HNHCP

Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group

Programma di Apprendimento sul mieloma multiplo

Cari Colleghi,

è con piacere che presentiamo il programma di apprendimento **"Introduzione al mieloma multiplo: una risorsa per gli operatori sanitari"** a nome dell'Haematology Nurses and Healthcare Professionals Group.

Una facoltà di infermieri specializzati che lavorano nel campo dell'ematologia/oncologia, ematologi, oncologi e rappresentanti dei pazienti hanno collaborato alla creazione di questo programma dedicato alla conoscenza del mieloma.

Questo programma offre temi pertinenti ad un approccio multidisciplinare di gruppo per la presa in carico dei pazienti affetti da mieloma e dei loro parenti. Infermieri, altri operatori sanitari affini e associazioni di pazienti giocano un ruolo importante in questo processo e il gruppo è entusiasta di condividere con voi le informazioni più recenti e le raccomandazioni aggiornate per discutere della gestione unica a lungo termine dei bisogni dei pazienti.

Il Programma di Apprendimento sul mieloma multiplo è stato reso possibile grazie al contributo di Amgen, Bristol-Myers Squibb, Celgene, Janssen Pharmaceutical Companies, Novartis Oncology e Takeda Pharma AG Switzerland.

A nome della facoltà e dell'Haematology Nurses and Healthcare Professionals Group che hanno sviluppato questa risorsa, ci auguriamo che il Programma di Apprendimento sul mieloma vi sia utile nella cura dei pazienti affetti da mieloma multiplo.

Cordiali Saluti,

Erik Aerts

Presidente

Haematology Nurses and Healthcare Professionals Group

Il Haematology Nurses and Healthcare Professionals Group ringrazia le seguenti persone per le loro revisioni e contributi su questo programma di apprendimento.

Facoltà:

Erik Aerts (CH)

Ruth Bähler (CH)

Corien Eeltink (NL)

Andrea Guy (UK)

Sarah Liptrott (IT)

Matthias Nägele (DE)

Panagiotis Samaras (CH)

Revisori:

Niccolò Frungillo (IT)

Nicolaus Kröger (DE)

Mairéad Ni Chonghaile (IRL)

Markus Rubeli (CH)

Riconoscimenti

Il completamento tempestivo di questo Programma di Apprendimento del Mieloma Multiplo non sarebbe stato possibile senza il supporto editoriale di Carol Krcmar.

Il Programma di Apprendimento del Mieloma Multiplo è disponibile online su

www.hemcare.org

Contenuto

Prefazione 3

Modulo I: Comprendere il mieloma multiplo 7

Modulo II: Mieloma Multiplo: diagnosi e stadiazione 19

Modulo III: Trattamento del mieloma multiplo 29

Modulo IV: Gestione complessiva del paziente affetto da mieloma multiplo 47

Programma di Apprendimento sul Mieloma Multiplo

Glossario dei termini 63

Fatti in breve

- Il mieloma multiplo è una malattia maligna incurabile derivante dalle plasmacellule, la forma più matura dei linfociti B
- I linfociti B, un tipo di cellula del sistema immunitario, maturano nel midollo osseo e, in un secondo momento, diventano plasmacellule; anormalità del microambiente del midollo osseo causano una proliferazione incontrollata di plasmacellule clonali, caratteristica distintiva del mieloma
- Il mieloma è tipicamente preceduto da un periodo asintomatico pretumorale che, se riconosciuto, è denominato gammopatia monoclonale di significato indeterminato (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance, MGUS) o mieloma multiplo inattivo (Smoldering Multiple Myeloma, SMM), a seconda del livello di coinvolgimento del midollo osseo e dei livelli delle proteine monoclonali
- Attraverso immunità innata (non specifica, naturale o nativa) e adattiva (acquisita), il sistema immunitario riconosce ed elimina gli agenti patogeni
- Il mieloma è raramente diagnosticato prima dei 40 anni, dopo i quali l'incidenza aumenta rapidamente raggiungendo il picco all'età di 84 anni; la maggior parte dei pazienti diagnosticati con mieloma sono sopra i 70 anni
- Distinguere i sottogruppi molecolari del mieloma multiplo potrebbe fornire informazioni importanti al fine di migliorare il decorso clinico dei pazienti

Modulo I: Comprendere il mieloma multiplo

A. Comprendere il mieloma multiplo
- 1. Panoramica del sistema immunitario e della risposta immunitaria
  - a. Immunità innata
  - b. Immunità adattiva
  - c. Immunità umorale e cellulare

B. Fisiopatologia ed epidemiologia
- 1. La Fisiopatologia del mieloma multiplo
  - a. Il ruolo della genetica
- 2. Eziologia
  - a. Fattori di rischio
- 3. Epidemiologia
- 4. Prospettive future

C. Risorse

D. Domande di verifica

E. Fonti

Comprendere il mieloma multiplo

Il mieloma multiplo, o mieloma, è una forma tumorale derivante dalle plasmacellule, la forma più matura dei linfociti B (vedi Figura 1 e 2, Tabella 1). Il mieloma viene anche inserito nelle anemie da paraproteine correlate caratterizzate da una infiltrazione anomala di plasmacellule clonali all'interno del midollo osseo (Morgan 2012). Il primo caso di mieloma multiplo venne segnalato già nel 1844. La scoperta della sostituzione del midollo osseo con una sostanza rossiccia fu seguita dall'identicazione nelle urine della proteina di Bence-Jones nei pazienti affetti da mieloma.

Il decorso tipico della malattia nel mieloma multiplo è caratterizzato da periodi di malattia attiva in cui i pazienti necessitano di trattamento, seguiti da periodi di remissione e da eventuale ricaduta. Questo modello si ripete con remissioni che diventano progressivamente più brevi col passare del tempo, finché la malattia non diventa refrattaria a qualsiasi tipo di cura (NCCN 2016).

Alla diagnosi sono presenti tre caratteristiche tipiche del mieloma multiplo:

- plasmacellule monoclonali
- proteine monoclonali
- danni ad organi e tessuti correlati al mieloma, incluse lesioni ossee (Durie 2003)

I sintomi più comuni sono:

- affaticamento
- dolore osseo
- infezioni ricorrenti
- compromissione renale

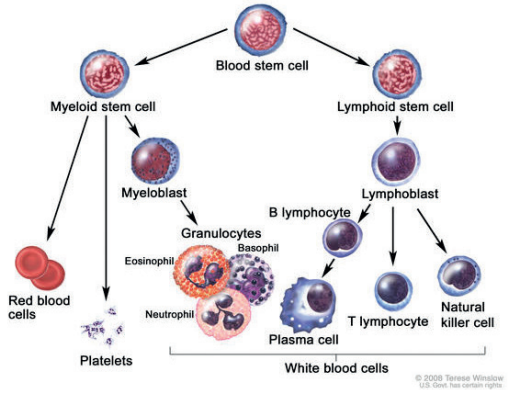

Figura 1. Sviluppo dei globuli rossi. Una cellula staminale attraversa fasi differenti prima di trasformarsi in globulo rosso, globulo bianco o piastrina. Nel mieloma multiplo, le mutazioni rendono irregolare lo sviluppo delle plasmacellule causando una proliferazione anomala delle plasmacellule nel midollo osseo.

Il mieloma multiplo copre approssimativamente allo 0,8% di tutti i nuovi casi di tumore diagnosticati nel mondo. L'incidenza globale è di circa 120.000 casi l'anno. Poiché l'età media dei diagnosticati è di 70 anni, il rapido invecchiamento della popolazione mondiale implica che l'incidenza del mieloma è destinata ad aumentare significativamente fino a circa 350.000 casi entro il 2050 (Ludwig 2013). In un'analisi di 1027 pazienti affetti da mieloma multiplo, il 38% avevano 70 o più anni alla diagnosi mentre il 2% ne avevano 40 o meno (Kyle 2003). Il tasso di nuovi casi di mieloma è aumentato in media dello 0,8% ogni anno negli ultimi 10 anni. Di contro, il tasso di mortalità è diminuito in media dello 0,8 % all'anno fra il 2004 e il 2013.

Ad oggi, i trattamenti terapeutici conosciuti non hanno ancora fornito una cura definitiva per il mieloma. Tuttavia, i progressi nella comprensione dell'eziologia del mieloma multiplo, compresa la conoscenza delle anomalie genetiche che sostengono il mieloma, e le opzioni terapeutiche più efficaci a disposizione dei pazienti hanno avuto come risultato un miglioramento nella sopravvivenza, che ora arrivano spesso al termine della loro vita con la loro malattia e non a causa di essa. Inoltre, nuove opzioni terapeutiche con modalità di azione uniche e con impatto sul decorso della malattia hanno aiutato a migliorare la qualità della vita dei pazienti affetti da mieloma.

Panoramica del sistema immunitario e della risposta immunitaria

La funzione primaria del sistema immunitario è quella di difendere il corpo da microrganismi patogeni. Questi organismi possono essere microbi infettivi, come virus, batteri, funghi, protozoi e parassiti, oppure sostanze ambientali innocue, come pollini o cibi. Il sistema immunitario differenzia le sostanze interne da quelle esterne; sostanze esterne riconosciute come tali agiscono come stimoli per attivare una risposta immunitaria.

Esistono due tipi di meccanismi utilizzati dal sistema immunitario per riconoscere ed eliminare gli agenti patogeni:

- immunità innata (conosciuta anche come immunità non specifica, naturale o nativa): comprende gli elementi più primitivi del sistema immunitario, tra cui macrofagi, cellule natural killer (NK) e cellule che presentano l'antigene (Antigen-Presenting Cell, APC)
- immunità adattiva (o immunità acquisita): comprende i linfociti B e T

Immunità innata

Il sistema immunitario innato si attiva immediatamente o dopo poche ore dall'individuazione di un agente patogeno intrusivo ed è la prima linea di difesa del corpo.

La risposta immunitaria innata è un meccanismo di difesa indipendente dagli antigeni (o non specifico). Come tale, non è in grado di riconoscere o "memorizzare" le caratteristiche del patogeno se si verifica una seconda esposizione. Recentemente, gli scienziati hanno tuttavia ipotizzato che la risposta immunitaria innata includa caratteristiche adattive comparabili alla memoria immunologica.

La funzione primaria dell'immunità innata è di reclutare cellule immunitarie nella sede di 'infezione e dell' infiammazione attraverso la produzione di citochine (piccole proteine coinvolte nella comunicazione fra cellule). Nell'immunità, ci sono diverse categorie di citochine importanti per la crescita, l'attivazione e la funzione delle cellule immunitarie.

