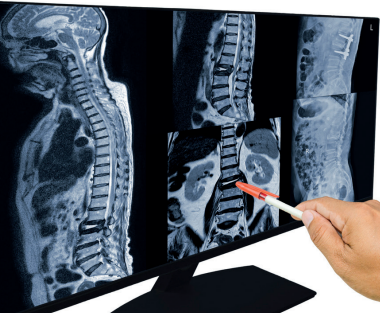




HNHCP
Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group



Haematology Nurses and
Healthcare Professionals (HNHCP)

Programma di formazione sul mieloma multiplo

una risorsa per
i professionisti sanitari

Gentili Colleghi e Colleghe,

siamo davvero lieti di presentare la seconda edizione della "Introduzione al mieloma multiplo: una risorsa per i professionisti sanitari" a cura del gruppo di infermieri e professionisti sanitari di ematologia Haematology Nurses and Healthcare Professionals (HNHCP).

Un team formato da infermieri di ematologia/oncologia, ematologi e oncologi e rappresentanti dei pazienti ha sviluppato collettivamente questo programma dedicato all'educazione delle persone sul mieloma multiplo.

Questo programma include questioni rilevanti per la cura dei pazienti con mieloma multiplo e l'assistenza alle loro famiglie dalla prospettiva del team multidisciplinare. Il personale infermieristico, gli altri professionisti sanitari associati e le organizzazioni dei pazienti svolgono un ruolo importante in questo processo, e il gruppo è lieto di condividere con voi le informazioni e le raccomandazioni più recenti sulla gestione a lungo termine dei bisogni dei pazienti.

Sebbene non siano state fornite sponsorizzazioni o sovvenzioni didattiche per la produzione di questa seconda edizione, i nomi degli sponsor della prima edizione pubblicata rimangono in copertina come riconoscimento del loro sostegno alla produzione di questa risorsa didattica.

A nome del gruppo HNHCP che ha sviluppato questo strumento, ci auguriamo che la risorsa didattica sul mieloma multiplo sarà un supporto prezioso nella cura dei pazienti con mieloma multiplo.

Cordialmente,

Erik Aerts

Presidente del Gruppo Haematology Nurses and Healthcare Professionals (HNHCP)

Il Gruppo HNHCP (Haematology Nurses and Healthcare Professionals) ringrazia le persone seguenti per il lavoro di revisione e per il contributo a questa risorsa didattica:

Corpo accademico:

Erik Aerts (CH)

Sarah Liptrott (CH)

Johnny McHugh (IRL)

Matthias Hellberg-Nägele (DE)

Mairéad Ní Chonghaile (IRL)

Liz O Connell (IRL)

Co-autori e revisori:

Carol Krcmar (DE)

Questa risorsa sul mieloma multiplo è disponibile anche online nel sito web:

www.hemcare.org

Ultimo aggiornamento: aprile 2024



Indice

Prefazione	3
Modulo I: Comprendere il mieloma multiplo	7
Modulo II: Mieloma multiplo: diagnosi e stadiazione	19
Modulo III: Trattamento del mieloma multiplo	31
Modulo IV: Gestione completa del paziente con mieloma multiplo	53
Programma di formazione sul mieloma multiplo - Glossario dei termini	71

I fatti in breve

- Il mieloma multiplo è una malattia maligna incurabile che ha origine nelle cellule del plasma. Le plasmacellule si trovano alla fine della linea delle cellule B e sono linfociti B maturi.
- I linfociti B sono un tipo di cellula del sistema immunitario e maturano in plasmacellule nel midollo osseo. Le anomalie all'interno del midollo osseo provocano la crescita incontrollata delle plasmacellule clonali, un segno distintivo del mieloma. Il mieloma è tipicamente preceduto da una fase premaligna asintomatica. A seconda dell'entità dell'interessamento del midollo osseo e della comparsa di proteine monoclonali, si parla di gammopatia monoclonale di significato incerto (monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS) o di mieloma multiplo indolente (smouldering multiple myeloma, SMM).
- Attraverso l'immunità innata (non specifica, naturale o intrinseca) e acquisita (adattativa), il sistema immunitario riconosce ed elimina gli agenti patogeni.
- La probabilità di sviluppare un mieloma aumenta notevolmente con l'età. L'età mediana all'esordio è di 70 anni. La malattia nei giovani sotto i 40 anni è molto rara. Il picco massimo si ha nella fascia di età tra 85 e 89 anni.
- La determinazione di sottogruppi molecolari del mieloma è una base preziosa per il trattamento e può portare a esiti terapeutici migliori.

Modulo I: Comprendere il mieloma multiplo

- A. Comprendere il mieloma multiplo
 - 1. Panoramica del sistema immunitario e delle risposte immunitarie
 - a. Immunità innata
 - b. Immunità acquisita
 - c. Immunità umorale e cellulare
- B. Fisiopatologia, fattori di rischio e incidenza
 - 1. Fisiopatologia
 - a. Il ruolo della genetica
 - 2. Incidenza
 - 3. Fattori di rischio
- C. Prospettive future
- D. Risorse
- E. Riferimenti bibliografici

Comprendere il mieloma multiplo

Il mieloma multiplo, o mieloma, è descritto come un aumento delle plasmacellule clonali alterate, caratterizzato da plasmocitosi nel midollo osseo, produzione di proteine monoclonali, lesioni ossee osteolitiche, malattia renale, anemia, ipercalcemia e immunodeficienza (Noonan 2021). Il primo caso noto di mieloma risale al 1844. In quel periodo si scoprì la sostituzione del midollo osseo con una sostanza rossa, che in seguito portò all'identificazione della proteina di Bence Jones nell'urina dei pazienti affetti da mieloma.

Lo sviluppo del mieloma è un processo complesso a più fasi, caratterizzato da cambiamenti genetici precoci e tardivi nella cellula tumorale, nonché da condizioni di supporto uniche all'interno del microambiente del midollo osseo (Abramson 2018; Rajkumar 2016). Il mieloma attivo nasce da una fase premaligna nota come gammopatia monoclonale di significato incerto (MGUS), associata alla presenza di immunoglobuline monoclonali rilevate nel sangue o nelle urine. Anche il mieloma multiplo indolente può trasformarsi in malattia attiva [fare riferimento al Modulo 2 per informazioni dettagliate sulle fasi della malattia]. Sebbene il mieloma sia incurabile, la sopravvivenza è notevolmente migliorata in gran parte grazie ai progressi delle terapie farmacologiche, con nuove classi di farmaci ora disponibili come cura di routine (Costa 2017).

Panoramica del sistema immunitario e delle risposte immunitarie

La funzione principale del sistema immunitario è quella di proteggere il corpo dai microorganismi patogeni. Può trattarsi di virus, batteri o funghi, ma anche protozoi e parassiti, microbi infettivi o sostanze ambientali innocue come pollini o alimenti. Il sistema immunitario distingue le sostanze proprie del corpo da quelle che sono estranee all'organismo. Se una sostanza viene riconosciuta come estranea, essa scatena una risposta immunitaria.

Il sistema immunitario utilizza due meccanismi per riconoscere ed eliminare gli agenti patogeni:

- immunità innata (nota anche come immunità non specifica, naturale o intrinseca), che comprende gli elementi più primitivi del sistema immunitario, tra cui macrofagi, cellule natural killer (NK) e cellule presentanti l'antigene (antigen presenting cells, APC);
- immunità acquisita (o adattativa), che comprende i linfociti T e B.

Immunità innata

Il sistema immunitario innato è la prima linea di difesa dell'organismo e si attiva immediatamente quando rileva

l'intrusione di un agente patogeno. Questa reazione è un meccanismo aspecifico che non dipende da un antigene. Tuttavia, non è nemmeno in grado di riconoscere lo stesso agente patogeno se entra nell'organismo una seconda volta.

La funzione principale del sistema immunitario innato è quella di inviare cellule immunitarie ai siti infetti o infiammati, attraverso la produzione di citochine (proteine coinvolte nella comunicazione tra le cellule). Esistono diversi tipi di citochine, che sono importanti per la crescita, l'attivazione e la funzione delle cellule immunitarie.

Tipi di citochine

Fattori stimolanti le colonie (colony stimulating factors, CSF): importanti per lo sviluppo e la differenziazione cellulare.

Interferoni: necessari per l'attivazione delle cellule immunitarie. Gli interferoni di tipo I mediano le risposte immunitarie antivirali; gli interferoni di tipo II sono importanti per le risposte antibatteriche.

Interleuchine: forniscono spunti specifici per il contesto, con risposte attivanti o inibitorie.

Chemochine: sono prodotte in siti specifici del corpo o direttamente nel luogo dell'infezione, per attirare le cellule immunitarie. Diverse chemochine attraggono diverse cellule immunitarie verso il sito infettato.

Fattore di necrosi tumorale (tumour necrosis factor, TNF): famiglia di citochine che stimola la crescita delle cellule immunitarie e la loro attivazione; importante per l'attivazione di reazioni antinfiammatorie.

La produzione di citochine porta al rilascio di anticorpi e di altre proteine, che a loro volta mettono in moto una cascata biochimica progettata per identificare ed etichettare (opsonizzare) gli anticorpi estranei. Questo li rende suscettibili alla fagocitosi (Warrington 2011).

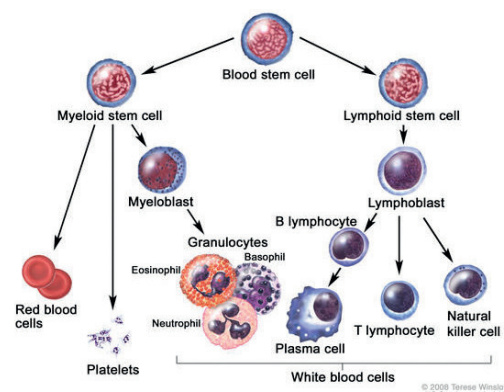


figura 1. Sviluppo delle cellule ematiche. Una cellula staminale attraversa diverse fasi prima di diventare un globulo rosso, un globulo bianco o una piastrina. Nel mieloma multiplo, le mutazioni deregolano lo sviluppo delle plasmacellule, causandone la diffusione anomala nel midollo osseo.

Modulo I: Comprendere il mieloma multiplo

La protezione dell'immunità innata comprende sia cellule di origine ematopoietica che cellule di origine non ematopoietica. Le cellule ematopoietiche includono i macrofagi, le cellule dendritiche, i mastociti, i neutrofili, gli eosinofili, le cellule natural killer (NK) e le cellule T natural killer (**Tabella 1, Figura 1**) (Turvey 2010). Le cellule non ematopoietiche includono le cellule epiteliali della pelle, delle vie respiratorie e del tratto gastrointestinale.

Immunità acquisita

L'immunità adattativa o acquisita, in contrasto con l'immunità innata, è una risposta più lenta agli agenti patogeni, ma produce cellule di memoria che vivono a lungo e continuano a esistere in uno stato dormiente fino a quando non si verifica una nuova esposizione all'agente patogeno. L'immunità acquisita si sviluppa quando l'immunità innata è inefficiente nell'eliminare gli

agenti patogeni e l'infezione persiste (Warrington 2011). Le funzioni primarie dell'immunità acquisita sono:

- riconoscere antigeni specifici, "non self";
- generare effetti immunologici patogeno-specifici per eliminare un patogeno specifico o cellule infettate da un agente patogeno;
- sviluppare una memoria immunitaria per eliminare agenti patogeni specifici (Bonilla 2010).

Alcune delle cellule del sistema immunitario adattativo sono le cellule T e B (o linfociti) (**Tabella 1, Figura 2**). Le cellule T hanno origine da cellule staminali ematopoietiche nel midollo osseo e maturano nel timo. Esse stimolano le risposte immunitarie cellulari. Il ruolo principale delle cellule T nella risposta immunitaria è quello di individuare e distruggere le cellule infette. Le

Tabella 1. Panoramica sulle caratteristiche delle cellule del sistema immunitario

Tipo di cellula	Origine	Funzione
Cellule B	Maturano nel midollo osseo; sono coinvolte nella risposta immunitaria umorale, componente essenziale del sistema immunitario adattativo.	Le cellule B producono molecole anticorpali che possono essere secrete o inserite nella membrana plasmatica, dove agiscono come parte dei recettori delle cellule B. Quando viene attivata da un antigene, la cellula B si differenzia in una plasmacellula. Le cellule B presentano antigeni e secernono citochine.
Cellule T	Maturano nel timo; sono coinvolte nell'immunità cellulo-mediata, che fa parte del sistema immunitario adattativo.	Si dividono in cellule T helper e citotossiche; le cellule helper rilasciano citochine per stimolare la difesa contro un antigene specifico; le cellule T citotossiche hanno recettori TCR sulla superficie, che uccidono le cellule virali quando il recettore incontra un antigene virale.
Cellule Natural Killer (NK) (dette anche grandi linfociti granulari)	Si differenziano e maturano nel midollo osseo, nei linfonodi, nella milza, nelle tonsille e nel timo; fondamentali per il sistema immunitario innato, contribuiscono anche alla risposta immunitaria adattativa. Sono in corso ricerche sul ruolo delle NK come potenziale terapia antitumorale.	Forniscono una risposta rapida alle cellule infettate da virus e rispondono alla formazione di tumori causando la morte cellulare per apoptosi. Possono riconoscere e uccidere le cellule stressate in assenza di anticorpi e complessi MHC; non richiedono l'attivazione per uccidere le cellule che mancano dei marcatori "self" dei complessi MHC di classe I.
Cellule T Natural Killer (NKT)	Condividono le proprietà sia delle cellule T che delle cellule NK;	L'attività delle cellule NKT promuove l'attività delle cellule NK attraverso la secrezione di interferone gamma, IL-4 e fattore di stimolazione delle colonie di granulociti-macrofagi e altre citochine e chemochine; la disfunzione o la carenza delle cellule NKT può portare allo sviluppo di malattie autoimmuni come il diabete e le malattie autoinfiammatorie.
Cellule presentanti l'antigene (APC), cellule dendritiche	Derivano da cellule precorritrici mieloidi del midollo osseo; fanno parte del sistema immunitario adattativo e innato.	Catturano e presentano gli antigeni, per attivare i recettori delle cellule T e B. Derivano dai monociti. Producono livelli elevati di interferone di tipo I e svolgono un ruolo nelle difese antivirali dell'ospite e nell'autoimmunità.
Macrofagi	Componenti del sistema immunitario adattativo e innato.	Forniscono una risposta rapida e completa agli agenti patogeni; sono importanti per le difese dell'organismo.

MHC (major histocompatibility complex) = complesso maggiore di istocompatibilità; TCR (T- cell receptor) = recettore delle cellule T
 Basato su Noonan 2015; Warrington 2011

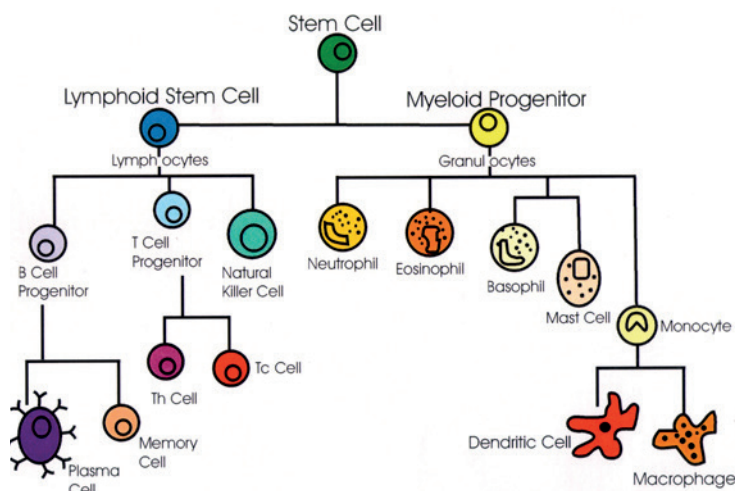


Figura 2. Cellule del sistema immunitario. Tutte le cellule originano da una cellula staminale multipotente nel midollo osseo.

di riconoscere e distruggere le cellule infettate da virus, batteri intracellulari o parassiti intracellulari (Chaplin 2010).

Le cellule B si sviluppano dalle cellule staminali ematopoietiche del midollo osseo. Una volta mature, escono dal midollo osseo e formano un recettore unico che lega l'antigene sulla loro membrana (Warrington 2011). All'incirca l'1% delle cellule B si sviluppa in plasmacellule; una cellula B attivata può generare fino a 4.000 plasmacellule. La crescita e la differenziazione delle cellule B in plasmacellule secernenti anticorpi è attivata dagli anticorpi estranei. Le cellule B contribuiscono anche all'attivazione, all'anergia (disabilitazione delle risposte delle cellule T dopo l'incontro con un antigene), alla differenziazione e alla proliferazione delle cellule T (Noonan 2015). I linfociti B attivati producono citochine antinfiammatorie come IL-1 e IL-6, il fattore di stimolazione delle colonie di granulociti-macrofagi e il fattore di necrosi tumorale (TNF).

cellule T sulla loro membrana hanno un recettore unico che lega l'antigene, noto come recettore delle cellule T, o TCR (T-cell receptor). Esso richiede l'attivazione da parte delle cellule presentanti l'antigene (antigen-presenting cells, APC), per poter riconoscere un antigene specifico. Le APC si trovano nell'epitelio della pelle, del tratto digestivo e delle vie respiratorie, e sono essenziali per riconoscere antigeni specifici.

Sulla superficie delle APC sono presenti i complessi maggiori di istocompatibilità (major histocompatibility complex, MHC). Le proteine MHC (o antigeni leucocitari umani [human leukocyte antigen, HLA]) hanno due funzioni generali:

- le proteine MHC agiscono come vettori per presentare gli antigeni sulla superficie cellulare. Le proteine MHC di tipo I sono essenziali per veicolare gli antigeni virali e sono presenti in quasi tutti i tipi di cellule, a eccezione dei globuli rossi. Le proteine MHC di tipo II sono importanti per trasportare gli antigeni alle cellule T helper (note anche come cellule CD4);
- le proteine MHC indicano anche se una cellula è una cellula ospite o una cellula estranea. Nei trapianti di organi, le proteine MHC vengono abbinate per ridurre il rischio di rigetto.

Le cellule T si attivano quando incontrano una APC carica di antigene che presenta i frammenti di antigene legati alle molecole MHC (Warrington 2011). Una volta attivate, le cellule T secernono citochine, che a loro volta stimolano altre cellule T a differenziarsi in cellule T citotossiche o cellule T helper. Il ruolo principale delle cellule T è quello

Immunità umorale e cellulare

Come già detto, la funzione principale delle cellule B è la produzione di anticorpi contro gli antigeni estranei: l'immunità umorale o anticorpo-mediata è quel ramo dell'immunità acquisita mediato dalle cellule B nella produzione di anticorpi. I linfociti T e altre cellule, come le cellule dendritiche, mediano la produzione di anticorpi da parte delle plasmacellule che si sono evolute dalle cellule B. Gli anticorpi presenti nel siero e nei fluidi mucosi riconoscono gli antigeni microbici extracellulari e neutralizzano ed eliminano i microbi. Le cellule B producono cinque tipi di anticorpi: le immunoglobuline A (IgA), D (IgD), E (IgE), G (IgG) e M (IgM). Ognuno di questi anticorpi ha funzioni biologiche diverse e ognuno riconosce e neutralizza specifici agenti patogeni (Warrington 2011).

L'immunità cellulo-mediata non coinvolge gli anticorpi, ma fornisce invece una protezione tramite:

- l'attivazione delle cellule T citotossiche specifiche per l'antigene;
- l'attivazione dei macrofagi e delle cellule natural killer;
- la stimolazione della produzione di citochine, che mediano la risposta immunitaria.

L'immunità cellulo-mediata è la funzione principale dei linfociti T, che proteggono l'organismo dai microbi, quali i virus (Noonan 2015).

Il sistema immunitario innato e quello adattativo non sono meccanismi separati, ma piuttosto processi sinergici; molte risposte immunitarie acquisite si basano sull'immunità

Modulo I: Comprendere il mieloma multiplo

innata. Ad esempio, la capacità dei neutrofili di uccidere i batteri è potenziata quando i batteri vengono prima opsonizzati dagli anticorpi prodotti dalle cellule T e B. Le cellule presentanti l'antigene (APC) del sistema immunitario innato, come le cellule dendritiche, supportano l'attivazione delle cellule T e B del sistema immunitario adattativo.

Fisiopatologia, fattori di rischio e incidenza

Esistono diversi tipi di disturbi plasmacellulari che comportano anomalie delle plasmacellule ma non soddisfano i criteri per essere definiti mieloma multiplo attivo. Di seguito è riportato un elenco di questi disturbi delle plasmacellule. In questo programma di formazione verranno trattati solo la gammopatia monoclonale di significato incerto e il mieloma multiplo indolente, oltre al mieloma multiplo attivo.

- Gammopatia monoclonale
- Gammopatia monoclonale di significato incerto (MGUS)
- Plasmocitomi solitari
- Mieloma multiplo indolente (smouldering multiple myeloma, SMM)
- Amiloidosi a catena leggera
- Macroglobulinemia di Waldenstrom

Fisiopatologia

Il mieloma multiplo è una malattia maligna delle plasmacellule che determina una sovrapproduzione di

immunoglobuline monoclonali a catena leggera e pesante. La malattia è spesso caratterizzata da plasmocitosi del midollo osseo, produzione di proteine monoclonali, lesioni ossee osteolitiche, malattia renale, anemia, ipercalcemia e/o immunodeficienza.

Sebbene la fisiopatologia del mieloma multiplo sia molto complicata, è anche ben organizzata e consiste di interazioni sequenziali. Il mieloma sintomatico è tipicamente preceduto da una fase premaligna asintomatica che, quando riconosciuta, viene definita come gammopatia monoclonale di significato incerto (monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS) o mieloma multiplo indolente (SMM), a seconda dell'estensione del coinvolgimento del midollo osseo e della proteina monoclonale (**Tabella 2**) (Morgan 2012; Rajkumar 2013). Il mieloma multiplo indolente (SMM) è uno stadio intermedio tra la MGUS e il mieloma attivo. Tutti i pazienti con mieloma attivo hanno precedentemente avuto una MGUS, ma solo il 20 % dei MGUS evolve effettivamente in mieloma attivo. Il rischio di progressione da MGUS a mieloma è dell'1 % all'anno e il rischio di progressione da SMM a mieloma è di circa il 10 % all'anno (**Figura 3**). La transizione a mieloma è definita dalla comparsa di plasmacellule monoclonali.

Le variazioni molecolari sottostanti influenzano il decorso clinico del mieloma. Mentre alcuni pazienti sperimentano lunghi periodi di malattia indolente, altri hanno ricadute precoci e sono refrattari alla terapia per tutta la durata della malattia (Noonan 2021). I miglioramenti negli esiti sono strettamente correlati all'evoluzione della comprensione delle anomalie cromosomiche che influenzano la stadiazione, la sopravvivenza e la scelta del trattamento.

Normalmente, le plasmacellule costituiscono circa il 4 % della composizione del midollo osseo: nel mieloma, la

Tabella 2. Definizioni di MGUS, SMM e mieloma multiplo

Gammopatia monoclonale di significato incerto (monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS).	Proteina monoclonale presente, ma solitamente < 3,0 g/dl. Nessuna caratteristica CRAB o altri indicatori di mieloma attivo. Plasmacellule monoclonali del midollo osseo < 10 %.
Mieloma multiplo indolente (smouldering multiple myeloma, SMM)	Livello di malattia superiore rispetto alla MGUS; proteina monoclonale sierica $\geq 3,0$ g/dl o proteina di Bence-Jones ≥ 500 mg/24h e/o plasmacellule del midollo osseo > 10 % e < 60 % e assenza di eventi definenti il mieloma (myeloma defining events, MDE) o amiloidosi.
Mieloma basato su CRAB	Presenza di proteine monoclonali e una o più caratteristiche CRAB e/o indicatori di danno d'organo.

CRAB:

C=elevazione del calcio (> 11 mg/dl)

R=Disfunzione renale (diminuzione della creatinina sierica > 2 g/dl rispetto al valore normale del paziente)

A=Anemia (emoglobina < 10 g/dl o diminuzione > 2 g/dl rispetto al valore normale del paziente)

B=Malattia ossea [dall'inglese "bone"] (≥ 1 lesione osteolitica rilevata alla radiografia scheletrica, CT o PET/CTB)

[Le procedure e gli esami utilizzati per la diagnosi e la stadiazione del mieloma sono descritti in dettaglio nel Modulo 2]

Fonti: NCCN 2024; Noonan 2021

Modulo I: Comprendere il mieloma multiplo

concentrazione di plasmacellule può superare il 10 %. La premessa fondamentale alla base della progressione verso il mieloma è che mutazioni multiple in diverse vie deregolano la biologia delle plasmacellule, producendo cambiamenti che portano allo sviluppo delle caratteristiche cliniche del mieloma (Morgan 2012).

Con il progredire della malattia, le plasmacellule del mieloma non sono più confinate nel midollo osseo; possono essere presenti in sedi extramidollari e come cellule leucemiche circolanti. Sembra che la transizione da una fase all'altra sia dovuta all'acquisizione di anomalie genetiche che portano allo sviluppo delle caratteristiche biologiche del mieloma (Figura 3).

Il ruolo della genetica nel mieloma multiplo

Il mieloma multiplo attivo si sviluppa in un certo periodo di tempo a partire da diversi eventi genetici complessi. Il processo inizia precocemente con gli stadi premaligni del mieloma (ovvero, MGUS e mieloma indolente), che sono estremamente comuni (Fonesca 2004; Robiou de Pont 2017). Sono state individuate anomalie cromosomiche specifiche che comportano traslocazioni, delezioni o amplificazioni, identificate mediante citogenetica in metafase, cariotipizzazione convenzionale o analisi di ibridazione fluorescente in situ (fluorescence in situ hybridization, FISH) [vedere Modulo 2].

Tra le anomalie cromosomiche importanti per le raccomandazioni prognostiche e terapeutiche vi sono:

- traslocazione che coinvolge il locus della catena pesante dell'immunoglobulina (Ig) o non-iperdiploidia. La traslocazione t(4;14), t(14;16), t(14;20) è associata a una prognosi sfavorevole, presente in circa il 10 %-20 % dei pazienti di nuova diagnosi;
- iperdiploidia o trisomie che coinvolgono cromosomi dispari (3, 5, 7, 9, 11, 15, 19, 21), generalmente associate a un esito più favorevole;
- anomalie del cromosoma 1: il guadagno/amplificazione di 1q21 (braccio lungo) aumenta il rischio di progressione del mieloma e l'incidenza dell'amplificazione è maggiore nei pazienti recidivati rispetto a quelli di nuova diagnosi;
- delezione di 17p13 (il locus per il gene soppressore del tumore, p53): causa la perdita di eterozigosi di TP53 ed è considerata una caratteristica ad alto rischio per il mieloma (NCCN 2024).

La ricerca suggerisce che la definizione delle caratteristiche ad alto rischio, come quelle riscontrate nel microambiente del midollo osseo, fornirà informazioni chiave per la consulenza prognostica, la selezione e il sequenziamento del trattamento.

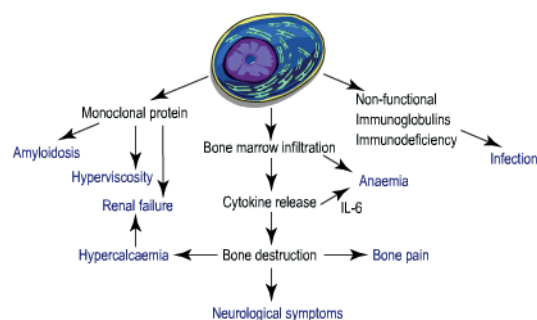


Figura 3. L'effetto sull'organismo dello spostamento delle plasmacellule dal midollo osseo: caratteristiche biologiche del mieloma.

Fattori di rischio

La causa del mieloma multiplo è scarsamente compresa, in parte per via della bassa incidenza della malattia. La MGUS è uno dei fattori di rischio più importanti. Altri fattori di rischio sono l'aumento dell'età, il sesso maschile, la storia familiare, la razza nera e i fattori genetici. I fattori che contribuiscono alla progressione da MGUS a mieloma non sono chiari.

Diversi fattori ambientali e di stile di vita sono stati valutati come fattori di rischio per il mieloma. Le occupazioni agricole o industriali sono riconosciute come fattori di rischio (ovvero, quelle che comportano l'esposizione al benzene, ai prodotti petroliferi o all'agente Orange). La valutazione dell'obesità e delle caratteristiche della dieta ha prodotto dati epidemiologici contrastanti, sebbene vi siano prove di una relazione tra questi fattori e un aumento del rischio di mieloma (Marinac 2019; Sergeantanis 2015).

Incidenza

Rispetto ad altri tipi di cancro, il mieloma è relativamente raro. Il mieloma multiplo rappresenta circa l'1 % di tutti i cancri di nuova diagnosi nel mondo. Ciò corrisponde a 176.404 nuovi casi nel 2020. Nello stesso anno, la mortalità globale è stata di 117.077 casi (Globocan 2020). Poiché l'età mediana alla diagnosi è di circa 70 anni, il rapido invecchiamento della popolazione mondiale fa sì che l'incidenza del mieloma sia destinata ad aumentare significativamente, fino a circa 350.000 casi entro il 2050 (Ludwig 2013).

L'incidenza del mieloma multiplo è distribuita in modo disomogeneo nel mondo. La presenza maggiore è nelle regioni industrializzate dell'Australia/Nuova Zelanda, Europa e Nord America. Al contrario, diversi Paesi asiatici, come il Giappone e la Corea, presentano l'incidenza più bassa di mieloma. In Europa, si sono verificati 176.404 nuovi casi di mieloma multiplo (entrambi i sessi, tutte le

Modulo I: Comprendere il mieloma multiplo

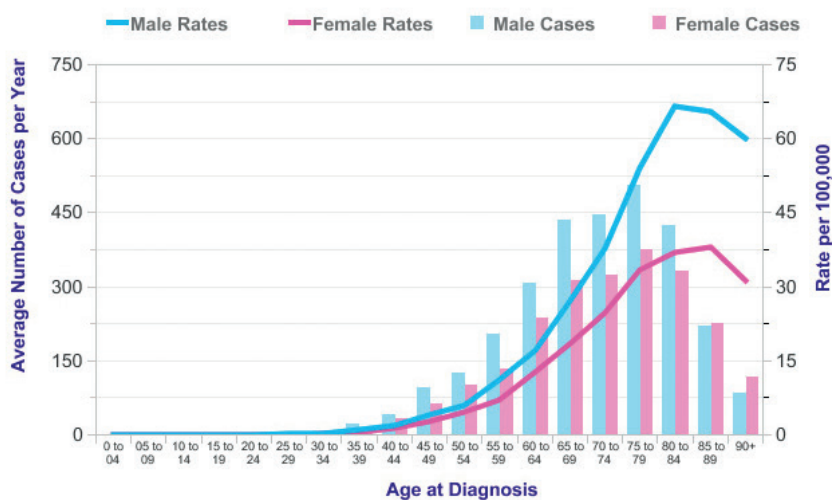


Figura 4. Numero medio di nuovi casi di mieloma multiplo per anno e per età, Regno Unito, 2016-2018.

Fonte: Cancer Research UK, <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/myeloma/incidence#heading-One>

età) e 117.077 decessi riconducibili al mieloma multiplo (entrambi i sessi, tutte le età) (Global Cancer Observatory 2020). Secondo i dati del Regno Unito, il tasso aumenta bruscamente tra i 55 e i 59 anni, con un picco negli uomini e nelle donne tra gli 85 e gli 89 anni (Figura 4) (Cancer Research UK 2021). L'American Cancer Society ha stimato 35.730 nuovi casi di mieloma e 12.590 decessi negli Stati Uniti nel 2023 (Siegel 2023).

L'incidenza del mieloma multiplo è in aumento a livello globale, in particolare negli uomini, nelle persone di età pari o superiore a 50 anni e in quelle provenienti da Paesi ad alto reddito. Una nota positiva è rappresentata dalla tendenza generale alla diminuzione della mortalità per mieloma multiplo nel corso del tempo, tendenza che è più evidente nelle donne (Figura 5) (Huang 2022).

La sopravvivenza relativa è una stima della percentuale di pazienti che si prevede sopravvivranno agli effetti del cancro. Poiché non esistono due pazienti esattamente uguali e il trattamento e le risposte al trattamento possono variare notevolmente, le statistiche di sopravvivenza non possono essere utilizzate per prevedere esattamente cosa accadrà a un singolo paziente. La sopravvivenza relativa a 5 anni dei pazienti con mieloma, secondo il Programma di Sorveglianza, Epidemiologia ed Esiti (Surveillance,

Epidemiology, and End Results, SEER) del National Cancer Institute, è migliorata notevolmente negli ultimi 4 decenni, soprattutto grazie alla disponibilità di nuovi trattamenti (SEER 2023). Il tasso di sopravvivenza relativa a 5 anni per il mieloma negli Stati Uniti (tutte le razze ed etnie, uomini e donne) è stato del 25 % nel periodo 1975-1977, ed è salito al 58 % nel periodo 2012-2018 (Siegel 2023). La diminuzione del tasso di mortalità per mieloma multiplo è in parte dovuta al maggior numero di nuovi farmaci per il mieloma, che hanno ampliato notevolmente le opzioni di trattamento. Tuttavia, l'esito del trattamento e la sopravvivenza a livello globale mostrano disparità significative in termini di scarsa consapevolezza e trattamento non ottimale in alcune regioni del mondo, in particolare nei Paesi a basso reddito. Ciò dimostra l'importanza delle risorse economiche, delle possibilità di accesso e della qualità del sistema sanitario per una migliore diagnosi e sopravvivenza dei pazienti con mieloma (Ludwig 2020).

