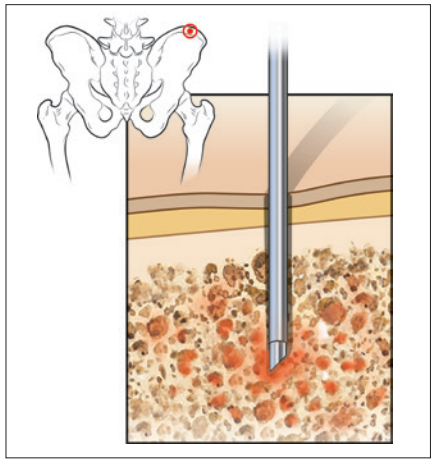
- **Riesaminare con il medico i pro e i contro della HDT con recupero delle cellule staminali** (e/o raccolta delle cellule staminali senza trapianto immediato).
- **Se si ottiene una risposta ≥ 50%** (PR: riduzione ≥ 50% del livello di proteine del mieloma nel sangue e/o nelle urine), la raccolta delle cellule staminali può essere pianificata se il paziente e il medico concordano che questo è l'approccio migliore. Se non vi è alcun piano per la raccolta e/o la HDT, è necessario un programma per una terapia di mantenimento continua ("terapia continua") o un trattamento di follow-up.
- **Se la risposta è < 50%**, allora potrebbe essere necessaria un'altra terapia prima di procedere al trapianto.

Le "Domande e risposte" sulla HDT, nonché le "Domande da porre al medico" sulla potenziale procedura, sono elencate più avanti in questo manuale.

Modalità di raccolta delle cellule staminali

Le cellule staminali del sangue si trovano nel midollo osseo. Fino a circa 20 anni fa, l'unico modo per raccogliere tali cellule

Figura 2. **Aspirato midollare**



staminali era quello di somministrare al paziente o al donatore un anestetico generale e sottoporlo da 50 a 100 **aspirati midollari** dalla parte posteriore dell'osso pelvico per asportare midollo e cellule staminali a sufficienza da utilizzare per futuri trapianti. Ovviamente questa procedura era dolorosa, invasiva e scomoda. La scoperta che le cellule staminali potevano essere raccolte dal flusso sanguigno somministrando al paziente o al donatore iniezioni di **fattori di crescita ("fattori stimolanti le colonie" o "CSF")** delle cellule staminali, come ad esempio Neupogen® o Neulasta® per innescare il rilascio di cellule staminali nel midollo osseo, è stata una svolta fondamentale. Grazie ai miglioramenti ottenuti nel corso degli anni, questo è diventato il metodo standard. Risulta raramente necessario utilizzare il vecchio metodo di raccolta diretta delle cellule del midollo dall'osso pelvico.

Protocolli per la raccolta di cellule staminali dal flusso sanguigno

Esistono tre protocolli principali per la raccolta delle cellule staminali dal flusso sanguigno **(cellule staminali da sangue periferico [PBSC])**:

- somministrando solo fattori di crescita standard,
- somministrando fattori di crescita con chemioterapia o
- somministrando fattori di crescita con un **agente mobilizzante** aggiuntivo.

1. Somministrazione dei soli fattori di crescita

I **fattori di crescita** stimolano le cellule staminali del sangue nel midollo osseo a moltiplicarsi e a essere poi rilasciate nel flusso sanguigno. Questi farmaci vengono somministrati per via sottocutanea (sotto la cute). Tale procedura è comunemente nota come "puntura". I fattori di crescita dei globuli bianchi (Neupogen®, Neulasta®, Leukine®) sono quelli utilizzati ad alte dosi per la raccolta delle cellule staminali o "mobilizzazione". Le iniezioni vengono effettuate giornalmente per tre o più giorni. Le cellule staminali vengono di solito raccolte il quarto o il quinto giorno dopo l'inizio delle iniezioni. Le raccolte e le iniezioni vengono continuate giornalmente fino al raggiungimento del numero sufficiente di cellule staminali. Di solito, vi è un programma di raccolta di cellule staminali in numero sufficiente per poter effettuare almeno due trapianti, che corrisponde ad almeno 2–3 milioni (4–6 milioni in totale per due trapianti) di cellule staminali per chilogrammo di peso corporeo del paziente.

2. Utilizzo della chemioterapia più i fattori di crescita

Cytoxan® (ciclofosfamide) è l'agente chemioterapico più comunemente utilizzato nella preparazione della raccolta delle cellule staminali per aumentare il rilascio di tali cellule dal midollo osseo

nel flusso sanguigno. Tuttavia, vi sono anche altri agenti chemioterapici che possono essere utilizzati. Il medico fornirà spiegazioni sul perché possa essere appropriato o meno utilizzare la chemioterapia, come ad esempio Cytoxan, in aggiunta ai fattori di crescita. Inoltre, il medico illustrerà i potenziali vantaggi e gli **effetti collaterali** del Cytoxan se somministrato per mobilizzare le cellule staminali del sangue. In primo luogo, Cytoxan è utilizzato per aumentare il rendimento delle cellule staminali, quindi è consigliato nel caso in cui vi sia un dubbio sul fatto che la raccolta delle cellule staminali possa essere scarsa. Un ulteriore vantaggio del Cytoxan sta nel fatto che il trattamento è efficace nei confronti del mieloma. Uno svantaggio del Cytoxan, invece, è che in molti istituti sanitari viene somministrato presso la struttura ospedaliera durante la mobilizzazione. Inoltre, abbassa la conta ematica e, quando i globuli bianchi (che costituiscono il sistema immunitario dell'organismo) si attestano a livelli bassi, possono verificarsi infezioni che potrebbero richiedere un altro ricovero in ospedale.

Dopo la chemioterapia per la mobilizzazione delle cellule staminali, uno dei fattori di crescita dei globuli bianchi viene somministrato quotidianamente mediante iniezione sottocutanea per circa 10 giorni. Questa procedura è, quindi, più lunga e più intensiva rispetto al solo uso dei fattori di crescita. Al paziente o a chi accetti di assumersi la responsabilità può essere spiegato come eseguire l'iniezione dei fattori di crescita, in modo tale che possano essere somministrati a casa. Se un familiare non è disposto o disponibile a effettuare le iniezioni, i pazienti possono riceverle presso una clinica o un ospedale oppure possono farsele somministrare a casa da un infermiere. Una volta che il numero di cellule staminali nel flusso sanguigno è sufficientemente alto, queste verranno raccolte nell'arco di due-cinque giorni, mentre il paziente continua a ricevere le iniezioni di fattori di crescita.

3. Utilizzo di un agente mobilizzante più i fattori di crescita

Mozobil® (plerixafor) è stato approvato dall'FDA nel 2008 come ulteriore agente per la mobilizzazione delle cellule staminali. Mozobil viene utilizzato in combinazione con i fattori di crescita per rilasciare cellule staminali nel sangue, in modo tale che queste possano essere raccolte e utilizzate per il trapianto in pazienti affetti da mieloma (nonché in pazienti affetti dal linfoma non-Hodgkin). I pazienti vengono trattati con i fattori di crescita per almeno quattro giorni prima di ricevere Mozobil. Mozobil viene iniettato per via sottocutanea circa 11 ore prima della raccolta prevista delle cellule staminali per quattro giorni consecutivi al massimo. Mozobil aumenta il numero di cellule staminali che può essere raccolto ed è particolarmente utile per i pazienti che, per una serie di ragioni (come, ad esempio, l'età avanzata o precedenti regimi di trattamento intensivo), hanno difficoltà a generare cellule staminali per la raccolta.