Categorie di citochine
Fattori stimolanti le colonie (Colony-Stimulating Factors, CSF): essenziali nella crescita e differenziazione della cellula
Interferoni: necessari per l'attivazione della cellula immunitaria. L'interferone Tipo 1 media la risposta immunitaria antivirale, l'interferone Tipo 2 è importante nelle risposte antibatteriche
Interleuchine: provvedono istruzioni contestualizzate, con risposte attivanti o inibitorie
Chemochine: prodotte in parti specifiche del corpo o nel punto dell'infezione per richiamare cellule immunitarie. Più chemochine richiameranno più cellule immunitarie sul luogo dell'infezione
Fattore di necrosi tumorale (Tumor Necrosis Factor, TNF): famiglia di citochine, stimulano la proliferazione e l'attivazione di cellule immunitarie; fondamentale per l'attivazione di risposte infiammatorie

La produzione di citochine causa il rilascio di anticorpi e di altre proteine e glicoproteine che poi attivano il sistema del complemento, una cascata biochimica che funziona per identificare e rivestire (opsonizzare) antigeni esterni rendendoli suscettibili ai fagociti (Warrington 2011).

La protezione immunitaria innata coinvolge cellule di origine ematopoietica e non ematopoietica. Le cellule ematopoietiche includono macrofagi, cellule dendritiche, mastociti, neutrofili, eosinofili, cellule natural killer e cellule T natural killer (Tabella 1, Figura 2) (Turvey 2010). Le cellule non ematopoietiche includono cellule epiteliali della pelle, e tratti dell'apparato respiratorio e gastrointestinale.

Immunità adattiva

L'immunità adattiva, o acquisita, contrariamente all'immunità innata, è una risposta più lenta ai patogeni e produce cellule con memoria a lungo termine che restano dormienti finché una sostanza esterna non viene reintrodotta. L'immunità adattiva si sviluppa quando l'immunità innata si dimostra inefficace nell'eliminare i patogeni e si sviluppa un'infezione (Warrington 2011). Le funzioni primarie dell'immunità adattiva sono quelle di:

- riconoscere specifici antigeni "non-self"
- generare percorsi effettori immunologici patogeno-specifici per eliminare patogeni particolari o cellule infettate da patogeni
- sviluppare una memoria immunologica utile ad eliminare patogeni specifici più velocemente in un secondo evento (Bonilla 2010)

Fra le cellule del sistema immunitario adattivo vi sono: cellule T e B (o linfociti) (Tabella 1, Figura 2). Le cellule T derivano da cellule staminali ematopoietiche nel midollo osseo e mature presenti nel timo, stimolano la risposta immunitaria cellulare, per cui il loro ruolo principale nella risposta immunitaria è quello di identificare e distruggere le cellule infettate. Le cellule T hanno un recettore antigene-legante unico sulla loro membrana, conosciuto come TRC (Recettore Cellule T), che richiede l'attivazione attraverso le APC per essere in grado di riconoscere un antigene specifico. Le APC si trovano nell'epitelio, nella pelle e nei tratti degli apparati gastrointestinale e respiratorio. Le APC sono fondamentali nel riconoscere antigeni specifici.

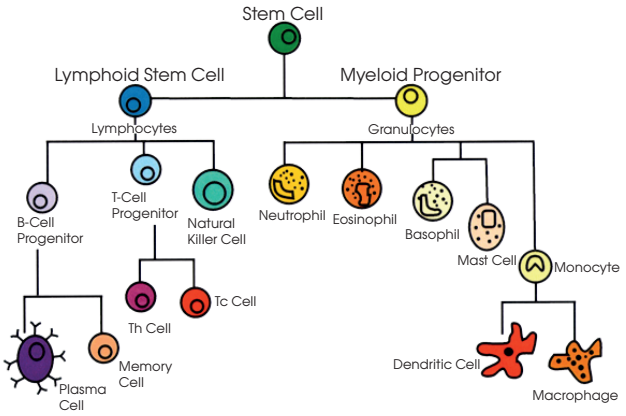

Figura 2. Cellule del sistema immunitario. Tutte le cellule derivano da una cellula staminale multipotente nel midollo osseo.

La superfice delle APC mostra un complesso maggiore di istocompatibilità (Major Histocompatibility Complex, MHC). Le proteine dell'MHC (o Antigene Leucocita Umano [Human Leukocyte Antigen, HLA]) svolgono due ruoli generici:

- le proteine dell'MHC funzionano come vettori degli antigeni presenti sulla superfice cellulare. Le proteine MHC di classe I sono essenziali in quanto presentano antigeni virali e sono prodotte da quasi tutti i tipi di cellule, tranne i globuli rossi. Le proteine MHC di classe II sono importanti in quanto presentano antigeni per le cellule T helper o aiutanti (conosciute anche come cellule CD4)
- Le proteine MHC segnalano anche se la cellula è una cellula ospite o una cellula esterna. In un trapianto

d'organi, le proteine MHC sono abbinate per diminuire il rischio di rigetto.

Le cellule T si attivano quando incontrano una APC che ha digerito un antigene e in seguito mostra frammenti di antigene legati alle sue molecole di MHC (Warrington 2011). Una volta attivate, le cellule T secernono citochine, che a loro volta stimolano le cellule T a differenziarsi in citotossine T o cellule T helper. La funzione più importante delle cellule T è quella di riconoscere le cellule infettate da virus, batteri intracellulari o altri parassiti intracellulari, e distruggere le cellule e i loro ospiti patogeni. (Chaplin 2010).

Le cellule B si sviluppano da cellule staminali ematopoietiche nel midollo osseo. Una volta mature, lasciano il midollo, esprimendo un recettore antigene-vincolante unico sulla propria membrana (Warrington 2011). Circa l'1% delle cellule B evolve in plasmacellule; una volta attivata, la cellula B può generare fino a 4000 plasmacellule. La proliferazione e la differenziazione di cellule B in plasmacellule secernenti anticorpi viene attivata da antigeni esterni. Le cellule B sono coinvolte anche nell'attivazione, anergia (disattivazione della risposta delle cellule T dopo l'incontro con un antigene), differenziazione ed espansione delle cellule T (Noonan 2015). Linfociti B attivati producono citochine proinfiammatorie, come Il-1 e IL-6, e fattori stimolanti le colonie di granulociti macrofagi e fattori di necrosi tumorale (TNF).

Immunità umorale e cellulare

Come accennato in precedenza, la funzione principale delle cellule B è la produzione di anticorpi contro antigeni esterni: l'immunità umorale o mediata da anticorpi è il ramo dell'immunità adattiva mediata dalla produzione di anticorpi delle cellule B. I linfociti T e altre cellule, come le cellule dendritiche, mediano la produzione di anticorpi da plasmacellule sviluppatesi da cellule B. Gli anticorpi, rintracciati nel siero e nei fluidi mucosali, riconoscono gli antigeni microbici extracellulari e neutralizzano ed eliminano i germi. Cinque sono i tipi di anticorpi che vengono prodotti dalle cellule B: immunoglobina A (IgA), IgD, IgE, IgG e IgM. Ognuno di questi anticorpi possiede differenti funzioni biologiche e ciascuno di essi riconosce e neutralizza patogeni specifici (Warrington 2011).

Tabella 1. Panoramica delle caratteristiche delle cellule del sistema immunitario

Tipo di Cellula	Origine	Funzione
Cellule B	Maturano nel midollo osseo; coinvolte nella risposta immunitaria umorale, componenti essenziali del sistema immunitario adattivo	Diventano plasmacellule; le plasmacellule producono e secernono anticorpi dopo l'esposizione all'antigene, presentano antigeni alle cellule T
Cellule T	Maturano nel timo; coinvolte nell'immunità cellulomediata, componenti del sistema immunitario adattivo	Suddivise in cellule T helper e cellule T citotossiche; le cellule T helper rilasciano citochine per stimolare la difesa contro antigeni specifici; le cellule T citotossiche hanno recettori TRC sulla superficie che uccidono le cellule infettate da virus quando il recettore è associato all'antigene virale
Cellule T Natural Killer	Caratteristiche del sistema imunitario adattivo e innato; popolazione specializzata delle cellule T	Condividono le caratteristiche delle cellule NK, producono una grande quantità di citochine quando stimolate; contribuiscono alla risposta immunitaria antivirale e antibatterica; favoriscono l'immunosorveglianza contro i tumori
Cellule Natural Killer	Si sviluppano nel midollo osseo; componenti del sistema imunitario adattivo	Provvedono ad una risposta rapida contro cellule infettate da virus e alla risposta immunitaria adattiva contro cellule tumorali; causano la morte delle cellule tramite apoptosi. Sono in grado di riconoscere le cellule sollecitate in assenza di anticorpi e MHC, conservando tolleranza nei confronti delle cellule normali e sane
Cellule che presentano antigeni (APC) Cellula Dendritica	Derivano dalle cellule precursori della linea mieloide; componenti del sistema immunitario innato e adattivo	Catturano e processano gli antigeni per far lavorare i recettori delle cellule T e B Importanti cellule che presentano antigeni; si sviluppano dai monociti. Producono alti livelli di interferone di tipo I e giocano un ruolo nella difesa antivirale e nelle funzioni autoimmunitarie
Macrofago	Componente del sistema immunitario innato e adattivo	Provvede ad una risposta rapida ed estesa contro i patogeni; fondamentale per la difesa dell'ospite

MHC, Complesso Maggiore di Istocompatibilità; TCR, Recettore Cellula T — Basato sui contenuti di Noonan 2015; Warrington 2012

L'immunità mediata dalla cellula non coinvolge anticorpi ma piuttosto provvede alla protezione attraverso:

- L'attivazione di cellule T citotossiche specifiche dell'antigene
- L'attivazione di macrofagi e cellule NK
- La stimolazione della produzione di citochine, la quale media la risposta immunitaria

L'immunità mediata dalla cellula è primariamente una funzione dei linfociti T che proteggono il corpo da microbi, come ad esempio i virus (Noonan 2015).

Il sistema immunitario innato e quello adattivo non sono meccanismi separati bensì lavorano in modo sinergico; molte risposte immuni adattive sono costruite sulle basi dell'immunità innata. La capacità dei neutrofili di uccidere batteri, ad esempio, viene potenziata quando i batteri vengono prima opsonizzati dagli anticorpi prodotti dalle cellule B. Le cellule che presentano antigeni (Antigen-Presenting Cell, APC) del sistema immunitario innato, come le cellule dendritiche, supportano l'attivazione delle cellule T e B del sistema immunitario adattivo.

Patofisiologia ed epidemiologia

La patofisiologia del mieloma multiplo

Il mieloma multiplo è una malattia delle plasmacellule che si traduce in una produzione eccessiva di catene monoclonali leggere e pesanti di immunoglobina. Il disturbo è spesso caratterizzato da plasmacitosi nel midollo osseo, produzione di proteine monoclonali, lesioni osteolitiche ossee, disturbi renali, anemia, ipercalcemia e/o immunodeficienza.