Nonostante le ottime misure terapeutiche, attualmente il mieloma non può ancora essere curato. Tuttavia, i progressi nella comprensione delle cause del mieloma multiplo, compresa la conoscenza delle anomalie genetiche alla base del mieloma e la disponibilità di opzioni terapeutiche più efficaci per i pazienti, hanno portato a un miglioramento della sopravvivenza complessiva dei pazienti. I pazienti ora muoiono "con" la loro malattia invece che "per" la loro malattia. Nuove opzioni terapeutiche con diversi meccanismi d'azione hanno contribuito a migliorare la qualità della vita dei pazienti affetti da mieloma [vedere Modulo 3].

Prospettive future

L'International Myeloma Foundation (IMF) ha lanciato la "Black Swan Initiative" nel 2012 con l'obiettivo di trovare una cura per il mieloma multiplo. Passi importanti verso questo obiettivo sono la possibilità di prevenzione, l'avvio precoce di interventi in fase di SMM e le possibilità diagnostiche per testare la malattia minima residua (MMR) (FISM 2022).

Modulo I: Comprendere il mieloma multiplo

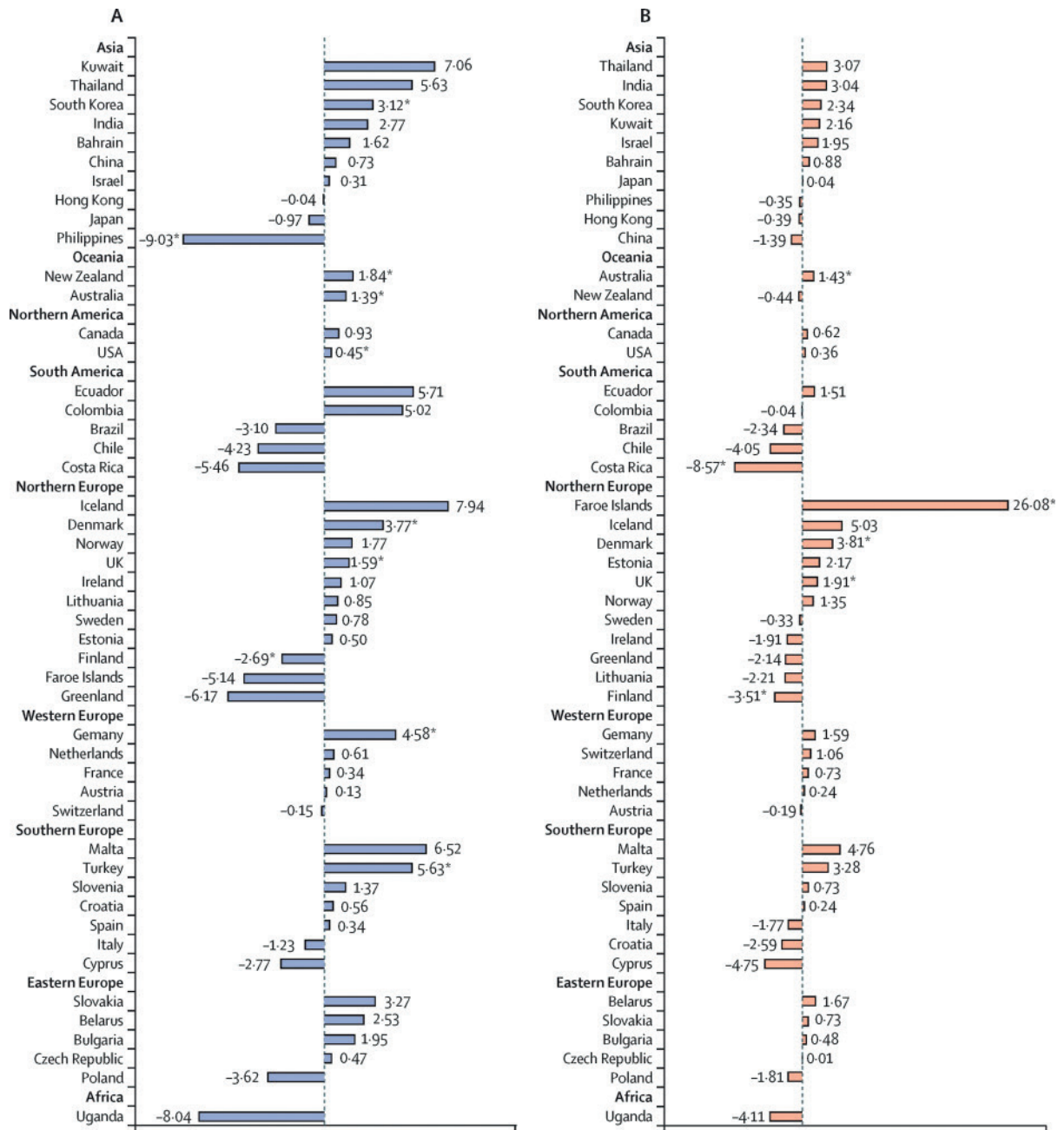


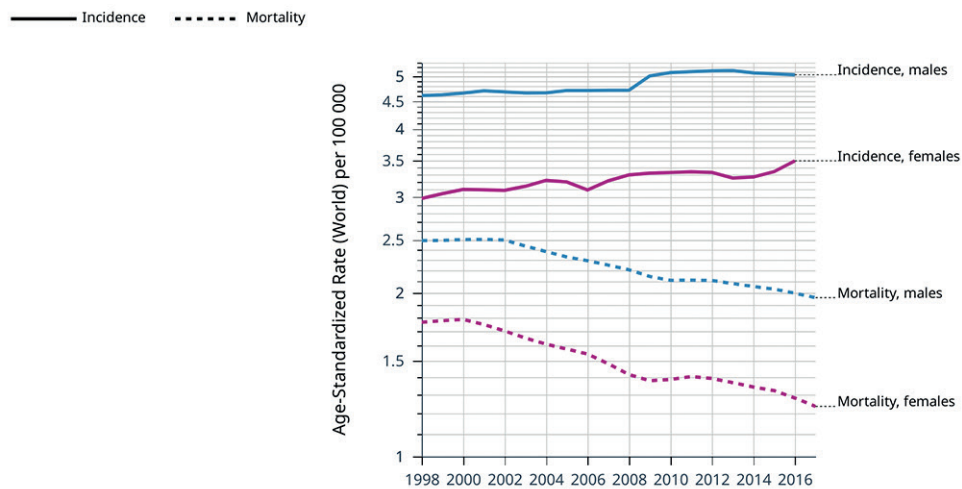
Figura 5. Variazione percentuale media annua dell'incidenza del mieloma multiplo negli uomini (A) e nelle donne (B) dal 2001 al 2019 (Huang 2022).

Modulo I: Comprendere il mieloma multiplo

Age-standardized rate (World) per 100 000, incidence and mortality, males and females, age [0-84]

USA*

Multiple myeloma



* Subnational data

Rates are shown on a semi-log scale

Lines are smoothed by the LOESS regression algorithm (bandwidth: 0.25)

CANCER OVER TIME | IARC - All Rights Reserved 2022 - Data version: 1.0

International Agency for Research on Cancer
World Health Organization

Figura 6. Tasso di incidenza e di mortalità standardizzato per età ogni 100.000 abitanti, suddiviso per sesso, negli Stati Uniti

Modulo I: Comprendere il mieloma multiplo

Risorse	
American Cancer Society (ACS) www.cancer.org	Società americana per il cancro - risorse online sul cancro
American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT) www.asbmt.org	Società americana per il trapianto di midollo osseo - servizi educativi, standard clinici e ricerca
European Myeloma Network (EMN) http://myeloma-europe.org	Rete di ricerca per lo sviluppo della diagnostica e della terapia per il mieloma multiplo
European Oncology Nursing Society (EONS) www.cancernurse.eu	Organizzazione europea degli infermieri in oncologia
European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) www.ebmt.org	Associazione professionale europea che promuove tutti gli aspetti delle terapie cellulari
European Society for Blood and Marrow Transplantation – Nursing Section https://www.ebmt.org/nurses-group	Organizzazione degli infermieri all'interno dell'EBMT
International Myeloma Foundation (IMF) www.myeloma.org	Informazioni sul mieloma, sul trattamento e sulla ricerca; supporto in più lingue
Nurse Leadership Board of the International Myeloma Foundation https://www.myeloma.org/nurse-leadership-board	Formazione e standard di cura per il mieloma multiplo
Multiple Myeloma Research Foundation (MMRF) www.themmr.org	Informazioni sul mieloma, sforzi di ricerca e supporto
Myeloma UK www.myeloma.org.uk	Informazione professionale e al paziente; formazione professionale
National Cancer Institute www.cancer.gov	Informazioni sui tipi di malattia e sulla ricerca

Modulo I: Comprendere il mieloma multiplo

Riferimenti bibliografici

Abramson HN. Monoclonal antibodies for the treatment of multiple myeloma: an update. *International Journal of Molecular Science* 2018; 19:3924

American Cancer Society (ACS). *Cancer Facts & Figures 2022*. Atlanta: American Cancer Society 2022

Bonilla FA, Oettgen HC. Adaptive immunity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2010; 125(Suppl 2): P33-40

Cancer Research UK. Disponibile all'indirizzo: <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/myeloma/incidence#heading-One>. Accesso effettuato a dicembre 2022

Chaplin DD. Overview of the immune response. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2010; 125(Suppl 2): P3-S23

Costa LJ, Brill LK, Omel J, et al. Recent trends in multiple myeloma incidence and survival by age, race and ethnicity in the United States. *Blood Advances* 2017; 1:282-287

Global Cancer Observatory (GloboCan). Multiple Myeloma 2020. Disponibile all'indirizzo: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/35-Multiple-myeloma-fact-sheet.pdf>. Accesso effettuato a gennaio 2024

Fonesca R, Barloque B, Bataile R, et al. Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: a workshop report. *Cancer Research* 2004; 64: 1546-1558

Huang J, Chan SC, Lok V, et al. The epidemiological landscape of multiple myeloma: A global cancer registry estimate of disease burden, risk factors, and temporal trends. *The Lancet Haematology* 2022; DOI: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(22\)00165-X](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(22)00165-X)

International Myeloma Foundation: Black Swan Research Initiative. Disponibile all'indirizzo: <https://www.myeloma.org/black-swan-research-initiative>. Accesso effettuato a gennaio 2024

Ludwig H, Miquel JS, Dimopoulos MA, et al. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *Leukaemia* 2013; 1-12

Ludwig H, Novis Durie S, Meckl A, et al. Multiple Myeloma Incidence and Mortality Around the Globe; Interrelations Between Health Access and Quality, Economic Resources, and Patient Empowerment. *The Oncologist* 2020, 25: e1406–e1413

Marinac CR, Suppran CA, Giovannucci E, et al. Elucidating under-studied aspects of the link between obesity and multiple myeloma: Weight pattern, body shape trajectory and body fat distribution *JNCI Cancer Spectrum* 2019; 3: pkz044. <https://doi.org/10.1093/jncis/pkz044>

Morgan GJ, Walker BA, Davies FE. The genetic architecture of multiple myeloma. *Nature Reviews Cancer* 2012; 12: 335-348

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines Version 2.2024: Multiple Myeloma. Disponibile all'indirizzo: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf. Accesso effettuato a gennaio 2024

Noonan K. Pathobiology, Epidemiology, and Diagnosis of Multiple Myeloma. In: *Multiple Myeloma: A Textbook for Nurses* (3rd edition). Ed: Fairman B, Tariman J. Oncology Nursing Society 2021, Pittsburgh PA; pagg. 9-37

Noonan KA, Huff CA, Davis J, et al. Adoptive transfer of activated marrow-infiltrating lymphocytes induces measurable antitumour immunity in the bone marrow in multiple myeloma. *Science Translational Medicine* 2015; 7(288):288ra78

Rajkumar SV, Kuman S. Multiple myeloma: diagnosis and treatment. *Mayo Clinical Proceedings* 2016; 91:101-119

Rajkumar SV, Gupta V, Fonseca R, et al. Impact of primary molecular cytogenetic abnormalities and risk of progression in smouldering multiple myeloma. *Leukaemia* 2013; 27: 1738-1744

Robiou de Pont S, Cleyne A, Fontan C, et al. Genomics of multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology* 2017; 35:963-967

SEER Cancer Statistics Factsheets: Myeloma. National Cancer Institute. Bethesda, MD, <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html>. Accesso effettuato a gennaio 2024

Sergentanis TN, Zagouri F, Tsilimidos G, et al. Risk factors for multiple myeloma: a systematic review of meta-analyses. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia* 2015; 15:563-577

Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023; *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2023; 73:17-48

Turvey SE, Broide DH. Innate immunity. *Journal of Clinical Immunology* 2010; 125(Suppl. 2): P24-S32

Warrington R, Watson W, Kim HL, Antonetti FR. An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology* 2011; 7(Suppl. 1): P1

I fatti in breve

- La definizione di mieloma multiplo dell'International Myeloma Working Group (IMWG) comprende ora i biomarcatori (identificati con l'acronimo SLiM) in aggiunta ai requisiti del CRAB (aumento dei livelli di calcio, disfunzione renale, anemia, lesioni distruttive dell'osso).
- Molte caratteristiche cliniche del mieloma multiplo sono legate alla proliferazione delle plasmacellule nel midollo osseo.
- Quasi tutti i pazienti presentano fatigue alla diagnosi; il 15 % ha infezioni, il 50 % insufficienza renale e il 17 % ipercalcemia.
- Le anomalie citogenetiche stanno diventando sempre più importanti nella classificazione delle diverse categorie di mieloma multiplo e nella stima della prognosi.
- Il Sistema di stadiazione internazionale rettificato (Revised International Staging System, R-ISS) prende in considerazione la presentazione clinica e le anomalie citogenetiche per stadiare il mieloma multiplo.

A. Introduzione

B. Diagnosi

1. Gammopatia monoclonale di significato incerto (MGUS)
2. Mieloma multiplo indolente (smouldering multiple myeloma, SMM)
3. Mieloma multiplo attivo
 - a. Presentazione clinica
 - b. Anamnesi ed esame obiettivo
 - b. Esami di laboratorio
 - c. Studi radiografici e di imaging
 - d. Esame del midollo osseo
 - e. Eventi definenti il mieloma

C. Sistemi di stadiazione

- a. Fattori prognostici

E. Manifestazioni cliniche alla diagnosi che richiedono una gestione immediata

1. Ipercalcemia
2. Insufficienza renale
3. Dolore osseo
4. Soppressione della funzione ematopoietica

F. Riferimenti bibliografici

Introduzione

Il mieloma multiplo è un cancro delle cellule plasmatiche. Le plasmacellule normali si trovano nel midollo osseo e svolgono un ruolo importante nel sistema immunitario [vedere Modulo 1]. Lo sviluppo del mieloma è un processo complesso a più fasi. È difficile diagnosticare il mieloma multiplo nelle sue fasi iniziali, poiché spesso non provoca sintomi fino a quando non raggiunge uno stadio avanzato.

Le plasmacellule, un tipo di cellule B, producono anticorpi (o immunoglobuline) che attaccano e uccidono gli agenti patogeni [vedere Modulo 1]. Nel mieloma multiplo le plasmacellule, che si trovano principalmente nel midollo osseo, iniziano a crescere in modo sregolato e producono una proteina anomala (o anticorpo), nota con diversi nomi, tra cui immunoglobulina monoclonale e proteina monoclonale (proteina M). Il cambiamento rispetto alla crescita normale e regolata delle plasmacellule dà inizio a una cascata di problemi e condizioni mediche che influenzano la funzione del midollo osseo e dei reni e portano a cambiamenti patologici nelle ossa.

In genere, il mieloma è preceduto dalla **gammopatia monoclonale di significato incerto** (monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS), una malattia asintomatica. La MGUS può portare a un mieloma multiplo indolente (smouldering multiple myeloma, SMM) o a un mieloma multiplo asintomatico. Entrambe le malattie possono evolvere in mieloma multiplo sintomatico. Le ricerche suggeriscono che i pazienti con un alto rischio di progressione verso la malattia sintomatica possono beneficiare di una terapia precoce [vedere Modulo 3] con un aumento del tempo di sopravvivenza se il trattamento viene iniziato prima che si verifichi un danno d'organo serio.

Diagnosi

La diagnosi di gammopatia monoclonale di significato incerto (MGUS), di mieloma multiplo indolente (SMM) e di mieloma multiplo attivo si basa sulla presentazione clinica, biologica e radiologica. In quasi tutti i pazienti, il mieloma multiplo esordisce come MGUS, una discrasia clonale delle plasmacellule presente nel 3-5 % delle persone di età superiore ai 65 anni e nel 10 % di quelle di età superiore agli 80 anni (Crawford 1987). Il SMM è un disturbo delle plasmacellule più avanzato. All'incirca il 10 % dei pazienti con SMM progredisce verso il mieloma multiplo. Sia la MGUS che il SMM vengono comunemente scoperti incidentalmente dopo una valutazione più approfondita di valori di laboratorio anormali. Alcuni dei valori anormali includono un aumento delle proteine totali o della globulina e un pannello anomalo dell'elettroforesi delle proteine sieriche (serum protein electrophoresis panel, SPEP) ottenuti per una serie di sintomi come la

neuropatia, un aumento delle infezioni e la polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (Noonan 2021).

Gammopatia monoclonale di significato incerto (MGUS)

La diagnosi di MGUS viene fatta dopo aver escluso la presenza di SMM e di mieloma multiplo attivo. La caratteristica clinica distintiva della MGUS è un aumento delle plasmacellule non associato a sintomi clinici o ad anomalie di laboratorio ad alto rischio, come ipercalcemia, insufficienza renale, anemia e lesioni ossee osteolitiche (Tabella 1). La biopsia e l'aspirazione del midollo osseo devono essere prese in considerazione nei pazienti in cui si sospetta la presenza di MGUS, insieme a test citogenetici con ibridazione fluorescente in situ (FISH). I pazienti con una diagnosi confermata di MGUS devono essere monitorati attentamente per rilevare la trasformazione della malattia in SMM o mieloma multiplo attivo. Il follow-up deve essere programmato ogni sei mesi se lo stato clinico rimane stabile (Noonan 2021).

Una nuova classificazione della MGUS, chiamata gammopatia monoclonale di significato clinico (monoclonal gammopathy of clinical significance, MGCS), è stata sviluppata per i pazienti con MGUS che presentano disfunzioni d'organo. La MGCS è suddivisa in gammopatia monoclonale di significato renale e gammopatia monoclonale di significato neurologico, a seconda della natura del coinvolgimento dell'organo o del sistema (NCCN 2024).

Mieloma multiplo indolente (SMM)

Il mieloma multiplo indolente (smouldering multiple myeloma, SMM) è un disturbo clonale delle plasmacellule asintomatico. Il rischio di progressione verso il mieloma multiplo è del 10 % all'anno nei primi 5 anni dopo la diagnosi, diminuendo al 3 % all'anno nei 5 anni successivi e all'1 % all'anno dopo i 10 anni dalla diagnosi (Kyle 2007).

Procedure di valutazione di base raccomandate per il SMM:

- CBC
- Elettroliti sierici, BUN, creatinina
- Elettroforesi del siero e delle urine e immunofissazione
- Esame del midollo osseo
- PET-TC con F-FDG o RMI

BUN (blood urea nitrogen) = azoto ureico nel sangue; CBC (complete blood count) = esame emocromocitometrico completo; F-FDG = F-fluorodesossiglucosio; PET-TC = tomografia a emissione di positroni / tomografia computerizzata; RMI = risonanza magnetica per immagini
Fonte: Visram 2021

Modulo II: Mieloma multiplo: diagnosi e stadiazione

Tabella 1. Criteri diagnostici per MGUS, SMM e mieloma multiplo attivo (adattati dai criteri aggiornati dell'International Myeloma Working Group^a)

MGUS non IgM	SMM	Mieloma multiplo attivo
Tutti e tre i criteri devono essere soddisfatti: 1. Proteina M sierica (non IgM) < 30 g/l 2. Plasmacellule clonali del midollo osseo < 10 % 3. Assenza di danno agli organi terminali attribuibile al disturbo proliferativo delle plasmacellule (ad es. caratteristiche CRAB, amiloidosi)	Entrambi i criteri devono essere soddisfatti: 1. roteine M sieriche (IgG o IgA) ≥ 30 g/l o proteina M urinaria > 500 mg/24 h e/o plasmacellule clonali nel midollo osseo 10 % - 60 % 2. Assenza di eventi definenti il mieloma o l'amiloidosi	Entrambi i criteri devono essere soddisfatti: 1. Plasmacellule clonali del midollo osseo ≥ 10 % o plasmocitoma dimostrato da biopsia 2. Uno o più eventi definenti il mieloma (vedere Tabella 2)
MGUS (monoclonal gammopathy of undetermined significance) = gammopatia monoclonale di significato incerto; SMM (smouldering multiple myeloma) = mieloma multiplo indolente Fonti: ^a Rajkumar 2014; Sive 2021; Cowan 2022		

L'International Myeloma Working Group (IMWG) identifica due criteri che devono essere soddisfatti per stabilire una diagnosi di SMM (Tabella 1). La maggior parte delle sperimentazioni cliniche basa l'idoneità allo studio proprio su tali criteri.

Nel 2020, l'IMWG ha intrapreso uno studio per identificare i fattori che predicono la progressione a mieloma multiplo attivo, con l'obiettivo di sviluppare un punteggio di rischio per prevedere il rischio di progressione a 2 anni (Mateos 2020). I fattori predittivi di progressione erano la proteina M (> 2 g/dl), l'infiltrazione di plasmacellule nel midollo osseo (> 20 %) e un rapporto > 20 tra catene leggere libere sieriche coinvolte e non coinvolte. I pazienti con questi fattori avevano un rischio di progressione verso il mieloma del 50 % a 2 anni dalla diagnosi.

Mieloma multiplo attivo

L'obiettivo degli esami diagnostici nei pazienti con sospetto mieloma è quello di stabilire una diagnosi accurata e di determinare l'estensione della malattia, aiutando così a stabilire una prognosi. Il mieloma deve essere diagnosticato utilizzando i criteri IMWG aggiornati al 2014 (Rajkumar 2014) (Tabella 1).

Presentazione clinica

La presentazione clinica può variare da completamente asintomatica a sintomi potenzialmente letali, a seconda dello stadio in cui la malattia viene diagnosticata. Il mieloma deve essere sempre preso in considerazione nei pazienti più anziani con dolore dorsale (schiena o costole) e sintomi sistemici come sudorazione e perdita di peso.

Poiché il mieloma multiplo ha origine nel midollo osseo, molti segni e sintomi alla presentazione possono essere attribuiti a cambiamenti patologici che avvengono nel midollo. La fatigue legata all'anemia si verifica in quasi tutti i pazienti con malattia attiva e un aumento delle

infezioni, in particolare quelle batteriche, in circa il 15 % (Noonan 2021). L'insufficienza renale (dovuta all'accumulo di catene leggere monoclonali nei reni che ostruiscono tubuli e glomeruli) è presente in circa il 50 % dei pazienti alla diagnosi (Vakiti 2022); l'ipercalcemia (causata da lesioni ossee osteolitiche) è riportata in circa il 17 % dei pazienti di nuova diagnosi (Bao 2020).

Tra i segni e i sintomi tipici del mieloma multiplo vi sono:

- problemi ossei quali dolore, debolezza, fratture (soprattutto alla colonna vertebrale, al torace o alle anche);
- bassi valori ematici che causano anemia, fatigue, rischio di emorragie (soprattutto mucosali);
- elevati livelli ematici di calcio che causano sete, minzione frequente, disidratazione, problemi a reni o insufficienza renale, stitichezza, dolore addominale, perdita dell'appetito, debolezza generale, confusione;
- problemi a carico del sistema nervoso, quali neuropatia periferica, dolore, intorpidimento delle gambe, debolezza delle gambe in presenza di compressione del midollo spinale;
- insufficienza renale;
- cefalee;
- disturbi visivi (Cowan 2022; Pawlyn 2019; Ramsenthaler 2016).

Anamnesi ed esame obiettivo

L'inquadramento diagnostico iniziale deve comprendere l'anamnesi e l'esame obiettivo. L'anamnesi deve includere informazioni su comorbidità quali coronaropatia, insufficienza cardiaca, ipertensione, disturbi renali ed epatici e malattie polmonari, tutti disturbi che potrebbero influenzare il processo decisionale sul trattamento.

Modulo II: Mieloma multiplo: diagnosi e stadiazione

Esami di laboratorio

Tipica del mieloma è la proteina monoclonale (proteina M), prodotta dalle plasmacellule degenerate e rilevabile nel sangue e/o nelle urine. In circa l'86 % delle persone affette da mieloma multiplo, l'elettroforesi siero-proteica rivela una proteina monoclonale, definita come la presenza di un anticorpo atipico nel sangue. Un esame delle proteine nelle urine delle 24 ore per quantificare la proteina di Bence-Jones è importante per documentare la presenza di proteinuria basale e valutare l'evidenza di amiloidosi secondaria a catena leggera (Tabella 3) (Cowan 2022).

Studi radiografici e di imaging

L'esame standard per il mieloma multiplo è la tomografia computerizzata (TC) dell'intero corpo o, idealmente, la diagnostica per immagini funzionale, come la tomografia computerizzata a emissione di positroni (PET-TC) o la risonanza magnetica per immagini (RMI) dell'intero corpo ponderata per la diffusione (Sive 2021; Cowan 2022), per valutare l'estensione dell'interessamento scheletrico, in particolare della colonna vertebrale, delle spalle, del torace, del bacino e delle ossa di braccia e gambe (Tabella 3). Le fratture patologiche delle ossa lunghe, delle costole o dei corpi vertebrali sono comuni nei pazienti di nuova diagnosi che assumono corticosteroidi e sono spesso il motivo per cui il paziente si rivolge al medico (Howell 2018).

Esame del midollo osseo

La proliferazione delle plasmacellule monoclonali viene determinata mediante prelievo di campioni di midollo osseo e/o biopsia del midollo osseo (Dimopoulos 2021).

L'esecuzione di un aspirato midollare e di una biopsia è essenziale per stabilire una diagnosi di mieloma multiplo (Sive 2021).

I test condotti sui campioni di midollo osseo devono includere la morfologia delle plasmacellule, la quantificazione delle plasmacellule CD138+ nella biopsia del nucleo mediante immunistochemica, citometria a flusso, ibridazione fluorescente in situ (FISH) e citogenetica convenzionale (Tabella 3) (Cowan 2022).

Eventi definenti il mieloma

Il danno agli organi terminali non è più necessario per diagnosticare il mieloma. La definizione IMWG di mieloma multiplo include ora i biomarcatori (identificati dall'acronimo SLiM) in aggiunta ai requisiti delle caratteristiche CRAB (Tabella 2). Ognuno dei tre biomarcatori è associato a una probabilità di circa l'80 % di sviluppare caratteristiche CRAB (ipercalcemia, insufficienza renale, anemia e malattia ossea) (Sive 2021). La presenza di lesioni ossee osteolitiche > 5 mm alla TC o alla PET-TC è coerente con un evento definente il mieloma; l'aumento dell'uptake alla PET-TC da solo, senza lesioni litiche corrispondenti, non è sufficiente a costituire un evento definente il mieloma, ma è associato a un aumento del rischio di progressione verso il mieloma (Rajkumar 2014).

Tabella 2. Eventi definenti il mieloma (criteri aggiornati dell'International Myeloma Working Group^a)

Evento definente il mieloma

- [S] plasmacellule nel midollo ≥ 60 %
- [Li] Rapporto catena leggera coinvolta:catena leggera non coinvolta ≥ 100 (purché la catena leggera coinvolta sia > 100 mg/l)
- [M] 2 o più lesioni focali alla RMI (di dimensione > 5 mm)
- [C] Aumento del calcio ($> 2,75$ mmol/l o $> 0,25$ mmol/l rispetto al limite superiore della norma)
- [R] Insufficienza renale (creatinina sierica > 177 μ mol/l o clearance della creatinina < 40 ml/min^b)
- [A] Anemia: Hb < 100 g/l o 20 g/l al di sotto del limite inferiore della norma
- [B] 1 o più lesioni litiche ossee alla radiografia, TC o PET-TC^c (di dimensione > 5 mm)

Hb = emoglobina; RMI = risonanza magnetica per immagini, PET-TC = tomografia a emissione di positroni / tomografia computerizzata; SLiM = (Sixty, Light chain ratio, MRI); TC = tomografia computerizzata

Fonti: ^aRajkumar 2014; Sive 2021; ^bClearance della creatinina misurata o stimata; ^cSe il midollo osseo presenta meno del 10 % di plasmacellule clonali, è necessaria più di una lesione ossea per distinguerlo dal plasmocitoma solitario con coinvolgimento minimo del midollo.

Modulo II: Mieloma multiplo: diagnosi e stadiazione

Tabella 3. Procedure diagnostiche per il mieloma multiplo

Procedure diagnostiche	Descrizione e significato clinico
Chimica del sangue	
Beta-2 microglobulina	È correlata all'onere sistemico del mieloma ed è utilizzata nella stadiazione
Azoto ureico nel sangue, creatinina	I reni sono colpiti dal mieloma aggressivo: ciò si rileva dall'aumento della creatinina e dell'azoto ureico nel sangue
Calcio	Aumenti del calcio e della fosfatasi alcalina causati da patologie ossee
Elettroliti	Gli squilibri potrebbero riflettere una disfunzione renale. Una diminuzione del sodio è spesso riscontrata in pazienti con elevati livelli di proteine
Test di funzionalità epatica, fosfatasi alcalina, albumina	Aumenti del calcio e della fosfatasi alcalina causati da patologie ossee. Livelli di albumina diminuiti
Proteine totali, globuline	Le immunoglobuline sono proteine; le proteine totali sono spesso elevate e la maggior parte sono globuline
Emocromo completo con differenziale	
Piastrine	Diminuite, con un significativo coinvolgimento del midollo osseo
Globuli rossi	Diminuiti, anemia comune alla diagnosi
Globuli bianchi	Possono essere elevati nella leucemia plasmacellulare
Diagnostica per immagini	
TC, RMI, PET, PET-TC, PET-RMI del corpo intero, a basso dosaggio	Rilevano il coinvolgimento osseo e il citoma plasmatico che si trova nell'osso o nei tessuti molli; si possono utilizzare per tracciare la progressione della malattia e la risposta al trattamento; la PET-CT è utile per rilevare la malattia extramidollare al di fuori della colonna vertebrale.
Aspirato e biopsia del midollo osseo	
Valutazione cellulare e quantificazione delle plasmacellule nel midollo osseo	La valutazione cellulare misura il carico della malattia e viene utilizzata per la stadiazione
Anomalie cromosomiche (analisi cromosomica e FISH) per individuare aberrazioni citogenetiche sfavorevoli	I risultati citogenetici sono utilizzati per valutare e classificare i rischi (vedere Tabella 4)
Proteine monoclonali	
Immunoglobuline: IgG, IgA, IgM	Le plasmacellule producono anticorpi (immunoglobuline). Un aumento delle plasmacellule produce IgG o IgA; un aumento delle IgM è meno comune
Proteine monoclonali	Le plasmacellule maligne secernono una proteina monoclonale (proteina M)
Elettroforesi delle proteine del siero (serum protein electrophoresis, SPEP)	Separa le proteine nel sangue o nell'urina in diversi gruppi in base alle dimensioni e alla carica elettrica; quantifica la proteina M, definita come la presenza di un anticorpo atipico nel sangue.
Elettroforesi delle proteine dell'urina (urine protein electrophoresis, UPEP) (raccolta delle urine delle 24 ore)	Fornisce informazioni sulle proteine totali; quantifica la proteina di Bence-Jones per documentare la presenza di proteinuria di base e di eventuale amiloidosi secondaria a catena leggera, che spesso si manifesta con una proteinuria di tipo nefrosico.
Immunofissazione sierica elettroforesi	Identifica informazioni specifiche sul tipo di proteina M presente; la valutazione delle variazioni dei livelli di varie proteine, in particolare della proteina M, può essere utilizzata per monitorare la progressione della malattia e la risposta al trattamento
Test delle catene leggere libere nel siero	Individua il mieloma e i disordini plasmacellulari correlati indicando la presenza della proteina M; utile nella prognosi di MGUS, SMM, mieloma attivo, amiloidosi della catena leggera dell'immunoglobulina, plasmocitoma solitario; utilizzato per documentare una risposta completa rigorosa secondo i criteri di risposta dell'IMWG; maggiore sensibilità rispetto a SPEP o UPEP

Modulo II: Mieloma multiplo: diagnosi e stadiazione

Tabella 3. Procedure diagnostiche per il mieloma multiplo

Procedure diagnostiche	Descrizione e significato clinico
Parametri di laboratorio aggiuntivi	
Albumina, β 2-microglobulina, LDH, CRP, emocromo e differenziale, striscio di sangue periferico, screening chimico	Forniscono informazioni per la stadiazione della malattia (albumina e β 2-microglobulina), la funzionalità degli organi e l'aggressività della malattia (LDH), le infezioni batteriche (CRP)
Nefelometria delle immunoglobuline sieriche	La misurazione delle IgA sovrastima la concentrazione della proteina M nei pazienti con mieloma IgG e IgM. Fornisce informazioni sulla soppressione delle immunoglobuline non coinvolte.