Le sperimentazioni cliniche hanno dimostrato diversi vantaggi nell'uso di Mozobil in combinazione con i fattori di crescita rispetto all'uso esclusivo dei fattori di crescita per la mobilizzazione delle cellule staminali. Alcuni vantaggi specifici dell'aggiunta di Mozobil sono:

- Percentuali di successo più elevate per mobilizzare più cellule staminali per il trapianto. Più pazienti ottengono il numero minimo e necessario di cellule staminali e sono in grado di procedere al trapianto. La raccolta e la reinfusione di più cellule staminali nel paziente possono indurre una guarigione più duratura (spesso definita "durevole") dei globuli bianchi, dei globuli rossi e delle piastrine.
- Vi è la probabilità di eseguire meno procedure di aferesi, con un numero ridotto di giorni trascorsi alla macchina.
- Praticamente tutti i pazienti affetti da mieloma e da linfoma non-Hodgkin che ricevono cellule mobilizzate con Mozobil in combinazione con i fattori di crescita hanno un **attecchimento** positivo. Adel *et al.* del Memorial-Sloan Kettering Cancer Center hanno dimostrato che, nonostante il costo del Mozobil, l'utilizzo di tale farmaco nella terapia di prima linea per la mobilizzazione delle cellule staminali può essere più redditizio rispetto all'attuale approccio ampiamente utilizzato che impiega l'agente alchilante meno costoso Cytoxan, non solo perché Mozobil richiede meno giorni di aferesi, ma perché i pazienti che utilizzano Mozobil non necessitano del ricovero per effettuare le infusioni o in caso di infezioni.

La procedura di raccolta o prelievo

Nel linguaggio medico, la raccolta è detta aferesi o leucoaferesi: letteralmente la rimozione dei globuli bianchi dal flusso sanguigno. L'aferesi è la procedura mediante la quale il sangue del paziente o del donatore passa attraverso una macchina speciale che separa (utilizzando una tecnica centrifuga) e poi rimuove le cellule staminali responsabili della formazione del sangue. Il resto del sangue viene immediatamente reintrodotto nel paziente o nel donatore. Rispetto alla raccolta diretta del midollo osseo, questa è una procedura notevolmente semplice e indolore.

Aferesi / leucoaferesi

Prima di iniziare l'aferesi, un sottile tubo flessibile di plastica chiamato **catetere**, di solito con due o tre lumi, o aperture tubolari, viene inserito nella pelle e in una vena in modo tale che il sangue possa essere prelevato e poi reintrodotto. L'aferesi può essere eseguita mediante l'utilizzo di vene periferiche o vene centrali, più profonde e che richiedono il posizionamento di un catetere venoso centrale (CVC). Il CVC viene di solito inserito nel torace appena sotto alla clavicola. L'inserimento del catetere viene effettuato generalmente come procedura in day hospital ed è necessaria solo un'anestesia locale. Il punto in cui il catetere viene inserito nella pelle potrebbe provocare dolore per alcuni giorni; il fastidio può essere alleviato con medicinali come il paracetamolo (Tachipirina®). Il catetere può essere mantenuto per diverse settimane perché può essere utilizzato per somministrare la HDT dopo la raccolta delle cellule staminali. A volte lo stesso catetere viene utilizzato anche durante la procedura di recupero delle cellule staminali. L'aferesi, la cui durata va da uno a cinque giorni, dura tre o quattro ore ogni giorno. Di solito viene eseguita come procedura in day hospital.

Gli effetti collaterali più comuni che si manifestano durante l'aferesi sono leggere vertigini e sensazioni di formicolio alle mani e ai piedi. Effetti collaterali meno comuni includono brividi, tremori e crampi muscolari. Questi effetti collaterali sono temporanei e sono causati da variazioni nel volume del sangue del paziente,

poiché esso circola all'interno e all'esterno della macchina per aferesi, oltre che da anticoagulanti aggiunti per mantenere il sangue esente da coagulazione durante l'aferesi.

Lavorazione delle cellule staminali

Dopo la raccolta, le cellule staminali vengono portate al laboratorio di trattamento, che di solito si trova all'interno dell'ospedale o presso la banca locale del sangue. Nel laboratorio di trattamento, le cellule vengono preparate per il congelamento (crioconservazione) mischiandole con una soluzione contenente l'agente chimico DMSO (dimetilsolfossido). Le cellule staminali vengono quindi congelate e conservate in azoto liquido, restano congelate fino a quando saranno necessarie per il recupero e possono essere conservate congelate per tutto il tempo necessario. Con il tempo può verificarsi un leggero deterioramento, ma la funzionalità eccellente delle cellule staminali viene mantenuta per almeno 10 anni.

Quante cellule staminali servono?

Nel corso degli anni, è stata completata una certa quantità di studi per stabilire il numero di cellule staminali necessarie per sottoporsi in modo sicuro alla HDT. Il numero di cellule staminali viene quantificato attraverso una speciale tecnica di laboratorio chiamata "analisi delle cellule **CD34+** mediante **citometria a flusso**". Un piccolo campione della raccolta di cellule staminali viene testato per stabilire il numero di cellule CD34+ nel prodotto. Sappiamo che il numero minimo di cellule staminali necessarie per completare un trapianto in modo sicuro è pari a 2 milioni di cellule CD34+ per chilogrammo di peso corporeo. In ogni raccolta giornaliera viene controllato e registrato il numero di cellule CD34+. Il processo di raccolta delle cellule staminali continua ogni giorno finché non viene raccolto il numero programmato di cellule staminali, di solito da uno a quattro giorni. Alcuni centri per trapianti controllano il numero di cellule CD34+ PRIMA di iniziare la leucoaferesi per accertarsi che quel giorno ci sia una buona raccolta. La maggior parte dei medici che effettuano i trapianti raccoglie cellule staminali sufficienti per due trapianti (come indicato sopra, oltre 4 milioni di cellule CD34+ per chilogrammo di peso).

Somministrazione della HDT

Dopo che le cellule staminali sono state congelate e conservate, il paziente è pronto per ricevere la HDT. Questo trattamento è progettato per distruggere le cellule mielomatose in maniera più efficace rispetto alla chemioterapia con dosaggio standard. Lo scopo della HDT è distruggere le cellule mielomatose all'interno dell'organismo del paziente, in particolare nel midollo osseo, dove crescono le cellule del mieloma. Il tipo più comune di HDT utilizzata per trattare il mieloma è il melfalan, somministrato con una dose di 200 milligrammi per metro quadrato (mg/m^2) di superficie corporea (dimensioni del paziente). A seconda del tipo di mieloma e di altri fattori, alcuni pazienti possono ricevere un secondo trapianto da tre a sei mesi dopo il primo (doppio trapianto o in tandem). Il paziente dovrebbe discutere con il medico in merito ai pro e ai contro di più trapianti pianificati ed eseguiti uno dopo l'altro rispetto alla possibilità che le cellule vengano conservate per un secondo potenziale trapianto in un momento successivo.