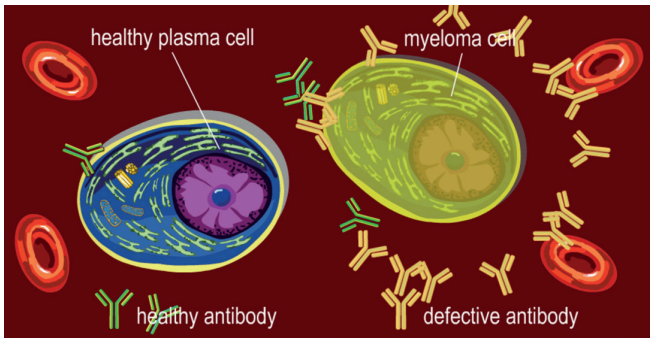

Figura 3. Rappresentazione di una plasmacellula sana e di una cellula del mieloma.

Sebbene la patofisiologia del mieloma multiplo sia un processo complicato, è comunque ben organizzato dal punto di vista delle interazioni sequenziali. Il mieloma sintomatico è tipicamente preceduto da un periodo pretumorale asintomatico che, se individuato, è denominato come gammopatia monoclonale di significato indeterminato (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance, MGUS) o, come fase asintomatica di malattia, conosciuta come mieloma multiplo inattivo (Smoldering Multiple Myeloma, SMM) a seconda dell'estensione del coinvolgimento del midollo osseo e dei livelli di proteina monoclonale (Morgan 2012; Rajkumar 2013). L'SMM è considerato uno stadio intermedio fra MGUS e mieloma. Il rischio di progressione da MGUS a mieloma è pari a circa l'1% per anno, mentre il rischio di progressione da SMM a mieloma attivo è di circa 10% per anno (Figura 4). Il processo patologico inizia con l'apparizione di un piccolo numero di plasmacellule monoclonali.

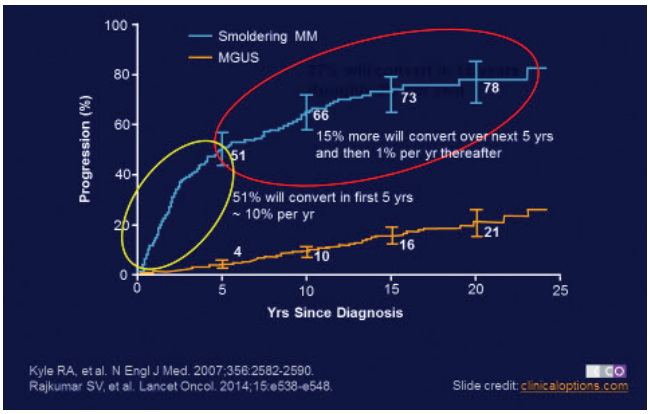

Figura 4. Probabilita di progressione a mieloma multiplo sintomatico. Una strategia per assicurare un decorso clinico migliore è quella di identificare pazienti con alto rischio di progressione e istituire trattamenti precoci prima che si verifichino danni agli organi.

Le modifiche fisiopatologiche nel mieloma multiplo sono correlate alle anomalie all'interno del microambiente del midollo osseo, delle cellule stromali del midollo e delle interazioni fra citochine, che causano una progressione della malattia e una resistenza al trattamento (Noonan 2015). Di norma, le plasmacellule sono pari a circa il 4% della composizione del midollo osseo: nel mieloma, la concentrazione di plasmacellulle può essere superiore al 10%. La premessa che sottostà alla progressione del mieloma è che mutazioni multiple nei diversi percorsi deregolamentano la biologia delle plasmacellule causandone il cambiamento così da generare le caratteristiche del mieloma. Mentre molti dei geni e dei percorsi alla base di questa trasformazione sono stati caratterizzati, pare non esserci alcuna modificazione genetica alla base di tale processo che possa essere fatta oggetto di attacco terapeutico (Morgan 2012).

Con il progredire della malattia, le plasmacellule del mieloma non sono più costrette a crescere all'interno del midollo osseo e possono essere individuate in siti

extramidollari e come cellule leucemiche circolanti. Sembra che la transizione fra questi stati differenti richieda l'acquisizione di anomalie genetiche aggiungive che portano allo sviluppo dei caratteri biologici distintivi del mieloma (Figura 5).

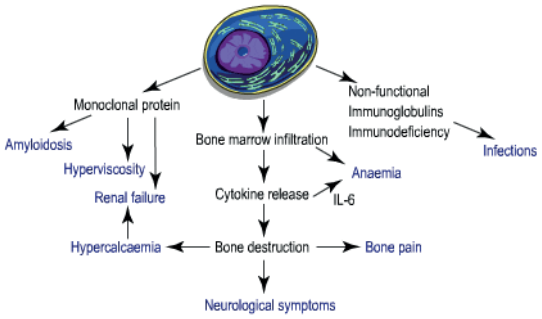

Figura 5. Gli effetti sull'organismo causati dall'incremento delle plasmacellule nel midollo osseo: caratteristiche biologiche del mieloma.

Ruolo della genetica nel mieloma multiplo

È risaputo che nel mieloma multiplo le anomalie cromosomiche sono estremamente comuni e si verificano precocemente (Fonesca 2004). In uno studio condotto su 1.064 pazienti, le anomalie cromosomiche sono state riscontrate nel 90% dei casi (Avet-Loiseau 2007). Le anomalie cromosomiche nei pazienti con nuova diagnosi di mieloma multiplo sono state studiate usando l'ibridazione fluorescente in situ (Fluorescence In Situ Hybridization, FISH o iFISH). Usando questa tecnica, molte anomalie genetiche, sovrapposte e non sovrapposte, sono state identificate in pazienti affetti da mieloma. In base alle anomalie genetiche, è possibile distinguere fra mieloma ipodiploide (non iperdiploide) e iperdiploide.

Mentre molte delle anomalie ipodiploidi sono associate a sopravvivenza significativamente ridotta nei pazienti con nuova diagnosi, quelle iperdiploidi sono associate ad una

Ipodiploide	Traslocazione del locus dell'IgH sul cromosoma 14 e una traslocazione periodica sul cromosoma 4, 6, 11, 16 e/o 20
Iperdiploide	Trisomia di uno o piu cromosomi dispari 3, 7, 9, 11, 15 o 17

migliore sopravvivenza (Kumar 2012). Ad oggi si ritiene che le anomalie genetiche siano le principali responsabili dell'eterogeneità del mieloma in termini di: caratteristiche cliniche, risposta alle cure e sopravvivenza.

Eziologia

L'eziologia del mieloma multiplo è poco conosciuta, parzialmente a causa della bassa frequenza della malattia. I fattori di rischio noti per il mieloma multiplo includono: l'età avanzata, l'anamnesi famigliare e personale riguardo l'MGUS e l'etnia afroamericana. I fattori che contribuiscono alla progressione dal MGUS al mieloma non sono chiari.

Fattori di rischio

Una correlazione genetica nel mieloma multiplo non è stata accertata e in un ampio studio condotto, il 42% dei pazienti affetti da mieloma aveva un'anamnesi familiare di tumore diverso dal mieloma in un parente di primo grado (Kyle 2003). Molti fattori riguardanti lo stile di vita sono stati valutati come fattori di rischio per il mieloma multiplo (Tabella 2). L'obesità è stata regolarmente associata a un aumento del rischio di mieloma multiplo (Alexander 2007; Becker 2011). Al contrario, un'alimentazione ricca di verdure e pesce è associata ad una diminuzione del rischio. Una relazione fra tabacco e mieloma è inconsistente; la latenza fra l'uso di tabacco e l'insorgenza di patologie ematologiche maligne potrebbe essere troppo lunga per confermare l'associazione (Becker 2011). I lavori scientifici che hanno preso in esame rischio di mieloma multiplo e occupazione non hanno offerto risultati probanti, dato che molti studi erano basati su popolazioni numericamente ridotteera difficile trarre conclusioni definitive su eventuali associazioni a rischio.

Tabella 2. Sommario delle associazioni fra fattori di rischio noti o sospetti e mieloma multiplo

Fattori di rischio noti	Fattori di rischio possibili	Dati epidemiologici discordanti	Nessun rischio associato
Invecchiamento Genere maschile Razza nera Anamnesi familiare positiva MGUS	Obesità Dieta povera di pesce Dieta povera di verdure AIDS Herpes Zoster/Fuoco di Sant'Antonio	Tabacco Uso di tintura per capelli Lavori in campo agricolo Condizioni di stimolazione immunitaria cronica Malattie autoimmuni	Alcol Pesticidi Solventi organici Radiazioni Amianto Allergie Ormoni

Adattato da Alexander 2007; Becker 2011
AIDS, sindrome da immunodeficienza acquisita; MGUS, gammopatia monoclonale di significato inderminato

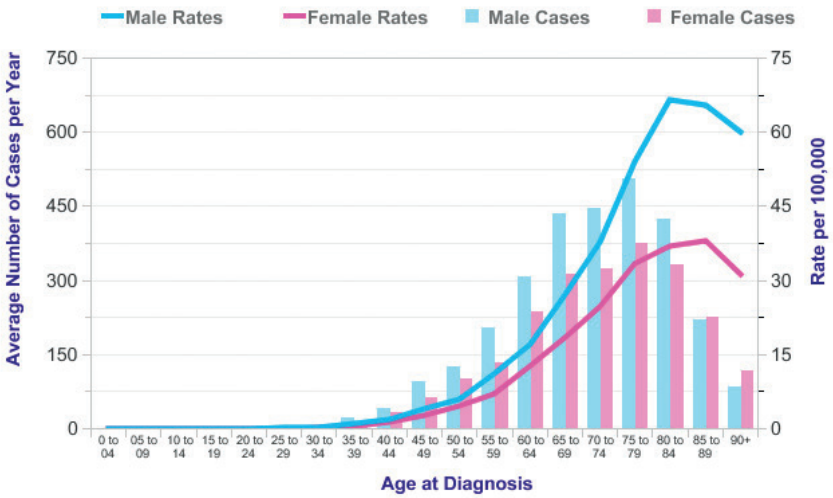

Figura 6. Media dei nuovi casi di mieloma multiplo per anno e tasso d'incidenza specifica per età, Regno Unito, 2011-2013. Fonte: Cancer Research UK, http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/myeloma/incidence#heading-One

Epidemiologia

La frequenza con cui il mieloma multiplo si manifesta non è omogenea a livello mondiale; le incidenze più alte si registrano nelle regioni industrializzate di Australia/Nuova Zelanda, Europa e Nord America.

Le stime dell'American Cancer Society per il mieloma multiplo negli Stati Uniti relative al 2016 prevedono che:

- Il mieloma rappresenterà l'1,8% di tutti i nuovi casi di tumore e il 2,1% delle morti dovute a tumore
- Sono stati stimati circa 30.330 nuovi casi (17.900 tra gli uomini e 12.430 tra le donne)
- Sono stati previsti circa 12.650 decessi (6.430 tra gli uomini e 6.220 tra le donne) (ACS 2016)

Il mieloma viene diagnosticato raramente prima dei 40 anni, età dopo la quale l'incidenza aumenta rapidamente fino agli 84 anni, per poi declinare (Alexander 2007). In base alle statistiche relative agli Stati Uniti, l'età media di diagnosi è di circa 70 anni e solo il 15% di pazienti ne ha meno di 60 (Bird 2011). Come si evidenzia nel Regno Unito, il tasso di incidenza sale fortemente fra i 55 e i 59 anni, con un valore massimo riscontrato nella fascia d'età compresa tra gli 80 e gli 84 anni per gli uomini e tra gli 85 e gli 89 anni per le donne, con successivo calo dopo quest'età.