CBC (complete blood count) = emocromo completo; CRP (C-reactive protein) = proteina C-reattiva; FISH = ibridazione fluorescente in situ interfascia; IMWG = International Myeloma Working Group; LDH (lactate dehydrogenase) = lattato deidrogenasi; MP = malattia progressiva; PET (positron emission tomography) = tomografia a emissione di positroni; RMI = risonanza magnetica per immagini; TC = tomografia computerizzata
Adattato da: Ludwig 2014; Dimopoulos 2021; Sive 2021; NCCN 2024; Noonan 2021

Sistemi di stadiazione

Il Sistema di stadiazione internazionale (International Staging System, ISS) è un semplice algoritmo di stratificazione del rischio basato su due importanti parametri biologici: la beta2-microglobulina sierica (β 2M) e l'albumina sierica (Tabella 4 (Palumbo 2015)). I biomarcatori e le anomalie genetiche influenzano la risposta al trattamento e l'ISS non tiene conto di questi fattori. A seguito di una valutazione basata su 4.445 pazienti, Palumbo et al (2015) hanno sviluppato il sistema di

stadiazione rivisto (R-ISS). L'R-ISS prende in considerazione la presentazione clinica e le anomalie citogenetiche in vari contesti sanitari sulla base di somiglianze cliniche oggettive (Noonan 2021).

Un limite dell'R-ISS è che la maggior parte dei pazienti è classificata come R-ISS II o come gruppo a rischio intermedio, che comprende pazienti con ampie variazioni nel rischio di progressione o morte. L'R2-ISS identifica quattro gruppi di rischio assegnando un valore numerico a ciascun fattore di rischio in base alla sua influenza sulla sopravvivenza globale: il gruppo a basso rischio è pari a 0 punti, il gruppo a rischio basso-intermedio è pari a 0,5-1

Tabella 4. Sistema di stadiazione internazionale per il mieloma multiplo

Stadio	Criteri (ISS) ^a	Criteri (R-ISS) ^b	Criteri (R2-ISS) ^c
I	β 2 microglobulina sierica < 3,5 mg/l, E albumina sierica \geq 35 g/l	stadio I ISS e anomalie cromosomiche a rischio standard mediante FISH e LDH sierica \leq limite superiore della norma	Rischio basso Non ISS stadio II o III LDH sierica \leq limite superiore della norma del(17p) o t(4;14) o 1q+ non rilevati
II	Non rientrano nei criteri per lo stadio I o III	Non stadio I o III ISS	Rischio Basso-intermedio ISS stadio II oppure LDH sierica. limite superiore della norma o Del(17p) o t(4;14) o 1q+ rilevati
III	β 2 microglobulina sierica \geq 5,5 mg/l (indipendentemente dal valore dell'albumina)	Stadio III ISS e/o anomalie cromosomiche ad alto rischio mediante FISH o LDH sierica > limite superiore della norma	Rischio intermedio-alto Qualsiasi combinazione di caratteristiche ad alto rischio equivale a un punteggio di 1,5-2,5
IV			Rischio alto Qualsiasi combinazione di caratteristiche ad alto rischio equivale a un punteggio di 3-5

ISS (International Staging System) = Sistema di stadiazione internazionale; R-ISS (Revised-ISS) = Sistema di stadiazione internazionale rettificato; R2-ISS (Second revision of ISS) = Seconda revisione dell'ISS
Fonti: ^aGreipp 2005; ^bPalumbo 2015; ^cD'Agostino 2022

Modulo II: Mieloma multiplo: diagnosi e stadiazione

Tabella 5. Significato prognostico delle anomalie citogenetiche nel mieloma di nuova diagnosi

Rischio standard	Rischio intermedio/alto
Trisomie t(11;14) (q13;q32) t(6;14) (p21;q32) Le trisomie più una qualsiasi delle traslocazioni IgH possono migliorare la prognosi sfavorevole conferita dalle traslocazioni IgH ad alto rischio e da del(17)p lperdiploidia	t(4;14) (p16;q32): rischio intermedio t(14;16) (q32;q23): rischio alto t(14;20) (q32;q11): rischio alto Del(17p): rischio alto 1p- Guadagno (1q21): rischio intermedio Profilo di espressione genica ad alto rischio Fattori di rischio per la progressione della malattia e/o la recidiva (pazienti di nuova diagnosi): diagnosi come Sistema di stadiazione internazionale rettificato (R-ISS) III presenza di malattia extramidollare presenza di plasmacellule circolanti
Fonti: Rajkumar 2022; NCCN 2024; Sive 2021	

punto, il gruppo a rischio intermedio-alto è pari a 1,5-2,5 punti e il gruppo a rischio alto è pari a 3-5 punti. L'R2-ISS ha limitazioni, in quanto è stato validato solo in pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi (D'Agostino 2022; NCCN 2024).

Fattori prognostici

La sopravvivenza del paziente dipende dallo stadio della malattia. I pazienti con sospetto mieloma devono essere indirizzati a un oncologo o a un ematologo specializzato per l'inquadramento diagnostico e la stadiazione.

L'analisi citogenetica deve essere effettuata mediante FISH (ibridazione fluorescente in situ) interfascia su cellule del midollo osseo selezionate per CD138. Un certo numero di anomalie citogenetiche ha un significato prognostico nei pazienti di nuova diagnosi (Tabella 5). I dati di sperimentazioni randomizzate e controllate sulle moderne terapie mostrano che la sopravvivenza mediana nel mieloma multiplo è di circa 6 anni (42), con una sopravvivenza mediana di 8 anni nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali (44, 45). La sopravvivenza mediana è più bassa nei pazienti più anziani.

Come per altri tipi di cancro, la sopravvivenza complessiva nel mieloma multiplo è influenzata dalle caratteristiche del paziente, dal carico tumorale (stadio), dalla biologia (anomalie citogenetiche) e dalla risposta alla terapia. Oltre ai fattori di rischio citogenetici, altri due marcatori associati a una biologia aggressiva della malattia sono valori di LDH elevati ed evidenza di plasmacellule circolanti all'esame di routine dello striscio periferico (in questo caso si parla anche di leucemia plasmacellulare).

L'R-ISS prende in considerazione questi fattori per stimare la prognosi, per supportare l'assistenza clinica e aiutare a confrontare i risultati degli studi clinici. Tuttavia, poiché le opzioni terapeutiche sono notevolmente migliorate nell'ultimo decennio, è necessario stratificare il mieloma multiplo in base a singoli gruppi citogenetici piuttosto che a categorie di rischio arbitrariamente eterogenee (Rajkumar 2022). Tuttavia, una maggiore comprensione della fisiopatologia e del ruolo delle anomalie genetiche nel mieloma ha fornito la base per il progresso clinico, con un miglioramento della sopravvivenza complessiva dei pazienti con mieloma.

Manifestazioni cliniche del mieloma multiplo in pazienti sintomatici alla presentazione iniziale che richiedono una gestione immediata

Il mieloma multiplo è un tumore maligno che colpisce il midollo osseo. Molte delle sue manifestazioni cliniche derivano quindi dall'infiltrazione diffusa del midollo osseo e dalla distruzione delle ossa (Talamo et al., 2010). L'evidenza di disturbi a carico dei tessuti o degli organi è un criterio essenziale per decidere se è opportuno iniziare un trattamento. Secondo uno studio basato sulla popolazione nel Regno Unito, il percorso più frequente per la diagnosi, che rappresenta circa un terzo dei casi, è la presentazione d'urgenza in ospedale (Howell 2017), il che suggerisce che i pazienti non erano consapevoli della gravità della loro condizione. Come prevedibile, l'impatto sulla sopravvivenza per i pazienti con accesso al pronto soccorso era immediato; la sopravvivenza complessiva

Modulo II: Mieloma multiplo: diagnosi e stadiazione

e le stime di sopravvivenza relativa per questi pazienti erano nettamente inferiori a quelle dei pazienti che si erano presentati per la prima volta presso strutture non di emergenza entro 3 mesi dalla diagnosi.

Ipercalcemia

Circa il 17 % dei pazienti presenta ipercalcemia (Bao 2020), che di solito si manifesta nell'ambito di una malattia sintomatica. I segni e i sintomi dell'ipercalcemia possono essere:

- disturbi del sistema nervoso (confusione, coma e alterazione dello stato di coscienza),
- debolezza muscolare,
- infiammazione del pancreas,
- stipsi,
- sete,
- poliuria,
- accorciamento dell'intervallo Q-T all'elettrocardiogramma,
- insufficienza renale acuta.

L'ipercalcemia lieve (calcio 2,6 - 2,9 mmol/l) può essere gestita mediante reidratazione orale e/o endovenosa. L'ipercalcemia moderata o grave (calcio \geq 2,9 mmol/l) deve essere trattata con la somministrazione endovenosa di normale soluzione fisiologica. Un adeguato deflusso urinario deve essere garantito dalla somministrazione di un diuretico dell'ansa, per evitare il sovraccarico di volume e favorire l'escrezione renale di calcio (Tabella 6).

[La gestione dell'ipercalcemia è trattata più dettagliatamente nel Modulo 4.]

Insufficienza renale

La disfunzione renale è una complicanza comune e potenzialmente pericolosa del mieloma. Circa il 20 % dei pazienti presenta insufficienza renale (definita come creatinina sierica elevata > 2 mg/dl o velocità di filtrazione glomerulare stabilita < 60 ml/min/1,73 m²) al momento della diagnosi (Dimopoulos 2021). Questo fenomeno è reversibile nella maggior parte dei pazienti dopo l'inizio del trattamento per il mieloma. In alcuni pazienti, tuttavia, si può manifestare una disfunzione renale permanente, che può richiedere terapia renale sostitutiva. L'insufficienza renale si verifica a causa dei danni provocati dalla nefropatia da cilindri di catene leggere, ma devono essere prese in considerazione altre eziologie, tra cui l'ipocalcemia, la deplezione di volume e l'iperuricemia, nonché i farmaci nefrotossici o il contrasto endovenoso (NCCN 2024). I pazienti che presentano insufficienza renale hanno un rischio maggiore di mortalità (Tabella 6).

[La gestione dell'insufficienza renale è trattata più dettagliatamente nel Modulo 4.]

Dolore osseo

La malattia ossea derivante da lesione ossea litica può essere focale o diffusa e può causare dolore, frattura/compressione spinale patologica e ipercalcemia. Il dolore osseo si manifesta nel 60 % dei pazienti alla diagnosi; il 60 % dei pazienti subisce fratture patologiche durante la progressione della malattia (Melton 2005). Le lesioni ossee

Tabella 6. Presentazione di segni e sintomi del mieloma multiplo che richiedono una gestione immediata

Segno/sintomo riscontrato	Gestione
Ipercalcemia	Idratazione; monitoraggio dello stato dei fluidi; somministrazione di bifosfonati
Creatinina elevata/insufficienza renale	Fornire un'adeguata idratazione per infusione e.v. o per via orale, monitorare lo stato dei fluidi per evitare l'ipervolemia; evitare farmaci nefrotossici; correggere le anomalie metaboliche concomitanti (ipercalcemia, iperuricemia); consultare il nefrologo; somministrare allopurinolo
Dolore osseo	Somministrare paracetamolo o tramadolo o altro analgesico; evitare l'uso di materiale di contrasto per la TC fino alla stabilizzazione della funzione renale; radioterapia palliativa per l'incombente compressione del midollo e la gestione del dolore
Frattura patologica	Fornire gestione del dolore; stabilizzazione dell'area interessata; inviare all'ortopedico
Infezione	Eseguire colture per identificare la causa patogena; somministrare antibiotici o agenti antivirali; evitare antibiotici nefrotossici
Anemia/emoglobina bassa	Somministrare agenti stimolanti l'eritropoiesi

TC = tomografia computerizzata; e.v. = endovenosa
Fonti: Kumar 2020; Monteith 2023

Modulo II: Mieloma multiplo: diagnosi e stadiazione

e le loro sequele possono limitare le attività della vita quotidiana e impattare sulla qualità della vita (Roodman 2009) (Tabella 6).

[La gestione delle lesioni ossee e delle loro sequele è trattata nel Modulo 4.]

Soppressione della funzione ematopoietica

Mano a mano che il midollo osseo si riempie di plasmacellule maligne, la capacità delle cellule staminali emopoietiche di produrre nuove cellule ematiche diminuisce, provocando anemia, neutropenia e trombocitopenia, che causano rispettivamente sintomi come fatigue, infezioni ed emorragie.

La presenza di anemia al momento della diagnosi è spesso dovuta alla soppressione dell'eritropoiesi da parte di citochine legate al tumore, all'insufficienza renale e/o a carenze di vitamine e ferro (Katzel et al., 2007). Il paziente può presentare sintomi legati all'anemia, come respiro affannoso, fatigue o vertigini. Il trattamento del mieloma multiplo spesso migliora l'eritropoiesi e la somministrazione di eritropoietina può correggere l'anemia sintomatica (Tabella 6).

[La gestione dell'anemia è discussa in dettaglio nel Modulo 4.]

Come potrebbe articolarsi una cura per il mieloma multiplo? Vengono qui definite tre diverse opzioni (IMF 2022).

- **Guarigione funzionale:** il paziente è in remissione prolungata per la malattia del mieloma, ma è ancora possibile rilevare una piccola quantità di malattia residua.
- **Sopravvivenza relativa normale:** il paziente è in remissione prolungata per la malattia del mieloma e ha raggiunto un punto in cui la sua sopravvivenza è in linea con quella della popolazione generale.
- **Guarigione reale:** il mieloma non è più rilevabile. Il problema è rappresentato dai limiti di rilevazione dei metodi diagnostici attualmente esistenti e quindi dalla distinzione tra guarigione funzionale e sopravvivenza normale e relativa.

Per determinare se esiste ancora una malattia minima residua (MMR), negli ultimi anni sono stati sviluppati strumenti diagnostici che utilizzano la citometria a flusso o tecniche di biologia molecolare. Con questi è possibile verificare la negatività alla malattia residua (MR) nei pazienti con mieloma dopo una terapia efficace. Nell'attuale pratica clinica, l'analisi della MMR dovrebbe essere utilizzata come base per le decisioni terapeutiche (Bertamini et al. 2021).

Una componente importante della Black Swan Initiative è lo studio sullo screening, il trattamento o la prevenzione del mieloma multiplo in Islanda (Iceland screens, treats, or prevents multiple myeloma, iStopMM) (Rögnvaldsson et al. 2021). Nell'ambito di questo studio di screening, a tutti i residenti in Islanda nati prima del 1976 è stato offerto uno screening per la MGUS (gammopatia monoclonale di significato incerto). I pazienti con MGUS individuati sono stati quindi randomizzati in tre possibili bracci di studio. Nel braccio 1, i pazienti non vengono contattati e di conseguenza la MGUS procede come se non fosse sottoposta a screening. Il braccio 2 aderisce alle attuali linee guida per la MGUS. Nel braccio 3, i pazienti ricevono una terapia più intensiva. Lo studio iStopMM consente di acquisire importanti informazioni sui vantaggi e gli svantaggi dello screening per la MGUS, effettuando un cambiamento di paradigma verso una terapia più precoce e quindi verso una possibile prevenzione dello sviluppo del mieloma multiplo.

Un altro importante tassello è il trattamento precoce già nello stadio di mieloma multiplo indolente (smouldering multiple myeloma, SMM). Questo aspetto è già stato analizzato in diversi studi. Nello studio CESAR, i pazienti con SMM ad alto rischio di progressione verso il mieloma multiplo sono stati trattati con un regime terapeutico consolidato per il mieloma. La sopravvivenza libera da progressione a 5 anni è stata del 95 % e la sopravvivenza complessiva si è attestata al 94 % (Mateos et al. 2021). Lo studio ASCENT, che attualmente ha una sopravvivenza libera da progressione del 90 %, è giunto a conclusioni simili (Kumar et al. 2022).

Riferimenti bibliografici

- Bao L, Wang Y, Lu M, et al. Hypercalcemia caused by humoral effects and bone damage indicate poor outcomes in newly diagnosed multiple myeloma patients. *Cancer Medicine* 2020; 9:8962-8969
- D'Agostino M, Cairns DA, Lahuerta JJ, et al. Second revision of the international staging system (R2-ISS) for overall survival in multiple myeloma: A European Myeloma Network (EMN) report within the harmony project. *Journal of Clinical Oncology* 2022; 40:3406-3418
- Dimopoulos M, Moreau P, Terpos E, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2021;3:309–322. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.014>
- Dvorak C. Common complaints, difficult diagnosis: Multiple myeloma. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners* 2006;18(5): 190–194. <https://doi.org/10.1111/j.1745-7599.2006.00122>
- Howell DA, Hart RI, Smith AG, et al. Myeloma: Patient accounts of their pathways to diagnosis. *PLoS One*. 2018;13(4), e0194788. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194788>
- Howell DA, Smith A, Appleton S, et al. Multiple myeloma: routes to diagnosis, clinical characteristics and survival -- findings from a UK population-based study. *British Journal of Haematology* 2017; 177:67-71
- International Myeloma Working Group (IMWG) Criteria for the Diagnosis of Multiple Myeloma. Available at: <https://www.myeloma.org/international-myeloma-working-group-imwg-criteria-diagnosis-multiple-myeloma>
- Katzel JA, Hari P, Vesole DH. Multiple Myeloma: Charging Toward a Bright Future. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2007;57(5):301–318. <https://doi.org/10.3322/CA.57.5.301>
- Kumar L, Nair S, Vadlamani SP, Chaudhary P. Multiple myeloma: an update. *Journal of Current Oncology* 2020; 1:72-80
- Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2007; 21;356(25):2582-90
- Mateos MV, Kumar S, Dimopoulos M.A. et al. International Myeloma Working Group risk stratification model for smoldering multiple myeloma (SMM). *Blood Cancer Journal* 2020; 10:102. <https://doi.org/10.1038/s41408-020-00366-3>
- Melton LJ, Kyle RA, Achenbach SJ, Oberg AL, Rajkumar SV. Fracture Risk With Multiple Myeloma: A Population-Based Study. *Journal of Bone and Mineral Research* 2005; 20(3):487–493.
- Monteith BE, Sandhu L, Lee AS. Management of multiple myeloma: A review for general practitioners in oncology. *Current Oncology* 2023; 30:4382-4401
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines Version 2.2024: Multiple Myeloma. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf. Accessed January 2024
- Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report from the International Myeloma Working Group. *Journal of Clinical Oncology* 2015; 33(26):2863–2869. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.2267>
- Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014; 5(12):e53journal8-48.
- Ramsenthaler C, Kane P, Gao W, et al. Prevalence of symptoms in patients with multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Haematology* 2016; 97:416-429
- Roodman, G. D. Pathogenesis of myeloma bone disease. *Leukemia* 2009;23(3):435–441. <https://doi.org/10.1038/leu.2008.336>
- Ross FM, Avet-Loiseau H, Amey G, et al, on behalf of the European Myeloma Network. Report from the European Myeloma Network on interphase FISH in multiple myeloma and related disorders. *Haematologica* 2012;97(8):1272–1277. <https://doi.org/10.3324/haematol.2011.056176>
- Sive J, Cuthill K, Hunter H, et al, on behalf of the British Society of Haematology. Guidelines on the diagnosis, investigation and initial treatment of myeloma: A British Society for Haematology/UK Myeloma Forum Guideline. *British Journal of Haematology* 2021; 193(2):245–268. <https://doi.org/10.1111/bjh.17410>
- Talamo G, Farooq U, Zangari M, et al. Beyond the CRAB Symptoms: A Study of Presenting Clinical Manifestations of Multiple Myeloma. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 2010;10(6): 464–468. <https://doi.org/10.3816/CLML.2010.n.080>
- Vakiti A, Padala SA, Mewawalla P. Myeloma Kidney. [Aggiornato nel giugno 2022]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. . Disponibile all'indirizzo: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499952/>. Accesso effettuato a gennaio 2024
- Visram A, Cook J, Warsame R. Smoldering multiple myeloma: evolving diagnostic criteria and treatment strategies. *Hematology American Society Hematology Education Program*. 2021:673-681.

I fatti in breve

- Indipendentemente dal fatto che un paziente sia idoneo o meno al trapianto autologo di cellule staminali (ASCT), l'approccio al trattamento del mieloma deve basarsi su fattori individuali quali le caratteristiche della malattia, l'età del paziente, la presenza di comorbidità e le preferenze personali.
- Prima di iniziare qualsiasi trattamento per il mieloma multiplo è necessario prendere in considerazione le questioni relative alla terapia di supporto, per evitare complicanze precoci che possono compromettere gli esiti terapeutici.
- La terapia con una tripletta di farmaci (bortezomib/lenalidomide/desametasone [VRd] o daratumumab/lenalidomide/desametasone [DRd]) è il trattamento standard di prima linea raccomandato in tutti i pazienti idonei al trapianto; questo regime fornisce tassi di risposta e profondità di risposta migliori e tassi di sopravvivenza libera da progressione/sopravvivenza complessiva (PFS/OS) più lunghi.
- Il doppio trapianto (ASCT in tandem), ovvero un secondo ciclo di trattamento ad alte dosi e ASCT entro 6 mesi dal primo ciclo, può essere raccomandato per alcuni pazienti, soprattutto quelli con malattia ad alto rischio.
- La triplice terapia (VRd o DRd) è raccomandata anche per i pazienti di nuova diagnosi non idonei al trapianto; questo regime ha dimostrato superiorità rispetto a un regime a due farmaci per quanto riguarda i tassi di PFS e OS.
- L'età mediana alla diagnosi è di 69 anni e il 33 % dei pazienti ha > 75 anni alla diagnosi. L'obiettivo del trattamento di questa popolazione è evitare di sotto-trattare il paziente anziano in buone condizioni fisiche e di sovra-trattare il paziente anziano fragile.
- Gli agenti singoli sono usati raramente per trattare il mieloma. I regimi farmacologici multipli possono esacerbare gli effetti collaterali noti dei singoli farmaci o causare interazioni farmaco-farmaco. La conoscenza degli eventi avversi, delle loro manifestazioni e della gestione preventiva è fondamentale per una buona pratica oncologica.

Modulo III: Trattamento del mieloma multiplo

- A. Introduzione
- B. Trattamento dei pazienti di nuova diagnosi idonei al trapianto
 - a. Trapianto autologo di cellule staminali per pazienti di nuova diagnosi idonei al trapianto
 - i. Valutazione pre-trapianto
 - ii. Trattamento di induzione
 - iii. Prelievo o raccolta di cellule staminali
 - iv. Regime di condizionamento
 - v. Infusione di cellule staminali
 - vi. Attecchimento
 - vii. Follow-up
 - viii. Trattamento di consolidamento post-trapianto
 - ix. Terapia di mantenimento
- C. Trattamento dei pazienti di nuova diagnosi non idonei al trapianto
 - a. Trattamento primario
 - b. Pazienti anziani e fragili
 - c. Pazienti con comorbidità
- D. Terapia di mantenimento
 - a. Pazienti trapiantati
 - b. Pazienti non trapiantati
- E. Trattamento del mieloma multiplo recidivato e refrattario
- F. Mieloma multiplo durante la gravidanza
- G. Cure di supporto
 - a. Radioterapia
- H. Misure infermieristiche relative agli agenti comunemente utilizzati nel trattamento del mieloma multiplo
- I. Terapie complementari
- J. Prospettive di trattamento future
- K. Risorse per professionisti sanitari, pazienti e caregiver
- L. Riferimenti bibliografici
- M. Appendice 1

Introduzione

Una maggiore comprensione del microambiente del midollo osseo ha portato all'utilizzo di nuove combinazioni di terapie e allo sviluppo di nuovi farmaci. Sebbene non esista una cura per il mieloma multiplo, gli agenti di nuova concezione e quelli attualmente in fase di sviluppo offrono opzioni per gestire efficacemente la malattia.

Poiché le cellule del mieloma dipendono dal microambiente del midollo osseo per la crescita e la sopravvivenza, il disturbo del microambiente può essere efficace per controllare la malattia. I nuovi agenti non colpiscono solo la cellula del mieloma in sé, ma anche i meccanismi all'interno del microambiente del midollo osseo che sono alla base dei cambiamenti genetici nelle cellule che portano, nel caso del mieloma multiplo, alla crescita e alla divisione anomala delle plasmacellule. Poiché agenti diversi hanno bersagli molecolari diversi, l'uso in combinazione di agenti con meccanismi d'azione diversi può avere un effetto sinergico e fornire una migliore risposta al trattamento.

Il primo passo nella valutazione delle opzioni terapeutiche per i pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi è determinare se siano candidati al trattamento ad alte dosi e al [trapianto autologo di cellule staminali](#) (autologous stem cell transplantation, ASCT). Attualmente, l'età avanzata e la disfunzione renale non sono più controindicazioni assolute al trapianto e tutti i pazienti dovrebbero essere indirizzati a un centro trapianti per valutare la loro idoneità all'ASCT. Secondo le linee guida internazionali, il trattamento di induzione seguito da un trattamento ad alte dosi con ASCT è raccomandato per i pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi che sono in buona salute e non hanno comorbidità compromettenti. In due studi che hanno confrontato l'ASCT precoce rispetto al trattamento sistemico dopo trattamento di induzione basato su triplette di nuovi agenti, la [sopravvivenza libera da progressione](#) (progression-free survival, PFS) è risultata migliore nel braccio con ASCT precoce (Attal 2017; Cavo 2020). Nella comunità medica si dibatte ancora sulla necessità di eseguire l'ASCT come trattamento primario rispetto a ritardare il trattamento fino alla recidiva della malattia. Mentre sono stati dimostrati miglioramenti nella PFS con ASCT immediato, il follow-up a lungo termine non ha mostrato differenze nella [sopravvivenza complessiva](#) (overall survival, OS) o nel tempo alla seconda progressione. Tuttavia, i risultati degli studi suggeriscono che anche con un trattamento di induzione efficace, il trapianto gioca un ruolo, ma può essere ritardato fino al momento della ricaduta senza compromettere la OS (Kumar 2021). Questo significa che i pazienti hanno la possibilità di scegliere la tempistica dell'ASCT.

Indipendentemente dal fatto che un paziente sia idoneo o meno al trapianto, l'approccio a ciascuna fase del trattamento deve basarsi su fattori individuali quali le caratteristiche della malattia, l'età del paziente, la presenza di comorbidità, il performance status e le preferenze personali. Il trattamento iniziale per il mieloma deve:

- ridurre la quantità di proteina M (misurata tramite elettroforesi delle proteine del siero) o di catene leggere (misurate con il test delle catene leggere libere) al livello più basso possibile [[vedere Modulo 2](#)];
- eliminare le cellule del mieloma dal midollo osseo (come misurato con il test della [malattia minima residua](#) [minimal residual disease, MRD]);
- migliorare la qualità della vita limitando il più possibile gli effetti collaterali del trattamento;
- fornire un periodo di risposta il più lungo possibile prima della prima ricaduta;
- prolungare la sopravvivenza complessiva (MMRF 2023).

Gli agenti tossici per le cellule staminali, come le nitrosuree o gli agenti alchilanti, compromettono la riserva di cellule staminali. I regimi contenenti questi agenti (in particolare il melfalan) non vanno utilizzati nei pazienti potenzialmente candidati all'ASCT fino alla raccolta delle cellule staminali.

Al momento della diagnosi, per tutti i pazienti, è importante considerare l'opportunità di cure di supporto. Al momento della presentazione, circa l'80 % dei pazienti presenta malattia ossea e fino al 33 % ha compromissione renale. I problemi concomitanti, come ipercalcemia, iperviscosità ed eventi coagulativi/trombotici, devono essere gestiti con misure appropriate prima di iniziare il trattamento. L'attenzione alle cure di supporto è fondamentale per evitare complicazioni precoci che possono compromettere i risultati terapeutici.

Trattamento dei pazienti di nuova diagnosi idonei al trapianto

Il mieloma multiplo di nuova diagnosi è tipicamente sensibile a diverse classi di farmaci, tra cui:

- farmaci immunomodulatori (IMiD), come lenalidomide, talidomide, pomalidomide;
- inibitori del proteasoma (PI), come bortezomib, carfilzomb, ixazomib;
- anticorpi monoclonali, come daratumumab, elotuzumab.

Modulo III: Trattamento del mieloma multiplo

Tabella 1. Regimi di elezione per il trattamento primario dei pazienti idonei al trapianto

Regimi di elezione:
<ul style="list-style-type: none">• bortezomib/lenalidomide/desametasone• arfilzomib/lenalidomide/desametasone^a
Altri regimi raccomandati:
<ul style="list-style-type: none">• daratumumab/lenalidomide/bortezomib/desametasone
Utili in determinate circostanze:
<ul style="list-style-type: none">• bortezomib/ciclofosfamide/desametasone^b• carfilzomib/ciclofosfamide/desametasone• bortezomib/doxorubicina/desametasone• carfilzomib/ciclofosfamide/desametasone^{a,b,c}• daratumumab/bortezomib/talidomide/desametasone• daratumumab/bortezomib/ciclofosfamide/desametasone• daratumumab/carfilzomib/lenalidomide/desametasone^a• desametasone/talidomide/cisplatino/doxorubicina/ciclofosfamide/etoposide/bortezomib^d (VTD-PACE)• isatuximab-irfc/lenalidomide/bortezomib/desametasone

^a Ixazomib può essere sostituito a carfilzomib in pazienti selezionati; ^b Preferito principalmente come trattamento iniziale nei pazienti con insufficienza renale acuta o in quelli che non hanno accesso all'inibitore del proteasoma (inibitore del proteasoma/lenalidomide/desametasone). Valutare il passaggio a un inibitore del proteasoma/lenalidomide/desametasone dopo il miglioramento della funzione renale; ^c Opzione di trattamento per i pazienti con insufficienza renale e/o neuropatia periferica; ^d Generalmente riservato al trattamento del mieloma multiplo aggressivo.
Adattato da: NCCN 2024

I pazienti con mieloma attivo o sintomatico e valutati idonei al trapianto vengono inizialmente trattati con un trattamento di prima linea, seguito da chemioterapia ad alte dosi e ASCT (NCCN 2024). Gli obiettivi principali del trattamento in pazienti altrimenti sani e idonei al trapianto sono il prolungamento della sopravvivenza e la profondità e durata della risposta (Mateos 2019).

La maggior parte degli esperti e dei centri di cura raccomanda un regime a 3 farmaci come trattamento standard di prima linea in tutti i pazienti idonei al trapianto (Tabella 1). Questa raccomandazione si basa sul miglioramento dei tassi di risposta e della profondità della risposta e sui migliori tassi di PFS/OS osservati con i regimi a 3 farmaci. I trattamenti con due farmaci (duplice terapia) sono ora sconsigliati nei pazienti idonei al trapianto.

Trapianto autologo di cellule staminali (ASCT)

L'ASCT prevede il prelievo di cellule staminali ematopoietiche dal sangue e la successiva infusione di tali cellule dopo un regime di condizionamento con chemioterapia con o senza radioterapia (Figura 1). Nel trapianto autologo, le cellule staminali sono ottenute dal sangue periferico del paziente stesso. Le cellule staminali vengono infuse per via endovenosa dopo diversi cicli di chemioterapia. L'ASCT ha tassi di risposta e rimane lo standard di cura dopo il trattamento primario per i pazienti idonei (NCCN 2024) [I termini relativi al trapianto di cellule staminali ematopoietiche sono presentati e spiegati nell'Appendice 1.]