Trapianto autologo delle cellule staminali, detto anche ASCT

Le cellule staminali precedentemente raccolte vengono scongelate e reintrodotte (infuse) attraverso un catetere nel flusso sanguigno (come se ci si sottoponesse a una trasfusione di sangue) uno o due giorni dopo la somministrazione della HDT. Questa procedura viene spesso indicata con la parola "trapianto", ma si tratta di un uso errato del termine, in quanto i pazienti ricevono di nuovo le loro cellule staminali. Queste cellule, responsabili della formazione di cellule ematiche, non sono "trapiantate" da un'altra fonte. L'infusione di cellule staminali avviene nella stanza del paziente: non si tratta, infatti, di una procedura chirurgica. Le sacche congelate di cellule ematiche vengono scongelate in un bagno di acqua calda, quindi iniettate nel flusso sanguigno attraverso il catetere. Allo scongelamento, l'agente crioprotettivo DMSO evapora generando un odore di aglio marcato e un po' sgradevole. La maggior parte dei centri infonde una sacca alla volta. Per l'infusione sono necessarie, di solito, da 30 minuti a quattro ore. Le cellule staminali infuse viaggiano attraverso il flusso sanguigno e, alla fine, raggiungono il midollo osseo, dove iniziano a produrre nuovi globuli bianchi, globuli rossi e piastrine. Sono necessari da 10 a 14 giorni affinché le nuove cellule ematiche prodotte entrino nel flusso sanguigno in quantità considerevoli. Per accelerare questo processo è possibile somministrare di nuovo fattori di crescita al paziente.

Oltre a distruggere completamente il midollo osseo, la HDT può causare altri effetti collaterali gravi, che possono richiedere il ricovero di alcuni pazienti in ospedale per il trattamento durante questo periodo. Non tutti i centri per trapianti prevedono che i pazienti restino in ospedale dopo l'infusione delle cellule staminali. Alcuni centri per trapianti hanno strutture nelle vicinanze dove i pazienti possono alloggiare ed essere monitorati quotidianamente in ospedale con procedura di day hospital, mentre altri centri consentono ai pazienti che vivono vicino all'ospedale di dormire a casa propria e tornare in ospedale ogni giorno per essere monitorati. Il tempo medio di permanenza in ospedale (o in un struttura vicina) per la chemioterapia, l'infusione delle cellule staminali e il recupero è di circa tre settimane. Poco prima di iniziare la chemioterapia, ai pazienti vengono di solito somministrate grandi quantità di liquidi per prevenire la disidratazione e i danni renali dovuti alla chemioterapia stessa. Alcuni degli effetti collaterali più comuni della chemioterapia sono nausea, vomito, diarrea, ferite della bocca, rash cutanei, perdita di capelli, febbre o brividi e infezioni. Regolarmente vengono somministrati farmaci appositi per prevenire o ridurre alcuni degli effetti collaterali previsti del trattamento. I pazienti vengono monitorati molto attentamente durante e dopo la somministrazione della HDT.

Il monitoraggio prevede la misurazione quotidiana del peso corporeo, nonché misurazioni della pressione sanguigna, della frequenza cardiaca e della temperatura.

Prevenzione delle infezioni

Durante le prime due o tre settimane dopo il trapianto, le cellule reinfuse migrano verso il midollo osseo e iniziano il processo di produzione delle cellule ematiche sostitutive, processo definito attecchimento. Finché non si verifica l'attecchimento delle cellule staminali, i pazienti sono molto predisposti a sviluppare infezioni. Persino un'infezione di minore importanza come il comune raffreddore può condurre a gravi problemi perché il sistema immunitario dell'organismo è molto indebolito dagli effetti della HDT. Pertanto, durante la fase di guarigione è necessario adottare precauzioni speciali. Poiché il loro sistema immunitario è molto debole, i pazienti possono restare in ospedale finché la conta dei globuli bianchi non raggiunge un livello abbastanza sicuro da consentire la dimissione dall'ospedale.

Per prevenire infezioni, potrebbe essere necessario adottare le seguenti terapie di supporto:

- Gli antibiotici vengono spesso prescritti per contribuire a prevenire le infezioni.
- I visitatori devono lavarsi le mani e potrebbe essere chiesto loro di indossare mascherine e guanti di gomma per proteggere il paziente.
- Potrebbe essere vietata l'introduzione di frutta fresca, verdura e fiori nella stanza del paziente, in quanto tali oggetti potrebbero portare agenti infettivi (batteri e funghi).
- Qualora si verifichino infezioni e/o febbre (come conseguenza della conta ridotta di globuli bianchi), il paziente potrebbe essere ammesso in ospedale, se non già ricoeverato, e ricevere antibiotici per endovena.

Attecchimento e fase di recupero

Dopo che le cellule staminali sono state reinfuse, sono necessarie circa due settimane affinché ci sia una ripresa della conta ematica. Molti centri per trapianti riutilizzano i fattori di crescita dei globuli bianchi (Neupogen, Neulasta, Leukine) dopo il trapianto per aiutare il midollo osseo a produrre cellule staminali normali. Tali iniezioni (sottocutanee) continuano finché la conta dei globuli bianchi non torna a un livello normale. Durante questo periodo, potrebbero essere necessarie anche trasfusioni di globuli rossi e/o piastrine.

Lattesa che le cellule staminali infuse attecchiscano, che le conte ematiche tornino a livelli sicuri e che gli effetti collaterali spariscano è spesso il periodo più difficile per i pazienti, 'le loro famiglie e gli amici. Durante tale periodo, i pazienti si sentiranno deboli e molto affaticati. In questo caso, avere una rete di supporto è davvero importante. La fase di recupero può essere come un giro sulle montagne russe: un giorno il paziente può sentirsi molto meglio, per poi svegliarsi il giorno dopo e sentirsi malissimo, come mai prima. Durante questo periodo è importante fare un passo alla volta. Quando le nuove cellule ematiche vengono ricostruite, i sintomi si risolvono, il rischio di infezioni gravi si riduce e le trasfusioni non sono più necessarie.

Dopo essere stato dimesso dall'ospedale, il paziente continua il processo di recupero a casa per due-quattro mesi. Sebbene i pazienti possano sentirsi sufficientemente bene da lasciare l'ospedale, la fase di recupero non è ancora terminata. Nelle prime settimane il paziente potrebbe essere così debole da riuscire solo a dormire, stare seduto e camminare un po' in giro per casa. Saranno necessarie frequenti visite in ospedale per monitorare i progressi. I pazienti di solito non possono riprendere le normali attività o tornare al lavoro a tempo pieno per un periodo che va dai tre ai sei mesi dopo il trapianto, sebbene questa tempistica vari da soggetto a soggetto.

Come fare a capire se si è idonei per la HDT con recupero delle cellule staminali?

La HDT con recupero delle cellule staminali è un'opzione di trattamento per molti pazienti affetti da mieloma; tuttavia, molto raramente rappresenta una cura. Può aumentare la durata della remissione e della sopravvivenza. Può inoltre fornire una migliore qualità di vita per molti pazienti. Non tutti i pazienti affetti da mieloma sono però idonei per questo tipo di terapia. Devono essere presi in considerazione molti fattori, tra cui quelli correlati al mieloma stesso e i fattori correlati al paziente.