In Europa, il tasso di incidenza più elevato per il mieloma nel 2012 è stato riscontrato in Norvegia sia per gli uomini sia per le donne, mentre i tassi di incidenza minore per uomini e donne sono stati registrati rispettivamente in Albania e Bosnia Erzegovina (Figura 7).

La sopravvivenza stimanta nei 5 anni (periodo 2006-2012) per i pazienti con mieloma era del 48.5% secondo The National Cancer Institute Surveillance, Epidermiology, and End Reults Program (SEER 2016). Interessante notare come la tendenza del tasso di sopravvivenza di 5 anni è aumentato in modo significativo tra il 1975 e il 1977 e tra il 2005 e il 2011 per il mieloma negli Stati Uniti (Siegel 2016). La percentuale di deceduti per mieloma è più alta tra i pazienti di età compresa tra i 75 e gli 84 anni.

Prospettive future

Il mieloma multiplo è noto per essere associato a diverse anomalie citogenetiche (Fonesca 2004). L'interazione fra geni e proteine è stata associata alla patogenesi del mieloma e la prognosi nei pazienti affetti da mieloma multiplo dipende in gran parte dal corredo genetico delle cellule del mieloma. Tuttavia, le difficoltà nella ricerca culture cellulare di plasmacellule maligne hanno reso complicata l'indagine approfondita sugli aspetti genetici del mieloma (Zhang 2015). Fortunatamente, le tecniche molecolari più recenti rendono ora più semplice analizzare gli eventi genomici che scatenano il mieloma.

I modelli sviluppati più di recente atti a identificare i fattori di rischio per il paziente prendono in considerazione gli aspetti citogenetici del mieloma, quali l'occorrenza della traslocazione cromosomiche oncogene-attivanti e le caratteristiche tipiche della patologia molecolare. L'analisi di espressione genica ha contribuito significativamente a una migliore comprensione della biologia alla base del mieloma e ha portato a stime migliori dei risultati clinici (Chng 2016). La scoperta di anomalie genetiche nei pazienti affetti da mieloma potrebbe facilitare lo sviluppo di trattamenti mirati. Sono stati intrapresi degli studi per scoprire il potenziale meccanismo regolatorio dei geni che influenzano la prognosi e la possibile prevenzione del mieloma (Zhang 2015). Ad esempio, il FOXM1, un oncogene convalidato nel carcinoma, è stato ritenuto un gene associato a un rischio elevato di sviluppo del mieloma (Gu 2016).

Sebbene molti pazienti sviluppino lesioni osteoblastiche, alcuni di essi non presentano questi sintomi, per ragioni che non sono ancora totalmente comprensibili. Recenti ricerche attribuiscono tali differenze a cause genetiche,

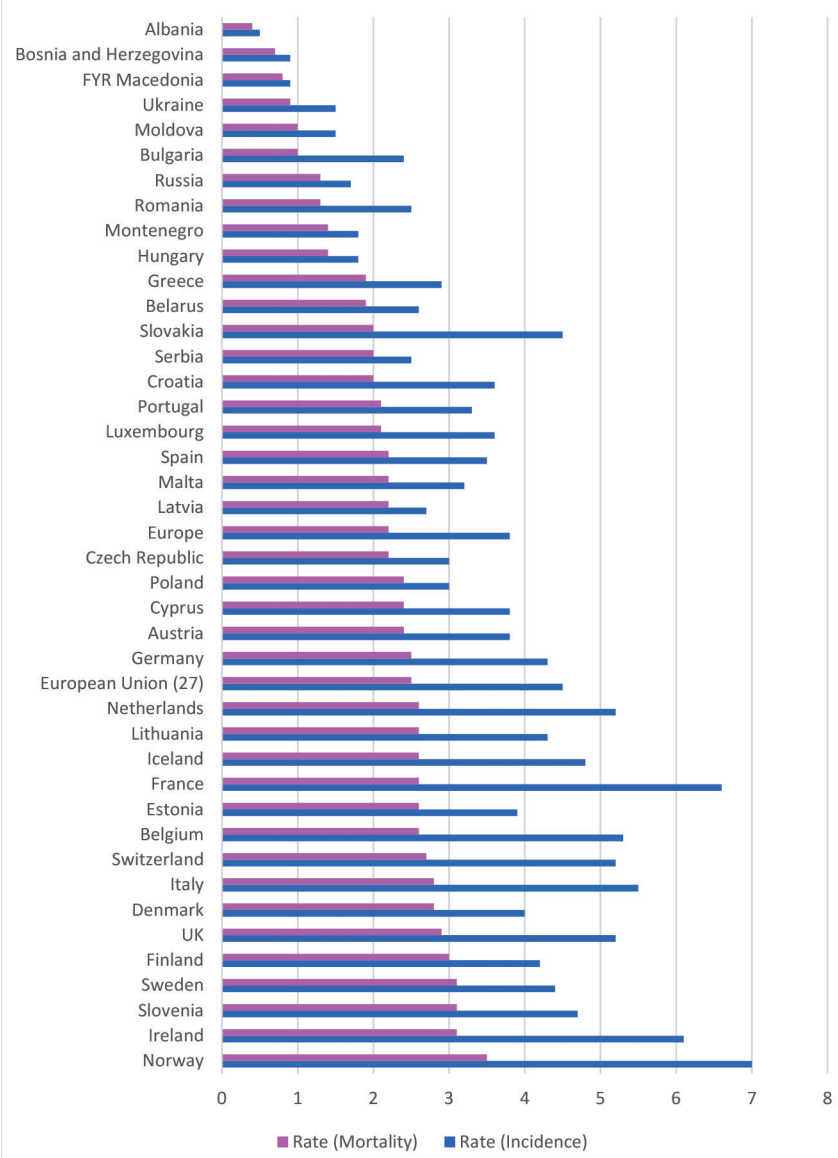

Figura 7. Incidenza e mortalità stimate per mieloma multiplo e malattie immunoproliferative in entrambi i sessi nei paesi Europei ordinati per grado di incidenza, 2012. Tasso standardizzato di età (Europea) per 100.000. EUCAN. http://eco.iarc.fr/eucan/Cancer.aspx?Cancer=39. Visitato a giugno 2016

che potrebbero fornire indicazioni per strategie future finalizzate alla prevenzione delle patologie ossee nel mieloma attraverso l'identificazione dei pazienti a maggior rischio di sviluppare lesioni osteolitiche (Johnson 2016).

Il mieloma multiplo viene diagnosticato sulla base di manifestazioni cliniche gravi ed evidenti, quali lesioni osteolitiche e insufficienza renale. Perciò, rispetto ad altre patologie maligne, la cura inizia in ritardo nell'ambito del decorso della malattia. Mentre le opzioni di trattamento sono migliorate, anche le capacità diagnostiche del mieloma si sono accentuate. I microRNA, presenti come molecole libere nei fluidi corporei, possono servire come nuova classe di biomarcatori potenti e a bassissima invasività per stabilire la diagnosi e la prognosi del mieloma. Sono state intraprese ricerche per identificare i microRNA circolanti espressi in modo differente nei nuovi pazienti con diagnosi di mieloma e MGUS a fronte di pazienti non affetti dalla patologia (Kubiczkova 2013; Jones 2012).

La discussione riguardante la cura del mieloma multiplo inattivo, con l'intervento farmacologico immediato in luogo dell'osservazione è in corso e molto vivace. Dato che una gran parte di pazienti rimane libera da progressione per lunghi periodi di tempo, nel caso in cui la prassi dovesse cambiare da osservazione a trattamento attivo, dovranno essere fornite prove concrete atte a dimostrare i benefici di un tale approccio, tra cui sopravvivenza prolungata, sicurezza dei farmaci e limitazione dello sviluppo di cloni di plasmacellule resistenti (Salem 2015).

Risorse	
American Cancer Society (ACS) www.cancer.org	Organizzazione nazionale no profit che offre risorse online sulle patologie neoplastiche e servizi alla comunità
American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT) www.asbmt.org	Associazione professionale internazionale che promuove l'educazione, gli standard clinici e la ricerca
European Myeloma Network (EMN) myeloma-europe.org.linux9.curanetserver.dk/index.php?index	Sostiene lo sviluppo di nuove pratiche diagnostiche e terapeutiche per il mieloma multiplo
European Oncology Nursing Society (ONS) www.cancernurse.eu	Organizzazione a livello europeo che si dedica al sostegno e allo sviluppo di infermieri oncologici
European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) www.ebmt.org	Associazione europea professionale impegnata nella promozione di ogni aspetto relativo al trapianto di cellule staminali ematopoietiche
European Society for Blood and Marrow Transplantation – Nursing Section www.ebmt.org/Contents/Nursing/Pages/default.aspx	Promuove l'eccellenza nella fornitura di trasfusioni di sangue e midollo osseo e di cure ematologiche
International Myeloma Foundation (IMF) www.myeloma.org	Informazioni sul mieloma, sui trattamenti, sugli sforzi della ricerca, supporto disponibile in varie lingue
International Myeloma Working Group (IMWG) myeloma.org/PortalPage.action?tabId=8&menuId=125&portalPageId=8	Divisione dell'IMF. Conduce ricerche di base, cliniche e traslazionali per migliorare i risultati sul mieloma
Multiple Myeloma Research Foundation (MMRF) www.themmrf.org	Informazioni sul mieloma, gli sforzi della ricerca, supporto
Myeloma UK www.myeloma.org.uk	Informazioni professionali e sui pazienti, formazione professionale
National Cancer Institute www.cancer.gov	Informazioni su tipologie della malattia e la ricerca

Domande di verifica

1. Il mieloma multiplo è caratterizzato da:

A. Presenza di cellule T anomale nel sangue periferico

B. Infiltrazione anomala di plasmacellule clonali nel midollo osseo

C. Presenza di cellula B nel fegato

D. Produzione di citochine da parte delle cellule naturali killer

2. Vero o falso:

Nell'immunità adattiva o acquisita, le cellule memoria esistono in uno stato dormiente finché una sostanza esterna viene reintrodotta nel corpo.

A. Vero

B. Falso

3. L'immunità mediata da cellule offre protezione attraverso:

A. La produzione di fattori stimolanti le colonie

B. L'attivazione di cellule T citotossiche antigene-specifiche

C. L'attivazione di macrofagi e cellule NK

D. La stimolazione della produzione di citochine

4. Subito dopo l'esposizione ad antigene, le cellule B producono:

A. Citochine

B. Patogeni

C. Anticorpi

D. Immunoglobuline

5. Tra i fattori di rischio riconosciuti per il mieloma multiplo vi sono:

A. tabacco, alcol, amianto

B. allergie, malattie autoimmuni, tabacco

C. pesticidi, malattie autoimmuni, esposizione a radiazioni

D. MGUS, invecchiamento, anamnesi familiare positiva

6. Vero o falso:

La scoperta di anomalie genetiche, nei pazienti affetti da mieloma multiplo, può facilitare lo sviluppo di trattamenti mirati.