Un doppio trapianto (un secondo ciclo pianificato di trattamento ad alte dosi e ASCT entro 6 mesi dal primo ciclo) può essere raccomandato per alcuni pazienti, soprattutto quelli con malattia ad alto rischio (Mateos 2019). Una revisione degli esiti a lungo termine dell'ASCT ha rilevato che l'ASCT in tandem per il mieloma multiplo di nuova diagnosi può essere superiore nel prolungare la PFS rispetto all'ASCT singolo dopo il trattamento di induzione



Figura 1. Fasi del trapianto autologo di cellule staminali (ASCT). L'ASCT è un processo a più fasi. Dopo aver stabilito l'idoneità, i pazienti ricevono il trattamento di induzione. Possono essere somministrati agenti singoli o in combinazione per mobilitare il movimento delle cellule staminali dal midollo osseo al sangue periferico. La raccolta delle cellule staminali può richiedere 4-6 ore e può comportare diverse sessioni di aferesi per ottenere un numero sufficiente di cellule. Le conte ematiche presentano livelli minimi (nadir) circa 5-10 giorni dopo il trapianto. I segni dell'attecchimento compaiono solitamente dopo 10-14 giorni dal trapianto. Il trattamento del mieloma dopo il trapianto può comportare un secondo trapianto o un trattamento di consolidamento o di mantenimento, a seconda della risposta. Adattato da: Miceli 2013

Tabella 2. Regimi di induzione per pazienti idonei al trapianto

Regime	Agenti antineoplastici
Regimi con triplice terapia	Bortezomib/lenalidomide/desametasone (VRd) Daratumumab/lenalidomide/desametasone (DRd)
Regimi con quadruplica terapia ^a	Daratumumab/bortezomib/talidomide/desametasone (Dara-VTd) Daratumumab/bortezomib/lenalidomide/desametasone (Dara-VRd)
Combinazioni multifarmaco	Regimi contenenti antracicline: bortezomib, doxorubicina, desametasone (PAD) Combinazioni multi-agente: bortezomib/desametasone/talidomide/cisplatino/ doxorubicina/ciclofosfamide/etoposide (VDT-PACE)

^a Regimi con quadruplica terapia attualmente limitati ai pazienti idonei al trapianto con 2 o 3 fattori di rischio elevati.
Adattato da: Rajkumar 2022

con un regime a base di bortezomib (Petrucci 2016). La ripetizione dell'ASCT può essere presa in considerazione al presentarsi di una ricaduta della malattia o come opzione per pazienti con malattia progressiva accuratamente selezionati (NCCN 2024).

Valutazione pre-trapianto

La chemioterapia ad alte dosi seguita da ASCT è un trattamento consolidato e accettato per il mieloma multiplo di nuova diagnosi. L'età avanzata e la disfunzione renale non sono controindicazioni assolute al trapianto. Pertanto, è importante rivolgersi a un centro trapianti per valutare se il paziente sia idoneo al trapianto.

Poiché gli agenti tossici per le cellule staminali, come le nitrosuree o gli agenti alchilanti, compromettono la riserva di cellule staminali dell'organismo, i regimi con questi agenti (in particolare melfalan) devono essere evitati nei pazienti potenzialmente candidati all'ASCT finché le cellule staminali non sono state raccolte.

Trattamento di induzione

Per i pazienti idonei al trapianto, la prima fase del trattamento è quella di induzione. Il trattamento di induzione viene iniziato una volta stabilita una diagnosi confermata di mieloma multiplo sintomatico e dopo che il paziente è stato valutato idoneo per l'ASCT.

In genere, i pazienti idonei al trapianto vengono trattati con 4-6 cicli di trattamento di induzione prima della raccolta delle cellule staminali (Dimopoulos 2021) (Tabella 2). Dopo la raccolta, i pazienti possono essere sottoposti ad ASCT in prima linea o riprendere il trattamento di induzione ritardando l'ASCT fino alla prima ricaduta (Rajkumar 2022). Gli obiettivi dell'induzione sono:

- ridurre il carico del mieloma,
- migliorare i sintomi,

- creare le condizioni per la riuscita della raccolta di cellule staminali.

Il regime preferito per l'induzione è bortezomib/lenalidomide/desametasone (VRd), che probabilmente offre il miglior profilo rischio/beneficio tra i regimi a tre farmaci (NCCN 2024; Dimopoulos 2021). Questo regime è associato a migliori tassi di risposta, profondità di risposta e tassi di PFS, ma non ha ancora ricevuto l'approvazione dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA). I regimi di combinazione più comunemente utilizzati per il trattamento di induzione in Europa sono bortezomib/talidomide/desametasone (VTd) e bortezomib/ciclofosfamide/desametasone (VCd) (Mateos 2019).

L'evidenza clinica di studi di confronto tra ASCT precoce rispetto alla ripresa del trattamento di induzione e ritardo dell'ASCT fino alla prima ricaduta indica un miglioramento della PFS con un regime di induzione a 3 farmaci seguito da raccolta di cellule staminali e ASCT (Cavo 2020; Attal 2017; Cavo 2017). Mancano ricerche cliniche che dimostrino che un miglioramento della PFS significhi anche un miglioramento nella OS. Pertanto, va preso in considerazione un ASCT ritardato nei pazienti con mieloma multiplo a rischio standard che preferiscono tale approccio per motivi personali e logistici (Rajkumar 2022).

Il regime a 4 farmaci (daratumumab/bortezomib/talidomide/desametasone [DaraVTD]) è più efficace del regime a 3 farmaci, ma non sono ancora disponibili dati di studi comparativi. DaraVTD è stato approvato dall'EMA ed è ora il trattamento di induzione standard prima dell'ASCT (si noti che la talidomide è usata raramente negli Stati Uniti).

I dati provenienti dalla sperimentazione MASTER, che ha confrontato una combinazione di quattro agenti attivi per il mieloma seguita da ASCT, indicano che gli esiti per i pazienti con nessuna o una anomalia ad alto rischio sono stati eccellenti utilizzando un'induzione con quadruplica

terapia (Costa 2023). In questo studio, la maggior parte dei pazienti ha raggiunto la negatività alla malattia minima residua (MMR) e ha mantenuto la stabilità senza trattamento.

Prelievo o raccolta di cellule staminali

La mobilizzazione delle cellule staminali è un processo in cui determinati farmaci, come il fattore stimolante le colonie di granulociti (G-CSF), possono essere impiegati per provocare lo spostamento delle cellule staminali dal midollo osseo al sangue, facilitandone così la raccolta periferica. La mobilizzazione delle cellule staminali mediante chemioterapia, spesso combinata con citochine, non si è dimostrata chiaramente superiore all'uso del solo fattore di crescita.

La raccolta o il prelievo di cellule staminali del sangue dal sistema circolatorio periferico viene effettuata mediante aferesi e può essere avviata dopo 4-5 giorni oppure 2-4 settimane dopo la somministrazione dei farmaci di mobilizzazione. Durante l'aferesi, il sangue viene prelevato dal paziente con una macchina e fatto girare ad alta velocità in una camera di centrifugazione, che separa le cellule staminali dal sangue. I componenti del sangue rimanenti vengono reinfusi. Possono essere necessarie diverse sessioni di aferesi per ottenere un numero sufficiente di cellule staminali e le cellule raccolte possono essere conservate per un uso successivo (per ulteriori informazioni, consultare la guida alla mobilizzazione e all'aferesi delle cellule staminali ematopoietiche [Hematopoietic Stem Cell Mobilization and Apheresis Guide] a cura dell'EBMT). Si raccomanda la raccolta di cellule staminali ematopoietiche in numero sufficiente per almeno due trapianti nei pazienti più giovani.

Regime di condizionamento

Il condizionamento si riferisce al trattamento iniziato immediatamente prima dell'infusione di cellule staminali. Questo trattamento prepara il microambiente del midollo osseo ad accettare le cellule trapiantate (Garcia 2015). Melfalan ad alte dosi (200 mg/m²) rimane il regime di condizionamento standard per il mieloma multiplo (Dimopoulos 2021). Melfalan è associato a mucosite grave, a possibile cardiotoxicità e, raramente, a encefalopatia. La dose di melfalan può essere ridotta a 100 mg/m² - 140 mg/m² se il paziente è fragile o presenta comorbidità, o se la creatinina sierica è \geq 2 mg/dl.

Infusione di cellule staminali

L'infusione di cellule staminali avviene generalmente da 24 a 48 ore dopo la somministrazione di melfalan, per consentire la completa eliminazione di questo agente dall'organismo ed evitare la citotossicità delle cellule staminali infuse. Le cellule staminali raccolte vengono infuse in modo simile a una trasfusione di sangue.

Attecchimento

L'attecchimento delle cellule staminali, o recupero ematologico, è il tempo necessario affinché le cellule staminali ematopoietiche migrino dal sangue periferico al midollo osseo e inizino a ripopolare il midollo osseo. Le linee cellulari del sangue periferico si ristabiliscono da 8 a 40 giorni dopo il trapianto di cellule staminali, con la conta assoluta dei neutrofili che raggiunge un livello normale all'incirca dopo 2-4 settimane (Wilton 2023).

Follow-up

I criteri di risposta uniformi dell'International Myeloma Working Group (IMWG) sono i criteri preferiti per determinare la risposta al trattamento (Kyle 2009). La valutazione della risposta al trattamento viene solitamente effettuata a 2 o 3 mesi dall'ASCT; da quel momento, i pazienti vengono poi monitorati ogni 3 o 4 mesi. Gli esami eseguiti alle valutazioni di follow-up spesso includono:

- analisi del siero e/o delle urine per la ricerca della proteina M,
- test delle catene leggere libere nel siero,
- biopsia del midollo osseo nei pazienti con assenza di malattia misurabile,
- valutazione della malattia minima residua mediante citometria a flusso multiparametrica per identificare i pazienti a rischio di esiti più sfavorevoli (Engelhardt 2014; Shah 2015).

Trattamento di consolidamento post-trapianto

“Trattamento di consolidamento” è un termine utilizzato per indicare la somministrazione di un breve ciclo di trattamento, di solito con 2 o più farmaci, prima dell'inizio di un trattamento di mantenimento a lungo termine. Il trattamento di consolidamento post-ASCT non è stato ancora stabilito come trattamento standard né negli Stati Uniti (Rajkumar 2022) né in Europa (Dimopoulos 2021).

Trattamento di mantenimento

Il trattamento di mantenimento è raccomandato dopo l'ASCT e deve essere preso in considerazione dopo il completamento di 8-12 cicli di trattamento iniziale nei pazienti non idonei al trapianto. La lenalidomide è lo standard di cura per il trattamento di mantenimento sia nei pazienti idonei sia in quelli non idonei al trapianto (NCCN 2024). Tuttavia, sembra esserci un aumento del rischio di tumori secondari, soprattutto dopo il trapianto o in seguito a regimi contenenti melfalan. Ciò nonostante, i risultati delle meta-analisi indicano una PFS significativamente migliore e una tendenza a una migliore OS con la terapia di mantenimento con lenalidomide rispetto a nessun mantenimento o al placebo (McCarthy 2017). Il mantenimento con bortezomib più lenalidomide

è spesso utilizzato nei pazienti con mieloma multiplo ad alto rischio (Rajkumar 2022). Sebbene esistano solide prove a sostegno del trattamento di mantenimento, mancano dati sulla durata ottimale.

Trapianto allogenico

Il ruolo del trapianto allogenico e allogenico non-mieloablato nel mieloma multiplo è controverso. Il tasso di mortalità correlata al trattamento e i tassi di malattia del trapianto contro l'ospite sono piuttosto elevati con questo trattamento.

Il trapianto allogenico non offre un beneficio in termini di OS, anche nella malattia ad alto rischio, rispetto all'ASCT in tandem (Dimopoulos 2021).

Trattamento dei pazienti di nuova diagnosi non idonei al trapianto

Se alcuni anni fa le opzioni terapeutiche per i pazienti giudicati non idonei al trapianto erano piuttosto limitate, oggi sono disponibili numerose opzioni che offrono tassi di risposta farmacologica sempre migliori. Molti regimi per i pazienti idonei al trapianto sono appropriati anche per i pazienti non idonei al trapianto, come il VRd (regime d'elezione) e il DRd. I regimi a due farmaci sono raccomandati per i pazienti più anziani e/o fragili.

In Europa, il regime terapeutico per i pazienti con mieloma sintomatico non idonei all'ASCT si basa in gran parte sui risultati di uno studio di fase 3 che confronta bortezomib/lenalidomide/desametasone (VRd) con lenalidomide/desametasone. I risultati dello studio hanno dimostrato la superiorità del regime a 3 farmaci rispetto al regime a 2 farmaci in termini di PFS e OS (Durie 2017) e hanno fornito la base per l'approvazione di bortezomib/lenalidomide/desametasone da parte dell'EMA per l'uso in pazienti non idonei al trapianto (Dimopoulos 2021).

L'approvazione e l'uso di daratumumab aggiunto a lenalidomide/desametasone (DRd) ha portato a un miglioramento significativo della PFS nei pazienti non idonei al trapianto (Kumar 2020). In particolare, gli aggiornamenti dello studio clinico MAIA hanno dimostrato una PFS stimata a 48 mesi del 60 % con la triplice terapia DRd rispetto al 38 % con il regime a due farmaci lenalidomide/desametasone (Kumar 2021).

Le raccomandazioni del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) per i regimi di trattamento dei pazienti di nuova diagnosi non idonei al trapianto sono presentate nella **Tabella 3**.

Tabella 3. Trattamento primario per i pazienti non idonei al trapianto

Regimi di elezione:
<ul style="list-style-type: none">• Bortezomib/lenalidomide/desametasone (VRd)• Daratumumab/lenalidomide/desametasone (DRd)
Altri regimi raccomandati:
<ul style="list-style-type: none">• Daratumumab/bortezomib/melfalan/prednisone• Carfilzomib/lenalidomide/desametasone• Daratumumab/ciclofosfamide/bortezomib/desametasone
Adattato da: NCCN 2024

Pazienti anziani e fragili

Il mieloma multiplo colpisce prevalentemente gli adulti più anziani: l'età mediana alla diagnosi è di 69 anni, il 32 % dei pazienti ha 65-74 anni alla diagnosi e il 33 % dei pazienti ha 75 anni o più (sulla base dei dati SEER 2016-2020, tutte le razze, entrambi i sessi) (NCI 2022). Gli anziani rappresentano un gruppo eterogeneo con ampie variazioni nello stato funzionale e negli esiti complessivi legati alla malattia (Nguyen 2021). Gli esiti nei pazienti anziani non solo differiscono all'interno di questo gruppo, ma anche tra pazienti più anziani e più giovani. Ad esempio, mentre la PFS nei pazienti anziani affetti da mieloma sembra essere simile a quella delle loro controparti più giovani, gli studi basati sulla popolazione hanno mostrato scarsi miglioramenti nella OS nei pazienti anziani in seguito all'approvazione di nuovi trattamenti (Fiala 2020). Inoltre, le popolazioni del mondo reale tendono ad avere esiti peggiori rispetto alle popolazioni degli studi clinici e l'aumento dell'età è associato a una minore probabilità di ricevere un trattamento (Malecek 2018). In uno studio che ha analizzato il tipo di trattamento e l'esito dei pazienti di età superiore a 80 anni, gli autori hanno riscontrato che i nuovi agenti producono un beneficio di sopravvivenza simile tra i pazienti più anziani, sebbene l'uso di qualsiasi trattamento sistemico in questo gruppo sia limitato dalla tollerabilità (Fiala 2020).

L'obiettivo del trattamento dei pazienti anziani è evitare di sottotrattare il paziente anziano in buone condizioni di salute e di sovra-trattare il paziente anziano fragile (Fiala 2020). Il sottotrattamento può portare a un maggiore carico di malattia e il sovratrattamento a tossicità estese, talvolta gravi, che limitano il proseguimento del trattamento; entrambi questi scenari possono potenzialmente compromettere la qualità e la durata della vita.

L'esecuzione di una valutazione geriatrica completa e, a seconda dei risultati, di una valutazione della fragilità del

Modulo III: Trattamento del mieloma multiplo

paziente prima dell'inizio del trattamento per il mieloma, consente di migliorare l'adattamento delle cure e può prevenire sia il sovra che il sottotrattamento. Nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni, la valutazione geriatrica dovrebbe includere almeno la valutazione dello stato funzionale, della performance fisica, delle cadute, delle patologie concomitanti, della depressione, del supporto/attività sociale, dello stato nutrizionale e cognitivo (Mohile 2018) (**Riquadro 1**). La valutazione geriatrica è un processo sia diagnostico che terapeutico, che esamina vari ambiti del paziente anziano e che può rilevare molteplici problemi di salute, anche in pazienti con un buon performance status (Hamaker 2014). Analogamente, l'esecuzione di una valutazione del livello di fragilità del paziente può fornire informazioni per meglio stratificare e definire i pazienti in base al loro livello di forma fisica e alla capacità di tollerare il trattamento.

Riquadro 1. Esempi di domini di valutazione per una valutazione geriatrica completa (CGA)

Capacità funzionale:

- Attività quotidiane (Activities of Daily Living, ADL)
 - Attività quotidiane di Katz
- Attività quotidiane strumentali (Instrumental Activities of Daily Living, IADL)
 - Attività quotidiane strumentali di Lawton

Salute fisica:

- Screening per le malattie
- Alimentazione
 - Strumenti: mini valutazione nutrizionale (Mini Nutritional Assessment, MNA)
- Vista/udito
- Continenza urinaria
- Equilibrio e prevenzione delle cadute
- Osteoporosi
- Politerapia
- Comorbilità
 - Indice di comorbilità di Charlson (Charlson Comorbidity Index, CCI)
 - Scala di valutazione cumulativa della malattia in geriatria (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics, CIRS-G)

Capacità cognitive e salute mentale

- Mini-valutazione dello stato mentale (Mini Mental State Examination, MMSE) e/o Scala della depressione geriatrica (Geriatric Depression Scale, GDS)

Situazione socio-ambientale

Fonti: O'Donovan 2015; Wildiers 2014; Mohile 2018

La fragilità è definita come uno stato di vulnerabilità agli esiti negativi per la salute quando la persona è esposta a un fattore di stress esterno (Ahmed 2007). Sebbene la fragilità sia legata all'età, l'età cronologica avanzata non equivale alla fragilità, essendovi eterogeneità nel processo di

invecchiamento. Poiché pochi regimi di trattamento sono stati concepiti specificamente per i pazienti fragili, questi pazienti ricevono spesso regimi testati su pazienti anziani in buona salute (fit) che potrebbero non essere appropriati per il loro livello di funzionalità fisiologica. I trattamenti efficaci nei pazienti fragili devono essere personalizzati per controllare la malattia riducendo al minimo la tossicità e l'eventuale interruzione del trattamento: l'obiettivo del trattamento dovrebbe essere quello di mantenere i pazienti asintomatici il più a lungo possibile, preservarne lo stato funzionale e l'indipendenza, migliorandone la qualità della vita (Larocca 2015; Mehta 2010). L'utilizzo di un regime meno aggressivo con un migliore profilo di sicurezza può garantire il controllo della malattia con un impatto meno negativo sulla qualità della vita.

I pazienti fragili vengono sempre più spesso inclusi nelle sperimentazioni cliniche sul mieloma multiplo. Secondo i risultati di una revisione sistematica sulla prevalenza e sugli esiti negli anziani fragili partecipanti a studi clinici sul mieloma multiplo, in 43 studi inclusi nell'analisi la quota di pazienti fragili variava dal 17,2 % al 73,6 % della coorte (Mian 2023). Rispetto alle popolazioni non fragili, i pazienti fragili presentavano esiti peggiori: la OS a 18 mesi era rispettivamente del 75 % e dell' 89 % e la PFS a 18 mesi del 54 % e del 68 % nei pazienti fragili rispetto a quelli non fragili.

Sono stati sviluppati diversi punteggi di fragilità per stratificare il livello di forma fisica nei pazienti con mieloma multiplo:

- indice di fragilità dell'International Myeloma Working Group (IMWG) (Palumbo 2015),
- indice revisionato di comorbilità del mieloma (Revised Myeloma Comorbidity Index) (Engelhardt 2017),
- profilo di rischio del mieloma della lega per la ricerca sul mieloma (Myeloma Research Alliance) del Regno Unito (Cook 2019),
- performance status del Gruppo di oncologia cooperativa orientale (Eastern Cooperative Oncology Group, EGO) (<https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status/>),
- punteggio di rischio Mayo (Milani 2016),
- scala IFM semplificata della fragilità (sviluppata da Intergrupe Francophone Myélome) (Facon 2020).

Nella pratica del mondo reale, l'ASCT non è necessariamente limitato ai pazienti < 65 anni e i medici decidono l'idoneità al trapianto in base alla forma fisica o al livello di fragilità del singolo paziente piuttosto che a una rigida soglia di età. Infatti, il numero di trapianti nei pazienti anziani è aumentato negli ultimi anni. Due analisi supportano l'ASCT nei pazienti più anziani.

Tabella 4. Nuovi trattamenti per pazienti anziani con mieloma multiplo di nuova diagnosi

Regime di trattamento	Programma di somministrazione
Bortezomib/melfalan/prednisone	Nove cicli di 6 settimane
Bortezomib/melfalan/prednisone	Nove cicli di 5 settimane
Bortezomib/ciclofosfamide/desametasone	Quattro cicli di 4 settimane
Daratumumab/bortezomib/melfalan/prednisone	Nove cicli di 6 settimane
Lenalidomide/desametasone	Cicli di 4 settimane fino a progressione della malattia
Lenalidomide/desametasone - lenalidomide	Induzione: nove cicli di 4 settimane Mantenimento: fino a progressione della malattia
Bortezomib/lenalidomide/desametasone	Induzione: otto cicli di 3 settimane Mantenimento: cicli di 4 settimane fino a progressione della malattia
Bortezomib/lenalidomide/desametasone lite (modificato)	Induzione: ciclo di 5 settimane Consolidamento: cicli di 6 settimane
Daratumumab/bortezomib/desametasone	Somministrato fino a progressione della malattia

Adattato da: Mina 2019

Quest'analisi retrospettiva su un database di 2.092 pazienti di età ≥ 70 anni che avevano ricevuto un ASCT ha suggerito che l'età al momento dell'ASCT non era associata a una PFS peggiore, sebbene la OS fosse più bassa nei pazienti più anziani rispetto al gruppo di riferimento (di età compresa tra 60 e 69 anni). I risultati suggeriscono che l'età avanzata non dovrebbe essere un ostacolo alla valutazione per o all'esecuzione dell'ASCT (Munshi 2020).

In un'analisi esplorativa di un ampio studio di efficacia e tossicità dell'ASCT in pazienti anziani (> 65 anni), l'analisi di una popolazione di pazienti abbinati per età (idonei e non idonei al trapianto), ha mostrato un vantaggio significativo associato all'ASCT, con aumenti della PFS e della OS, che persisteva dopo l'aggiustamento delle covariate basali, comprese quelle relative alla fragilità e alla risposta all'induzione. I risultati dell'analisi supportano l'uso dell'ASCT in pazienti anziani selezionati in buona salute (fit) affetti da mieloma (Pawlyn 2022).

Sono stati documentati diversi approcci per il trattamento con ASCT dei pazienti anziani e/o fragili con mieloma multiplo non idonei alla chemioterapia ad alte dosi. Esiste una miriade di nuove combinazioni di farmaci per i pazienti anziani/fragili, in cui le dosi degli agenti sono regolate in base alla tolleranza individuale (Tabella 4). Lenalidomide più desametasone a basso dosaggio, ad esempio, rimane un'opzione per i pazienti anziani o fragili (Kumar 2021).

Il desametasone fa parte del trattamento del mieloma multiplo da quasi 40 anni. Un programma con desametasone a basso dosaggio di 20 mg nei giorni 1, 8, 15 e 22 in un ciclo di 28 giorni, ridotto ulteriormente a 10 mg ogni 2-4 settimane, somministrato da solo o seguito da lenalidomide per i pazienti più anziani (età ≥ 75 anni) e con una forma fisica intermedia, si è dimostrato efficace e con un profilo di sicurezza soddisfacente (Larocca 2021). In futuro, probabilmente l'uso di desametasone sarà notevolmente ridotto, o addirittura sospeso nei pazienti più anziani, e sostituito da una combinazione di lenalidomide e daratumumab sottocutaneo (Facon 2024).

Pazienti con comorbidità

Si stima che tra il 55 % e il 98 % degli adulti anziani (cioè ≥ 60 anni) presenti multimorbidità (Vetrano 2020) e che quelli con cancro abbiano un carico di multimorbidità maggiore (Williams 2016). La presenza di una o più malattie co-occorrenti con il mieloma può influenzare le decisioni terapeutiche ed è risultata essere associata a sintomi maggiori, più gravi e fastidiosi nei pazienti oncologici più anziani (Gaudernack 2021). In presenza di comorbidità comuni è necessario adottare diverse precauzioni (Tabella 5).

Un indice di comorbidità è stato sviluppato dai medici dell'Università di Friburgo per stimare la prognosi e i possibili rischi associati al trattamento per i pazienti con mieloma. Questa valutazione di facile utilizzo è disponibile all'indirizzo: http://www.myelomacomorbidityindex.org/en_calc.html.

Modulo III: Trattamento del mieloma multiplo

Tabella 5. Precauzioni da adottare in presenza di comorbidità comuni

Comorbidità	Precauzioni
Diabete	Mette i pazienti a rischio di iperglicemia con regimi di trattamento che includono steroidi: monitorare i livelli di zucchero nel sangue, adattare i farmaci ipoglicemizzanti alla somministrazione di steroidi; gli steroidi ad alte dosi vanno evitati o somministrati con estrema cautela Valutare attentamente l'eventuale beneficio degli agenti neuropatici nei pazienti con neuropatia diabetica
Malattia cardiaca	Monitorare l'equilibrio dei fluidi e degli elettroliti nei pazienti con cardiopatia congestizia o aritmie; evitare le antracicline nei pazienti con frazione di eiezione ridotta; evitare la talidomide nei pazienti con bradicardia; con bortezomib sono stati segnalati eventi avversi cardiaci rari ma potenzialmente seri
Malattia polmonare	Con bortezomib sono stati segnalati eventi avversi polmonari rari ma potenzialmente seri (come polmonite infettiva, polmonite interstiziale, infiltrazione polmonare e sindrome da distress respiratorio acuto). Monitorare la presenza di tosse, respiro affannoso, difficoltà respiratorie, cambiamenti dello stato respiratorio. In caso di grave mancanza di fiato, segnalare all'équipe clinica.

Adattato da: Gay 2010

Trattamento di mantenimento

Pazienti trapiantati

Il nuovo agente lenalidomide viene somministrato subito dopo l'ASCT per migliorare ulteriormente la quantità e la qualità della risposta. Una meta-analisi che ha analizzato oltre 1.200 pazienti con un follow-up mediano di 80 mesi ha dimostrato un beneficio significativo di 2,5 anni in termini di OS con il trattamento di mantenimento con lenalidomide (McCarthy 2017).

Il trattamento di mantenimento con lenalidomide, sebbene sia associato a una maggiore frequenza di **neutropenia** di grado 3 o 4 e di infezioni, riduce significativamente il rischio di progressione della malattia o di morte rispetto a nessun mantenimento (Palumbo 2014). Il trattamento con lenalidomide, tuttavia, è noto per causare tassi più elevati di secondi tumori maligni primari che si verificano prima della progressione del mieloma (McCarthy 2017).

Nonostante questo rischio, la lenalidomide è lo standard di cura (Tabella 6) e l'unico farmaco approvato dall'EMA come monoterapia per il trattamento di mantenimento in pazienti adulti con mieloma multiplo di nuova diagnosi sottoposti ad ASCT (Dimopoulos 2021). La durata ottimale del trattamento di mantenimento è ancora oggetto di dibattito. I benefici del mantenimento con lenalidomide nei pazienti con citogenetica ad alto rischio non sono chiari e questi pazienti potrebbero richiedere un approccio diverso. In sintesi, i benefici di una migliore PFS con lenalidomide di mantenimento devono essere soppesati a fronte di un aumento del tasso di infezioni e neutropenie gravi (grado 3 e 4), del rischio di tumori maligni secondari e di altre tossicità; i rischi e i benefici di

questo trattamento devono essere discussi con i pazienti (NCCN 2024).

Tabella 6. Regimi raccomandati per il trattamento di mantenimento nei pazienti trapiantati

Regimi di elezione:
• Lenalidomide
Altri regimi raccomandati:
• Bortezomib/lenalidomide
Utili in determinate circostanze:
• Bortezomib/lenalidomide ^a
• Carfilzomib/lenalidomide ^a
• Daratumumab +/- lenalidomide ^a
• Ixazomib
^a Il doppio trattamento è raccomandato per il mieloma multiplo ad alto rischio.
Adattato da: NCCN 2024

Pazienti non trapiantati

Il ruolo del trattamento di mantenimento nei pazienti di nuova diagnosi non idonei al trapianto è controverso. Sebbene l'obiettivo del trattamento dopo l'induzione sia quello di mantenere un risultato favorevole, non esiste un chiaro consenso sulla durata del trattamento. La necessità e il tipo di trattamento di mantenimento dipendono dalla risposta del singolo paziente al trattamento di induzione (Tabella 7). Il più delle volte, i regimi di trattamento approvati vengono proseguiti fino alla progressione o alla comparsa di una tossicità inaccettabile.

Tabella 7. Regimi raccomandati per il trattamento di mantenimento nei pazienti non trapiantati

Regimi di elezione:
• Lenalidomide
Altri regimi raccomandati:
• Bortezomib
Utili in determinate circostanze:
• Bortezomib/lenalidomide ^a
• Ixazomib
^a Il doppio trattamento è raccomandato per il mieloma multiplo ad alto rischio.
Adattato da: NCCN 2024

Nei pazienti anziani/fragili non idonei al trapianto, il beneficio derivante dal trattamento di mantenimento è discutibile. Attualmente esistono alcune prove che il trattamento di mantenimento a base di lenalidomide in pazienti sia moderatamente in forma che fragili fornisce buoni risultati con un buon profilo di sicurezza, sottolineando la necessità di fornire un trattamento personalizzato in base allo stato di fragilità del paziente (Bringhen 2020).

Indipendentemente dallo stato del trapianto, la tossicità e il carico del trattamento possono limitare gli approcci terapeutici a lungo termine e far sì che i pazienti preferiscano un intervallo senza trattamenti. Ciò significa che la tollerabilità, il carico di trattamento limitato, l'assenza di tossicità cumulativa o cronica e l'effetto limitato sulla qualità della vita sono aspetti importanti da considerare per il trattamento di mantenimento (Dimopoulos 2020). L'impatto del trattamento sui pazienti e sulle loro famiglie, come i ripetuti spostamenti per le visite in ospedale o con il medico o per le somministrazioni di farmaci per via endovenosa o sottocutanea, deve essere valutato in fase di scelta del trattamento di mantenimento (Baz 2015).

Trattamento del mieloma multiplo recidivato e refrattario

Esiste un'alta probabilità di recidiva dopo il controllo iniziale della malattia. Sebbene i nuovi agenti terapeutici abbiano portato a un migliore controllo della malattia, il mieloma rimane in gran parte incurabile e i pazienti ad alto rischio potrebbero non beneficiare delle diverse opzioni terapeutiche (Teoh 2021). Per questo motivo, il trattamento nei pazienti con malattia ricorrente di solito continua fino alla successiva progressione della malattia. Spesso nei casi di malattia recidivata e refrattaria, sia i

medici che i pazienti sono disposti a scendere a compromessi sulla qualità di vita e sulla tollerabilità e scelgono di accettare alcune tossicità per ottenere benefici a lungo termine (Mateos 2019). Sebbene non esistano definizioni formali di ricaduta precoce o tardiva, nella pratica le ricadute che si verificano entro 1 anno dall'ultima linea di trattamento sono considerate precoci, mentre quelle che si verificano dopo più di 1 anno dall'ultimo trattamento sono considerate ricadute tardive.

Le attuali strategie terapeutiche nella malattia recidivata/refrattaria prevedono un cambiamento di trattamento (recidiva < 6 mesi), una ripresa dei precedenti regimi terapeutici (recidiva > 6 mesi), ASCT (progressione > 18 mesi in pazienti che non hanno ricevuto il trattamento di mantenimento e > 36 mesi in quelli che hanno ricevuto un ciclo di trattamento) o l'arruolamento in uno studio clinico (Podar 2021). Sono preferibili i regimi con triplice terapia, sebbene l'opportunità del trattamento di reinduzione in questi casi non sia chiaro.

Nei pazienti per i quali un ASCT di salvataggio non è un'opzione, deve essere preso in considerazione il trattamento con un regime a base di lenalidomide/desametasone e l'aggiunta, ad esempio, di daratumumab, ixazomib o carfilzomib se il paziente ha ricevuto in precedenza un trattamento a base di bortezomib senza lenalidomide o daratumumab. Il regime daratumumab/lenalidomide/desametasone ha fornito una PFS dell'83 % a 12 mesi e del 68 % a 24 mesi in pazienti precedentemente trattati con malattia recidivata e/o refrattaria (Dimopoulos 2016). Questi risultati si sono mantenuti a 3,5 anni.

Il trattamento della malattia recidivata/refrattaria nei pazienti che hanno ricevuto 2 o più linee di trattamento precedenti è impegnativo, soprattutto se si considera che molti di questi pazienti hanno avuto una recidiva mentre ricevevano un trattamento continuo, il che suggerisce che la loro malattia è probabilmente refrattaria al trattamento (Tabella 8). Un attento monitoraggio può essere sufficiente per i pazienti con ricaduta biochimica asintomatica a lenta progressione, mentre è necessario un trattamento immediato per quelli con caratteristiche citogenetiche ad alto rischio e/o con complicanze renali o neurologiche (Podar 2021). I pazienti la cui malattia è refrattaria al trattamento con 2 inibitori della proteasi (ad es. bortezomib o carfilzomib), 2 farmaci immunomodulatori (ImiD) (ad es. talidomide o lenalidomide) e un anticorpo monoclonale (mAb) CD38 (ad es. daratumumab o isatuximab), hanno una sopravvivenza complessiva di soli 5,6 mesi (Gandhi 2019).