Fattori correlati al mieloma

- stadio della malattia
- aggressività della malattia
- capacità di risposta al trattamento
- albumina sierica
- **beta-2 microglobulina (β2M)**
- analisi cromosomica (genetica)

Fattori correlati al paziente

- età
- stato di salute
- funzionalità renale, cardiaca, polmonare ed epatica
- preferenze del paziente
- situazione familiare
- situazione lavorativa

Non smetteremo mai di sottolineare che il mieloma è una malattia altamente individualizzata. Sebbene ci siano somiglianze tra i pazienti, la malattia di ogni paziente ha le sue proprie caratteristiche. Prima di stabilire se la HDT con recupero delle cellule staminali è adeguata per un paziente, vengono considerate molte variabili. Pertanto, affermazioni generali riguardanti i risultati del paziente sia durante sia dopo la procedura sono inappropriate.

Possibili restrizioni

L'idoneità per la HDT con trapianto autologo delle cellule staminali varia tra i paesi e gli istituti. Il limite di età per l'ASCT nelle sperimentazioni cliniche europee è fissato a 65 anni. Tuttavia, la Dichiarazione di consenso del 2014 dell'International Myeloma Working Group (IMWG) per la gestione, il trattamento e le terapie di supporto dei pazienti affetti da mieloma non idonei per il trapianto autologo standard di cellule staminali afferma che l'età arbitraria di 65 anni non è più sufficiente a definire un paziente anziano. Gli specialisti europei stanno presentando dati che dimostrano che non solo l'età, ma anche le patologie concomitanti e una valutazione generale dello stato fisico del paziente debbano essere valutati per stabilire il trattamento adeguato, sottolineando che l'età fisiologica è più importante dell'età cronologica. Questi specialisti ritengono che le decisioni riguardanti l'idoneità al trapianto debbano essere prese per ogni singolo paziente sulla base di una valutazione rischi-benefici e delle esigenze e dei desideri del paziente stesso.

Negli Stati Uniti, non c'è un limite massimo di età fissato nella Determinazione della copertura nazionale di Medicare per l'ASCT nel mieloma. Mentre tali trapianti venivano assicurati solo fino all'età di 77 anni, i Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) hanno ora eliminato il limite massimo di età per la copertura, lasciando la questione dell'idoneità al medico del paziente e all'appaltatore amministrativo di Medicare nell'ambito della giurisdizione del paziente. Attualmente, i CMS negano tutta la copertura per i trapianti autologhi in tandem e per il trapianto allogenico, persino nell'ambito delle sperimentazioni cliniche. Gli sforzi di sensibilizzazione dell'IMF sono rivolti verso tali questioni.

Tempistiche

Anche le tempistiche per eseguire una HDT e un recupero delle cellule staminali rappresentano un punto importante da prendere in considerazione. La gran parte dei medici che praticano trapianti ritiene che sia meglio effettuare il trapianto all'inizio del corso della malattia. Tuttavia, non esistono dati clinici assoluti che suggeriscano che il trapianto all'inizio del regime di trattamento sia una soluzione migliore che attendere più avanti. Kumar *et al.* hanno preso in esame 290 pazienti idonei per il trapianto che avevano ricevuto un trattamento di prima linea con desametasone più un agente immunomodulatore, o IMiD (talidomide o Revlimid), e che avevano ricevuto subito la HDT con recupero delle cellule staminali oppure che avevano posticipato il trapianto fino alla ricaduta. Gli autori dello studio hanno confrontato la sopravvivenza complessiva di questi due gruppi di pazienti e scoperto che "nei pazienti idonei per il trapianto che ricevono agenti immunomodulatori come terapia iniziale seguita da una mobilizzazione precoce delle cellule staminali, i risultati del trapianto ritardato di cellule staminali nella sopravvivenza globale simile erano paragonabili al trapianto precoce di cellule staminali". Poiché questo studio non è stato randomizzato e poiché è stata esaminata solo la combinazione di due farmaci (un IMiD e desametasone), attendiamo i risultati finali della sperimentazione IFM-DFCI e di altre due ampie sperimentazioni cliniche cooperative in corso (da parte della rete europea del mieloma e del gruppo tedesco di studio sul mieloma, il DSMM) che confrontano le combinazioni delle terapie di induzione con tre farmaci con e senza ASCT. I risultati di queste tre sperimentazioni chiariranno se le tempistiche dell'ASCT siano importanti per la sopravvivenza.

Non bisogna dimenticare che, nella maggior parte dei casi, il paziente affetto da mieloma ha il tempo per fare un lavoro preparatorio e raccogliere le informazioni necessarie per prendere una decisione consapevole su cosa sia meglio per il paziente stesso. Questi sono aspetti da discutere con il proprio medico. È importante ricordare che, anche se un soggetto è un buon candidato per la HDT con recupero delle cellule staminali, la decisione finale se e quando sottoporsi o meno a questo tipo di terapia spetta al paziente.

Trapianti e sperimentazioni cliniche

Un trapianto ASCT singolo è attualmente considerato lo standard di cura per i pazienti affetti da mieloma. Tuttavia, esistono diversi approcci al trapianto che sono in corso di valutazione per cercare di migliorare i risultati per i pazienti. Questi approcci vengono condotti sotto forma di sperimentazioni cliniche, tra cui vi sono le seguenti:

Un trapianto autologo in tandem è un approccio che utilizza due trapianti autologhi. Prima di effettuare il primo trapianto viene raccolta una quantità sufficiente di cellule staminali. Da tre a sei mesi dopo il primo trapianto, il paziente riceve un secondo ciclo simile di HDT seguito dall'infusione dell'altra metà delle cellule staminali conservate. I dati forniti dal gruppo francese di studio sul mieloma indicano che i trapianti in tandem comportano un miglioramento del controllo della malattia e della sopravvivenza dei pazienti che non manifestano né una VGPR né una CR dopo il primo trapianto autologo.

Un trapianto autologo in sequenza seguito da un "mini" trapianto allogenico (non mieloablativo) prevede la HDT con un trapianto autologo per distruggere la maggior parte delle cellule mielomatose, seguito due o quattro mesi dopo da un mini trapianto allogenico per permettere alle cellule immuni del donatore di distruggere qualsiasi cellula mielomatosa restante. Una volta che le cellule staminali crescono, le cellule immuni del donatore attaccano il mieloma (il cosiddetto "effetto del trapianto contro il mieloma" descritto in precedenza nel presente manuale). Si tratta, quindi, di una forma di immunoterapia. Il rischio di tale procedura è di incorrere nella GVHD, che può essere molto grave e potenzialmente mortale.