A. Vero

B. Falso

Fonti

Alexander DD, Mink PJ, Adam H-O, Cole P, Mandel JS, Oken MM, Trichopoulos D. Multiple myeloma: a review of the epidemiologic literature. International Journal of Cancer 2007; 120: 40-61

American Cancer Society (ACS). Cancer Facts & Figures 2016. Atlanta: American Cancer Society 2016

Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myélome. Blood 2007; 109: 3489-3495

Becker N. Epidemiology of multiple myeloma. Recent Results Cancer Res 2011; 183: 25-35

Bird JM, Owen RG, Snowden JA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011. Br J Haematol 2011; 154: 32-75

Bonilla FA, Oettgen HC. Adaptive immunity. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2010; 125(Suppl 2): S33-40

Cancer Research UK, www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/myeloma/incidence#heading-One. Visitato a giugno 2016

Chaplin DD. Overview of the immune response. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2010; 125(Suppl 2): S3-S23

Chng WJ, Chung T-H, Kumar S, et al. Gene signature combinations improve prognostic stratification of multiple myeloma patients. Leukemia 2016; 30: 1071-1078

Durie BG, Kyle RA, Belch A, et al. Myeloma management guidelines: a consensus report from the scientific advisors of the International Myeloma Foundation. Hematol J 2003; 4: 379–398.

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

Gu C, Yang Y, Sompallae R, et al. FOXM1 is a therapeutic target for high-risk multiple myeloma. Leukemia 2016; 30: 873-882

Johnson DC, Weinhold N, Mitchen J, et al. Genetic factors influencing the risk of multiple myeloma bone disease. Leukemia 2016; 30: 883-888

Jones CI, Zabolotskaya MV, King AJ, Stewart HJS, Horne GA, Chevassult TJ, Newbury SF. Identification of circulating microRNAs as diagnostic biomarkers for use in multiple myeloma. British Journal of Cancer 2012; 107:1987-1996

Kubiczkova L, Kryukov F, Slaby O, et al. Circulating serum microRNAs as novel diagnostic and prognostic biomarkers for multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance. Journal of the European Hematology Association 2013; haematol.2013.093500; Doi:10.3324/haematol.2013.093500

Kumar S, Fonesca R, Ketterling RP, et al. Trisomies in multiple myeloma: impact on survival in patients with high-risk cytogenetics. Blood 2012; 119: 2100-2105

Kyle RA, Remstein ED, Themeau TM, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. New England Journal of Medicine 2007; 356: 2282-2290

Kyle, RA, Gertz, MA, Witzig, TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clinic Proceedings 2003; 78: 21–33

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

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 1.2017: Multiple Myeloma. Disponibile all'indirizzo: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf. Visitato a ottobre 2016

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

Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. The Lancet Oncology 2014; 15: e538-e548

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

Salem KZ, Ghobrial IM. The road to cure in multiple myeloma starts with smoldering disease. Expert Opinion on Orphan Drugs 2015; 3: 653-661

SEER Cancer Statistics Factsheets: Myeloma. National Cancer Institute. Bethesda, MD,http://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html. Visitato a giugno 2016

Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016; CA: A Cancer Journal for Clinicians 2016; 66: 7-30

Turvey SE, Broide DH. Innate immunity. Journal of Clinical Immunology 2010; 125(Suppl. 2): S24-S32

Warrington R, Watson W, Kim HL, Antonetti FR. An introduction to immunology and immunopathology. Alergy, Asthma and Clinical Immunology 2011; 7(Suppl. 1): S1

Zhang K, Xu Z, Sun Z. Identification of the key genes connected with plasma cells of multiple myeloma using expression profiles. Onco Targets and Therapy 2015; 8: 1795-1803

Fatti in breve

- Le manifestazioni cliniche tipiche del mieloma multiplo, conosciute come sintomi CRAB, sono: incremento del livello di calcio, disfunzione renale, anemia, lesioni ossee osteolitiche
- Molte caratteristiche cliniche del mieloma multiplo sono collegate alla proliferazione di plasmacellule nel midollo osseo
- Approssimativamente il 15% dei pazienti presenta ipercalcemia: segni e sintomi includono confusione, debolezza muscolare, stipsi, sete
- La frequenza di lesioni ossee nel mieloma, che tocca circa l'80%-90% dei pazienti, è unica fra le patologie ematologiche
- Le anomalie citogenetiche stanno acquisendo sempre maggior importanza come mezzi per comprendere diverse tipologie presentazioni cliniche afferenti al mieloma multiplo

Modulo II: Mieloma Multiplo: diagnosi e stadiazione

A. Introduzione

B. Presentazione ed evidenze fisiche
    1. Laboratorio
    2. Studi radiografici e di imaging
    3. Biopsie
    4. Diagnosi differenziale

C. Stadiazione e sopravvivenza

D. Fattori di prognosi

E. Manifestazioni cliniche del mieloma alla diagnosi e postumi
    1. Aumento del calcio sierico
    2. Insufficienza renale
    3. Anemia
    4. Lesioni ossee

F. Risorse

G. Domande di verifica

H. Fonti

Introduzione

La proliferazione delle plasmacellule nel midollo osseo dà origine ai sintomi classici del mieloma, tra cui anemia e danno osseo con lesioni litiche. Le plasmacellule maligne producono fattori di attivazione degli osteoclasti, come ad esempio il fattore di necrosi tumorali e l'interleuchina-6, che potenziano l'attività osteoclastica, la quale, a sua volta, porta ad un aumento del riassorbimento osseo, causando ipercalcemia. La gran parte delle immunoglobuline prodotte dalle plasmacellule maligne sovraccaricano i reni con proteine che non possono essere riassorbite o filtrate, portando a danno tubulare, proteinuria e insufficienza renale finale (Dvorak 2006). Le tipiche manifestazioni cliniche del mieloma multiplo sono sintetizzati dai sintomi CRAB (conosciuti anche come eventi mieloma-caratterizzanti):

- Incremento del livello di calcio
- Insufficienza renale
- Anemia
- Lesioni ossee distruttive

Generalmente, il mieloma è preceduto dalla gammopatia monoclonale di significato indeterminato (MGUS), una condizione asintomatica. Allo stesso modo, il mieloma multiplo inattivo (SMM), o mieloma multiplo asintomatico, ha anch'esso un alto rischio di progressione in mieloma multiplo attivo o sintomatico. Allo stato attuale, si ritiene che i pazienti ad alto rischio di progressione alla malattia sintomatica possano trarre beneficio da una terapia, con incremento del periodo di sopravvivenza, se il trattamento viene iniziato prima che si verifichino danni organici gravi. Per diagnosticare i pazienti con alto rischio di sviluppare la malattia sintomatica o attiva, l'International Myeloma Working Group (IMWG) propone ora di aggiungere tre biomarcatori di patologia attiva agli eventi CRAB che caratterizzano il mieloma; la presenza di almeno uno di questi marcatori è considerata sufficiente per una diagnosi di mieloma multiplo, indipendentemente dalla presenza o meno di sintomi o di eventi CRAB (Figura 1). Ognuno di questi marcatori è associato ad un rischio pari o superiore all'80% di sviluppare danni d'organo correlati al mieloma nel periodo di due anni.

Presentazione ed evidenze fisiche

Le indagini cliniche iniziali su pazienti con sospetto mieloma (Tabella 1) vengono effettuate ai fini di uno screening della malattia, per definire una diagnosi, fare una stima del carico tumorale e della prognosi, e valutare le alterazioni d'organo correlate al mieloma (Bird 2014).

La valutazione dell'anamnesi medica dovrebbe includere informazioni su comorbidità, quali coronaropatie, insufficienze cardiache congestizie, ipertensione, alterazioni renali ed epatiche e malattie polmonari, dato

Definizione IMWG del mieloma multiplo:

Plasmacellule clonali del midollo osseo ≥10% o plasmocitoma osseo o extramidollare verificato da biopsia e uno o più tra i seguenti eventi che caratterizzano il mieloma:

Eventi che caratterizzano il mieloma: evidenza di danno a un organo attribuito ad un disturbo della proliferazione delle plasmacellule come determinato dall'acronimo CRAB:

- Ipercalcemia: calcio sierico > 0,25 mmol/L (>1mg/dl) più alto del limite superiore normale o > 2,75 mmol/L (>11mg/dl)
- Insufficienza renale: eliminazione della creatinina <40 mL/min o creatinina sierica >177 µmol/L (>2 mg/dL)
- Anemia: emoglobina >20 g/L sotto il limite inferiore normale, o emoglobina <100 g/L
- Lesioni ossee: ≥1 lesione osteolitica evidenziata in radiografia scheletrica, TC o PET-TAC

Uno o più dei seguenti biomarcatori di patologia maligna:

- ≥ 60% di plasmacellule clonali all'esame del midollo osseo
- Rapporto tra catene K e L dell'analisi di catene leggere libere sieriche ≥100
- Evidenza di > 1 lesione focale nella RM di almeno 5 mm o di dimensioni maggiori.

CT, tomografia computerizzata; PET, PET, tomografia ad emissione di positroni; MRI, Risonanza magnetica per immagini

Adattato da: Rajkumar 2014

Figura 1. Criteri revisionati da parte dell'International Myeloma Working Group (IMWG) per la diagnosi del mieloma multiplo

che queste condizioni patologiche potrebbero interferire con le opzioni di trattamento. Si dovrebbe interrogare il paziente sulla eventuale presenza di parenti di primo grado a cui sono state diagnosticate affezioni maligne del sangue, in special modo linfomi, leucemie linfatiche croniche e discrasie plasmocellulari (Dimopoulos 2011).

Le evidenze cliniche possono variare da condizioni totalmente asintomatiche, in pazienti il cui stato patologico viene scoperto in modo accidentale, a situazioni ove siano presenti sintomi potenzialmente mortali. Si deve sospettare la presenza di mieloma multiplo negli adulti più anziani che presentano dorsopatia (dolori alla schiena o alle costole) e sintomi costituzionali quali sudorazione e calo ponderale.