Il trattamento con cellule T del recettore chimerico dell'antigene (chimeric antigen receptor, CAR), dette CAR-T, per il trattamento del mieloma multiplo è ancora in fase di sviluppo. Il bersaglio CAR più studiato nel mieloma è l'antigene di maturazione delle cellule B (B-cell maturation antigen, BCMA). L'agente con cellule CAR-T

Modulo III: Trattamento del mieloma multiplo

anti-BCMA idecabtagene vicleucel (ide-cel) negli studi clinici ha indotto risposte precoci, profonde e durature (tasso di risposta obiettiva [objective response rate, ORR] 82,4 % con un buon profilo di sicurezza) (Wang 2020). Analogamente, ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel) ha fornito un ORR del 97,9 % con una durata mediana della risposta di 21,8 mesi in pazienti con mieloma recidivato/refrattario precedentemente trattati che avevano ricevuto almeno tre linee di trattamento precedenti (Berdeja 2021). Entrambi gli agenti cellulari CAR-T hanno ricevuto l'approvazione condizionale delle autorità regolatorie FDA ed EMA.

Per il trattamento della malattia recidivata/refrattaria sono stati studiati anche agenti CAR-T non anti-BCMA, tra cui tisagenlecleucel. Ad esempio, gli agenti mirati a CD19 in combinazione con un agente attivo anti-BCMA sono attualmente oggetto di studio nell'ambito di sperimentazioni cliniche. Il trattamento con cellule CAR-T-BCMA in combinazione con agenti noti per il trattamento del mieloma rappresenta una nuova potenziale area di ricerca. Le prospettive di trattamento del mieloma multiplo recidivato/refrattario, o anche della malattia di nuova diagnosi, con il trattamento con cellule CAR-T sembrano promettenti in quanto inducono un effetto terapeutico sostenibile e possono rendere il mieloma multiplo una malattia cronica ma altamente gestibile e curabile (Teoh 2021). Anche se il trattamento con cellule CAR-T diventerà potenzialmente altamente specializzato, è associato a costi molto elevati. Le sfide da affrontare includono la definizione dell'uso ottimale delle cellule CAR-T, il miglioramento della persistenza del trattamento,

la prevenzione della perdita dell'antigene e la riduzione di tossicità potenzialmente serie come la sindrome da rilascio di citochine e la neurotossicità (Moreau 2019).

Il mieloma multiplo in gravidanza

Il mieloma multiplo, solitamente considerato una malattia dell'età avanzata, è considerato un evento raro durante la gravidanza. I casi includono mielomi multipli diagnosticati prima del concepimento, durante la gravidanza e fino a 3 mesi dopo il parto in pazienti di età compresa tra 21 e 43 anni (Magen 2021). Spesso i segni e i sintomi tipici del mieloma multiplo vengono attribuiti alla gravidanza, ritardando la diagnosi iniziale. In generale, la biopsia con ago tranciante o escissionale e le biopsie del midollo osseo sono considerate procedure sicure da eseguire durante la gravidanza. La tomografia computerizzata (TC) e la tomografia a emissione di positroni (PET) sono sconsigliate a causa del rischio di esposizione alle radiazioni per il feto, anche se, con un'adeguata schermatura addominale, è possibile utilizzare una semplice radiografia del torace. L'effetto dell'esposizione alla RMI nel periodo prenatale non è stato ampiamente valutato, ma molto probabilmente le risonanze magnetiche dovrebbero essere evitate nel primo trimestre.

Nelle pazienti in gravidanza si raccomanda un trattamento tempestivo (Mahmoud 2016). Talidomide, lenalidomide e pomalidomide possono indurre difetti alla nascita e non devono essere assunti dalle donne in età fertile. A causa della mancanza di dati sull'uso di bortezomib in

Tabella 8. Regimi raccomandati per la malattia recidivata/refrattaria

Pazienti che ricevono un trattamento di seconda linea:

- ASCT di seconda linea per i pazienti che hanno ricevuto un trattamento primario che comprendeva ASCT seguito da lenalidomide di mantenimento con una durata di remissione iniziale \geq 36 mesi
- I pazienti che hanno ricevuto un trattamento iniziale a base di bortezomib senza lenalidomide o daratumumab devono ricevere lenalidomide/desametasone con carfilzomib, daratumumab o elotuzumab
- I pazienti refrattari alla lenalidomide iniziale potrebbero ricevere pomalidomide/bortezomib/desametasone, daratumumab/carfilzomib/desametasone (non approvato dall'EMA), isatuximab/carfilzomib/desametasone o daratumumab/bortezomib/desametasone. I pazienti con t(11;14) che hanno fallito con la lenalidomide e sono sensibili agli inibitori della proteasi possono trarre beneficio da venetoclax/bortezomib/desametasone

Pazienti alla terza linea di trattamento e successive:

- I pazienti con precedente esposizione/refrattari sia a bortezomib che a lenalidomide possono ricevere daratumumab/carfilzomib/desametasone, isatuximab/pomalidomide/desametasone, isatuximab/carfilzomib/desametasone o elotuzumab/pomalidomide/desametasone
- I pazienti con t(11;14) refrattari alla lenalidomide e sensibili agli inibitori della proteasi possono essere trattati con venetoclax/bortezomib/desametasone (se disponibile)
- Nei pazienti refrattari alla triplice terapia si raccomanda il trattamento in monoterapia con selinexor/desametasone o belantamab mafodotin (se disponibile). Le cellule CAR-T potrebbero essere un'opzione futura per questi pazienti

ASCT (autologous stem cell transplant) = trapianto autologo di cellule staminali; EMA (European Medicines Agency) = Agenzia Europea per i Medicinali
Adattato da: Dimopoulos 2021

gravidanza, anch'esso non deve essere utilizzato. Poiché i corticosteroidi ad alte dosi presentano un rischio di malformazioni fetali nel primo trimestre e un rischio maggiore di complicanze ostetriche nel secondo o terzo trimestre, il prednisolone è lo steroide che viene preferito (Paizis 2019). Se dovesse essere necessario un trattamento combinato più intensivo a causa di una sintomatologia più aggressiva, potrebbe essere necessario interrompere la gravidanza nel primo trimestre. Nei casi rapidamente progressivi nelle fasi successive della gravidanza, la chemioterapia è consigliabile, anche se lo standard di cura non è stato stabilito (Lavi 2014).

I normali cambiamenti fisiologici che si verificano durante la gravidanza possono influenzare la farmacocinetica e la farmacodinamica degli agenti chemioterapici.

Cure di supporto

Le cure di supporto prevedono non solo la somministrazione di medicinali e terapie antitumorali per gestire i sintomi del mieloma multiplo, ma anche l'educazione dei pazienti sugli effetti collaterali noti e potenziali di ciascun farmaco, sulle combinazioni di farmaci utilizzate e sulle motivazioni della scelta di tali farmaci. I colloqui con i pazienti e i loro caregiver dovrebbero includere informazioni sulla disponibilità di misure di supporto, sia quelle volte a prevenire, ridurre e gestire gli effetti collaterali del trattamento, come i danni alle ossa, ai reni e l'anemia, sia quelle volte a fornire adeguata assistenza per i sintomi psicologici lungo il continuum dell'esperienza oncologica, dalla diagnosi al trattamento, fino al post-trattamento, migliorando così la qualità della vita (Rittenberg 2010). Mentre alcune misure di supporto sono necessarie per tutti i pazienti, altre riguardano problemi specifici. Informazioni più dettagliate sulle cure di supporto per i pazienti con mieloma multiplo sono presentate nel [Modulo 4](#).

Radioterapia

La radioterapia è utilizzata principalmente per la **palliazione** nel mieloma multiplo e può essere utilizzata più volte nel corso della malattia. Le indicazioni tradizionali per il trattamento con radiazioni sono il controllo del dolore per le lesioni osteolitiche di grandi dimensioni, il trattamento profilattico di fratture patologiche imminenti, il dolore post-frattura, la compressione del midollo spinale e il trattamento della malattia extramidollare (Talamo 2015). In queste situazioni, le radiazioni a basse dosi vengono somministrate ad aree limitate, al fine di limitare l'effetto dell'irradiazione sulle cellule staminali emopoietiche o un potenziale effetto su trattamenti futuri. La radioterapia può essere somministrata a pazienti non candidati al trattamento sistemico o come aggiunta al trattamento sistemico (Palumbo 2014).

Una pianificazione precisa nella definizione del campo di irradiazione e della tecnica di irradiazione consente di ridurre al minimo la tossicità per il midollo spinale, il cervello, il midollo osseo e gli organi adiacenti. I campi di irradiazione per la compressione del midollo nell'area toracica devono essere attentamente pianificati per evitare che la dose di radiazioni si espanda alle strutture cardiache, il che potrebbe portare a tossicità cardiaca (NCCN 2024) (**Tabella 9**).

Tabella 9. Effetti collaterali del trattamento con radiazioni in campi specifici

Campo di irradiazione	Potenziali effetti collaterali
Pelle	Arrossamento, irritazione, gonfiore, formazione di vesciche, depigmentazione Secchezza, prurito, desquamazione
Testa e collo	Ulcere in bocca Difficoltà di deglutizione
Area mediastinica	Nausea Perdita dell'appetito Deglutizione dolorosa Tossicità cardiaca
Qualunque area	Fatigue

Adattato da: Briglia 2015

Misure infermieristiche relative agli agenti comunemente utilizzati nel trattamento del mieloma multiplo

Nel trattamento del mieloma gli agenti singoli sono usati raramente. La somministrazione di una combinazione di più farmaci può esacerbare gli effetti collaterali noti dei singoli farmaci o causare interazioni farmaco-farmaco. In relazione a tutti i singoli farmaci e agenti chemioterapici somministrati, sia i pazienti che i loro caregiver devono ricevere informazioni riguardanti:

- il meccanismo d'azione;
- la via di somministrazione e la durata della stessa;
- i possibili e attesi effetti collaterali;
- le misure di auto-cura (**Tabella 10**).

Modulo III: Trattamento del mieloma multiplo

Tabella 10. Implicazioni infermieristiche degli agenti comunemente usati nel trattamento del mieloma multiplo

Farmaco/Classe/Via di somministrazione	Potenziati effetti collaterali	Gestione
Bifosfonato (pamidronato) ^a e.v.	Piressia transitoria; iperalbuminuria; osteonecrosi della mandibola	Valutazione odontoiatrica pre-trattamento dopo aver consultato il medico, eventuale sospensione del bifosfonato prima dell'intervento odontoiatrico; regolare igiene dentale
Bifosfonato (Acido zoledronico) ^b e.v.	Nausea, stipsi, vomito; fatigue; anemia; dolore osseo; piressia; dispnea; effetti avversi renali in pazienti con insufficienza renale; osteonecrosi della mandibola	Valutazione dentale pre-trattamento, regolare igiene dentale; garantire un'adeguata idratazione; monitorare lo stato gastrointestinale
Bortezomib (Velcade) ^c Inibitore del proteosoma e.v. o s.c.	Mielosoppressione; neuropatia periferica, nevralgia; nausea, diarrea, vomito, stipsi; irritazione/eritema nel sito di iniezione; attivazione del virus Varicella zoster; insonnia	Monitorare l'emocromo; monitorare i sintomi di mielosoppressione e neuropatia periferica; monitorare lo stato gastrointestinale; la somministrazione s.c. e una volta alla settimana può ridurre la neuropatia periferica; ruotare i siti di iniezione s.c.; aumento del rischio di riattivazione del virus Varicella zoster: si raccomanda la somministrazione di aciclovir o valaciclovir a scopo profilattico
Carfilzomib (Kyprolis) ^d Inibitore del proteosoma e.v.	Anemia, fatigue, diarrea, dispnea, neutropenia, trombocitopenia, piressia, cefalea, infezione delle vie respiratorie superiori, ipokaliemia, insufficienza renale acuta, reazioni all'infusione, sindrome da lisi tumorale	Monitorare l'emocromo; monitorare i sintomi di mielosoppressione; garantire un'idratazione adeguata; informare i pazienti dei rischi di reazione all'infusione e dei relativi sintomi, informare il personale sanitario in caso di reazione, premedicare per ridurre la gravità. Aumento del rischio di riattivazione del virus Varicella zoster: si raccomanda la somministrazione di aciclovir o valaciclovir a scopo profilattico
Corticosteroidi (dexametasone, prednisone)	Fatigue, assottigliamento della pelle, insufficienza surrenalica, iperglicemia, aumentato rischio di infezione, leucocitosi, demineralizzazione ossea, osteoporosi, sbalzi d'umore, cambiamenti di personalità, aumento di peso, diminuzione della libido	Monitorare eventuale iperglicemia/ipoglicemia; istruire i pazienti sugli effetti collaterali, compreso l'aumento del rischio di infezione, sui segni/sintomi di infezione e su quando contattare il personale sanitario
Ciclofosfamide Agente alchilante	Disfunzione cardiaca (dose-correlata); nausea/vomito; mielosoppressione; cistite emorragica; iperuricemia; infertilità; tumori maligni secondari	Fornire profilassi con antiemetici; monitorare le alterazioni transitorie dell'ECG, la dispnea, la tachipnea, la ritenzione di liquidi; incoraggiare l'assunzione di liquidi; educare il paziente sul maggiore rischio di infezione, sui segni/sintomi di infezione e sulle misure preventive; monitorare i segni/sintomi di TLS; monitorare a lungo termine per possibile comparsa di tumori maligni secondari; indirizzare a uno specialista della fertilità
Daratumumab (Darzalex) Anticorpo monoclonale	Reazioni da infusione (non comuni), riattivazione dell'herpes zoster; riattivazione dell'epatite B; mielosoppressione	Istruire i pazienti sui rischi e sui sintomi delle reazioni all'infusione e informare il personale sanitario in caso di reazioni, premedicare per ridurre la gravità; fornire la profilassi antivirale entro una settimana dall'inizio del trattamento e continuare per 3 mesi; si consiglia lo screening dell'HBV; educare il paziente sull'aumento del rischio di infezione, sui segni/sintomi di infezione e sulle misure preventive

Modulo III: Trattamento del mieloma multiplo

Tabella 10. Implicazioni infermieristiche degli agenti comunemente usati nel trattamento del mieloma multiplo		
Farmaco/Classe/Via di somministrazione	Potenziali effetti collaterali	Gestione
G-CSF/filgrastim (Neupogen) ^e Citochina s.c.	Dolore articolare, dolore osseo; elevata conta leucocitaria; piressia, fosfatasi alcalina sierica elevata; cefalea	Valutare e trattare il dolore e il disagio
Ixazomib (Ninlaro) ^f Inibitore del proteosoma	Trombocitopenia; tossicità gastrointestinale; neuropatia periferica; edema periferico; reazioni cutanee; microangiopatia trombotica; epatotossicità	Monitorare la conta piastrinica almeno mensilmente durante il trattamento; può essere necessario un aggiustamento della dose per diminuire/risolvere forme gravi di diarrea, stipsi, nausea/vomito; monitorare i sintomi della neuropatia periferica; monitorare la ritenzione di liquidi, aggiustare il dosaggio se necessario; monitorare eventuale eruzione cutanea; monitorare la pelle per segni/sintomi di microangiopatia, interrompere se il farmaco è sospettato come causa; monitorare gli enzimi dell'epatite durante il trattamento
Lenalidomide (Revlimid) ^g Immunomodulatore	Diarrea, stipsi, nausea; anemia, fatigue; neutropenia, trombocitopenia; edema periferico; insonnia; crampi muscolari, spasmi, mal di schiena; piressia; infezione delle alte vie respiratorie; eruzione cutanea; dispnea; capogiri; tremore; evento tromboembolico in associazione con steroidi. Può compromettere la raccolta di cellule staminali in pazienti che hanno ricevuto > 4-6 cicli.	Monitorare l'emocromo; monitorare i sintomi di mielosoppressione; monitorare lo stato gastrointestinale; utilizzare profilassi antitrombotica (l'aspirina può essere adeguata); rash cutaneo; rischio di infezione
Melphalan (Alkeran) ^h Agente alchilante Somministrazione e.v. o per os	Mielosoppressione; nausea, vomito, diarrea, ulcerazione orale; alopecia; insufficienza renale; tumori maligni secondari	Escreto attraverso i reni: si consiglia cautela nei pazienti con alterata funzionalità renale; valutare i parametri di laboratorio prima di ciascun ciclo; eseguire CBC per eventuali alterazioni dello stato ematologico; considerare una riduzione della dose per prevenire la mielosoppressione e l'aumento del rischio di infezione; succhiare cubetti di ghiaccio durante la somministrazione per ridurre la mucosite orale
Plerixafor (Mozobil) ⁱ Inibitore delle chemochine s.c.	In associazione con G-CSF: diarrea, nausea, vomito; fatigue; reazioni nel sito di iniezione; cefalea, artralgia; capogiri	Monitorare lo stato gastrointestinale; gestione dell'intestino
Pomalidomide (Pomalyst) ^j Immunomodulatore Orale	In combinazione con gli steroidi: eventi tromboembolici, mielosoppressione, vertigini/confusione, neuropatia. Infezione delle vie respiratorie superiori; piressia; diarrea, stipsi; mal di schiena; edema periferico; tumori secondari; sindrome da lisi tumorale	Monitorare eventuale mielosoppressione, soprattutto in combinazione con gli steroidi; monitorare lo stato gastrointestinale; monitorare lo stato cardiaco; evitare la co-somministrazione con forti inibitori del CYP1A2
Thalidomide (Thalomid) ^k Immunomodulatore Orale	Mielosoppressione; eventi tromboembolici in associazione con steroidi; ipocalcemia; neuropatia periferica (effetto tardivo); sonnolenza, fatigue; stipsi, anoressia, nausea; edema	Monitorare l'emocromo; monitorare lo stato gastrointestinale; profilassi delle tromboembolie (anticoagulazione con aspirina o warfarin); valutare la neuropatia periferica

CBC (complete blood count) = esame emocromocitometrico completo; G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) = fattore stimolante le colonie di granulociti; GI = gastrointestinale; e.v. = endovenoso; s.c. = sottocutaneo
Adattato da Miceli 2013; Rajkumar 2022.
^a Pamidronat 2009; ^b Zoledronsäure 2016; ^c Velcade 2015; ^d Kyprolis 2012; ^e Neupogen 2016; ^f Ninlaro 2022; ^g Revlimid 2015; ^h Alkeran 2008; ⁱ Mozobil 2015; ^j Pomalyst 2015; ^k Thalomid 2015

Terapie complementari

I trattamenti complementari possono essere definiti come terapie utilizzate parallelamente a, o integrate con, l'assistenza sanitaria convenzionale (Tavares 2003). Le terapie alternative, invece, sono generalmente utilizzate al posto dei trattamenti convenzionali. Uno studio condotto nel Regno Unito ha stimato che l'uso di terapie complementari da parte di pazienti affetti da neoplasie ematologiche, tra cui il mieloma, sia > 25 % (Molassiotis 2005a). Il trattamento complementare ha un ruolo nella gestione del mieloma quando viene utilizzato come aggiunta al trattamento convenzionale e può migliorare la qualità della vita e la gestione degli effetti della malattia (Snowden 2011).

Sebbene manchino prove cliniche sul trattamento complementare nella gestione del mieloma, alcuni studi indicano che il trattamento complementare può aiutare i pazienti a:

- gestire meglio i sintomi,
- convivere con un'immagine corporea alterata,
- promuovere il rilassamento,
- alleviare l'ansia,
- ridurre gli effetti collaterali dei trattamenti antitumorali,
- migliorare il ritmo del sonno,
- ridurre lo stress e la tensione,
- migliorare il benessere (Molassiotis 2005b).

Le terapie complementari più comunemente utilizzate dai pazienti con mieloma comprendono l'agopuntura, l'omeopatia, le terapie tattili (trattamento con aromi, massaggi e riflessologia), le terapie di guarigione ed energetiche (reiki), la guarigione spirituale e il tocco terapeutico, l'ipnosi e l'ipnoterapia, le medicine a base di erbe e gli interventi dietetici (Molassiotis 2005a). Anche lo yoga e la meditazione vengono utilizzati di frequente per i loro effetti rigeneranti. L'olio di cannabidiolo (CBD) può aiutare ad alleviare gli effetti collaterali del trattamento antitumorale, come nausea e vomito, dolore neuropatico, ansia, depressione, perdita di peso e insonnia, ma i risultati degli studi sono contrastanti e mancano studi clinici standardizzati.

I pazienti devono essere interrogati sull'uso di eventuali terapie complementari, comprese le tisane. I pazienti, i caregiver e gli operatori sanitari devono avere accesso a informazioni di alta qualità sul ruolo dei trattamenti complementari nel mieloma. Inoltre, i professionisti sanitari devono mantenere informazioni aggiornate sulle terapie complementari e valutare attentamente queste terapie prima di consigliarle.

Prospettive di trattamento future

Come già accennato in precedenza, le terapie con cellule CAR-T sembrano promettenti per il trattamento del mieloma multiplo. Oltre alle varie strategie avanzate di ingegneria delle cellule T attualmente in fase di sviluppo, è necessario prendere in considerazione fattori clinici ed economici per incorporare con successo le cellule CAR-T nei regimi di trattamento esistenti. Per consolidare il ruolo di questo trattamento nel mieloma multiplo sono necessari dati più solidi e a lungo termine, che includano prove di un potenziale di cura (Rodríguez-Lobato 2020).

Gli anticorpi bispecifici (bispecific antibodies, BsAb), nuove immunoterapie che mirano simultaneamente e quindi reindirizzano le cellule immunitarie effettrici verso le cellule tumorali, hanno dimostrato efficacia nei tumori maligni a cellule B (Caraccio 2020). Diversi BsAb che hanno come bersaglio antigeni specifici del mieloma multiplo, come l'antigene di maturazione delle cellule B (B cell maturation antigen, BCMA), sono in fase di sviluppo preclinico e clinico e hanno dimostrato un'efficace eradicazione del tumore. In futuro, la combinazione di BsAb con gli inibitori del checkpoint immunitario potrebbe svolgere un ruolo chiave nel far progredire il trattamento del mieloma attraverso la prevenzione dell'esaurimento delle cellule T, che può contribuire alla resistenza sia ai farmaci mirati che all'immunoterapia ed è esacerbata dal trattamento con BsAb (Caraccio 2020).

Altre aree interessanti della ricerca attuale riguardano la valutazione del ruolo del microbioma intestinale nel modellare la risposta del sistema immunitario, compresa l'immunità antitumorale, e l'identificazione di biomarcatori specifici predittivi della risposta al trattamento nel mieloma multiplo eterogeneo di un paziente (Gulla 2020).

Si pone sempre più l'accento su un trattamento personalizzato o "su misura". Si stanno studiando biomarcatori di sensibilità/resistenza a farmaci specifici. In futuro, le opzioni terapeutiche potranno essere selezionate in base ai risultati di valutazioni clonali seriali, confrontando il genoma della malattia al momento della diagnosi e alla ricaduta. La tempistica e la scelta di un trattamento specifico potrebbero essere importanti per ridurre la diversità clonale alla diagnosi o al momento della ricaduta in caso di comparsa di un nuovo clone o, al contrario, in caso di un clone stabile che rimane sensibile a un precedente regime (Moreau 2013).

A oggi, la maggior parte degli studi clinici esclude i pazienti più anziani. Inoltre, mancano studi clinici adattati all'età e alla fragilità. La validazione nel mondo reale di studi randomizzati che includano pazienti anziani potrebbe aiutare a identificare le vulnerabilità presenti in questa popolazione (Gulla 2020).

Modulo III: Trattamento del mieloma multiplo

Risorse per professionisti sanitari, pazienti e caregiver	
American Cancer Society (ACS) www.cancer.org	Organizzazione nazionale senza scopo di lucro che fornisce risorse online sul cancro e servizi per la comunità
American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT) www.asbmt.org	Associazione professionale internazionale che promuove la formazione, gli standard clinici e la ricerca
European Myeloma Network (EMN) myeloma-europe.org/linux9.curanetserver.dk/index.php?index	Sostiene lo sviluppo di nuove diagnostiche e terapie per il mieloma multiplo
European Oncology Nursing Society (EONS) www.cancernurse.eu	Organizzazione paneuropea dedicata al sostegno e alla formazione degli infermieri oncologici
European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) www.ebmt.org	Associazione professionale europea che si occupa di promuovere tutti gli aspetti del trapianto di cellule staminali ematopoietiche
EBMT Handbook https://www.ebmt.org/education/ebmt-handbook	Manuale per i professionisti sanitari che si occupano di trapianto di cellule staminali ematopoietiche e terapia cellulare
European Society for Blood and Marrow Transplantation – Nursing Group www.ebmt.org/Contents/Nursing/Pages/default.aspx	Divisione infermieristica finalizzata a promuovere l'eccellenza nei trapianti di sangue e midollo e nelle cure ematologiche
European Society for Blood and Marrow Transplantation – Nursing Group https://www.ebmt.org/ebmt-textbook-nurses	Libro di testo ad accesso libero per infermieri sul trapianto di cellule staminali ematopoietiche
International Myeloma Foundation (IMF) www.myeloma.org	Informazioni sul mieloma, sul trattamento e sulle attività di ricerca e di supporto; disponibili in diverse lingue
International Working Group (IMWG) myeloma.org/PortalPage.action?tabId=8&menuId=125&portalPageId=8	Una divisione di IMF. Si occupa di ricerca di base, clinica e traslazionale per migliorare i risultati nel mieloma
Multiple Myeloma Research Foundation (MMRF) www.themmr.org	Informazioni sul mieloma, sulle attività di ricerca, sul supporto
Myeloma UK www.myeloma.org.uk	Informazioni per professionisti e pazienti, formazione professionale
National Cancer Institute www.cancer.gov	Informazioni sui tipi di malattia e sulla ricerca

Riferimenti bibliografici

- Ahmed N, Mandel R, Fain MJ. Frailty: an emerging geriatric syndrome. *American Journal of Medicine* 2007; 120:748-753
- Alkeran 2008. Disponibile all'indirizzo: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/archives/fdaDrugInfo.cfm?archiveid=13952>. Accesso effettuato a luglio 2016
- Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. IFM 2009 Study. Lenalidomide, bortezomib and dexamethasone with transplantation for myeloma. *N Engl J Med*. 2017; 376:1311-1320
- Baz, R, Lin HM, Hui AM et al. Development of a conceptual model to illustrate the impact of multiple myeloma and its treatment on health-related quality of life. *Support Care Cancer*. 2015; 23:2789-2797
- Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *Lancet*. 2021; 398:314-324
- Brigle K. Treatment of Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. In: Tariman JD and Faiman B, eds. *Multiple Myeloma: a textbook for nurses*, second edition. Oncology Nursing Society, 2015
- Bringhen S, D'Agostino M, Paris L, et al. Lenalidomide-based induction and maintenance in elderly newly diagnosed multiple myeloma patients: updated results of the EMN01 randomized trial. *Haematologica*. 2020; 105:1937-1947
- Caraccio C, Krishna S, Phillips DJ, Schuerch CM. Bispecific antibodies for multiple myeloma: a review of targets, drugs, clinical trials and future directions. *Front Immunol*. 2020; <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00501>
- Cavo M, Gay F, Beksac M, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation versus bortezomib-mephalan-prednisone with or without bortezomib-lenalidomide-dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma: a multicentre, randomized, open-label, phase 3 study. *Lancet Haematol*. 2020; 7:e456-e468
- Cavo M, Gay F, Patriarca F, et al. Double autologous stem cell transplantation significantly prolongs progression-free survival and overall survival in comparison with single autotransplantation in newly diagnosed multiple myeloma: an analysis of phase 3 EMN02/HO95 study. *Blood*. 2017; 130(suppl 1):401
- Cook G, Royle KL, Pawlyn C, et al. A clinical prediction model for outcome and therapy delivery in transplant-ineligible patients with myeloma (UK Myeloma Research Alliance Risk Profile): a development and validation study. *Lancet Haematol*. 2019;6(3):e154-e166.
- Costa L, Medvedova E, Sarabh C, et al. S203: Quadruplet induction therapy, ASCT and MRD-modulated consolidation and treatment cessation in newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Master Trial. *HemaSphere*. 2023; 7(S3):p e1332195. DOI: 10.1097/01.HS9.0000967724.13321.95
- Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2021 ; 32(3):309-322
- Dimopoulos MA, Jakubowiak AJ, McCarthy PL, et al. Developments in continuous therapy and maintenance treatment approaches for patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2020; 10. <https://doi.org/10.1038/s41408-020-0273-x>
- Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Daratumumab, lenalidomide and dexamethasone for multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2016; 375:1319-1331
- Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017; 389:519-527
- Engelhardt M, Terpos E, Kleber M et al. European Myeloma Network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Haematologica*. 2014; 99: 232-242
- Engelhardt M, Domm AS, Dold SM, et al. A concise revised Myeloma Comorbidity Index as a valid prognostic instrument in a large cohort of 801 multiple myeloma patients. *Haematologica*. 2017;102(5): 910-921.
- Facon T, Dimopoulos MA, Meuleman N, et al. A simplified frailty scale predicts outcomes in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma treated in the FIRST(MM-020) trial. *Leukemia* 2020;34(1): 224-233.
- Facon T, Leleu X, Manier S. How I treat multiple myeloma in geriatric patients. *Blood*. 2024; 143:224-232
- Fiala MA, Foley NC, Zweegman S, Vij R, Wildes TM. The characteristics, treatment patterns, and outcomes of older adults aged 80 and over with multiple myeloma. *Journal of Geriatric Oncology*. 2020; 11(8):1274-1278

- Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman A, et al. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. *Leukemia*. 2019; 33:2266-2275
- Garcia IN. High-dose therapy and stem cell transplantation. In: Tariman JD and Faiman B, eds. *Multiple Myeloma: a textbook for nurses*, second edition. Oncology Nursing Society, 2015
- Gaudernack HE, Hareide MM, Miaskowski C, et al. Symptom experience of older oncology patients with low versus high levels of multimorbidity prior to chemotherapy. *European Journal of Oncology Nursing* 2021; 54:102029
- Gay F, Palumbo A. Management of disease- and treatment-related complications in patients with multiple myeloma. *Medical Oncology*. 2010; 27: 543-552
- Gulla A, Anderson KC. Multiple myeloma: the evolution of current therapy and a glance into the future. *Hamatologica*. 2020; 105:2358-2367
- Hamaker M, Lund C, de Molder M, Soubeyran P, Wildiers H, van Huis L, Rostoft S. Geriatric assessment in the management of older patients with cancer – a systematic review (update). *J Geriatr Oncol*. 2022; 13(6):761-777
- Kumar SK. Updates in the treatment of multiple myeloma. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2021; 19:648-651
- Kumar SK, Facon T, Usmani SZ, et al. Updated analysis of daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone (D-Rd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) in patients with transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): the phase 3 Maia study. *Blood*. 2020; 136:24-26
- Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia*. 2009; 23: 3-9
- Kyprolis 2012. Disponibile all'indirizzo: http://pi.amgen.com/united_states/kyprolis/kyprolis_pi.pdf. Accesso effettuato a luglio 2016
- Larocca A, Palumbo A. How I treat fragile myeloma patients. *Blood*. 2015; 126:2179-2185
- Larocca A, Bonello F, Gaidano G, et al. Dose/schedule-adjusted Rd-R vs continuous Rd for elderly, intermediate-fit patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2021; 137(22):3027-3036
- Lavi N, Horowitz NA, Brenner B. An update on the management of hematologic malignancies in pregnancy. *Women's Health (Lond)*. 2014; 10: 255-266
- McCarthy PL, Hostein SA, Petrucci MT, et al. Lenalidomide maintenance after autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2017; 35:3279-3289
- Magen H, Simchen MJ, Erman S, Avigdor A. Diagnosis and management of multiple myeloma during pregnancy: case report, review of the literature and an update on current treatments. *Therapeutic Advances in Hematology*. 2021; 13:1-14
- Mahmoud HK, Samra MA, Fathy GM. Hematologic malignancies during pregnancy: a review. *J Adv Res*. 2016; 7:589-596
- Malecek MK, Fiala M, Schroeder M, et al. Multiple myeloma patients ineligible for randomized controlled trials have poorer outcomes irrespective of treatment. *Clinical Lymphoma, Myeloma, Leukemia* 2018; 18(9):e363-e364
- Mateos M-V, Ludwig H, Bazarbachi A, et al. Insights on multiple myeloma treatment strategies. *Hemasphere* 2019; 3:e163
- Mehta J, Cavo M, Singhal S. How I treat elderly patients with myeloma. *Blood*. 2010; 116:2215-2223
- Mian H, McCurdy A, Giri S, et al. The prevalence and outcomes of frail older adults in clinical trials in multiple myeloma: a systematic review. *Blood Cancer Journal*. 2023; 13(1):6. doi: 10.1038/s41408-022-00779-2
- Miceli T, Lilleby K, Noonan K, Kurtin S, Faiman B, Mangan PA. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for patients with multiple myeloma: an overview for nurses in community practice. *Clinical Journal of Oncology Nursing*. 2013; 17(Suppl):13-24
- Milani P, Vincent Rajkumar S, Merlini G, et al. N-terminal fragment of the type-B natriuretic peptide (NT-proBNP) contributes to a simple new frailty score in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Am J Hematol*. 2016;91(11):1129-1134.
- Mina R, Bringhen S, Wildes TM, et al. Approach to the older adult with multiple myeloma. *American Society of Clinical Oncology Educational Book* 39. Doi:10.1200/EDBK_239067 (May 17, 2019); 500-518
- Mohile SG, Dale W, Somerfield MR, et al. Practical assessment and management of vulnerabilities in older patients receiving chemotherapy: ASCO Guideline for Geriatric Oncology. 2018; 36: 2326-2347
- Molassiotis A, Margulies A, Fernandez-Ortega P, et al. Complementary and alternative medicine use in patients with haematological malignancies in Europe. *Complementary Therapies in Clinical Practice* 2005a; 11:105-110.