L'ASCT seguito da un mini trapianto allogenico (un "mini allotrapianto-autologo" o "allotrapianto autologo/con condizionamento a intensità ridotta") è stato studiato in sede di sperimentazioni cliniche nei pazienti affetti da mieloma per svariati anni. Nel 2006, uno studio dell'IFM non ha segnalato alcun vantaggio in termini di sopravvivenza globale o di sopravvivenza libera da progressione con il mini allotrapianto-autologo rispetto al trapianto autologo in tandem. Nel 2007, Bruno *et al.* hanno riscontrato un miglioramento della sopravvivenza per i pazienti che ricevono un mini allotrapianto-autologo rispetto al trapianto autologo in tandem. All'assemblea dell'ASH del dicembre 2010, un ampio studio della BMT CTN sul trapianto autologo in tandem rispetto al mini allotrapianto-autologo (Krishnan *et al.*), con 710 pazienti esaminati in 43 centri, non ha riscontrato alcuna differenza nella sopravvivenza globale o in quella libera da progressione. All'assemblea dell'ASH del 2013, i dati relativi alla sopravvivenza a lungo termine dello studio EBMT NMAM2000 sul mieloma, che ha messo a confronto il trapianto autologo in tandem/trapianto allogenico con condizionamento a intensità ridotta (auto/RICallo) con il trapianto autologo da solo, sono stati presentati dal dott. Gösta Gahrton dell'Istituto Karolinska di Stoccolma per conto del gruppo nordico di studio sul mieloma. Gli autori hanno concluso che "i risultati a lungo termine nei pazienti affetti da mieloma multiplo sono apparsi migliori con l'"auto/RICallo" rispetto al solo trapianto autologo e che l'approccio dell'"auto/RICallo" sembra aver superato l'impatto prognostico negativo del fattore del(13) osservato dopo il trapianto autologo. Per la corretta interpretazione del valore dell'"auto/RICallo" nel mieloma multiplo è necessario un follow-up superiore a 5 anni". Considerato l'aumento della mortalità correlata al trattamento nella terapia con mini allotrapianto-autologo, l'International Myeloma Working Group (IMWG)

consiglia attualmente di eseguire il mini allotrapianto-autologo solo nell'ambito di una sperimentazione clinica.

Questioni psicosociali

La HDT e il trapianto autologo possono comportare un enorme stress per i pazienti e le loro famiglie. Lo stress di tipo fisico, psicologico, emotivo e finanziario può essere immenso. I pazienti e le famiglie possono andare incontro a sentimenti di rabbia, depressione e ansia per un futuro ignoto e una sensazione di perdita di controllo. I servizi di supporto offerti tramite l'ospedale e da molte altre organizzazioni, inclusi i gruppi di supporto per il mieloma, sono molto importanti durante questo periodo. Raccomandiamo ai pazienti di sfruttare tali servizi o di cercare un esperto rivolgendosi al proprio oncologo per chiedere una consulenza di tipo psicologico e/o un consulto psichiatrico.

Domande e risposte sulla HDT con recupero delle cellule staminali

Di seguito sono elencate alcune domande che vengono poste spesso dalle persone affette da mieloma che si sono già sottoposte o che stanno valutando di sottoporsi a un trapianto di cellule staminali. Queste domande e altri dubbi devono essere discussi con il medico e i membri del personale sanitario prima di prendere qualsiasi decisione finale sul programma di trattamento del paziente.

D. ***Perché è necessario un trapianto di cellule staminali per un paziente affetto da mieloma?***

R. La procedura di trapianto permette al paziente di ricevere elevate dosi di chemioterapia per distruggere un numero maggiore di cellule mielomatose. Questa terapia è così potente che distrugge praticamente tutto il midollo osseo. Senza midollo osseo, l'organismo non è in grado di produrre le cellule ematiche necessarie a portare ossigeno, a contribuire alla coagulazione del sangue e a difendere l'organismo stesso dalle infezioni. Pertanto, il trapianto di cellule staminali sostituisce il midollo distrutto, salvando il paziente dagli effetti della HDT.

D. ***Come fare a capire se un paziente è idoneo per la HDT con recupero delle cellule staminali?***

R. Gli specialisti devono ancora arrivare a stabilire una serie di linee guida fisse per selezionare i pazienti che trarranno maggior beneficio da un trapianto. Da lungo tempo accettato come parte dei protocolli di trattamento del mieloma, un trapianto riuscito dipende dall'età del paziente, dalle sue condizioni fisiche generali, dallo stadio della malattia e dalla capacità di risposta ai precedenti trattamenti. Solo il medico del paziente può fornire a quest'ultimo la migliore valutazione per le sue possibilità di sopravvivenza a lungo termine.

D. ***L'assunzione di agenti alchilanti come melfalan, busulfan e ciclofosfamide (Cytoxan®) riduce l'idoneità del paziente al trapianto?***

R. Gli agenti alchilanti sono uno dei modi più efficaci per distruggere le cellule mielomatose all'interno dell'organismo. Tuttavia, il loro uso prolungato (più di quattro-sei mesi) riduce la capacità di raccogliere facilmente le cellule staminali di un paziente. Pertanto, quando si prende in considerazione l'ipotesi di un trapianto, il paziente deve prima discutere tutto il piano terapeutico per assicurarsi che sia disponibile il maggior numero di opzioni di trattamento a breve e a lungo termine. Va sottolineato, tuttavia, che la raccolta deve essere effettuata idealmente prima di utilizzare qualsiasi agente alchilante.

D. ***In che modo è possibile selezionare un centro per trapianti?***

R. Un trapianto è una procedura medica complicata che richiede un team esperto di medici, infermieri, assistenti sociali, psicologi e professionisti affini del settore sanitario che conoscano la procedura, che l'abbiano eseguita con successo molte volte e che siano preparati a reagire qualora insorgano problemi di tipo emotivo e medico. Oggi, i centri medici che soddisfano tali criteri sono diffusi in tutto il paese. Molti di questi centri sono specializzati nel trattamento di pazienti con molti diversi tipi di tumore. Per trovare quello più adatto per i pazienti affetti da mieloma, è necessario rivolgersi al proprio medico e parlare con altri pazienti affetti da mieloma e con gli specialisti della InfoLine dell'International Myeloma Foundation.

D. ***Cosa avviene in un centro per trapianti?***

R. Per capire cosa avviene in un centro per trapianti, consigliamo fortemente di visitarne uno o più di uno. Incontrare il personale – medici, infermieri e altri membri del team di trattamento del mieloma – e capire meglio come affrontano un trapianto. Visitare la sala operatoria dove avverrà il trapianto e dove avviene il recupero post-operatorio. Scoprire quale parte della procedura verrà effettuata in clinica o nello studio medico e quale parte si svolgerà in ospedale. Prima di iniziare il trapianto, è necessario essere sicuri del centro. Molti centri hanno un motel o un residence nelle vicinanze dove i pazienti vengono alloggiati dopo essere stati sottoposti alla HDT e mentre sono in fase di recupero dagli effetti della chemioterapia. Non solo i pazienti sono a minor rischio di infezioni fuori dall'ospedale e in uno spazio più piccolo e meglio controllato, ma anche i costi della sistemazione privata sono di gran lunga inferiori a quelli della sistemazione in ospedale per due settimane o più. I pazienti ritornano in un'area sicura dell'ospedale ogni giorno per effettuare il trattamento del sangue e si trovano vicini qualora dovesse verificarsi un'emergenza.