Manifestazioni del mieloma non relative ai sintomi CRAB hanno origini molto diverse (Talamo 2010). La più comune manifestazione non-CRAB è la dorsopatia. Dato che il mieloma multiplo ha origine dal midollo osseo, molte delle sue manifestazioni cliniche derivano da:

- Proliferazione delle plasmacellule nel midollo osseo che causa anemia, leucopenia, trombocitopenia e sintomi ad essi associati
- Distruzione macroscopica delle ossa causata da lesioni litiche e ipercalcemia
- Pressione meccanica da parte delle masse tumorali sulle ossa che porta alla compressione del midollo spinale e della radice nervosa (Talamo 2010)

Nei pazienti con nuova diagnosi, le anomalie scheletriche appaiono in radiografie convenzionali di una quota approssimativa compresa tra il 60% e l'80% dei pazienti, l'anemia è presente nel 70%, l'ipercalcemia nel 15% e una creatinina sierica elevata nel 20%. Il danno macroscopica delle ossa è comune; le aree maggiormente colpite sono solitamente le vertebre, le costo- e il bacino. Circa il 25% dei pazienti non presentano sintomi e vengono identificati in via incidentale dai risultati di laboratorio, come ad esempio un livello elevato di proteine totali, rintracciato nel corso di analisi di routine o nell'ambito della valutazione di altri problemi di salute (Katzel 2007).

Laboratorio

Il segno distintivo del mieloma è l'individuazione della proteina monoclonale (proteina M) prodotta da plasmacellule anomale e rintracciata nel sangue e/o nelle urine. Quindi, sangue e urine vengono analizzati per individuare e caratterizzare le immunoglobuline monoclonali. Vanno effettuati un'elettroforesi delle proteine presenti nel siero, un'elettroforesi delle proteine presenti nelle urine su un campione raccolto nelle 24 ore finalizzata all'individuazione della proteina di Bence-Jones, l'immunofissazione nel siero e nelle urine, e la determinazione di catene leggere libere sieriche e dei loro rapporti (Tabella 1). Per valutare l'estensione e il livello di attività del mieloma, sono necessari albumina e ß2-microgobulina ai fini del Sistema internazionale di stadiazione (International Staging System, ISS). Sono inoltre raccomandati l'analisi dell'emocromo e dei livelli di calcio, creatinina e lattato deidrogenasi, oltre alla valutazione citogenetica delle caratteristiche di rischio elevato, come ad esempio del del17p. Nel caso si sospetti un'infezione, potrebbe essere utile una determinazione dei livelli di proteina C-reattiva.

Studi radiografici e di imaging

L'iter standard riguardante il mieloma multiplo include un esame radiografico completo dell'apparato scheletrico, tra cui una radiografia del rachide, del cranio, della gabbia toracica, del bacino e delle ossa lunghe delle braccia e delle gambe. L'esame ai raggi X dell'apparato scheletrico è tuttora lo standard radiologico di riferimento per il mieloma, ma esiste un consenso a livello internazionale sull'utilizzo di: risonanza magnetica per immagini completa (Whole Body Magnetic Resonance Imaging, WB-MRI), tomografia ad emissione di positroni (PET) o tomografia computerizzata a basso dosaggio (Low Dose Computed Tomography, LD-CT) per la valutazione dell'apparato osseo in luogo del convenzionale esame radiologico al fine di migliorare il valore predittivo positivo sulle malattie ossee (Harousseau 2010). Le fratture patologiche delle ossa lunghe sono particolarmente comuni in pazienti di nuova diagnosi che assumono corticosteroidi e sono spesso alla base della richiesta di cure mediche da parte dei pazienti (Melton 2005).

Biopsie

La proliferazione di plasmacellule monoclonali viene individuata attraverso aspirato midollare e/o biopsia del midollo osseo (Ludwig 2014). L'aspirato midollare e la biopsia sono essenziali nello stabilire la diagnosi di mieloma multiplo (Bird 2014).

Diagnosi differenziale

Si deve effettuare una diagnosi differenziale fra la condizione di mieloma multiplo inattivo e quella di mieloma attivo. Per stabilire una diagnosi di mieloma multiplo inattivo (asintomatico), devono essere rispettati entrambi i criteri di seguito riportati:

- Proteina monoclonale sierica (IgG o IgA) ≥30 g/L o proteina monoclonale urinaria ≥500 mg nelle 24 h e/o plasmacellule clonali del midollo osseo dal 10% al 60%
- Assenza di eventi caratterizzanti il mieloma o di amiloidosi

Tabella 1. Procedure per la diagnosi del mieloma multiplo

Parametro d'interesse	Informazioni fornite
Plasmacellule monoclonali	
Aspirato midollare unilaterale e/o biopsia ossea	Infiltrazione di BMPC, permette FISH citogenetiche, immunofenotipizzazione, immunocitochimica, cariotipizzazione convenzionale, serie geniche
Proteina monoclonale	
Elettroforesi sierioproteica (SPEP)	Componente M, possibile soppressione di immunoglobuline non paraproteiche; comparsa di una nuova componente M (raro)
Elettroforesi delle proteine urinarie (UPEP) (campione di urina delle 24 ore)	Componente M, indica il danno glomerulare in presenza di albumina (amiloidosi)
Nefelometria delle immunoglobuline sieriche	Misurazione dell'IgA, sovrastima la componente M nei pazienti con mieloma IgG e IgM. Fornisce informazioni circa la soppressione di immunoglobuline non coinvolte
Elettroforesi per immunofissazione	Identifica il tipo di isotopo e di catena leggera, conferma la risposta completa alla base nel siero e nelle urine in persone affette da proteinuria
Misurazione delle catene leggere libere sieriche (siero)	Individua livelli leggermente elevati di catene leggere libere che indicano la presenza anomala di proteina monoclonale (proteina M); supporta il monitoraggio della malattia e la risposta al trattamento; maggiore sensibilità rispetto a SPEP o UPEP
Lesioni ossee specifiche del mieloma	
Analisi scheletrica tramite esame radiografico convenzionale	Valutazione dell'estensione della malattia ossea e del disturbo osseo progressivo
TC, RM, PET, PET/TC, PET/RM	Maggiore sensibilità alle lesioni ossee specifiche per il mieloma, valutazione di disturbi extramidollari, la PET fornisce informazioni sull'attività della malattia
Parametri addizionali di laboratorio	
Albumina, ß2-microglobulina, lattato deidrogenasi (LDH), CRP, emocromo completo e differenziale, striscio di sangue periferico, screening biochimico (con calcio e creatinina)	Fornisce informazioni sulla funzione degli organi e l'aggressività della malattia (LDH), sulle infezioni batteriche (PCR)

BMPC, plasmacellule del midollo osseo; CT, tomografia computerizzata; CR, risposta completa; PCR, proteina C-reattiva; FISH, interfase ibridazione fluorescente in situ; FU, follow-up; LDH, lattato deidrogenasi; MRI, risonanza magnetica per immagini; PD, malattia progressiva; PET, tomografia ad emissione di positroni.
Adattato da: Ludwig 2014; Dimopoulos 2011

È inoltre importante distinguere fra MGUS e mieloma multiplo attivo. Alcuni riscontri clinici indicativi di MGUS includono:

- Assenza di danni d'organo, quali ipercalcemia, insufficienza renale, anemia e lesioni ossee (criteri CRAB)
- Plasmacellule clonali del midollo osseo <10%
- Proteina monoclonale sierica (IgM e non-IgM) <30% (Rajkumar 2014)

Altri disturbi con manifestazioni cliniche simili al mieloma multiplo includono il plasmocitoma solitario e altri disturbi delle cellule B linfoproliferative.

Stadiazione e sopravvivenza

Il Sistema internazionale di stadiazione (ISS) è un semplice algoritmo che stratifica il rischio basato sugli importanti parametri biologici beta2-microglobulina sierica ($ß_2M$) e albumina sierica (Greipp 2005). La scala derivata dall'ISS identifica tre gruppi di pazienti con differenti prognosi (Tabella 2).

Tabella 2. Sistema di stadiazione per il mieloma multiplo

Sistema internazionale di stadiazione (ISS)		ISS Revisionato (R-ISS)	
Stadio I	$ß_2M$ < 3.5 mg/L e albumina sierica > 3.5 g/dL	R-ISS Stadio I	ISS stadio I e rischio standard di CA tramite iFISH[a] e LDH sierica < limite superiore al normale
Stadio II	$ß_2M$ < 3.5 mg/L e albumina sierica > 3.5 g/dL or $ß_2M$ 3.5-5.5 mg/L	R-ISS Stadio II	Non R-ISS stadio I or III
Stadio III	$ß_2M$ > 5.5 mg/L	R-ISS Stadio III	ISS stadio III e alto rischio di CA tramite iFISH oppure LDH sierica > limite superiore al normale

$ß_2M$, ß2-microglobulina; iFISH, interfase ibridazione fluorescente in situ
rischio standard: nessun alto rischio di anomalie cromosomiche. Alto rischio: Presenza di del(17p) e/o traslocazione t(4;14) e/o t(14;16)
Adattato da: Palumbo 2015; NCCN 2016

I biomarcatori, come le anomalie citogenetiche, stanno diventando sempre più importanti come mezzi per stratificare le diverse categorie di patologie tipiche del mieloma multiplo. Le anomalie cromosomiche, individuate tramite FISH, sono la chiave per definire le caratteristiche biologiche del mieloma e per fornire informazioni prognostiche e predittive (Ross 2012). Il lattato deidrogenasi sierica (LDH) è anch'essa un importante marcatore sierico nel mieloma. Livelli elevati di LDH indicano un'aumentata aggressività dalla patologia e indicano un alto tasso di proliferazione di plasmacellule e/o la presenza di massa tumorale. Il sistema di stadiazione IMWG incorpora l'ISS, le anomalie cromosomiche e i dati sull'LDH per definire sottogruppi di pazienti con prognosi differenti (Tabella 2) (Palumbo 2015).

Fattori prognostici

La sopravvivenza del paziente dipende dallo stadio della malattia. Tuttavia, vi è un consenso generale sul fatto che, pur fornendo informazioni utili alla prognosi, la stadiazione non sia utile nel prendere decisioni terapeutiche. I pazienti con sospetto di mieloma necessitano di essere inviati urgentemente da specialisti oncologi/ematologi. Compressione del midollo spinale, ipercalcemia ed insufficienza renale sono emergenze mediche che richiedono indagini e cure immediate (Bird 2014).

È stato dimostrato che molte anomalie citogenetiche e molecolari possono compromettere i risultati di una terapia per il mieloma multiplo (Tabella 3).

Manifestazioni cliniche del mieloma alla sua prima presentazione: postumi e gestione

Poiché il mieloma multiplo è un tumore delle ossa, molte delle sue manifestazioni cliniche hanno origine da infiltrazioni microscopiche diffuse del midollo osseo, distruzione macroscopica delle ossa e pressione meccanica delle masse tumorali derivanti dalle ossa (Talamo 2010). La scoperta di alterazioni di tessuti o organi è fondamentale nel decidere l'eventuale inizio del trattamento. La caratteristica clinica più comune delle alterazioni dei tessuti e degli organi correlate al mieloma, caratterizzate dall'acronimo CRAB, sono rappresentate nella Figura 1.