Modulo III: Trattamento del mieloma multiplo

- Molassiotis A, Fernandez-Ortega P, Pud D, et al. (2005b) Complementary and alternative medicine use in colorectal cancer patients in seven European countries. *Complementary Therapies in Medicine*. 2005b; 13:251–257
- Moreau P, Sonneveld P, Boccadoro M, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy for multiple myeloma: a consensus statement from The European Myeloma Network. *Haematologica* 2019; <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.224204>
- Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, et al. Multiple myeloma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28(suppl 4):iv52-iv61le myeloma: so much progress, but so many unsolved questions. *Haematologica*. 2013; 98:487-489
- Mozobil 2015. Disponibile all'indirizzo: <http://products.sanofi.us/Mozobil/mozobil.html>. Accesso effettuato a luglio 2016
- Multiple Myeloma Research Foundation (MMRF) 2023. Disponibile all'indirizzo: <https://themmrf.org/diagnosis-and-treatment/treatment-options/>. Accesso effettuato a gennaio 2024
- Munshi PN, Vesole D, Jurczynski A, et al. Age no bar: A CIBMTR analysis of elderly patients undergoing autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma. *Cancer*. 2020; 126:5077-5087
- National Cancer Institute: Surveillance, Epidemiology and End Results Program. Cancer Stat Facts: Myeloma. SEER 22 2016–2020. Disponibile all'indirizzo: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html>. Accesso effettuato a gennaio 2024
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines Version 2.2024: Multiple Myeloma. Disponibile all'indirizzo: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf. Accesso effettuato a gennaio 2024
- Neupogen 2016. Disponibile all'indirizzo: http://pi.amgen.com/united_states/neupogen/neupogen_pi_hcp_english.pdf. Accesso effettuato a luglio 2016
- Ninlaro 2021. Disponibile all'indirizzo: NINLARO® (ixazomib) | Healthcare Professional Information (ninlarohcp.com). Accesso effettuato a giugno 2022
- Nguyen QD, Moodie EM, Forget MF, et al. Heterogeneity in older adults: exploration in the Canadian Longitudinal Study on Aging. *Journal of the American Geriatric Society*. 2021; 69:678-687
- O'Donovan A, Mohile SG, Leech M. Expert consensus panel guidelines on geriatric assessment in oncology. *European Journal of Cancer Care*. 2015; 24:574-589
- Paizis K. Immunomodulatory drugs in pregnancy and lactation. *Australian Prescriber*. 2019; 42:97-101
- Palumbo A, Cavallo F, Gay F et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2014; 371:895-905
- Palumbo A, Bringhen S, Mateos MV, et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. *Blood*. 2015;125(13):2068-2074.
- Pamidronate 2009. Disponibile all'indirizzo: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021113s008lbl.pdf. Accesso effettuato a luglio 2016
- Pawlyn C Cairns DA, Mennzies T, et al. Autologous stem cell transplantation is safe and effective for fit, older myeloma patients: exploratory results from the myeloma XI trial. *Haematologica*. 2022; 107:231-242
- Petrucci T, Raimondo FD, Zamagni E, et al. Upfront single versus double autologous stem cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma: An intergroup, multicenter, phase III study of the European Myeloma Network (EMN02/HO95 MM Trial (Oral presentation), 2016 ASH Annual meeting
- Podar K, Leleu X. Relapsed/refractory multiple myeloma in 2020/2021 and beyond. *Cancers (Basel)*. 2021; 13:5154
- Pomalyst 2015. Disponibile all'indirizzo: <http://ir.celgene.com/releasedetail.cfm?releaseid=908418>. Accesso effettuato a luglio 2016
- Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American Journal of Hematology*. 2022; 97(8):1086-1107
- Revlimid 2015. Disponibile all'indirizzo: <http://www.revlimid.com/wp-content/uploads/full-prescribing-information.pdf>. Accesso effettuato a luglio 2016
- Rittenberg CN, Johnson JL, Kuncio GM. An oral history of MASCC, its origin and development from MASCC's beginnings to 2009. *Supportive Care in Cancer*. 2010; 18:775-784
- Rodriguez-Lobato, Ganzetti M, Fernandez de Larrea C, et al. CAR T-cells in multiple myeloma: state of the art and future directions. *Frontiers in Oncology*. 2020; 10: <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01243>

Shah N, Callander N, Ganguly S, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma: guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2015; 21:1155-1166

Snowden JA, Ahmedzai SH, Ashcroft J, et al. Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011. *British Journal of Haematology*. 2011; 154:76-103

Talamo G, Dimaio C, Abbi KKS, et al. Current role of radiation therapy for multiple myeloma. *Frontiers in Oncology*. 2015; 5:1-6

Tavares, M. National Guidelines for the use of complementary therapies in supportive palliative care. Disponibile all'indirizzo: http://www.fih.org.uk/information_library/publications/health_guidelines/complementary.html. Accesso effettuato a luglio 2016

Teoh PJ, Chng WJ. CAR T-cell therapy in multiple myeloma: more room for improvement. *Blood Cancer Journal*. 2021; 11:84

Thalomid 2015. Disponibile all'indirizzo: <http://www.celgene.com/content/uploads/thalomid-pi.pdf>. Accesso effettuato a luglio 2016

Velcade 2015. Disponibile all'indirizzo: http://www.velcade.com/files/pdfs/velcade_prescribing_information.pdf. Accesso effettuato a luglio 2016

Vetrano DL, Roso-Llorach A, Fernandez S, et al. Twelve-year clinical trajectories of multimorbidity in a population of older adults. *Nature Communications* 2020 2020; 11:3223. doi.org/10.1038/s41467-020-16780-x

Wang B, et al. Chimeric antigen receptor T cell therapy in the relapsed or refractory multiple myeloma with extramedullary disease-a single institution observation in China. *Blood*. 2020; 136:6 doi: 10.1182/blood-2020-140243

Wildiers H, Heeren P, Puts M, et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2014; 32:2595-2603R, Mackenzie A, Magnuson A, et al. Comorbidity in older adults with cancer. *Journal of Geriatric Oncology* 2016; 7:249-257

Wilton KM, Hasserjian RP. The dynamics of engraftment after stem cell transplant: clonal expansion by chance. *Hematologist*. 2023; 20(6). <https://doi.org/10.1182/hem.V20.6.202361>

Zoledronic acid 2016. Disponibile all'indirizzo: <https://www.pharma.us.novartis.com/sites/www.pharma.us.novartis.com/files/Zometa.pdf>. Accesso effettuato a luglio 2016

Appendice 1: Definizioni dei termini comunemente usati nel trapianto di cellule staminali

Trapianto allogenico	Procedura in cui le cellule staminali del midollo osseo o del sangue periferico di un donatore (di solito imparentato) vengono raccolte, conservate e infuse in un ricevente in seguito a radioterapia e/o chemioterapia ad alte dosi.
Trapianto autologo	Procedura in cui vengono raccolte e infuse le cellule staminali del midollo osseo o del sangue periferico del paziente stesso.
Raccolta	Raccolta o prelievo di cellule staminali mediante aferesi. Le sessioni possono durare da 4 a 6 ore; il numero di sessioni necessarie per raccogliere una determinata quantità di cellule è variabile. Le cellule raccolte vengono crioconservate nel dimetilsolfossido (DMSO) per evitare la disgregazione cellulare. Le cellule possono essere conservate per un periodo di tempo indefinito. La dose di cellule staminali del sangue periferico infuse è fondamentale per il successo e il tasso di recupero emopoietico dopo il trapianto.
Condizionamento	Regime chemioterapico somministrato per trattare la malattia sottostante prima dell'ASCT e preparare il microambiente del midollo osseo ad accettare le cellule trapiantate. Nel mieloma viene tipicamente usato melfalan 200 mg/m ² .
Attecchimento	Recupero ematologico, spesso osservato a partire da 10 giorni dopo l'infusione delle cellule staminali. Definito come il primo di 3 giorni con conta dei neutrofili > 0,5 x 10 ⁹ /l e delle piastrine > 20 x 10 ⁹ /l (senza trasfusione).
Cellule staminali ematopoietiche	Cellule immature che possono svilupparsi in tutti i tipi di cellule del sangue, compresi i globuli bianchi, i globuli rossi e le piastrine. Le cellule staminali ematopoietiche si trovano nel sangue periferico e nel midollo osseo. Vengono chiamate anche cellule staminali del sangue.
Induzione	Trattamento iniziato una volta stabilita una diagnosi confermata di mieloma multiplo sintomatico.
Nadir	Punto o valore più basso della conta ematica; si verifica in momenti diversi per cellule diverse, ma solitamente tra il giorno +5 e il giorno +10 dopo l'ASCT.
Infusione di cellule staminali	Infusione o trapianto di cellule staminali precedentemente raccolte. Il tempo di infusione varia a seconda della quantità di cellule staminali. Il conservante DMSO provoca nei pazienti un odore distinto che si sprigiona dalla bocca e dalla pelle.
Mobilizzazione delle cellule staminali	Stimolazione e spostamento delle cellule staminali dal midollo osseo al sangue periferico. Tra gli agenti utilizzati da soli o in combinazione per aumentare la mobilizzazione delle cellule staminali includono il G-CSF e gli agenti chemioterapici o plerixafor. Possono essere necessarie 1-2 settimane a seconda degli agenti utilizzati.

ASCT (autologous stem cell transplantation) = trapianto autologo di cellule staminali; DMSO = dimetilsolfossido;
G-CSF (granulocyte-colony-stimulating factor) = fattore stimolante le colonie di granulociti
Duarte 2011; Faiman 2013

Modulo IV: Gestione completa del paziente con mieloma multiplo

I fatti in breve

- Le nuove terapie talidomide e bortezomib, così come il mieloma multiplo stesso, possono causare neuropatia periferica, un evento avverso impegnativo che può influire sulla qualità della vita e compromettere il trattamento ottimale.
- Anemia, neutropenia e trombocitopenia sono effetti collaterali attesi delle nuove terapie; i pazienti devono essere monitorati attentamente e istruiti sui segni e i sintomi di questi effetti collaterali.
- Gli eventi tromboembolici o l'embolia polmonare sono effetti collaterali significativi della pomalidomide o della lenalidomide quando questi agenti sono utilizzati in combinazione con corticosteroidi o con la chemioterapia.
- L'individuazione di strategie personalizzate per le esigenze dei singoli pazienti e volte a prevenire la compromissione della qualità di vita correlata alla salute è essenziale per mantenere e migliorare il benessere generale.
- Sebbene l'assistenza personalizzata sia un obiettivo fondamentale delle cure di supporto, è importante tenere presente che le esigenze e le preferenze cambiano nel tempo in base ai bisogni di salute percepiti, alle preoccupazioni e alla fase del percorso tumorale.
- La portata dell'impatto dell'esperienza dei sintomi è ampia nei pazienti anziani e spesso influisce sulla loro qualità di vita.
- Il declino funzionale è associato a una perdita di indipendenza e a una diminuzione della qualità della vita; il mantenimento dell'indipendenza, pertanto, è un obiettivo primario degli interventi per i sopravvissuti al mieloma.
- I caregiver sono chiamati ad assimilare informazioni complesse e a sviluppare le competenze necessarie per fornire assistenza nelle attività della vita quotidiana e in quelle tipicamente considerate facenti parte delle cure infermieristiche.

Modulo IV: Gestione completa del paziente con mieloma multiplo

- A. Gestione del paziente con mieloma multiplo
 - 1. Problemi comuni associati al trattamento del mieloma
 - 2. Problemi comuni associati al mieloma
 - a. Anemia
 - b. Malattia ossea
 - c. Disfunzione renale
- B. Condizioni di comorbidità ed effetti tardivi del trattamento
 - 1. Condizioni di comorbidità
 - 2. Effetti tardivi del trattamento
- C. Considerazioni speciali nella gestione del paziente anziano con mieloma multiplo
- D. Problemi psicosociali legati al mieloma multiplo e al relativo trattamento
 - 1. Qualità della vita e qualità della vita correlata alla salute
 - 2. Problemi di aderenza
- E. Cure di supporto
 - 1. Caregiver
- F. Sopravvivenza
- G. Cure di fine vita
- H. Risorse
- I. Riferimenti bibliografici

Modulo IV: Gestione completa del paziente con mieloma multiplo

Gestione del paziente con mieloma multiplo

Il trattamento del mieloma è cambiato radicalmente negli ultimi anni e ha visto un significativo miglioramento dei tassi di risposta e di sopravvivenza rispetto a quelli raggiunti con le precedenti opzioni terapeutiche. Con poche eccezioni, è difficile classificare i problemi manifestati dai pazienti con mieloma come strettamente legati alla malattia piuttosto che al trattamento. Fornire il trattamento di supporto appropriato per questi problemi è una parte essenziale della gestione complessiva del mieloma.

Il tipo e la gravità dei problemi riscontrati dal paziente variano a seconda delle caratteristiche personali e della malattia, del tipo e della durata dei trattamenti somministrati e della storia degli eventi avversi del paziente (Kurtin 2016).

Una delle sfide nell'affrontare i problemi dei pazienti è raggiungere e mantenere un equilibrio nell'alleviare i sintomi, senza però causare ulteriori complicanze derivanti dagli interventi. Per esempio, fornire un sollievo dal dolore con la somministrazione di narcotici, in sicurezza, monitorando attentamente il paziente per gli effetti collaterali comuni di questi agenti, come stipsi e nausea. Ciò significa che la gestione dei pazienti con mieloma è complessa e sfaccettata. Fornire un'assistenza ottimale richiede un approccio globale, che integri professionisti sanitari provenienti da diversi contesti clinici, oltre ai caregiver e ai pazienti (Garcia 2015).

Problemi comuni associati al trattamento del mieloma multiplo

I **problemi gastrointestinali (GI)** sono effetti collaterali comuni della terapia per il mieloma. È probabile che

si verifichi un certo grado di tossicità gastrointestinale dovuta al trapianto autologo di cellule staminali (ASCT), che può includere:

- mucosite orale e gastrointestinale,
- nausea,
- vomito,
- diarrea (Naegele 2018).

La **stipsi** è un effetto collaterale comune della talidomide e la diarrea si verifica frequentemente in associazione alla lenalidomide (Faiman, 2016; Gay 2010). Entrambi i disturbi GI sono stati segnalati con i regimi a base di bortezomib. La mucosite orale, che deriva dal danno all'epitelio della mucosa causato dalla somministrazione di melfalan, può essere estremamente dolorosa e portare ad altri problemi come perdita di peso, anoressia, disidratazione e infezioni (Pallera 2004; Sonis 2004; Brown 2004). Succhiare pezzetti di ghiaccio o fare sciacqui con acqua ghiacciata (crioterapia) può prevenire efficacemente la mucosite orale causata da alte dosi di melfalan (Al-Rudayni 2021).

La **mielosoppressione**, che si manifesta come una riduzione dei globuli rossi (anemia), dei globuli bianchi (neutropenia) e delle piastrine (trombocitopenia), è un effetto collaterale comune e atteso degli agenti utilizzati nel trattamento del mieloma; si verifica in seguito alla chemioterapia ad alte dosi con melfalan utilizzata nel regime di condizionamento per il trapianto autologo di cellule staminali (ASCT), nonché come conseguenza della malattia stessa. La gravità degli effetti collaterali dipende da quanto è basso il livello effettivo di globuli rossi, neutrofili e piastrine e dalla durata dell'abbassamento della conta ematica (**Tabella 1**).

Tabella 1. Classificazione della gravità di anemia, neutropenia e trombocitopenia

Evento avverso/ Misurazione	Grado 1: Leicht	Grado 2: Moderat	Grado 3: Schwer	Grado 4: Lebensbedrohlich	Grado 5
Anemia/ Emoglobina	< LLN – 10 g/dL < LLN – 6.2 mmol/L < LLN – 100 g/L	< 10 – 8 g/dL < 6.2 – 4.9 mmol/L < 100 – 80 g/L	< 8 g/dL < 4.9 mmol/L < 80 g/L	Conseguenze potenzialmente letali; sono indicati interventi urgenti	Morte
Neutropenia/ Neutrofili	< LLN – 1500/mm ³ < LLN – 1.5 x 10 ⁹ /L	< 1500 – 1000/mm ³ < 1.5 – 1.0 x 10 ⁹ /L	< 1000 – 500/mm ³ < 1.0 – 0.5 x 10 ⁹ /L	< 500/mm ³ < 0.5 x 10 ⁹ /L	
Trombocitopenia/ Piastrine	< LLN – 75000/mm ³ < LLN – 75 x 10 ⁹ /L	< 75000 – 50000/mm ³ < 75 – 50 x 10 ⁹ /L	< 50000 – 25000/mm ³ < 50 – 25 x 10 ⁹ /L	< 25000/mm ³ < 25 x 10 ⁹ /L	

LLN (lower limit of normal) = limite inferiore della norma
Fonte: National Cancer Institute, CTCAE 2017

Modulo IV: Gestione completa del paziente con mieloma multiplo

La **fatigue** si manifesta nella maggior parte dei pazienti con mieloma e può essere una delle principali cause della riduzione della funzionalità e della qualità di vita (Snowden 2011). Purtroppo, la fatigue è spesso sottovalutata dagli operatori sanitari. Le cause della fatigue sono multifattoriali e comprendono cause curabili (ovvero l'anemia), cause psicologiche e cause legate al trattamento.

Sebbene la **compromissione della funzione immunitaria** sia una caratteristica importante del mieloma che aumenta il rischio di infezioni, anche la neutropenia causata dal trattamento antitumorale e dal mieloma stesso, pone il paziente a rischio di sviluppare infezioni (Kurtin 2016; Gay 2010). L'uso prolungato di steroidi ad alte dosi può compromettere le difese dell'ospite contro le infezioni fungine e virali. L'intensità del rischio di infezione varia a seconda della malattia di base, della mielotossicità degli agenti somministrati, delle comorbidità, dell'età, delle infezioni precedenti e dell'esposizione ambientale ai microrganismi (Bevans 2009).

L'**anemia** può essere causata dal mieloma o dal trattamento, mentre la **neutropenia** e la **trombocitopenia** sono più frequentemente causate dal trattamento con bortezomib (trombocitopenia), lenalidomide e agenti alchilanti (neutropenia e trombocitopenia). L'anemia e la trombocitopenia sono generalmente trattate utilizzando un supporto trasfusionale (**Tabella 2**). Gli agenti stimolanti l'eritropoiesi possono essere utilizzati per trattare l'anemia. Nei pazienti ad alto rischio di eventi tromboembolici, compresi quelli precedentemente trattati con talidomide o lenalidomide in combinazione con doxorubicina e corticosteroidi, l'uso di agenti stimolanti l'eritropoiesi deve essere attentamente riconsiderato (Schrijvers 2010). Gli anticorpi CD38 (ovvero daratumumab o isatuximab) interferiscono con i metodi di routine per i test di compatibilità per le trasfusioni di sangue. Pertanto, la fenotipizzazione dovrebbe essere effettuata prima dell'avvio del CD38 (van de Donk 2018).

L'**osteonecrosi della mandibola**, caratterizzata da osso necrotico esposto nella regione maxillo-facciale, è poco comune ma potenzialmente seria. Il rischio aumenta con la somministrazione prolungata di bifosfonati o con la somministrazione dell'anticorpo denosumab (**Tabella 2**). Le caratteristiche tipiche sono il dolore e l'infezione localizzata, l'allentamento dei denti, l'avulsione spontanea e l'ulcerazione dei tessuti molli con formazione di fistole (Fusco 2022; Snowden 2011). Prima di iniziare la terapia con bifosfonati, i pazienti devono sottoporsi a una visita odontoiatrica completa e a un'adeguata profilassi dentale. Durante la terapia, i pazienti devono mantenere un'eccellente igiene orale ed evitare procedure dentali invasive (Kyle 2007).

Il **dolore**, che spesso è uno dei motivi per cui i pazienti con mieloma si rivolgono al medico (Snowden 2011),

raramente si presenta in modo isolato rispetto ad altri problemi legati alla malattia o al trattamento. Il più delle volte il dolore è accompagnato da fatigue e depressione. L'esperienza e la sensazione del dolore sono altamente soggettive (**Tabella 2**). Sono disponibili diversi strumenti di misurazione per valutare meglio la localizzazione, l'intensità, il tipo e l'esperienza del dolore come riportato dal paziente (Eaton 2009; EONS 2012a; Snowden 2011).

Gli **eventi dermatologici** possono essere un effetto collaterale del trattamento con **immunomodulatori (IMiD)**. Tali eventi sono generalmente lievi o moderati e possono essere facilmente gestiti (Gay 2010). In rari casi, possono verificarsi le più gravi necrosi epidermica tossica e sindrome di Stevens-Johnson (Wäsch 2012): entrambe sono condizioni potenzialmente letali e richiedono interventi specializzati. L'iniezione sottocutanea di bortezomib può causare arrossamento della pelle nel sito di iniezione (**Tabella 2**). L'anticorpo bispecifico talquetamab può causare una grave secchezza cutanea e la sindrome mano-piede, per la quale è necessario utilizzare creme contenenti lattato di ammonio e vaselina (Chari 2022).

Gli **eventi tromboembolici** (trombosi venosa profonda o embolia polmonare) sono uno degli effetti collaterali più significativi associati all'uso degli IMiD (farmaci immunomodulatori) come talidomide, pomalidomide e lenalidomide, quando questi agenti sono utilizzati in combinazione con corticosteroidi o chemioterapia (Ludwig 2018). Il rischio di sviluppare eventi tromboembolici sembra aumentare quando agli IMiD vengono aggiunti agenti stimolanti l'eritropoiesi. Tra i fattori di rischio generali per gli eventi tromboembolici vi sono il mieloma stesso, le caratteristiche demografiche individuali (età avanzata, obesità, immobilità), i fattori genetici (forte anamnesi familiare, disturbi della coagulazione del sangue), le condizioni comorbili (malattie cardiache, anemia falciforme), alcune procedure, e i medicinali (agenti estrogenici, terapia anti-mieloma) (Terpos 2015; Roma 2008) (**Tabella 2**).

La **sindrome da rilascio di citochine** (cytokine release syndrome, CRS) è associata alla somministrazione di cellule CAR-T (cellule T del recettore chimerico dell'antigene) e al trattamento con gli anticorpi **bispecifici** teclistamab e talquetamab. I sintomi della CRS possono variare da lievi e simil-influenzali a gravi e potenzialmente letali. L'antagonista di IL6 tocilizumab è usato per trattare la CRS. La **sindrome da neurotossicità associata alle cellule effettrici immunitarie** (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS) è anch'essa associata alla terapia con cellule CAR-T. I sintomi della ICANS sono variabili e possono essere inizialmente vaghi (lieve tremore e confusione, che possono evolvere in agitazione, convulsioni ed edema cerebrale) (Ellard 2022)

Modulo IV: Gestione completa del paziente con mieloma multiplo

Tabella 2. Gestione dei problemi comuni legati al trattamento

Problema	Presentazione clinica	Gestione
Alopecia	Perdita completa dei capelli	Insegnare al paziente la causa/durata dell'alopecia; fornire un supporto psicosociale; consigliare una parrucca/protezione per la testa
Anemia	Fatigue; respiro affannoso; dolore toracico da sforzo	Valutare la presenza di segni/sintomi; istruire sulla prevedibile comparsa dell'anemia; agenti stimolanti l'eritropoiesi (la somministrazione richiede un'attenta considerazione); trasfusione di globuli rossi concentrati
Anoressia	Perdita di peso; alterazioni del gusto; deterioramento delle condizioni generali; fatigue; nausea, vomito, diarrea	Esaminare i medicinali come fonte del problema; fornire integratori nutrizionali orali, idratazione e.v.; pasti piccoli e frequenti, conteggio delle calorie; peso settimanale; consulto nutrizionale; identificare e correggere la causa sottostante
Stipsi	I sintomi possono variare da una diminuzione occasionale/intermittente dei movimenti intestinali a conseguenze pericolose per la vita (ostruzione)	Mantenere un elevato apporto di liquidi e una dieta ad alto contenuto di fibre, se appropriato dal punto di vista medico; aumentare l'attività fisica; valutare lassativi e stimolanti
Diarrea	Aumento della frequenza dei movimenti intestinali, feci non formate/liquide/molli, crampi addominali, disidratazione, perdita di peso	Esaminare i medicinali come possibile causa; se causata da lenalidomide, fornire una dieta a basso contenuto di grassi, il colesevelam può essere utile; valutare i livelli elettrolitici; somministrare farmaci antidiarroici in assenza di infezione GI; mantenere/aumentare l'assunzione di liquidi; fornire sostituzione elettrolitica; ottenere campioni di feci per la ricerca di patogeni enterici; integrazione nutrizionale orale se indicato
Fatigue	Diminuzione dell'energia; incapacità/difficoltà a svolgere le attività della vita quotidiana; insonnia; non sentirsi riposati dopo aver dormito la notte; debolezza generalizzata	Incoraggiare l'attività fisica; valutare l'apporto nutrizionale; stabilire periodi di sonno/veglia regolari; consigliare al paziente di pianificare e dare priorità alle attività quotidiane; indirizzare alla fisioterapia; opzioni di medicina integrativa (ovvero meditazione, yoga e altre pratiche di mindfulness che incoraggiano il rilassamento)
Infezione	Febbre, brividi, mialgia, malessere, nausea, ipotensione, ipossia; valutare se sepsi (temperatura > 38°C, tachicardia, debolezza muscolare, fatigue, confusione, calo della pressione arteriosa)	Monitorare regolarmente i segni e sintomi di infezione (cavità orale, sito del catetere); somministrare G-CSF fino al recupero dei neutrofili; ridurre la dose del farmaco o interromperlo in caso di conta dei neutrofili < 500/mm ³ ; profilassi delle infezioni con antibatterici, antivirali e antimicotici; somministrazione di antibiotici ad ampio spettro, acetaminofene, idratazione, gestione dei sintomi
Nausea	Anoressia, perdita di peso; diminuzione del turgore cutaneo, disidratazione	Valutare gli schemi della nausea; determinare le intolleranze alimentari; determinare il tipo di nausea (acuta, ritardata, anticipata, dirompente, refrattaria); se grave, può richiedere supporto nutrizionale o fluidi per via e.v.
Ulcerazioni orali (mucosite)	Dolore, eritema, ulcerazioni della mucosa orale; dolore; difficoltà di deglutizione	Crioterapia con melfalan ad alte dosi; buona e regolare igiene orale; somministrazione di analgesici; consulenza dietetica
Osteonecrosi della mandibola	Dolore mandibolare, infezione, allentamento dei denti	Buona cura del cavo orale; educare il paziente in merito ai rischi; cure dentali prima del trattamento con bifosfonati
Dolore	Nuovo dolore riferito dal paziente, o cambiamento del dolore esistente	Eseguire valutazione di routine del dolore in tutte le fasi della malattia; valutare l'effetto degli analgesici, modificare il tipo di agente e titolare le dosi in base all'efficacia; la radioterapia locale può fornire sollievo dal dolore; se necessario, consultare uno specialista del dolore
Neuropatia periferica	Parestesia, dolore periferico; deficit sensoriale; difficoltà a mantenere l'equilibrio; debolezza	Eseguire una valutazione basale dei segni e sintomi di NP; diminuire/interrompere la talidomide se i sintomi peggiorano; trattare il dolore neuropatico con farmaci, agopuntura, massaggi; consultare il fisioterapista; valutare il rischio di caduta (in particolare nei pazienti anziani); insegnare al paziente a riconoscere i segni e i sintomi di PN e a segnalarli tempestivamente

Modulo IV: Gestione completa del paziente con mieloma multiplo

Tabella 2. Gestione dei problemi comuni legati al trattamento

Problema	Presentazione clinica	Gestione
Eruzione cutanea, secchezza della pelle	Sintomi generalmente auto-limitanti	Antistaminici per il trattamento sintomatico; valutare potenziali reazioni gravi ai farmaci
Trombocitopenia	Sanguinamento mucosale/gastrointestinale; aumento di ematomi/emorragie, difficoltà a fermare l'emorragia; petecchie	Monitorare emocromo, conta differenziale e conta piastrinica; esaminare le membrane mucosali, le sclere e la pelle; eseguire valutazione neurologica per sintomi di emorragia cerebrale; consigliare al paziente di evitare attività legate a rischio di emorragia in caso di conta piastrinica < 20.000/mm ³
Eventi tromboembolici (TVP o PE)	TVP: febbre di lieve entità, tachicardia, gonfiore/arrossamento dell'estremità, dolore lieve/sordo/sensazione di tensione, segno di Homan positivo. PE: ansia, dispnea improvvisa, respiro affannoso, fastidio toracico, tachicardia/tachipnea, febbre di lieve entità, sfregamento pleurico	Valutare l'anamnesi/il rischio di eventi tromboembolici prima di iniziare la terapia; effettuare la tromboprofilassi con aspirina, EBPM o warfarina; educare al riconoscimento dei segni e dei sintomi di TVP e PE
Erbrechen	Leicht (1 Episode/24 Stunden) bis schwerer (6 Episoden/24 Stunden)	Può essere auto-limitante; offrire antiemetici; evitare stimoli nocivi; se grave può richiedere fluidi per via e.v. o supporto nutrizionale

EBPM = eparina a basso peso molecolare; EP = embolia polmonare; e.v. = endovenosa; G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) = fattore stimolante le colonie di granulociti; NP = neuropatia periferica; TVP = trombosi venosa profonda
Riferimenti bibliografici: EONS 2012; Faiman 2014; Garcia 2015; Gay 2010; Kurtin 2016; Ludwig 2018; Rome 2017; Snowden 2011; Tariman 2008; Terpos 2015.

Problemi comuni associati al mieloma multiplo

Anemia

Circa il 75 % dei pazienti presenta anemia, che è ancora più frequente nei pazienti con malattia ricorrente o refrattaria (Gay 2010). L'anemia correlata al mieloma generalmente migliora con la risposta della malattia alla terapia. Nei casi in cui l'anemia non migliora nonostante la risposta della malattia al trattamento, si possono prendere in considerazione trasfusioni di globuli rossi e agenti stimolanti l'eritropoiesi (Terpos 2015). Alcuni studi hanno dimostrato che gli agenti stimolanti l'eritropoiesi possono aumentare i livelli di emoglobina di 2 g/dl o più nel 60 %-75 % dei pazienti con anemia sintomatica (Terpos 2015). La gestione dell'anemia correlata alla malattia è uguale a quella dell'anemia correlata al trattamento (Tabella 2).

Malattia ossea

All'incirca il 90 % dei pazienti con diagnosi di mieloma multiplo sviluppa lesioni ossee osteolitiche nel corso della malattia (Bilotti 2011). Le fratture patologiche possono verificarsi sulle ossa lunghe (braccio o femore) e sui corpi vertebrali (Tabella 3). La malattia ossea associata al

mieloma è un'importante causa di morbilità e mortalità (Gay 2010) e può portare a limitazioni della qualità di vita e del performance status.

È necessario eseguire una valutazione approfondita della salute delle ossa per stimare il rischio di eventi correlati allo scheletro. La terapia con bifosfonati serve come profilassi contro eventi scheletrici quali l'ipercalcemia, la compressione del midollo spinale e la frattura patologica (Anderson 2018), e dovrebbe essere presa in considerazione per tutti i pazienti che ricevono una terapia di prima linea. EHA ed ESMO raccomandano di trattare i pazienti con malattia ossea osteolitica al momento della diagnosi con un agente anti-riassorbitivo, ovvero acido zoledronico o denosumab, in aggiunta alla terapia specifica contro il mieloma (Dimopoulos 2021). Gli aggiustamenti della dose dei bifosfonati sono essenziali in caso di insufficienza renale, sia alla diagnosi che durante il trattamento (Terpos 2021). L'integrazione di calcio e vitamina D va somministrata a tutti i pazienti che ricevono bifosfonati una volta che la concentrazione sierica di calcio è tornata a livelli normali (Terpos 2021).

Le misure di supporto per la malattia ossea possono includere quanto segue, come appropriato:

Modulo IV: Gestione completa del paziente con mieloma multiplo

- eritropoietina,
- corticosteroidi,
- intervento chirurgico,
- radioterapia come misura palliativa per dolore incontrollato, rischio di frattura patologica o di compressione midollare,
- plasmateresi.

Disfunzione renale

La disfunzione (o compromissione) renale è una grave complicanza del mieloma che interessa una grande percentuale di pazienti. Si stima che un'insufficienza renale lieve (filtrazione glomerulare stimata < 60 ml/min/1,73 m²) si verifichi in almeno il 25 % - 50 % dei pazienti durante il continuum del mieloma (Kleber 2009). Oltre alle cause legate alla malattia, altre cause di disfunzione renale sono l'ipercalcemia, l'iperuricemia e le infezioni, nonché la disidratazione e l'uso di farmaci nefrotossici (aminoglicosidi, antibiotici, antipertensivi, regimi a base di lenalidomide e agenti antinfiammatori non steroidei) (Tabella 3).