D. ***Se il medico personale è d'accordo sul fatto che un trapianto di cellule staminali sia un trattamento adeguato per la malattia del paziente, cosa può fare quest'ultimo per prepararsi all'intervento?***

R. Il paziente può fare molto per prepararsi al trapianto. Leggendo questo manuale, il paziente ha già appreso la fase più importante: imparare il più possibile sulla procedura. Il paziente deve parlare con il medico, cercare di contattare pazienti sopravvissuti e leggere il più possibile sull'argomento, incluse le pubblicazioni e le newsletter dell'International Myeloma Foundation. I pazienti dovrebbero porre domande su ciò che hanno appreso e cercare di leggere tutte le informazioni più recenti derivanti dalla ricerca. Suggeriamo ai pazienti di portare con sé un parente o un amico nello studio del medico in modo tale da dedicare la massima attenzione al medico stesso. I pazienti devono condividere ciò che hanno appreso con i propri familiari in maniera tale che questi ultimi sappiano cosa aspettarsi e in che modo possano essere di aiuto nelle settimane e nei mesi a venire.

Il medico effettuerà una serie di esami per confermare che il paziente sia sufficientemente in buona salute da poter affrontare il trapianto. Tutti i dati

raccolti sulla funzionalità del cuore, dei polmoni, dei reni e di altri organi vitali consentiranno al medico di confrontare lo stato di salute del paziente prima e dopo la procedura. Nella maggior parte dei casi, il paziente non dovrà essere ricoverato per eseguire questi esami poiché essi possono essere effettuati ambulatorialmente.

D. *Quali effetti collaterali bisogna aspettarsi dal trapianto?*

R. Ci si possono aspettare effetti collaterali da qualsiasi tipo di trattamento medico, persino dall'uso di aspirina. Ogni paziente reagisce in modo diverso alla chemioterapia e agli altri farmaci somministrati durante il trapianto. Due pazienti non condividono mai esattamente gli stessi effetti collaterali. Gli effetti collaterali più comuni che si manifestano durante la HDT includono nausea, ferite della bocca, perdita di capelli e stanchezza. I pazienti devono cercare un centro per trapianti in cui i medici, gli infermieri e i professionisti affini del settore sanitario abbiano eseguito diversi trapianti sui pazienti affetti da mieloma e abbiano l'esperienza e la competenza per assistere e occuparsi delle esigenze di ogni singolo paziente affetto da mieloma.

D. *Cosa avviene durante la reinfusione?*

R. Dopo la chemioterapia il paziente è sottoposto a una reinfusione delle proprie cellule staminali. Le cellule staminali vengono scongelate e infuse nel catetere del paziente attraverso una siringa oppure da una sacca per infusione endovenosa. Mentre avviene la reinfusione, il paziente potrebbe sentire caldo o avere giramenti di testa. L'agente chimico usato per mantenere fresche le cellule staminali ha un odore di aglio che il paziente potrebbe riuscire a sentire. L'oncologo può somministrare al paziente farmaci atti a farlo sentire meglio durante la procedura.

D. *Il paziente può morire in seguito al trapianto?*

R. Ogni procedura medica comporta dei rischi e la HDT per i pazienti affetti da mieloma è più rischiosa di molte altre. Tuttavia, studi medici hanno dimostrato che oltre il 95% dei pazienti (di solito questa percentuale si avvicina al 99%) sopravvive alla HDT con recupero delle cellule staminali.

Q. *Il paziente può avere una ricaduta dopo il trapianto?*

R. Sì. Purtroppo, la maggior parte (almeno il 50%) di tutti i pazienti affetti da mieloma manifesta una ricaduta da 18 a 36 mesi dopo il completamento del trapianto.

D. *Ho sentito parlare molto del "purging" relativamente al mieloma. Può essere di aiuto?*

R. Il processo di "purging" rimuove le cellule mielomatose dal sangue periferico prelevato dal paziente prima del trapianto. La HDT è utilizzata per distruggere le cellule mielomatose che si trovano all'interno del corpo. La selezione delle cellule staminali, o "purging", viene utilizzata per separare le cellule mielomatose dalle cellule staminali raccolte prima del trapianto. Lo scopo di questa strategia è di ridurre il numero di cellule mielomatose sia all'interno del corpo del paziente sia nel sangue periferico che verrà reinfuso nel paziente. Prove scientifiche indicano che questa tecnica non è efficace nel caso del mieloma. Per questo motivo, i centri per trapianti attualmente non usano il "purging" delle cellule staminali per i pazienti affetti da mieloma.

D. *Per quanto tempo il paziente che ha subito il trapianto resterà in ospedale o in una struttura vicina?*

R. I pazienti restano in ospedale o nelle vicinanze per circa due o tre settimane. La durata della permanenza varia da paziente a paziente. Alcuni pazienti possono subire diversi ricoveri brevi.

D. *Quando le cellule staminali inizieranno a ricrescere?*

R. Le cellule staminali iniziano a ricrescere o "attecchire" entro 10–14 giorni dopo la reinfusione.

D. *Quale sarà la qualità di vita del paziente dopo il trapianto?*

R. In media, i pazienti impiegano da 3 a 6 mesi per riprendersi da un trapianto. Nel frattempo, il sistema immunitario combatte di nuovo le infezioni poiché il midollo produce cellule ematiche sane. I capelli ricrescono, ma le papille gustative potrebbero non essere ancora del tutto efficienti. I cibi che risultavano buoni prima del trapianto potrebbero non esserlo più dopo. Tuttavia, nella maggior parte dei casi, i pazienti dovrebbero essere in grado di tornare alle normali attività quotidiane. Per alcuni pazienti, può essere necessario un anno per recuperare completamente il normale funzionamento. I pazienti e i loro assistenti devono fare un passo alla volta. Ci saranno giorni buoni e giorni meno buoni, ma non verranno necessariamente in questo ordine. I pazienti devono prepararsi a sentirsi in modo diverso ogni giorno durante il processo di recupero.

D. *Quali terapie alternative e complementari possono essere praticate durante e dopo il trapianto?*

R. Alcuni pazienti ritengono che le terapie alternative e complementari siano una parte importante del loro programma terapeutico. Poiché tutti i farmaci, sintetici e naturali, interagiscono e possono creare effetti collaterali imprevisti, i pazienti devono sempre consultare i propri medici sul loro uso. Il medico deve essere informato sui nomi di tutte le terapie alternative e complementari praticate in modo tale che possa adeguare il regime terapeutico di conseguenza. È importante notare che persino farmaci da banco apparentemente innocui, come l'ibuprofene (Advil®, Motrin®), possono essere dannosi per un paziente affetto da mieloma.

D. *I pazienti che hanno subito un trapianto devono aspettarsi dei cambiamenti a livello emotivo?*

R. Sì. Il trapianto è qualcosa di più di una procedura medica. Poiché il trapianto costringe il paziente a fare affidamento sull'oncologo e sugli altri membri dell'equipe che effettuerà l'intervento, oltre che sulla famiglia e gli amici, c'è spesso una perdita del senso di indipendenza e di controllo. Sentimenti di isolamento, depressione e impotenza sono comuni nei pazienti che hanno subito un trapianto. Pazienti e familiari devono cercare assistenza rivolgendosi a un professionista qualificato che abbia esperienza nella consulenza. È possibile trovare aiuto anche nei gruppi di supporto per il paziente.