Le plasmacellule maligne secernono paraproteine, che possono essere direttamente responsabili per un ampio spettro di manifestazioni cliniche. Altre possibili manifestazioni cliniche del mieloma alla diagnosi includono: iperviscosità sintomatica (rara), amiloidosi, infezioni ricorrenti, alterazioni neurologiche dovute alla compressione del midollo spinale, neuropatia periferica e plasmocitoma extramidollare (Blade 2010; Talamo 2010).

Calcio sierico elevato

Circa il 15% dei pazienti presenta ipercalcemia (Katzel 2007), che si verifica più spesso nel contesto della malattia sintomatica. Segni e sintomi dell'ipercalcemia possono includere:

- Disfunzione del sistema nervoso (confusione, coma e ottundimento)
- Debolezza muscolare
- Pancreatiti
- Stipsi
- Sete
- Poliuria

Tabella 3. Fattori associati a esiti a rischio standard ed elevato

Fattori associati con rischio standard	Fattori associati con rischio maggiore/risultati più scarsi
Presenza di iperdiploidia, t(11;14), t(6;14) Livelli normali di ß2-microglobulina sierica Livelli normali di lattato deidrogenasi Cariotipo normale Nessun fattore di rischio elevato	Qualunque anormalità cromosomica individuata in un analisi citogenetica standard Traslocazione genica di catena pesante dell'immunoglobulina t(4;14), t(14;16) and t(14;20), o deplezione di 17p13 o anomalie del cromosoma 1 Livelli elevati di ß2-microglobulina sierica Livelli elevati di lattato deidrogenasi Stadio III del Sistema internazionale di stadiazione
Adattato da: Rajkumar 2011; Bird 2014	

- Riduzione dell'intervallo Q -T nell'elettrocardiogramma
- Insufficienza renale acuta

Il trattamento del mieloma deve essere iniziato immediatamente se il paziente presenta ipercalcemia. Si deve iniziare un trattamento attivo dell'ipercalcemia al fine di minimizzare i danni renali a lungo termine (Bird 2014).

L'ipercalcemia lieve (calcio corretto 2,6-2,9 mmol/l) può essere trattato tramite reidratazione per via endovenosa e/o orale. L'ipercalcemia moderata e severa (calcio corretto ≥2,9 mmol/l) dovrebbe essere curata con soluzione fisiologica per via endovenosa. Inoltre, va assicurata un'adeguata diuresi unitamente alla somministrazione di un diuretico dell'ansa per evitare un sovraccarico di volume e assicurare l'escrezione del calcio nelle urine.

La gestione dell'ipercalcemia viene trattata nel Modulo IV.

Insufficienza renale

L'alterazione della funzionalità renale è una complicazione comune e potenzialmente grave del mieloma. Approssimativamente, il 20%-25% dei pazienti presentano insufficienza renale (Bird 2014) che può essere normalizzata, nella maggior parte dei pazienti, durante il decorso della malattia grazie alle terapie. Il resto dei pazienti conserva un certo livello di alterazione renale che può necessitare di terapia renale sostitutiva (dialisi). L'insufficienza renale è il risultato di danni causati ai tubuli renali dalle catene leggere libere (conosciuta anche come nefropatia o "rene da mieloma"). Alle alterazioni renali possono contribuire altri problemi fisiologici, quali disidratazione, ipercalcemia e infezioni. I pazienti con insufficienza renale al momento della diagnosi di malattia presentano un rischio più elevato di morte precoce.

La diagnosi precoce di mieloma di nuova diagnosi e in ricaduta è di aiuto nell'iniziare precocemente il trattamento per evitare o ridurre le alterazioni renali e può prevenire ulteriori danni. Un'idratazione di almeno 3 litri al giorno può ottimizzare le funzioni renali; i pazienti devono essere resi consapevoli dell'importanza di assumere liquidi durante il decorso della malattia.

La gestione e i postumi delle disfunzioni renali sono trattate nel Modulo IV.

Anemia

L'anemia è presente nel 70% dei pazienti di nuova diagnosi (Katzel 2007) e si verifica in quasi tutti i pazienti affetti da mieloma lungo il decorso della malattia. Alla diagnosi, l'anemia è nella maggior parte dei casi dovuta alla soppressione osteolitica dell'eritropoiesi da parte delle citochine correlate al tumore, a insufficienza renale e/o alla mancanza di vitamine o ferro (Katzel 2007). Alla comparsa della malattia, il paziente può presentare i sintomi dell'anemia, inclusa dispnea, affaticamento o vertigini. Il trattamento del mieloma nella maggior parte dei casi migliora l'eritropoiesi. L'anemia sintomatica spesso migliora a seguito della somministrazione di eritropoietina esogena.

La gestione dell'anemia viene trattata nel Modulo IV.

Lesioni ossee

L'elevata frequenza delle lesioni ossee nel mieloma è una caratteristicaunica fra le patologie ematologiche maligne, con lesioni ossee che si verificano in una quota di pazienti compresa tra l'80% e il 90%. A differenza delle perdite ossee tipiche di altre patologie maligne, dove la distruzione di tessuto osseo è seguita dalla formazione di nuovo tessuto, le lesioni ossee nel mieloma sono di natura puramente osteolitica (Silbermann 2010). Il disturbo osseo a seguito di lesioni ossee litiche può essere focalizzato oppure diffuso e può causare dolore, fratture patologiche con o senza compressione del midollo spinale e ipercalcemia. Il dolore osseo è presente nel 60% dei pazienti all'esordio della malattia e le fratture patologiche si sviluppano approssimativamente nel 60% dei pazienti durante il decorso della malattia stessa (Melton 2005). Le lesioni ossee e i relativi postumi possono compromettere la mobilità, le attività quotidiane e la qualità della vita (Roodman 2009).

Le lesioni ossee localizzate alle vertebre, al bacino, al femore e all'omero espongono il paziente al rischio di fratture. Le fratture ossee richiedono la stabilizzazione e una successiva radioterapia: la radioterapia è di aiuto nella mitigazione del dolore e nel promuovere la guarigione (Bird 2014).

La gestione e i postumi delle lesioni ossee vengono trattati nel Modulo IV.

Risorse
Linee guida professionali per la diagnosi del mieloma multiplo
European Myeloma Network (EMN). Rapporto dell'European Myeloma Network sull'interfase FISH nel mieloma multiplo e disturbi correlati (2012). Disponibile su: http://www.haematologica.org/content/97/8/1272
European Society for Medical Oncology (ESMO). Mieloma Multiplo: ESMO Linee guida di pratica clinica ESMO. Disponibile su: www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Multiple-Myeloma
Haematopoietic Stem Cell Mobilisation and Apheresis: A Practical Guide for Nurses and Other Allied Health Care Professionals. European Group for Blood and Marrow Transplantation-Nurses Group
International Myeloma Working Group (IMWG) Criteri per la diagnosi del mieloma multiplo. Disponibile su: http://imwg.myeloma.org/international-myeloma-working-group-imwg-criteria-for-the-diagnosis-of-multiple-myeloma/
National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Linee guida sulle pratiche cliniche oncologiche. Mieloma Multiplo, Versione 3.2016. Disponibile su: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf
UK Myeloma Forum (UKMF) e la British Society for Haematology (BSH) Linee guida per la diagnosi e la gestione del mieloma multiplo 2014. Disponibile su: www.bcshguidelines.com/documents/MYELOMA_GUIDELINE_Feb_2014_for_BCSH.pdf

Domande di verifica

1. Fra le manifestazioni cliniche comuni del mieloma multiplo al momento della diagnosi vi sono:

A. Disfunzione epatica

B. Anemia

C. Disfunzione renale

D. Ipercalcemia

2. Le caratteristiche cliniche del mieloma multiplo possono essere generalmente attribuite alla proliferazione delle plasmacellule nel midollo osseo

A. Vero

B. Falso

3. Tra i fattori associati ad un alto rischio ed esiti peggiori vi sono:

A. Cariotipo normale

B. Anomalia cromosomica

C. Stadio I secondo l'ISS

D. Livelli elevati di ß2-microglobulina sierica

E. Livelli elevati di lattato deidrogenasi

4. Come patologia ematologica maligna, il mieloma presenta caratteristiche uniche a seguito della presenza di quali sintomi al momento della diagnosi?

A. Ipercalcemia

B. Disfunzione renale

C. Trombocitopenia

D. Lesioni ossee

5. L'anemia, presente in circa il 70% dei pazienti con nuova diagnosi di mieloma, è caratterizzata da tre dei sintomi di seguito indicati:

A. Affaticamento

B. Vertigini

C. Sanguinamento

D. Dispnea

Fonti

Bird, JM, Owen RG, D'Sa S, et al. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2014. Disponibile su: www.bcshguidelines.com/documents/MYELOMA_GUIDELINE_Feb_2014_for_BCSH.pdf. Visitato: luglio 2016

Blade J, Cibeira MT, de Larrea CF, Rosinol L. Multiple myeloma. Ann Onc 2010; 21(Suppl 7): vii 313-vii319

Dimopoulos M, Kyle R, Fermand JP, et al. Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. Blood 2011; 117: 4701–4705

Dvorak C. Common complaints, difficult diagnosis: multiple myeloma. Journal of the American Academy of Nurse Practitioners 2006; 18: 190-194

Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. Journal of Clinical Oncology 2005; 23: 3412-3420

Harousseau J-L, Dreyling M. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2010; 21(Suppl 5): v155-v157

Katzel JA, Parameswaran H, Vesole DH. Multiple myeloma: charging toward a bright future. CA A Cancer Journal for Clinicians 2007; 57: 301-318

Ludwig H, Miguel JS, Dimopoulos MA, et al. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. Leukemia 2014; 28: 981-992

Melton III LJ, Kyle RA, Achenbach SJ, Oberg AL, Rajkumar SV. Fracture risk with multiple myeloma: a population-based study. J Bone Miner Res 2005; 20: 487–493

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines Version 3.2016: Multiple Myeloma

Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. Journal of Clinical Oncology 2015; 33: 2863-2869

Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncology 2014; 15: e538-548

Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. American Journal of Hematology 2011; 86: 57-65

Roodman GD. Pathogenesis of myeloma bone disease. Leukemia 2009; 23: 435-441.