Per ridurre il carico tumorale e quindi migliorare la funzionalità renale è necessario un trattamento ad azione rapida per il mieloma multiplo, con agenti i cui effetti avversi noti non compromettano ulteriormente la funzionalità renale. Bortezomib, ad esempio, ha un'azione iniziale rapida e l'eliminazione dell'agente è indipendente dalla clearance renale, per cui non sono necessari aggiustamenti della dose in presenza di insufficienza renale (Terpos 2015). Bortezomib in combinazione con doxorubicina e desametasone ha dimostrato di produrre risposte renali nel 62 % dei pazienti e risposte renali complete (VFG > 60 ml/min) nel 31 % dei pazienti (Ludwig 2009) ed è

raccomandato dallo European Myeloma Network (Terpos 2015). La lenalidomide è anch'essa un'opzione praticabile per il trattamento dell'insufficienza renale, con buoni tassi di risposta, sia in riferimento alla malattia che al recupero della funzione renale (Terpos 2015).

Condizioni di comorbidità ed effetti tardivi del trattamento

Condizioni di comorbidità

Tutti i pazienti con comorbidità, come diabete, insufficienza/disfunzione renale e malattia cardiopolmonare, hanno un rischio maggiore di infezioni e devono ricevere una profilassi antibiotica. Il diabete, le malattie cardiache e diverse altre comorbidità possono aumentare il rischio di trombosi e questi pazienti dovrebbero ricevere una profilassi antitrombotica. Le condizioni di comorbidità possono peggiorare durante il percorso di sopravvivenza al cancro.

Effetti tardivi del trattamento

L'intento curativo prevede un trattamento aggressivo subito dopo la diagnosi di mieloma multiplo, con l'obiettivo primario di eradicare il cancro. A questo punto, la massima priorità è fornire un trattamento che offra le migliori possibilità di cura. Sebbene gli effetti collaterali a lungo termine non vengano ignorati, essi sono molto meno importanti al momento della diagnosi e della decisione sul trattamento primario, quando una diagnosi di cancro pone sfide alla sopravvivenza. Le preoccupazioni relative agli effetti collaterali a lungo termine vengono messe da parte fino al momento in cui (se mai) si manifesteranno, dopo che il cancro stesso è stato trattato

Tabella 3. Gestione dei problemi comuni legati alla malattia

Problema	Presentazione clinica	Gestione
Malattia ossea	Fratture patologiche delle ossa lunghe o dei corpi vertebrali; dolore osseo	Monitorare gli effetti collaterali dei bifosfonati (disfunzione renale, complicazioni GI, ipercalcemia, osteonecrosi della mandibola), ottenere una valutazione dentale prima del trattamento. In caso di rischio di frattura e/o compressione del midollo: terapia fisica, consulenza ortopedica; valutazione della sicurezza in casa; valutazione accurata e continua del dolore, gestione del dolore; utilizzo di un supporto spinale se indicato; esercizio fisico con carico di peso come tollerato
Disfunzione renale	Creatinina sierica ≥ 2 mg/dl OPPURE clearance della creatinina < 30 ml/min OPPURE VFGs < 60 ml/min (disfunzione lieve)	Nei pazienti di nuova diagnosi, iniziare talidomide + bortezomib o lenalidomide; evitare fattori aggravanti come mezzi di contrasto, agenti antinfiammatori non steroidei, disidratazione; monitorare attentamente i bifosfonati Assicurare un'idratazione adeguata; alcalinizzare l'urina; trattare l'ipercalcemia

VFGs = velocità di filtrazione glomerulare stimata; GI = gastrointestinale
Fonte: Majhail 2017; Terpos 2015

Modulo IV: Gestione completa del paziente con mieloma multiplo

(Shaw 2021). Tuttavia, questo approccio al trattamento potrebbe non essere rilevante o di supporto per i pazienti che sperimentano effetti collaterali a lungo termine del trattamento, talvolta gravi e debilitanti.

Con il continuo miglioramento dei tempi di sopravvivenza dei pazienti, i secondi tumori maligni primari sono diventati un rischio a lungo termine sempre più rilevante per i pazienti con mieloma multiplo (Tabella 4) (Poh 2021). Mentre il rischio di tumori solidi è diminuito o non aumentato, si nota un aumento dell'incidenza di tumori ematologici in questa popolazione (Razavi 2013; Chakraborty 2012). In particolare, è stato osservato un rischio maggiore di diagnosi di leucemia mieloide acuta o di linfoma non-Hodgkin (Poh 2021). I fattori di rischio correlati al trattamento includono la somministrazione di melfalan e lenalidomide e l'ASCT. Tuttavia, i benefici della lenalidomide e dell'ASCT sul miglioramento degli esiti sono chiaramente superiori a qualsiasi rischio di tumore maligno secondario e questi trattamenti dovrebbero continuare a essere utilizzati (Poh 2021).

In generale, il rischio di sviluppare neoplasie ematologiche aumenta con l'allungarsi della durata del follow-up: il rischio sembra iniziare 12 mesi dopo la diagnosi di mieloma multiplo e aumentare con il tempo, con i tassi più elevati che si osservano solitamente 5-10 anni dopo diagnosi (Costa 2018). I fattori di rischio associati allo sviluppo di un secondo tumore maligno primario comprendono fattori legati all'ospite (ovvero sesso, età, razza/etnia, comorbidità, predisposizioni genetiche e fattori legati alla malattia), regime e durata del trattamento e fattori legati allo stile di vita noti per aumentare il rischio di cancro (fumo, esposizione al sole, obesità) (Khan 2010).

L'International Myeloma Working Group sottolinea la necessità di una maggiore consapevolezza delle neoplasie secondarie e raccomanda l'esame del midollo osseo al basale e in caso di anomalie inspiegabili all'esame emocromocitometrico (Musto 2018).

Considerazioni speciali nella gestione del paziente anziano con mieloma multiplo

L'onere del trattamento nei pazienti anziani con mieloma multiplo di nuova diagnosi è elevato nel primo anno dopo la diagnosi, in particolare nei primi 3 mesi (Mian 2021). In uno studio, i fattori che, in base all'analisi multivariata, sono risultati significativamente associati a un elevato carico di assistenza sanitaria nei primi 12 mesi sono stati una maggiore quantità di comorbidità e uno scarso performance status, oltre all'insufficienza renale, all'anemia e alla malattia ossea legate al mieloma. Per quanto riguarda il trattamento, l'ASCT era associato a un carico di trattamento significativamente alto (Mian 2021).

Gli effetti avversi del mieloma e della sua terapia, quali l'affaticamento, la debolezza, la compromissione neurologica, i disturbi metabolici, la perdita di massa ossea e il dolore, possono esporre il paziente anziano a un maggior rischio di caduta. Le conseguenze delle cadute hanno un ulteriore impatto negativo sulla prognosi a lungo termine dei pazienti anziani con mieloma (Bilotti 2011).

Pertanto, soprattutto nei pazienti più anziani, è importante riconoscere e considerare le comorbidità. La multimorbidità è associata a un carico di sintomi significativamente più elevato negli anziani, che è conseguentemente associato alla diminuzione della qualità della vita e all'aumento della mortalità (Willadsen 2016). In uno studio che ha valutato l'esperienza dei sintomi nei pazienti oncologici anziani con bassi livelli di multimorbidità rispetto a quelli con alti livelli di multimorbidità prima del trattamento, quelli con alta multimorbidità avevano tassi di occorrenza significativamente più elevati per quanto riguarda la sensazione di nervosismo, la difficoltà a dormire, la secchezza delle fauci e il dolore. Rispetto al gruppo a bassa multimorbidità (numero medio di multimorbidità 0,5 ± 1,5), il gruppo ad alta multimorbidità (numero medio

Tabella 4. Effetti tardivi comuni del trattamento del cancro*

Sistema/organo	Complicanza	Fattori di rischio generali
Sistema immunitario	Infezione	Immunosoppressione prolungata
Oculare	Cataratta, alterazioni visive, retinopatia Sindrome secca, xerostomia Retinopatia microvascolare	Uso prolungato di corticosteroidi Esposizione dalle radiazioni
Orale	Sindrome secca, xerostomia Carie	Esposizione di testa e collo alle radiazioni

Modulo IV: Gestione completa del paziente con mieloma multiplo

Tabella 4. Effetti tardivi comuni del trattamento del cancro*

Sistema/organo	Complicanza	Fattori di rischio generali
Polmonare	Polmonite Fibrosi polmonare Malattia polmonare restrittiva	Malattia polmonare preesistente Esposizione del torace/corpo intero alle radiazioni Uso di tabacco
Cardiovascolare	Cardiomiopatia Scopenso cardiaco Aritmie Malattia coronarica Tromboembolismo	Dose cumulativa e combinazioni di farmaci cardiotossici (antracicline) Esposizione del torace alle radiazioni Età più avanzata al momento del trapianto Fattori di rischio cardiovascolare preesistenti Malattia renale cronica Sindrome metabolica Obesità Tempo di sopravvivenza più lungo
Fegato	Epatite B e C	Esposizione cumulativa alle trasfusioni
Renale e genito-urinario	Malattia renale cronica Disfunzione della vescica Infezioni delle vie urinarie Incontinenza	Esposizione ai farmaci (inibitori della calcineurina, amfotericina, aminoglicosidi) Citomegalovirus Cistite emorragica
Tessuto muscolare e connettivo	Miopatia, atrofia Fascite/sclerodermia Polimiosite	Corticosteroidi
Scheletrico	Osteonecrosi (articolazioni) Osteoporosi	Malattia ossea preesistente Uso di steroidi a lungo termine Inattività
Sistema nervoso	Neuropatia periferica Leucoencefalopatia Deficit cognitivi e neuropsicologici	Esposizione della testa alle radiazioni Esposizione alla fludarabina Chemioterapia intratecale
Endocrino	Ipotiroidismo Insufficienza surrenalica Ipogonadismo	Esposizione di testa e collo alle radiazioni Uso di steroidi a lungo termine Trapianto di cellule staminali Radioimmunoterapia Terapie sistemiche: inibitori del fattore di crescita endoteliale vascolare, IMiD, inibitori dei retinoidi
Secondi tumori maligni	Tumori solidi Tumori maligni ematologici PTLD	Esposizione dalle radiazioni Deplezione delle cellule T Esposizione ad agenti alchilanti o etoposidi
Psicosociale e sessuale	Depressione Ansia Fatigue Disturbi del sonno Disturbo post-traumatico da stress Disfunzioni sessuali, perdita della libido	Disturbi psichiatrici pregressi Ipogonadismo Esperienza di cancro Polineuropatia
Gonadi	Infertilità Menopausa indotta dal trattamento Carenza di testosterone	Radiazione pelvica Chemioterapia ad alte dosi IMiD Età

*I contenuti della tabella si applicano ai trattamenti somministrati per il mieloma e per altri tipi di cancro.
IMiD = farmaci immunomodulatori; PTLN (post-transplant lymphoproliferative disorder) = disturbo linfoproliferativo post-trapianto
Fonte: Kurtin 2016; Majhail 2017; Morton 2014; Treanor 2014

Modulo IV: Gestione completa del paziente con mieloma multiplo

di multimorbilità $3,3 \pm 1,5$) aveva valutazioni di gravità significativamente più elevate per il dolore, la sensazione di tristezza, la mancanza di energia, la sonnolenza e la preoccupazione (Gaudernack 2021). I risultati di questo studio evidenziano la portata dell'impatto dell'esperienza dei sintomi nei pazienti anziani, gli effetti sulla qualità della vita (quality of life, QoL) e sulla **qualità della vita correlata alla salute** (health-related quality of life, HRQoL).

Nei pazienti anziani con mieloma, i sintomi delle comorbilità possono imitare i sintomi della malattia e/o del trattamento. Il dolore dovuto all'artrite o all'osteoporosi, ad esempio, può simulare il dolore dovuto al coinvolgimento osseo, mentre la neuropatia periferica comunemente osservata nel diabete o la sindrome del tunnel carpale possono essere difficili da distinguere dalla neuropatia periferica secondaria al trattamento con bortezomib.

I pazienti più anziani presentano una maggiore incidenza di eventi avversi e di interruzione del farmaco. Il tasso di interruzione della lenalidomide a causa di eventi avversi è stato del 24 % con lenalidomide di mantenimento rispetto al 30 % con lenalidomide-desametasone continua in pazienti anziani e con una forma fisica intermedia (Larocca 2021). In uno studio retrospettivo, Mian (2020) ha riscontrato una scarsa aderenza nel 38 % dei pazienti di nuova diagnosi di età superiore ai 65 anni trattati con lenalidomide. Questi risultati evidenziano la necessità di cure di supporto appropriate e adeguate, che comprendano l'educazione sui potenziali effetti collaterali dei farmaci e l'identificazione precoce delle complicanze e della tossicità (Kaweme 2021) come possibili interventi per ridurre l'interruzione del trattamento.

Pertanto, la gestione a tutto tondo del paziente anziano con mieloma multiplo dovrebbe essere un lavoro di squadra multidisciplinare che coinvolge specialisti in medicina interna, oncologia, oncologia geriatrica, radiologia e cure palliative nei diversi contesti di assistenza acuta, ambulatoriale e domiciliare, per garantire l'erogazione di cure di qualità che siano adattate alle esigenze del singolo paziente.

Problemi psicosociali legati al mieloma multiplo e al relativo trattamento

Qualità della vita e qualità della vita correlata alla salute

I pazienti con mieloma multiplo che sono sottoposti a un trattamento sperimentano una compromissione della qualità di vita (QoL) e un elevato disagio psicologico lungo tutto l'arco della malattia, indipendentemente dal

numero di trattamenti ricevuti (O'Donnell 2022; Zaleta 2020). Diversi fattori (età, gravità dei sintomi, anemia, stadio della malattia e funzionalità fisica) possono influenzare la qualità della vita, con la funzionalità fisica che funge da importante fattore predittivo (Robinson 2016). In uno studio condotto su 16.095 sopravvissuti al cancro, i pazienti con mieloma multiplo hanno ottenuto i punteggi più bassi sia per la **qualità della vita correlata alla salute** (HRQoL) che per il funzionamento fisico (Kent 2015).

I bassi livelli di emoglobina e albumina, i gravi sintomi legati alla malattia o al trattamento e la depressione possono compromettere la funzionalità fisica e, di conseguenza, influire negativamente sulla qualità della vita (Kim 2019). Effetti psicologici tardivi possono verificarsi come conseguenza degli effetti tardivi fisici, come la depressione associata al dolore (Treanor 2014). Dopo l'ASCT, i pazienti spesso descrivono di sentirsi "delusi" e possono esprimere ansia per ciò che li aspetta (Garcia 2015). I sintomi della depressione sono spesso trascurati perché a volte rispecchiano i sintomi del trattamento del cancro. La depressione può influire negativamente sulla salute fisica, può aumentare la fatigue e l'angoscia legate ai sintomi ed è stata associata a una maggiore incidenza di suicidio (Garcia 2015).

Gli effetti del trattamento del mieloma multiplo sulla funzione cognitiva sono stati anch'essi studiati. Nonostante l'eziologia sia in gran parte sconosciuta, il deterioramento cognitivo si verifica durante e dopo il trattamento del cancro e influisce sulla qualità della vita dei sopravvissuti al cancro. I cambiamenti nella funzione cognitiva possono non influire sulla capacità di un individuo di funzionare autonomamente per svolgere le attività della vita quotidiana, ma possono influire sulle attività quotidiane strumentali come la gestione delle finanze, degli appuntamenti, dei trasporti o degli acquisti (Jekel 2015). In uno studio, a 6 mesi dall'arruolamento il 30 % dei pazienti con mieloma multiplo ha auto-riferito un deterioramento cognitivo correlato al cancro (Yusuf 2022). Per contro, i pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi non idonei al trapianto hanno mostrato miglioramenti precoci e continui della HRQoL, compresi miglioramenti funzionali e dei sintomi, dopo il trattamento con daratumumab più bortezomib/melphalan/prednisone o bortezomib/melfalan/prednisone (Knop 2021).

È interessante notare che in uno studio condotto su 289 pazienti con mieloma multiplo durante tutto il percorso della malattia, il 61 % ha dichiarato di essere da moderatamente a molto seriamente preoccupato per l'alimentazione e la nutrizione (Zaleta 2020). Si tratta di uno dei pochi studi che hanno valutato la nutrizione riferita dai pazienti, un fattore determinante per la qualità della vita correlata alla salute.

Modulo IV: Gestione completa del paziente con mieloma multiplo

L'identificazione di strategie personalizzate per le necessità del singolo paziente e volte a prevenire la compromissione della HRQoL è essenziale per migliorare quest'ultima. È stato dimostrato che l'uso di strumenti per misurare la HRQoL e identificare i deficit migliora in modo indipendente la HRQoL nei pazienti oncologici generali (Velikova 2004). Il questionario EORTC-QLQ-C30 e i suoi moduli per il mieloma (MY20 e MY24) sono gli strumenti più ampiamente validati a questo scopo.

Problemi di aderenza

Per ottenere il massimo beneficio dalla maggior parte dei trattamenti, i pazienti devono iniziare e continuare il trattamento come prescritto. Le ragioni della non aderenza sono multifattoriali e includono variabili legate al paziente, al medico, al farmaco e al sistema (Hershman 2016).

Il motivo più comune della mancata aderenza è la tossicità del trattamento prescritto. Altri motivi di non aderenza sono la frequenza e la durata del trattamento, la via di somministrazione e la soddisfazione del paziente relativa al medicinale. L'esperienza del carico del trattamento può verificarsi se i pazienti devono recarsi in un centro di cura diverse volte alla settimana per un lungo periodo di tempo per ricevere il trattamento.

Utilizzando questionari auto-somministrati, l'aderenza nei pazienti con mieloma multiplo è stata stimata al 50,5 % (Solano 2021). In questo studio, un fattore di rischio per la non aderenza ai medicinali era un performance status ECOG > 2 e un fattore predittivo per un'elevata aderenza era l'alta soddisfazione per il trattamento. In un ampio studio retrospettivo sull'aderenza agli agenti orali, la maggior parte dei pazienti (55,9 %) è risultato aderente (Rutter 2022). L'età era l'unico fattore significativamente associato a una maggiore aderenza: i pazienti di età compresa tra 65 e 73 anni e tra 74 e 79 anni avevano una probabilità significativamente maggiore di essere aderenti rispetto ai pazienti < 65 anni. Da notare che questi risultati

sull'aderenza ai medicinali nei pazienti anziani differiscono da quelli riscontrati in altri studi (vedere sopra).

Sebbene i tassi di aderenza siano risultati elevati in uno studio su pazienti con mieloma che assumevano un regime di chemioterapia orale (ciclofosfamida, talidomide e desametasone), esisteva un potenziale di non aderenza non intenzionale dovuto a una scarsa conoscenza del farmaco, come ad esempio il motivo dell'assunzione del farmaco e le modalità di assunzione (Arber 2015) (Tabella 5).

Cure di supporto

Il mieloma è una malattia cronica per la quale non vi è un trattamento curativo noto ed efficace. La traiettoria della malattia comporta svariati periodi di remissione e riacutizzazione, ed è probabile che venga somministrato un trattamento dal momento della diagnosi fino al momento del decesso. Poiché il declino funzionale è associato a una perdita di indipendenza e a una diminuzione della qualità della vita, il mantenimento dell'indipendenza è un obiettivo primario per i sopravvissuti al mieloma (Kurtin 2015). Per preservare la qualità della vita e il funzionamento indipendente è necessario mantenere la mobilità, alleviare il dolore, prevenire cadute o lesioni, ottimizzare il sonno e il riposo, garantire un adeguato apporto nutrizionale e fornire un supporto farmacologico per alleviare gli effetti collaterali del trattamento (Kurtin 2016; Kurtin 2017) lungo tutto il percorso del cancro.

Alcuni dei sintomi più comuni manifestati dai pazienti oncologici sono la stanchezza, il dolore, l'inappetenza, la perdita di peso, la tristezza e l'ansia. Tuttavia, è dimostrato che i bisogni fisici, psicologici e sociali del paziente, lungo tutto l'arco dell'esperienza del cancro, non vengono soddisfatti. Nella fase post-trattamento, tra le componenti delle cure di supporto che vanno oltre la sorveglianza della malattia e che possono rispondere i bisogni insoddisfatti e promuovere il benessere dei sopravvissuti vi sono l'assistenza psicosociale, la gestione

Tabella 5. Strategie per migliorare l'aderenza ai trattamenti antitumorali orali

Strumenti di promemoria	Diari e contenitori per le pillole, calendari o prospetti per i pazienti, confezioni in blister, avvisi/notifiche sul cellulare, flaconi per le pillole elettronici, sistema di monitoraggio elettronico dei farmaci
Educazione del paziente	Fornire informazioni su quando e come assumere il medicinale, sulle indicazioni, sui potenziali effetti collaterali e sulle interazioni farmacologiche
Interventi interattivi di salute digitale	Invio di brevi messaggi tramite SMS, messaggi di risposta vocale interattiva, app per dispositivi mobili
Team multidisciplinare	Coordinamento dell'assistenza per l'aderenza ai farmaci fornita dagli operatori sanitari
Altri interventi	Semplificazione della dose, riduzione dei costi per il paziente, incentivi finanziari

Adattato da: Pouls 2021; Anderson 2020; Schneider 2011

Modulo IV: Gestione completa del paziente con mieloma multiplo

dei sintomi, la promozione della salute e il supporto all'autogestione (Drury 2017).

Sebbene l'assistenza personalizzata sia un punto centrale delle cure di supporto, è importante tenere presente che le esigenze e le preferenze cambiano nel tempo in base ai bisogni di salute percepiti, alle preoccupazioni e alla fase di transizione nel percorso di cura (Mayo 2021). In base ai risultati dello studio, i pazienti preferiscono le cure di supporto fornite ed erogate da un team guidato da un consulente oncologo. Gli infermieri oncologici, le cure primarie e i professionisti multidisciplinari dovrebbero essere integrati nel team per ottimizzare il coordinamento e l'impatto delle cure di supporto (Mayo 2021).

Caregiver

Sia i pazienti che i caregiver devono adattarsi alla diagnosi di mieloma, al suo impatto sul singolo paziente e ai cambiamenti nello stile di vita necessari per gestire con successo la convivenza con la malattia. I caregiver hanno il difficile compito di assimilare informazioni complesse, spesso molto rapidamente, e sviluppare le abilità necessarie per fornire assistenza nelle attività quotidiane e di quelle tipicamente considerate di competenza dell'assistenza infermieristica o medica, nonché per fornire supporto emotivo in un periodo difficile (Tabella 6). I caregiver possono essere familiari del paziente, amici, conoscenti o volontari (Kurtin 2013) e il loro numero e la loro presenza variano a seconda delle condizioni del paziente.

Il caregiver svolge un ruolo essenziale nel raggiungimento e nel mantenimento di risultati ottimali durante il decorso della malattia. Mentre fornisce supporto, il caregiver lotta anche con i propri sentimenti riguardo alla diagnosi e all'incertezza sugli eventi futuri e sul modo in cui riuscirà ad affrontarli. Gli operatori sanitari devono comprendere il

ruolo del caregiver, le dinamiche della relazione caregiver-paziente e le cause dello stress reale e potenziale a carico del caregiver (Kurtin 2013).

La gestione autonoma a domicilio sta diventando sempre più prevalente con la diminuzione della durata della degenza in ospedale. Pertanto, fornire ai pazienti e a chi li assiste istruzioni chiare sul riconoscimento e la gestione degli effetti collaterali del trattamento è importante per ottimizzare i risultati.

I caregiver sono particolarmente esposti alle elevate esigenze di assistenza di chi è affetto da mieloma (Molassiotis 2011). Le cure che è chiamato a fornire determinano cambiamenti nel ruolo, nel benessere emotivo e nelle attività sociali e lavorative del caregiver. Il livello di assistenza richiesto dal paziente impatta fortemente sulla vita del caregiver e può anche avere effetti sulla sua salute. I caregiver spesso richiedono, ma non ricevono, il sollievo, l'assistenza sanitaria, psicosociale e finanziaria di cui hanno bisogno per soddisfare le numerose esigenze del paziente.

Fornire assistenza è un'impresa stressante; in termini di cure preventive, si dovrebbe valutare in che misura la vita e la salute del caregiver possono essere influenzate negativamente e fornire raccomandazioni sugli interventi per ridurre le ripercussioni negative dell'assistenza (Bevans 2012).

Interventi a sostegno dei caregiver:

- fornire formazione personalizzata;
- fornire informazioni chiare e coerenti, rafforzando i concetti più importanti;
- fornire materiale scritto;
- suggerisce di tenere un diario o un registro dei trattamenti, dell'emocromo, delle trasfusioni e degli

Tabella 6. Elementi chiave del ruolo del caregiver

Attività di assistenza diretta	Monitorare e segnalare gli effetti collaterali del trattamento Procurare e somministrare i medicinali Prendere decisioni su quando chiamare un operatore sanitario Prendere decisioni sulla somministrazione di medicinali "al bisogno" Eseguire procedure tecniche (cambi di medicazione, cura di flebo e pompe)
Attività di assistenza indiretta	Fungere da persona di contatto per gli operatori sanitari Fungere da persona di contatto per la famiglia e gli amici Fungere da portavoce delle necessità del paziente Gestire l'ambiente domestico Gestire i moduli e le fatture mediche e assicurative Organizzare gli spostamenti
Fornire supporto emotivo	Bilanciare le aspettative mediche mantenendo la speranza Ascoltare in modo attivo Fornire rassicurazione e conforto emotivo

Adattato da: Kurtin 2013

Modulo IV: Gestione completa del paziente con mieloma multiplo

effetti collaterali, del trattamento somministrato e dell'esito;

- incoraggiare a prendersi delle pause dall'assistenza al paziente e a continuare gli hobby;
- incoraggiare pratiche di gestione dello stress, come camminare e meditare;
- suggerire l'utilizzo delle risorse di supporto offerte dall'ospedaliera o dalla comunità;
- fornire criteri e procedure per le situazioni di emergenza;
- incoraggiare il caregiver a cercare aiuto e/o assistenza, se necessario.

Sopravvivenza

La sopravvivenza al cancro è ora definita come il periodo che va dal momento della diagnosi fino alla fine della vita (NCI 2016). La sopravvivenza è diversa per ogni paziente: il paziente può non presentare segni di cancro dopo aver terminato il trattamento, oppure può convivere con il cancro durante tutto il percorso. Per il paziente, il significato di essere un sopravvissuto al cancro può cambiare nel corso del tempo.

I sopravvissuti al cancro possono subire effetti sociali legati alla loro esperienza oncologica, come cambiamenti nelle relazioni e/o nell'occupazione o nella situazione finanziaria (Treanor 2014). Rispetto alla popolazione generale, hanno maggiori probabilità di essere disoccupati, hanno più difficoltà a reintegrarsi nella vita lavorativa e subiscono la discriminazione e lo stigma associato alla malattia (Treanor 2014). Infatti, è stata riscontrata una relazione inversa tra la stigmatizzazione e vari domini della HRQoL (ovvero isolamento, aree emotive, sociali e relative al ruolo) (Ernst 2017).

Secondo un rapporto dell'Institute of Medicine, "L'assistenza ottimale alla sopravvivenza è caratterizzata da un piano organizzato per il follow-up che sia condiviso con i pazienti, in modo che possano assumersi la responsabilità della propria cura" (Hewitt 2006, p. 194). Secondo questo rapporto, le componenti essenziali dell'assistenza ai sopravvissuti sono:

- prevenzione e individuazione precoce del cancro ricorrente;
- sorveglianza dell'eventuale diffusione del cancro, recidiva o secondo cancro;
- gestione degli effetti collaterali tardivi e a lungo termine della malattia e del trattamento;
- coordinamento tra specialisti e fornitori di cure primarie per garantire che tutte le esigenze di salute del sopravvissuto siano soddisfatte (Hewitt 2006).

Vivere mentre si sopravvive al mieloma multiplo richiede che la terapia più efficace per ottenere la risposta migliore e più duratura abbia al contempo la minore tossicità possibile (Kurtin 2015). Si raccomanda un approccio incentrato sul paziente quando si forniscono cure di sopravvivenza, che ogni paziente dovrebbe poter ricevere. Le cure di sopravvivenza richiedono uno sforzo multidisciplinare e un approccio di squadra. Gli interventi sullo stile di vita rivolti all'attività fisica e all'alimentazione personalizzate possono aiutare i pazienti a gestire la propria salute e forse a migliorare il funzionamento fisico, il livello di fatigue sperimentato, la qualità della vita, il disagio psicologico e gli esiti di salute a lungo termine, tutti aspetti importanti della sopravvivenza al cancro. L'utilizzo di linee guida pratiche sugli aspetti modificabili dello stile di vita, che tengano conto sia della durata del trattamento che delle caratteristiche specifiche del mieloma multiplo, possono sostenere e migliorare la QoL e la HRQoL del paziente e, quindi, un nuovo stile di vita normale.

L'American Society of Clinical Oncology ha sviluppato un opuscolo sulla sopravvivenza al cancro per i pazienti e i loro caregiver. Analogamente, l'American Cancer Society ha sviluppato linee guida per la cura nel percorso di sopravvivenza delle persone con cancro, che spesso subiscono effetti fisici e psicosociali tardivi e a lungo termine causati dal cancro e dal suo trattamento. Queste linee guida hanno lo scopo di aiutare i professionisti sanitari a fornire un'assistenza clinica completa di follow-up, che includa la promozione della salute e il coordinamento delle cure (si vedano le Risorse).

Cure di fine vita

È importante che il team interdisciplinare riconosca quando un paziente ha una malattia che sta avanzando e che non può essere trattata, al punto che è probabile che il decesso avvenga nei mesi successivi. Nel mieloma multiplo, è probabile che questo stadio della malattia sia evidente in caso di nuova recidiva. I colloqui con il paziente e la famiglia sul diritto di accettare o rifiutare ulteriori trattamenti medici, o anche cure di supporto, dovrebbero essere seguiti da colloqui relativi alle preferenze del paziente e di chi lo assiste riguardo al tipo di assistenza futura e al luogo in cui questa dovrebbe essere offerta. Anche quando il paziente si avvicina alla fase terminale e i trattamenti antitumorali specifici sono stati sospesi, le trasfusioni di sangue e piastrine possono contribuire a mantenere la qualità della vita alleviando la dispnea da sforzo e prevenendo le emorragie (Snowden 2011). L'invio tempestivo a un'équipe di cure palliative e/o all'hospice consentirà ai membri dell'équipe di familiarizzare con il paziente e la famiglia, anche se la gestione di sintomi significativi non fosse necessaria nell'immediato.