Domande per il medico

Di seguito vengono riportate alcune domande che suggeriamo di discutere con il medico in modo da fornire una migliore comprensione della procedura del trapianto e dei suoi effetti sulla vita del paziente. Viene fornito spazio per eventuali note.

Come faccio a capire se sono idoneo per un trapianto di cellule staminali?

Quali risultati spera di ottenere la HDT con il trapianto che non possano essere ottenuti con la chemioterapia standard?

Quali protocolli di trattamento sono in atto presso l'istituto di cura e come faccio a decidere quale è giusto per me?

L'assunzione di agenti alchilanti come melfalan, busulfano e Cytoxan riduce la mia idoneità al trapianto?

In che modo posso scegliere un centro per trapianti?

Quanti trapianti per il mieloma ha eseguito questo centro e quali sono le percentuali di successo?

Quanto a lungo vivono i pazienti che hanno subito un trapianto nel relativo centro dopo l'intervento? Quali differenze vi sono rispetto alle medie nazionali?

Sarà lei il medico che eseguirà il trapianto e chi sono gli altri membri del team?

Sarà lei il medico che si occuperà delle mie cure?

Cosa avviene in un centro per trapianti?

Se decidiamo che il trapianto è un trattamento adeguato per la mia malattia, cosa posso fare ora per prepararmi alla procedura?

Quando inizia la procedura di trapianto?

Quali farmaci verranno prescritti per l'uso prima, durante e dopo il trapianto? Come agiscono e quali sono i loro effetti collaterali?

Quanto dura l'intero ciclo di trattamento, dalla preparazione per il trapianto alla fase di recupero?

Quanto a lungo dovrò restare in ospedale? Con quale frequenza dovrò effettuare le visite di follow-up?

In che modo la procedura di trapianto influirà sulla mia capacità di svolgere attività normali?

Quali sensazioni ed emozioni devo aspettarmi di provare durante e dopo il trapianto?

Quali effetti collaterali devo aspettarmi dal trapianto?

Quali sono i rischi della procedura di trapianto? C'è un elevato tasso di sopravvivenza per la HDT con trapianto di cellule staminali?

Note aggiuntive:

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 forniranno 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.

Termini e definizioni

Aferesi/leucoaferesi: L'aferesi, chiamata a volte leucaferesi, è una procedura tramite cui dal sangue prelevato da un paziente o da un donatore viene separata la parte contenente plasma, globuli bianchi e piastrine. I globuli rossi vengono poi reinfusi nel donatore. La parte contenente i globuli bianchi contiene le cellule staminali rare.

Agente alchilante: Agente chemioterapico, come ad esempio melphalan o ciclofosfamide. Il termine "alchilante" si riferisce al modo in cui questi agenti si legano al DNA delle cellule mielomatose e bloccano la divisione cellulare.

Agente mobilizzante: Agente iniettato in un paziente o in un donatore per attivare il rilascio delle cellule staminali del midollo osseo nel flusso sanguigno.

Aspirato midollare: Prelievo, attraverso un ago, di un campione di tessuto dal midollo osseo.

Attecchimento: Processo mediante il quale le cellule staminali nel midollo osseo trapiantato o nel sangue periferico migrano nel midollo osseo del paziente e iniziano a crescere e a produrre nuovi globuli bianchi, globuli rossi e piastrine.

Beta-2 microglobulina (chiamata anche β2-microglobulina, β2M o β2M): Piccola proteina presente nel sangue. Alti livelli di β2M 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 β2M. Per questi pazienti, non è possibile utilizzare il test della β2M per monitorare la malattia. In caso di recidiva, i valori di β2M possono aumentare prima di un eventuale aumento dei livelli di proteina del mieloma. Pertanto, nel 90% dei casi, il test della β2M è molto utile per stabilire l'attività della malattia.

Biopsia del midollo osseo: Prelievo, attraverso un ago, di un campione di tessuto dall'osso. Le cellule vengono controllate per verificare

se ssiano cancerogene. Se si riscontrano plasmacellule neoplastiche, il patologo esegue una valutazione per stimare quanta parte del midollo osseo è stata colpita. Solitamente, la biopsia midollare viene eseguita contestualmente all'aspirato midollare.

Catetere: Tubo situato in un vaso sanguigno la cui funzione consiste nel fornire un accesso a farmaci o sostanze nutritive. Un catetere venoso centrale (CVC) è uno speciale tubo inserito chirurgicamente in una larga vena vicino al cuore che fuoriesce dal torace o dall'addome. Il catetere permette di eseguire la somministrazione di medicazioni, liquidi o prodotti del sangue, nonché prelievi ematici.

CD34+: È il marker di laboratorio utilizzato per individuare e quantificare il numero di cellule staminali nel flusso sanguigno. È necessario un determinato numero minimo di cellule staminali CD34+ per supportare in maniera sicura una procedura di trapianto.

Cellule staminali (cellula staminali ematopoietiche): Cellule immature da cui si sviluppano tutte le cellule del sangue. Le cellule staminali normali generano componenti ematici normali, tra cui globuli rossi, globuli bianchi e piastrine. Le cellule staminali si trovano normalmente nel midollo osseo e possono essere prelevate per il trapianto.

Cellule staminali da sangue periferico (PBSC): Cellule staminali prelevate dal sangue. Queste cellule sono simili alle cellule staminali che si trovano nel midollo osseo. Il termine "periferico" si riferisce al fatto che le cellule derivano dal sangue al di fuori del midollo.

Cellule staminali del sangue: Cellule staminali derivate dal sangue che portano a un recupero ematologico più rapido.

Chemioterapia: Qualsiasi farmaco utilizzato per distruggere le cellule tumorali. La "chemioterapia combinata" utilizza più di un farmaco durante il trattamento della malattia.

Citometria a flusso: Tecnologia utilizzata nella conta delle cellule, nell'ordinamento cellulare e nell'individuazione dei biomarcatori, che prevede la sospensione delle cellule in un fluido e il loro passaggio attraverso un laser.

Effetti collaterali: Effetti indesiderati causati da un farmaco.

Efficacia: Potenza nel produrre un effetto; l'efficacia nella ricerca oncologica corrisponde all'efficacia del trattamento.

Farmaco immunomodulatore (IMiD®, immunomodulatory drug): Agente che colpisce, potenzia o sopprime il sistema immunitario.

Fattore stimolante le colonie (CSF, colony-stimulating factor): Proteine che stimolano lo sviluppo e la crescita delle cellule ematiche. Neupogen, Neulasta e Leukine sono fattori stimolanti le colonie che vengono utilizzati per mobilizzare le cellule staminali dal midollo osseo nel flusso sanguigno prima dell'aferesi. Tali fattori possono anche essere utilizzati dopo il trapianto per accelerare il recupero della conta ematica.

Fattori di crescita: Farmaci che stimolano sia la crescita sia il rilascio nel flusso sanguigno di cellule staminali ematiche.

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 neutrofili, i granulociti, i linfociti e i monociti.

Globuli rossi (eritrociti): Cellule del sangue che contengono emoglobina, trasportano ossigeno e prelevano anidride carbonica nelle altri 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.

Immunoglobulina: Proteina prodotta dalle plasmacellule (un tipo di globulo bianco) che aiuta a combattere le infezioni. Nota anche come anticorpo.