Modulo IV: Gestione completa del paziente con mieloma multiplo

Risorse	
Professionelle Organisationen	
American Cancer Society (ACS)	Linee guida per la cura della sopravvivenza per i professionisti sanitari (Survivorship Care Guidelines for Healthcare Professionals) https://www.cancer.org/health-care-professionals/american-cancer-society-survivorship-guidelines.html
European Myeloma Network (EMN)	Linee guida per la gestione delle complicanze legate al mieloma multiplo (Guidelines for the management of multiple myeloma-related complications) https://www.myeloma-europe.org/publications/european-myeloma-network-guidelines-for-the-management-of-multiple-myeloma-related-complications/?highlight=Guidelines
European Oncology Nursing Society (ONS)	Organizzazione paneuropea dedicata al sostegno e alla formazione degli infermieri oncologici. Materiale informativo: linee guida PEP (Putting Evidence into Practice) disponibili per diversi argomenti www.cancernurse.eu
International Myeloma Foundation (IMF) Nurse Leadership Board	Sviluppa e fornisce raccomandazioni ad ampio spettro per l'assistenza infermieristica ai pazienti con mieloma https://myeloma.org/PortalPage.action?tabId=8&menuId=201&portalPageId=7
National Cancer Institute (NCI), Division of Cancer Control & Population Sciences, Office of Cancer Survivorship	Informazioni e risorse per professionisti sanitari, ricercatori e pazienti sulla sopravvivenza al cancro http://cancercontrol.cancer.gov/ocs/
Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC)	Strumento didattico per i pazienti che ricevono agenti orali per il cancro (MASCC Oral Agent Teaching Tool, MOATT) www.mascc.org
Informazioni per i caregiver	
Caring for the Caregiver. National Cancer Institute (NCI)	www.cancer.gov/cancertopics/coping/caring-for-the-caregiver
Facing Forward: When Someone You Love Has Completed Cancer Treatment	www.cancer.gov/cancertopics/coping/someone-you-love-completed-cancer-treatment
Caregivers or Care Partners International Myeloma Foundation (IMF)	https://www.myeloma.org/resources-support/caregivers-or-care-partners-myeloma-patients
Family and carers. Myeloma UK	https://www.myeloma.org.uk/me-and-myeloma/for-family-and-carers/
Family Caregiver Alliance	https://www.caregiver.org
National Alliance for Caregiving	https://www.caregiving.org
Informazioni per i pazienti	
American Cancer Society, Nutrition and Physical Activity Guidelines for Cancer Survivors (linee guida per l'alimentazione e l'attività fisica dei sopravvissuti al cancro)	https://www.cancer.org/cancer/risk-prevention/diet-physical-activity/acs-guidelines-nutrition-physical-activity-cancer-prevention/guidelines.html
American Society of Clinical Oncologists (ASCO), Cancer Survivorship	chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/ https://www.cancer.net/sites/cancer.net/files/cancer_survivorship.pdf
Living well with myeloma Myeloma UK	https://www.myeloma.org.uk/me-and-myeloma/living-well/
Myeloma Patients Europe (MPE). Organizzazione-ombrello europea di gruppi e associazioni di pazienti con mieloma multiplo. Informazioni disponibili in diverse lingue.	http://www.mpeurope.org/

Modulo IV: Gestione completa del paziente con mieloma multiplo

Risorse	
Informazioni per i pazienti	
National Coalition for Cancer Survivorship	www.canceradvocacy.org
OncoLink OncoLife Survivorship Care Plan	www.oncolink.com/oncolife
Stupid Cancer	www.stupidcancer.org
Strumenti di valutazione dei sintomi	
Strumento	Fonte
Peripheral Neuropathy Questionnaire (questionario sulla neuropatia periferica)	Colson K, Doss DS, Swift R, Tariman J, Thomas TE. Bortezomib, a newly approved proteasome inhibitor for the treatment of multiple myeloma: nursing implications. <i>Clinical Journal of Oncology Nursing</i> 2004; 8: 473-480
Grading System for Adverse Effects of Cancer Treatment (sistema di classificazione degli effetti avversi del trattamento del cancro)	Trotti A, Colevas AD, Setser A, et al. CTCAE v3.0: sviluppo di un sistema di classificazione completo per gli effetti avversi del trattamento del cancro. <i>Seminars in Radiation Oncology</i> 2003; 13: 176-181.
Grading System for Mucositis (sistema di classificazione della mucosite)	Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) https://www.researchgate.net/figure/264009927_fig2_Table-1-World-Health-Organization-Oral-Mucositis-Assessment-Scale
Oral Mucositis Guidelines (linee guida per la mucosite orale)	European Oncology Nursing Society (Società europea di infermieristica oncologica). Le linee guida incorporano i più recenti sviluppi della mucosite orale nell'assistenza standardizzata ai pazienti. http://www.cancernurse.eu/documents/EONSclinicalGuidelinesSection4-en.pdf
Baseline Assessment for Peripheral Neuropathy (valutazione basale per la neuropatia periferica)	European Oncology Nursing Society (Società europea di infermieristica oncologica). Peripheral Neuropathy: Improving symptom management in cancer care through evidence based practice. Programma europeo PEP (Putting Evidence into Practice). Disponibile in diverse lingue. http://www.cancernurse.eu/documents/EONSPEPPeripheralNeuropathyEnglish.pdf
Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS) Scale (scala di valutazione dei sintomi e segni neuropatici di Leeds, per il dolore neuropatico) (neuropathic pain)	Bennett MI, Attal N, Backonja MM, et al. Using screening tools to identify neuropathic pain. <i>Pain</i> 2007; 127: 199–203 http://www.endoexperience.com/documents/Apx4_LANSS.pdf 127: 199–203
Brief Pain Inventory (breve inventario del dolore)	http://www.npcrc.org/files/news/briefpain_short.pdf
Scale di valutazione del dolore della National Initiative on Pain Control (iniziativa nazionale statunitense per il controllo del dolore)	http://www.painedu.org/Downloads/NIPC/Pain%20Assessment%20Scales.pdf
Numeric Pain Intensity Scale (scala numerica dell'intensità del dolore)	http://www.partnersagainstpain.com/printouts/A7012AS2.pdf .
Impact of Cancer Scale (scala sull'impatto del cancro)	Zebrack BJ, Ganz PA, Bernaards CA, Petersen L, Abraham L. Assessing the impact of cancer: development of a new instrument for long-term survivors. <i>Psychooncology</i> . 2006; 15: 407-421
Concerns Checklist (lista di controllo per le preoccupazioni del paziente)	National Cancer Survivorship Initiative- Concerns Checklist; www.ncsi.org.uk/wp-content/uploads/MAC13689_Identifyingconcerns_ http://www.ncsi.org.uk/wp-content/uploads/MAC13689_Identifyingconcerns_Pad_v3.pdf
Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) (vari strumenti)	https://mascc.org/resources/assessment-tools/

Modulo IV: Gestione completa del paziente con mieloma multiplo

Riferimenti bibliografici

- Al-Rudayni AHM, Gopinath D, Maharajan MK, et al. Efficacy of oral cryotherapy in the prevention of oral mucositis associated with cancer chemotherapy: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Current Oncology* 2021; 28(4). Art. 4. <https://doi.org/10.3390/curroncol28040250>
- Anderson SM, Beck B, Sterud S, Lockhorst R, Ngorsuraches S. Evaluating the use of appropriate anticoagulation with lenalidomide and pomalidomide in patients with multiple myeloma. *J Oncol Pharm Pract.* 2019; 25(4):806-812. doi: 10.1177/1078155218758500. Epub 2018 Feb 28. PMID: 29486638.
- Anderson LJ, Nucklos TK, Coles C, et al. A systematic overview of systematic reviews evaluating medication adherence interventions. *American Society of Health-System Pharmacists* 2020; 77:138-147
- Arber A, Williams P, Lemanska A, Faithfull S. Do patients on oral chemotherapy have sufficient knowledge for optimal adherence? A mixed methods study. *European Journal of Cancer Care* 2015; doi: 10.1111/ecc.12413
- Bevans MF, Sternberg EM. Caregiving burden, stress, and health effects among family caregivers of adult cancer patients. *Journal of the American Medical Association* 2012; 307: 398-403
- Bevans M, Tierney, DK, Bruch, et al. Hematopoietic stem cell transplantation nursing: A practice variation study [Online exclusive]. *Oncology Nursing Forum* 2009, 36, E317–E325. doi:10.1188/09.ONF.E317-E325
- Bilotti E, Faiman BM, Richards TA, Tariman JD, Miceli TS, Rome SI. Survivorship care guidelines for patients living with multiple myeloma: consensus statements of the International Myeloma Foundation Nurse Leadership Board. *Clinical Journal of Oncology Nursing* 2011; 15(Suppl): 5-8
- Brown C, Wingard J. Clinical consequences of oral mucositis. *Seminars in Oncology Nursing* 2004; 20: 16-21
- Chakraborty S Hauke RJ, Bonthu N, Tarantolo SR. Increased incidence of a second lymphoproliferative malignancy in patients with multiple myeloma – a SEER based study. *Anticancer Research* 2012; 32:4507-4515
- Chari A, Minnema MC, Berdeja JG, et al. Talquetamab, a T-cell redirecting GPRC5D bispecific antibody for multiple myeloma. *New England Journal of Medicine* 2022; 387:2232-2244
- Costa LJ, Godby KN, Chhabra S, et al. Second primary malignancy after multiple myeloma—population trends and cause-specific mortality. *British Journal of Haematology* 2018; 182:513-520
- Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2021; 32(3):309-322
- Drury A, Payne S, Brady AM. Cancer survivorship: advancing the concept in the context of colorectal cancer. *European Journal of Oncology Nursing* 2017; 29:135-147
- Eaton, LH. Pain. In L.H. Eaton & J.M. Tipton (Eds.), *Putting evidence into practice: Improving oncology patient outcomes.* 2009, (pp. 215–221). Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society
- Ellard R, Kenyon M, Hutt D, Aerts E, et al. The EBMT Immune Effector Cell Nursing Guideline on CAR-T Therapy: A framework for patient care and managing common toxicities. *Clinical Hematology International* 2022. doi.org/10.1007/s44228-022-00004-8
- Ernst J, Mehnert A, Dietz A, Hornemann B, Esser P. Perceived stigmatization and its impact on quality of life – results from a large register-based study including breast, colon, prostate and lung cancer patients. *BMC Cancer* 2017; 17:741. doi.org/10.1186/s12885-017-3742-2
- European Oncology Nursing Society (EONS). Peripheral neuropathy: improving symptom management in cancer care through evidence-based practice. 2012. Available at: <http://www.cancernurse.eu/documents/EONSPEPPPeripheralNeuropathyEnglish.pdf>. Accesso effettuato a luglio 2016
- European Oncology Nursing Society (EONS). Pain: improving symptom management in cancer care through evidence-based practice. 2012. Available at: <http://www.cancernurse.eu/documents/EONSPEPPainEnglish.pdf>. Accesso effettuato a luglio 2016
- Faiman B, Miceli T, Noonan K, Lilleby K. Clinical updates in blood and marrow transplantation in multiple myeloma. *Clinical Journal of Oncology Nursing* 2013; 17(Suppl): 33-41
- Fusco V, Campisi G, Bedogni A. One changing and challenging scenario: the treatment of cancer patients with bone metastases by bisphosphonates and denosumab, the cost-benefit evaluation of different options and the risk of medication-related osteonecrosis of the jaw. (MRONJ). *Supportive Care in Cancer* 2022; 30:7047-7051. doi.org/10.1007/s00520-022-06982-y
- Garcia IN. High-dose therapy and stem cell transplantation. In: Tariman JD and Faiman B, eds. *Multiple Myeloma: a textbook for nurses*, second edition. Oncology Nursing Society, 2015
- Gaudernack HE, Hareide MM, Miaskowski C, et al. Symptom experience of older oncology patients with low versus high levels of multimorbidity prior to chemotherapy. *European Journal of Oncology Nursing* 2021; 54:102029

Modulo IV: Gestione completa del paziente con mieloma multiplo

- Gay F, Palumbo A. Management of disease- and treatment-related complications in patients with multiple myeloma. *Medical Oncology* 2010; 27: S43-S52
- Hershman DL. Sticking to it: improving outcomes by increasing adherence. *Journal of Clinical Oncology* 2016; doi: 10.1200/JCO.2016.67.7336
- Hewitt M, Greenfield S, Stovall E. (Eds.). From cancer patient to cancer survivor: Lost in transition. Available at: <http://www.nap.edu/catalog/11468/from-cancer-patient-to-cancer-survivor-lost-in-transition>. Accesso effettuato a luglio 2016
- Jekel K, Damian M, Wattmo C, et al. Mild cognitive impairment and deficits in instrumental activities of daily living: a systematic review. *Alzheimer's Research and Therapy* 2015; 7:1-20
- Kaweme NM, Changwe GJ, Zhou F. Approaches and challenges in the management of multiple myeloma in the very old: future treatment prospects. *Frontiers in Medicine* 2021; 8; 2021| <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.612696>
- Khan N, Afaq F, Mukhtar H. Lifestyle as risk factor for cancer: evidence from human studies. *Cancer Letters* 2010; 293:133-143
- Kent EE, Ambs A, Mitchell SA, Clauser SB, Smith AW, Hays RD. Health-related quality of life in older adult survivors of selected cancers: data SEER-MHOS linkage. *Cancer*. 2015; 121:758-65. <https://doi.org/10.1002/cncr.29119>
- Kim SH, K I, Koh Y, et al. The importance of physical function in patients with multiple myeloma for improving quality of life. *Supportive Care in Cancer* 2019. doi: [10.1007/s00520-019-05054-y](https://doi.org/10.1007/s00520-019-05054-y)
- Kleber M, Ihorst G, Deschler B, et al. Detection of renal impairment as one specific comorbidity factor in multiple myeloma: multicenter study in 198 consecutive patients. *European Journal of Haematology* 2009; 83:519-527
- Knop, S., Mateos, MV., Dimopoulos, M.A. et al. Health-related quality of life in patients with newly diagnosed multiple myeloma ineligible for stem cell transplantation: results from the randomized phase III ALCYONE trial. *BMC Cancer* 21, 659 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08325-2>
- Kurtin S. Living with multiple myeloma: a continuum-based approach to cancer survivorship. *Seminars in Oncology Nursing* 2017; 33:348-361
- Kurtin S. The continuum of care in multiple myeloma redefined: challenges and opportunities. *Journal of Advanced Practice Oncology* 2016; 7(1):9-15
- Kurtin SE, Peterson M, Goforth P, et al. The advanced practitioner and collaborative practice in oncology. *J Adv Pract Oncol*. 2015; 6(6):515-27
- Kurtin S, Lilleby K, Spong J. Caregivers of multiple myeloma survivors. *Clinical Journal of Oncology Nursing* 2013; 17 (Suppl): 25-30
- Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 Clinical Practice Guideline Update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25: 2464-2472
- Larocca A, Bonello F, Gaidano G, et al. Dose/schedule-adjusted RD-R vs continuous Rd for elderly, intermediate-fit patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2021; 137:3027-3036
- Ludwig H, Beksac M, Blade J, et al. Current multiple myeloma treatment strategies with novel agents: a European perspective. *The Oncologist* 2010; 15: 6-25
- Ludwig H, Adam Z, Greil R, et al. Reversal of acute renal impairment by bortezomib-doxorubicin-dexamethasone (BDD) in multiple myeloma (MM). Results from a phase II study [abstract 385]. *Haematologica* 2009; 94 (Suppl 2):154
- Ludwig H, Delforge M, Facon T, et al. Prevention and management of adverse events of novel agents in multiple myeloma: A consensus of the European Myeloma Network. *Leukemia* 2018; 32:1542-1560
- Majhail NS. Long-term complications after hematopoietic cell transplantation. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy* 2017; 10:220-227. doi: [10.1016/j.hemonc.2017.05.009](https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2017.05.009)
- Mayo SJ, Ajaj R, Drury A. Survivors' preferences for the organization and delivery of supportive care after treatment: an integrative review. *European Journal of Oncology Nursing* 2021; 54:102040
- Mian HS, Fiala MA, Wildes TM. Burden of treatment among older adults with newly diagnosed multiple myeloma. *Clinical Lymphoma Myeloma Leukemia* 2021; 21:e152-e159
- Molassiotis A, Wilson B, Blair S, Howe T, Cavet J. Living with multiple myeloma: experiences of patients and their informal caregivers. *Supportive Care in Cancer* 2011; 19: 101-111
- Morton LM, Swerdlow AJ, Schaapveld M, Ramadan S, Hodgson DC, Radford J, van Leeuwen FE. Current knowledge and future research directions in treatment-related second primary malignancies. *European Journal of Cancer* 2014; 12 (Suppl): 5-17
- Musto P, Anderson KC, Attal M, et al. Second primary malignancies in multiple myeloma: an overview and IMWG consensus. *Annals of Oncology* 2018; 29:1074
- National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE). Cancer Therapy Evaluation Program, 2017. Available at: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf. Accesso effettuato a ottobre 2017

Modulo IV: Gestione completa del paziente con mieloma multiplo

- National Cancer Institute (NCI). Office of Cancer Survivorship. Survivorship Definitions. Available at: <http://cancercontrol.cancer.gov/ocs/statistics/definitions.html>. Accesso effettuato a luglio 2016
- Naegele M, Kirsch M, Ihorst G, et al. Symptom experience of multiple myeloma (syMMex) patients treated with autologous stem cell transplantation following high-dose melphalan: a descriptive longitudinal study. *Supportive Care in Cancer* 2018; 26:833-841
- O'Donnell EK, Shapiro YN, Yee AJ, et al. Quality of life, psychological distress and prognostic perceptions in patients with multiple myeloma. *Cancer* 2022; 128:1996-2004
- Pallera, AM, Schwartzberg, LS. Managing the toxicity of hematopoietic stem cell transplant. *Journal of Supportive Oncology* 2004; 2: 223-237
- Poh C, Keegan T, Rosenberg AS. Secondary primary malignancies in multiple myeloma: a review. *Blood Reviews* 2021. doi: 10.1016/j.blre.2020.100757. Epub 2020 Sep 6. PMID: 32972803; PMCID: PMC8282231
- Pouls BPH, Vriezেকolk JE, Bekker CL, et al. Effect of interactive e-health interventions on improving medication adherence in adults with long-term medications: systematic review. *J Med Internet Res* 2021; 23(1):e18901. doi: 10.2196/18901
- Razavi P, Rand KA, Cozen W, et al. Patterns of second primary malignancy risk in multiple myeloma patients before and after the introduction of novel therapeutics. *Blood Cancer Journal* 2013; 3:e121
- Robinson D Jr, Esseltine DL, Regnault A, Meunier J, Liu K, van de Velde H. The influence of baseline characteristics and disease stage on health-related quality of life in multiple myeloma: findings from six randomized controlled trials. *Br J Haematol* 2016;174(3):368-381
- Rome S, Doss D, Miller K, Westphal J. Thromboembolic events associated with novel therapies in patients with multiple myeloma: consensus statement of the IMF Nurse Leadership Board. *Clinical Journal of Oncology Nursing* 2008; 12 (Suppl): 21-28
- Rutter WC, Avalos-Reyes E, Cavers W, et al. Association of socioeconomic status with adherence, progression free and overall survival to oral agents in multiple myeloma patients. *Blood* 2022; 140 (Suppl 1):10065-10067
- Schneider SM, Hess K, Gosselin T. Interventions to promote adherence with oral agents. *Seminars in Oncology Nursing* 2011; 27: 133-141
- Schrijvers D, De Samblanx H, Roila F. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anemia in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for use. *Annals of Oncology* 2010; 21(Suppl 5): v244-v247
- Shaw C, Baldwin A, Anderson C. Cognitive effects of chemotherapy: an integrative review. *European Journal of Oncology Nursing* 2021; 54:102042
- Solano M, Daguindau E, Faure C, et al. Oral therapy adherence and satisfaction in patients with multiple myeloma. *Annals of Hematology* 2021; 100:1803-1813
- Sonis ST. Oral mucositis in cancer therapy. *Journal Supportive Oncology* 2004; 2(6 Suppl 3):3-8
- Snowden JA, Ahmedzai SH, Ashcroft J, et al. Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011. *British Journal of Haematology* 2011; 154: 76-103
- Tariman JD, Love G, McCullagh E, Sandifer S. Peripheral neuropathy associated with novel therapies in patients with multiple myeloma: consensus statement of the IMF Nurse Leadership Board. *Clinical Journal of Oncology Nursing* 2008; 12: 29-36
- Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, et al. European Myeloma Network Guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica* 2015; 100: 1254-1266
- Terpos E, Zamagni E, Lentzsch S, et al. Treatment of multiple myeloma-related bone disease: recommendations from the Bone Working Group of the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncology* 2021; 22:e119-e130
- Treanor CJ, Donnelly M. The late effects of cancer and cancer treatment: a rapid review. *The Journal of Community and Supportive Oncology* 2014; 12: 137-148
- Van de Donk NWCJ, Richardson PG, Malavasi F. CD38 antibodies in multiple myeloma: back to the future. *Blood* 2018; 131:13-29
- Velikova G, Booth L, Smith AB, Brown PM, Lynch P, Brown JM, Selby PJ. Measuring quality of life in routine oncology practice improves communication and patient well-being -- a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Oncology* 2004; 22: 714-724
- Wäsch R, Jakob T, Technau K, et al. Stevens-Johnson toxic epidermal necrolysis overlap syndrome following lenalidomide treatment for multiple myeloma relapse after allogeneic transplantation. *Annals of Hematology* 2012; 91:287-289
- Willadsen TG, Bebe, A, Koster-Rasmussen R, et al. The role of disease, risk factors and symptoms in the definition of multimorbidity – a systematic review. *Scandinavian Journal of Primary Health Care* 2016; 34:112-121
- Yusuf AR, Heiling HM, Deal AM, Jensen CE, Mangieri NJ, Nyrop KA, Lichtman EI, Rubinstein SM, Grant SJ, Wood WA, Tuchman SA. Longitudinal Analysis of Patient-Reported Cognitive Function in Multiple Myeloma. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2022 Dec 1;22(12):920-7
- Zaleta AK, Miller MF, Olson JS, et al. Symptom burden, perceived control and quality of life among patients living with multiple myeloma. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2020; 18:1087-1095

Programma di formazione sul mieloma multiplo

Glossario dei termini*

Termine	Abbreviazione	Definizione
Aferesi		Processo utilizzato per raccogliere o prelevare le cellule staminali del sangue dal sistema ematico periferico prima del trapianto di cellule staminali. Utilizzando un'apposita macchina, il sangue viene prelevato dal paziente e fatto girare ad alta velocità in una camera di centrifugazione, che separa le cellule staminali dal sangue. I componenti del sangue rimanenti vengono reinfusi.
Analisi dell'espressione genica		La determinazione dello schema dei geni espressi, a livello di trascrizione, in circostanze specifiche o in una specifica cellula, per fornire un quadro globale della funzione cellulare.
Anticorpi bispecifici		Anticorpi con due siti di legame diretti a due antigeni diversi o a due diversi epitopi sullo stesso antigene.
Anticorpo		Molecola (detta anche immunoglobulina) prodotta da una cellula B matura (plasmacellula) in risposta a un antigene. Quando un anticorpo si attacca a un antigene, aiuta l'organismo a distruggere o inattivare l'antigene.
Antigene		Qualsiasi sostanza in grado di indurre una risposta immunitaria specifica e di reagire con i prodotti di tale risposta, cioè con anticorpi specifici o linfociti T specificamente sensibilizzati, o con entrambi. Gli antigeni possono essere sostanze solubili, come tossine e proteine estranee, o particolati, come batteri e cellule tissutali.
Antigene leucocitario umano	HLA	Proteina presente sulla superficie delle cellule, che identifica le cellule come "proprie" e svolge un ruolo essenziale nella risposta immunitaria. Il test HLA viene eseguito per identificare le corrispondenze tissutali tra donatore e ricevente.
Apoptosi		Processo di morte cellulare programmata.
Biomarcatore		Qualsiasi sostanza, struttura o processo che può essere misurato nell'organismo o nei suoi prodotti e che influenza o predice l'incidenza di una malattia o l'esito di un trattamento. È noto anche come "marcatore molecolare" o "molecola di firma".
Cellula B o linfocita B		Un piccolo globulo bianco fondamentale per le difese immunitarie. Le cellule B provengono dal midollo osseo e si sviluppano in plasmacellule, da cui si generano gli anticorpi.
Cellula dendritica		Cellula immunitaria con estensioni altamente ramificate, presente nei tessuti linfoidei; ingloba i microbi e stimola i linfociti T rendendo visibili in superficie gli antigeni estranei dei microbi.
Cellule T con recettore antigenico chimerico	cellula CAR-T	Terapia in cui le cellule T geneticamente modificate vengono utilizzate per colpire selettivamente le cellule che causano la malattia.
Cellule T helper		Sottogruppo di cellule T (linfociti T) che presenta il marcatore di superficie CD4, essenziale per attivare la produzione di anticorpi e di cellule T citotossiche e per avviare altre funzioni immunitarie.
Citochine		Potenti sostanze chimiche secrete dalle cellule che consentono la comunicazione tra le cellule. Le citochine comprendono le linfochine prodotte dai linfociti e le monochine prodotte dai monociti e dai macrofagi.
Citogenetica		Branca della genetica che si occupa dello studio della struttura e della funzione della cellula, in particolare dei cromosomi.
Complesso maggiore di istocompatibilità	MHC	Gruppo di geni che controlla diversi aspetti della risposta immunitaria. I geni MHC codificano per i marcatori del "sé" (o "self") su tutte le cellule del corpo.
CRAB	CRAB	Criteri utilizzati per definire l'inizio del trattamento per il mieloma multiplo. C = calcio sierico elevato; R = insufficienza renale; A = anemia; B = malattia ossea. Ciascuno di questi fattori indica la necessità di una terapia sistemica.

Programma di formazione sul mieloma multiplo

Termini	Abbreviazione	Definizione
Farmaci immunomodulatori	IMiD	Agenti terapeutici che modificano la risposta immunitaria o il funzionamento del sistema immunitario.
Fattore di attivazione degli osteoclasti		Una linfocina che stimola il riassorbimento osseo e inibisce la sintesi del collagene osseo.
Fattore di necrosi tumorale	TNF	Proteina prodotta dai globuli bianchi in risposta a un antigene o a un'infezione; è un tipo di citochina. Può essere prodotto in laboratorio per potenziare la risposta immunitaria o causare la morte cellulare di alcuni tipi di cancro.
Fattori stimolanti le colonie	CSF	Sostanza che stimola la produzione di cellule ematiche. I fattori stimolanti le colonie includono il fattore stimolante le colonie di granulociti (G-CSF), il fattore stimolante le colonie di granulociti-macrofagi (GM-CSF) e la promegapoiatina.
Gammopatia monoclonale di significato incerto	MGUS	Condizione in cui una proteina anomala, una proteina monoclonale o una proteina M prodotta dalle plasmacellule del midollo osseo, viene riscontrata nel sangue mediante elettroforesi e/o immunofissazione. Può evolversi in mieloma multiplo.
Genomica		Lo studio dei geni e delle loro funzioni e le relative tecniche. La genomica si occupa di tutti i geni e delle loro interrelazioni per identificare come la loro combinazione influenzi la crescita e lo sviluppo dell'organismo.
Ibridazione fluorescente in situ	FISH o iFISH	Test che "mappa" il materiale genetico delle cellule umane, compresi geni specifici o porzioni di geni.
Immunoglobulina		Appartiene alla famiglia delle grandi molecole proteiche, o anticorpi, prodotte dalle cellule B mature (plasmacellule).
Incidenza del cancro		Numero di nuovi cancri di un sito/tipo specifico che si verificano in una determinata popolazione nel corso di un anno, solitamente espresso come numero di cancri per 100.000 soggetti a rischio.
Interferone		Un modificatore della risposta biologica; interferisce con la divisione delle cellule tumorali. Si distinguono diversi tipi: interferone alfa, beta e gamma. Può essere prodotto in laboratorio e utilizzato per il trattamento del cancro.
Interleuchina	IL	Un tipo di citochina; fa parte di un gruppo di proteine correlate, prodotte dai leucociti e da altre cellule. Provvede alla regolazione delle risposte immunitarie. Può essere prodotta in laboratorio e utilizzata come modificatore della risposta biologica per potenziare il sistema immunitario.
Interleuchina-6	IL-6	Proteina immunitaria attiva nell'infiammazione e nella maturazione delle cellule B; responsabile della febbre nelle malattie autoimmuni, infettive o non infettive. Interagisce con il recettore alfa dell'interleuchina-6 per indurre la trascrizione di prodotti genici infiammatori.
Lesione osteolitica		Area "bucherellata", con grave perdita ossea. È nota anche con il termine "lesioni osteoclastiche".
Leucocitosi		Aumento del numero di globuli bianchi nel sangue, specialmente nel corso di un'infezione.
Linfocita T citotossico	CTL	Sottotipo di cellula T che esprime il marcatore CD8; è in grado di distruggere le cellule infettate da virus o trasformate dal cancro.
Malattia minima residua	MMR	Un piccolo numero di cellule tumorali rimaste dopo il trattamento, che non possono essere rilevate con le normali scansioni o indagini diagnostiche.
Mieloma multiplo	MM	Malattia maligna delle cellule plasmatiche.
Mieloma multiplo indolente	SMM	Detto anche mieloma asintomatico, in genere richiede un attento monitoraggio (sorveglianza attiva) ma non un trattamento. È caratterizzato da proteine monoclonali e da un numero leggermente aumentato di plasmacellule nel midollo osseo.

Programma di formazione sul mieloma multiplo

Termine	Abbreviazione	Definizione
Oncogene		Forma mutata (cambiata) di un gene coinvolto nella normale crescita cellulare. Gli oncogeni possono causare la crescita di cellule cancerose. Le mutazioni nei geni che diventano oncogeni possono essere ereditate o causate dall'esposizione a sostanze cancerogene presenti nell'ambiente.
Opsonizzazione		Processo attraverso il quale i batteri e altre cellule vengono alterati per essere fagocitati più facilmente/più efficacemente dai fagociti.
Osteolisi		La dissoluzione dell'osso, in particolare la perdita di calcio dall'osso.
Palliazione		Sollievo temporaneo o alleviamento dei sintomi senza curare la malattia sottostante.
Pancitopenia		Disturbo in cui tutte e tre le linee cellulari del sangue periferico (globuli rossi, globuli bianchi e piastrine) sono diminuite di numero. Di solito si verifica 10-14 giorni dopo la terapia ablativa del midollo.
Prevalenza del cancro		Numero di persone con una diagnosi di cancro che sono in vita a una certa data. Include pazienti di nuova diagnosi, che stanno ricevendo un trattamento attivo, che hanno completato un trattamento, che convivono con sintomi di malattia progressiva.
Proteina M		Prodotto anomalo delle plasmacellule che producono anticorpi. Nota anche come: proteina monoclonale, proteina del mieloma, catene leggere libere delle immunoglobuline, paraproteine, proteine di Bence-Jones, picco M.
Qualità della vita correlata alla salute	HRQoL	Concetto multidimensionale utilizzato per esaminare l'impatto dello stato di salute sulla qualità della vita; è considerato un utile indicatore della salute generale.
Recettore delle cellule T	TCR	Molecola proteica complessa sulla superficie dei linfociti T che riconosce pezzetti di antigene estraneo legati alle molecole MHC-self.
Refrattario		Quando una malattia o una condizione non risponde al trattamento.
Remissione		Periodo di tempo in cui i sintomi migliorano o si attenuano; può essere temporaneo o permanente.
Ricaduta		Ritorno di una malattia o di segni e sintomi di una malattia dopo un periodo di miglioramento.
Risposta completa/ Remissione completa	RC	Scomparsa di tutti i segni del cancro in risposta al trattamento; non sempre significa che il cancro è stato curato.
Risposta parziale	RP	Esito del trattamento in cui si verifica una riduzione superiore al 50 % della proteina M; nota anche come remissione parziale.
Risposta parziale molto buona	VGPR	Esito del trattamento in cui si verifica una riduzione superiore al 90 % della proteina M; è nota anche come "remissione parziale molto buona".
Risposta renale		Cambiamento positivo nella funzione renale, solitamente misurato attraverso la velocità di filtrazione glomerulare stimata (VFGs), a seguito del trattamento.
Sindrome da neurotossicità associata alle cellule effettrici immunitarie	ICANS	Sindrome clinica e neuropsichiatrica che può manifestarsi nei giorni o nelle settimane successive alla somministrazione di alcuni tipi di immunoterapia, in particolare di terapie con cellule effettrici immunitarie e cellule T.
Sindrome da rilascio di citochine		Un effetto collaterale del trattamento con cellule CAR-T innescato dall'attivazione delle cellule T a seguito del riconoscimento, da parte dei recettori delle cellule T (TCR) o CAR, degli antigeni target espressi sulle cellule tumorali; le cellule T attivate rilasciano citochine e chemochine.
Sopravvissuto/a al cancro		Un individuo è considerato un sopravvissuto al cancro dal momento della diagnosi e per tutto il resto della sua vita.
Sopravvivenza complessiva	OS	Tempo trascorso dalla data della diagnosi o dall'inizio del trattamento, durante il quale il paziente permane in vita.
Sopravvivenza libera da progressione	PFS	Periodo di tempo durante e dopo un trattamento oncologico in cui il paziente convive con il cancro, che però non progredisce.

Programma di formazione sul mieloma multiplo

Termine	Abbreviazione	Definizione
Terapia ad alte dosi	HDT	Trattamento farmacologico intensivo per uccidere le cellule tumorali; distrugge anche il midollo osseo e può causare altri gravi effetti collaterali. La HDT è solitamente seguita da un trapianto di midollo osseo o di cellule staminali per ricostruire il midollo osseo.
Terapia aggiuntiva		Trattamento aggiuntivo utilizzato insieme al trattamento primario e destinato a coadiuvarlo. Viene anche chiamata "terapia in associazione".
Terapia di salvataggio		Trattamento somministrato dopo che il cancro non ha risposto ad altri trattamenti.
Test delle catene leggere libere nel siero		Misura i livelli delle catene leggere kappa e lambda libere, che sono proteine secrete dalle cellule del plasma; viene utilizzato per aiutare a rilevare, diagnosticare e monitorare i disturbi delle plasmacellule.
Trapianto allogenico di cellule staminali		Procedura in cui la persona riceve cellule staminali che formano il sangue (cellule da cui si sviluppano tutte le cellule del sangue) da un donatore geneticamente simile, ma non identico. Spesso si tratta di una sorella o di un fratello, ma potrebbe essere un donatore non consanguineo.
Trapianto autologo di cellule staminali	ASCT	Una procedura in cui le cellule staminali che formano il sangue (cellule da cui si sviluppano tutte le cellule del sangue) vengono rimosse, conservate e successivamente reinfuse nella stessa persona dopo una chemioterapia ad alte dosi con/senza radioterapia.

*I termini elencati in questo glossario non riguardano necessariamente il mieloma multiplo. Alcuni termini si riferiscono a concetti generali riguardanti la diagnosi, il trattamento e la gestione dei tumori.



HNHCP
Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group

Corpo Accademico:

Erik Aerts (CH), Carol Krcmar (DE), Sarah Liptrott (CH), Johnny McHugh (IRL), Matthias Hellberg-Nägele (DE),
Mairéad Ní Chonghaile (IRL), Liz O Connell (IRL)

Copyright© 2024 HNHCP - Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group

Ultimo aggiornamento: aprile 2024