Inibitore del proteasoma: Qualsiasi farmaco che interferisce con la normale funzione del proteasoma, un complesso di enzimi responsabile della distruzione e del riciclaggio delle proteine indesiderate sia nelle cellule normali che in quelle tumorali.

Malattia del trapianto contro l'ospite (GVHD, graft-versus-host disease): Reazione delle cellule del midollo osseo del donatore verso il tessuto del paziente.

Malattia in progressione: Mieloma che peggiora o recidivante, in base a quanto documentato dai test. Definito come aumento ≥ 25% del livello di proteine mielomatose e/o nuova evidenza di malattia.

Malattia residua minima (MRD, minimal residual disease): Presenza di cellule tumorali residue al termine del trattamento e al raggiungimento della remissione completa (CR). Persino i pazienti che hanno conseguito una risposta completa stringente (sCR) possono avere la MRD. Nuovi metodi di indagine molto sensibili sono oggi in grado di rilevare una cellula mielomatosa tra un milione di cellule campione nel sangue o nel midollo osseo.

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.

Mieloablazione: Distruzione del midollo osseo mediante radiazione o chemioterapia. Questo termine di solito si riferisce alla distruzione completa o quasi completa del midollo osseo.

Mieloma multiplo: neoplasia causata dalla presenza di plasmacellule nel midollo osseo che, nei pazienti affetti da mieloma, formano anticorpi anomali, i quali causano danni potenziali alle ossa, al midollo osseo stesso e ad altri organi.

Oncologo: Medico specializzato nel trattamento del cancro. Alcuni oncologi sono specializzati in un particolare tipo di cancro.

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.

Picco monoclonale: Anticorpi o parti di anticorpi presenti in quantità insolitamente grandi nel sangue o nelle urine in pazienti affetti da mieloma. Il picco M si riferisce al tipico tracciato elettroforetico che si ottiene quando è presente una proteina monoclonale. Sinonimo di proteina monoclonale e di proteina del mieloma.

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).

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

Recidiva: Ricomparsa di segni e sintomi della malattia dopo un periodo di miglioramento o scomparsa della stessa.

Recidivo/refrattario: Il termine recidivo riguarda i pazienti affetti da recidiva e sottoposti a trattamento che hanno sviluppato segni e sintomi di mieloma almeno 60 giorni dopo il termine della cura. Il termine refrattario riguarda i pazienti affetti da mieloma refrattario che hanno manifestato una malattia in progressione durante il trattamento o entro 60 giorni dall'esecuzione del trattamento. La maggior parte delle sperimentazioni cliniche relative alla malattia avanzata riguarda pazienti affetti da mieloma in recidiva e/o refrattario.

Remissione completa (CR): Assenza della proteina del mieloma nel siero e/o nelle urine negli esami standard; assenza delle cellule mielomatose nel midollo osseo e/o in altre aree coinvolte nel mieloma; remissione clinica e normalizzazione di altri parametri di laboratorio. La CR non è sinonimo di cura.

Remissione o risposta: Remissione e risposta sono utilizzate indistintamente. Remissione completa (CR) è l'abbreviazione comune per entrambe. La CR è definita come l'assenza della proteina del mieloma nel siero e/o nelle urine negli esami standard; l'assenza delle cellule mielomatose nel midollo osseo e/o in altre aree coinvolte nel mieloma; la remissione clinica e la normalizzazione di altri parametri di laboratorio.

Risposta parziale molto buona (VGPR): Risposta che non è del tutto completa (cioè non pari al 100%), ma che presenta una riduzione del 90% o più della proteina M nel siero.

Selezione delle cellule staminali: Tecnologia di elaborazione cellulare utilizzata per ottenere un prodotto arricchito con cellule staminali e, di conseguenza, per ridurre le cellule tumorali nel trapianto. Non è usato con successo nei pazienti affetti da mieloma.

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): Periodo durante il quale i pazienti sopravvivono al mieloma senza progressione di malattia o recidive (v. Malattia in progressione sotto). L'aumento della sopravvivenza del paziente può essere direttamente attribuito al trattamento somministrato per il mieloma.

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).
- ***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.
- ***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.
- ***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, può 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.

Terapia di induzione: Trattamento iniziale utilizzato con lo scopo di migliorare la remissione in pazienti con nuova diagnosi di mieloma.

Terapia di mantenimento: Farmaci somministrati ai pazienti in remissione per ritardare o prevenire la recidiva.

Test di antigene leucocitario umano (HLA, human leukocyte antigen): Test sanguigno utilizzato per trovare sangue o midollo osseo compatibile per trasfusioni o trapianti.

Trapianto del midollo osseo: Ottenuto dal midollo osseo del paziente o del donatore. Attualmente vengono eseguiti pochissimi trapianti di midollo osseo a causa della disponibilità di cellule staminali da sangue periferico. Raramente il midollo osseo può

essere prelevato per pazienti che non sono in grado di raccogliere un numero sufficiente di cellule staminali dal sangue periferico.

Trapianto: Esistono numerosi tipi di trapianto.

- ***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 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 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 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.
- ***Trapianto autologo*** – procedura con cui le cellule staminali vengono prelevate dal sangue del paziente e reinfuse nel paziente stesso in seguito a trattamento intensivo.
- ***Allotrapianto con condizionamento a intensità ridotta (RIC)*** – tecnica più innovativa e, per il mieloma, più sicura rispetto al trapianto allogenico. Il RIC è un "mini allotrapianto" a ridotta intensità, non mieloablativo che viene eseguito entro 180 giorni da un trapianto autologo standard.
- ***Trapianto in tandem*** – termine utilizzato per indicare un doppio trapianto. Può trattarsi di due trapianti autologhi oppure di un trapianto autologo seguito da un trapianto allogenico (donatore). I trapianti in tandem di solito vengono pianificati a intervalli da tre a sei mesi tra i trapianti.
- ***Trapianti da donatore non consanguineo (MUD)*** – si fa riferimento alle procedure di trapianto di cellule staminali in cui le cellule staminali del paziente e del donatore sono geneticamente identiche, ma il donatore non è un familiare del ricevente. Questa procedura non è consigliata per pazienti affetti da mieloma in quanto comporta un tasso di mortalità inaccettabilmente alto.
- ***Trapianto singenico*** – infusione di midollo osseo o cellule staminali da gemelli geneticamente identici.
- ***Trapianto del sangue del cordone ombelicale*** – cellule staminali ottenute dai cordoni ombelicali dei neonati. Questi vengono congelati e conservati in banche del sangue del cordone ombelicale.

Tumore: Massa anomala di tessuto risultante da un'eccessiva divisione delle cellule.

10 STEPS TO BETTER CARE®

UNO STRAORDINARIO STRUMENTO DI INFORMAZIONE SU DIAGNOSI E TRATTAMENTO

Uno degli aspetti più scoraggianti per i pazienti a cui viene diagnosticato un mieloma multiplo (MM) è imparare – e comprendere – una malattia rara e abbastanza 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 la pagina web dell'IMF www.myeloma.org oppure contattate la InfoLine dell'IMF +1 818-487-7455, per ricevere dai nostri esperti le risposte ai vostri dubbi e domande. L'IMF è qui per aiutarti.

International Myeloma Foundation®