Ross, FM, Avet-Loiseau H, Ameye G, et al. Report from the European Myeloma Network on interphase FISH in multiple myeloma and related disorders. Haematologica 2012; 97: 1272-1277

Silbermann R, Roodman GD. Clinical Presentation of Myeloma Bone Disease. In: Roodman GD (Ed): Myeloma Bone Disease. Humana Press, Pittsburgh, USA 2010

Talamo G, Farooq U, Zangari M, Liao J, Dolloff NG, Loughran TP, Epner E. Beyond the CRAB symptoms: a study of presenting clinical manifestations of multiple myeloma. Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia 2010; 10: 464-468

Fatti in breve

- Indipendentemente dal fatto che il paziente sia idoneo o meno al trapianto di cellule staminali autologhe, l'approccio al trattamento del mieloma deve essere basato su fattori individuali, quali: caratteristiche della malattia, età del paziente, presenza di comorbidità e preferenze personali
- Prima di dare il via al trapianto di cellule staminali autologhe (Autologous Stem Cell Transplantation, ASCT), vanno prese in considerazione le questioni relative alla terapia di supporto, al fine di evitare complicazioni iniziali che potrebbero compromettere i risultati terapeutici
- L'età avanzata e i disturbi concomitanti aumentano la vulnerabilità e riducono la resistenza a fattori di stress quali il mieloma e il suo trattamento, che si traduce in una scarsa efficacia della cura e in una sua minore tolleranza
- La somministrazione di più farmaci in combinazione potrebbe peggiorare gli effetti indesiderati noti dei singoli farmaci o causare interazioni tra farmaci
- Gli agenti più recenti garantiscono un miglior controllo della malattia, ma sono associati a una tossicitàcomunque significativa, che spesso persiste dopo il termine del trattamento

A. Trattamento

1. Trapianto di cellule staminali autologhe nei pazienti di nuova diagnosi idonei al trapianto
    - a. Procedure di trapianto autologo
    - b. Trattamento di consolidamento e mantenimento
    - c. Trattamento del mieloma recidivante e refrattario
2. Trapianto di cellule staminali allogeniche nei pazienti di nuova diagnosi idonei al trapianto
3. Trattamento dei pazienti di nuova diagnosi non idonei al trapianto
    - a. Trattamento di mantenimento
4. Trattamento della malattia recidivante
5. Il ruolo della radioterapia nel trattamento del mieloma multiplo
6. Trattamento di popolazioni particolari
    - a. Pazienti anziani e fragili
    - b. Pazienti con comorbidità
    - c. In gravidanza
7. Misure assistenziali correlate ai farmaci comunemente impiegati nel trattamento del mieloma multiplo
8. Terapie complementari
9. Prospettive di cura future

B. Risorse

C. Domande di verifica

D. Fonti

Trattamento del mieloma multiplo

Sebbene l'introduzione di trattamenti nuovi, più efficaci e meno tossici, abbia migliorato la sopravvivenza dei pazienti affetti da mieloma multiplo, la guarigione rimane un obiettivo sfuggente del trattamento, con molti pazienti che sviluppano resistenza ai farmaci e recidive. Una migliore comprensione del microabiente del midollo osseo ha portato all'utilizzo di nuove combinazioni terapeutiche e allo sviluppo di nuovi farmaci.

Poiché la crescita e la sopravvivenza delle cellule del mieloma dipendono dal microambiente del midollo osseo, le modifiche di questo microambiente potrebbe essere efficace per il controllo della malattia. I nuovi agenti non si limitano a colpire le cellule del mieloma, ma anche i vari meccanismi di supporto all'interno del microambiente del midollo osseo. Dato che agenti differenti hanno obiettivi molecolari differenti, l'utilizzo di combinazioni di agenti con differenti meccanismi d'azione potrebbe avere un effetto sinergico e offrire una migliore risposta al trattamento.

I nuovi farmaci quali talidomide, lenalidomide e pomalidomide (farmaci immunomodulatori [Immunomodulatory Drugs, IMiD]), e bortezomib e carfilzomib (inibitori del proteasoma), hanno avuto un forte impatto sulle terapie del mieloma. In uno studio condotto su adulti in età avanzata affeti da mieloma, la terapia iniziale con IMiD hanno migliorato la sopravvivenza e ridotto la mortalità precoce, fattori attribuiti all'utilizzo di nuovi farmaci a tossicità ridotta che portano a un controllo precoce e più rapido della malattia (Kumar 2014a).

I pazienti affetti da mieloma multiplo in precedenza venivano trattati con chemioterapia convenzionale. Numerosi studi ora evidenziano un prolungamento della sopravvivenza libera da progressione (Progression-Free Survival, PFS) e della sopravvivenza complessiva (Overall Survival, OS) fra i pazienti con nuova diagnosi di mieloma trattati con terapia a dosi elevate (High-Dose Therapy, HDT) e trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) a fronte di una chemioterapia convenzionale. La sopravvivenza libera da progressione era prolungata in modo significativo nei pazienti che avevano ricevuto HDT e ASCT rispetto a quelli che erano stati trattati con una terapia convenzionale (rispettivamente 73% e 54%), sebbene la sopravvivenza complessiva a due anni era simile nei due gruppi (rispettivamente 90% e 87%) (Palumbo 2011). In uno studio recente, i pazienti ≤65 anni che hanno ricevuto alte dosi di melfalan e un ASCT avevano una sopravvivenza libera da progressione di 43 mesi e una sopravvivenza complessiva a 4 anni pari all'82% (Palumbo 2014).

Indipendentemente che il paziente sia idoneo o meno al trapianto, l'approccio per ciascuna fase terapeutica deve essere basato su fattori individuali, quali caratteristiche della malattia, età del paziente, presenza di comorbidità e preferenze personali. La terapia iniziale per il mieloma dovrebbe:

- fornire un controllo rapido della malattia e la risoluzione delle complicazioni correlate alla patologia, come l'insufficienza renale
- offrire un maggior controllo della malattia
- essere ben tollerata, con tossicità minima e gestibile
- diminuire il rischio di morte precoce
- preservare la qualità della vita
- permettere la raccolta di cellule staminali quando l'ASCT è un opzione terapeutica (Kumar 2010).

(Vedere la Tabella 1, Pagina 36, per la definizione dei termini comunemente usati per l'ASCT).

Trapianto di cellule staminali autologhe nei pazienti di nuova diagnosi idonei al trapianto

Il trapianto di cellule staminali, procedura utilizzata nel trattamento di diverse tipologie tumorali, consiste nella raccolta di cellule staminali ematopoietiche dal sangue e nella loro infusione seguendo un regime di condizionamento attraverso l'utilizzo di chemioterapia con o senza radioterapia. Un ASCT utilizza le cellule staminali provenienti dal sangue periferico dei pazienti stessi. Le cellule staminali sono infuse per via endovenosa dopo svariati cicli di chemioterapia.

Dopo il completamento del percorso diagnostico e prima dell'inizio di qualsiasi trattamento, tutti i pazienti vengono esaminati per valutarne l'idoneità ad un trapianto di cellule staminali ematopoietiche (Figura 1). Ci sono due ragioni principali per cui è importante valutare l'idoneità al trapianto dopo una diagnosi conclamata di mieloma:

- L'HDT offre un'opzione terapeutica addizionale e può prolungare la remissione nella maggior parte dei pazienti.
- L'idoneita all'ASCT deve essere stabilita prima di iniziare qualsiasi trattamento che potrebbe intereferire con le cellule staminali pluripotenti del midollo osseo; ad esempio, agenti alchilanti (quali, ad esempio, il melfalan) chepossono interferire con la mobilitazione delle cellule staminali (Eberhardt 2014; Kumar 2014b).)

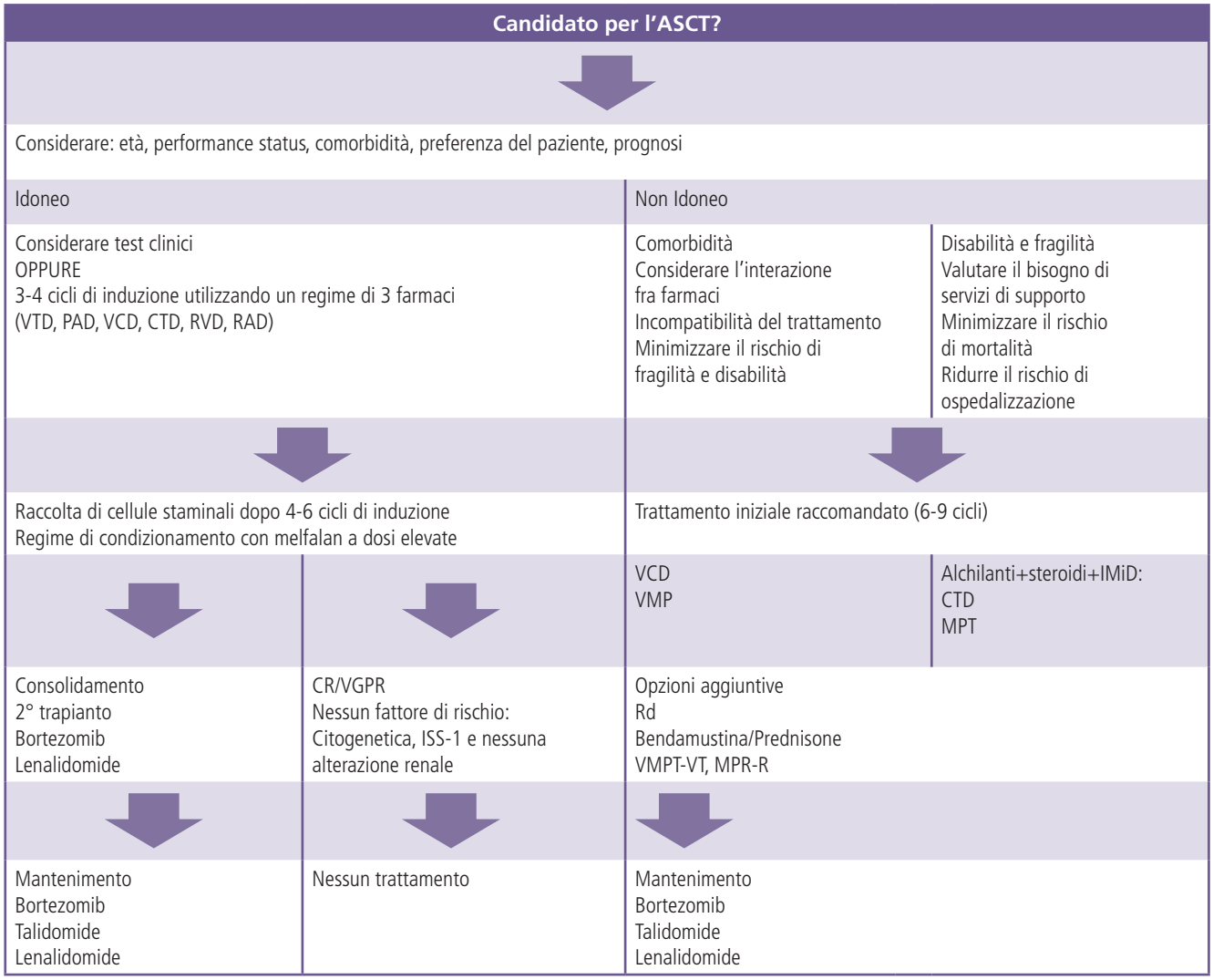

Figura 1. Algoritmo di valutazione del trattamento nei pazienti di nuova diagnosi.
CR, Risposta Completa; CTD, ciclofosfamide, talidomide, desametasone; IMiDs, immunomodulatore; ISS, Sistema internazionale di stadiazione; MPR-R, melfalan, prednisone, lenalidomide seguiti da lenalidomide di mantenimento; MPT, melfalan, prednisone, talidomide; PAD, bortezomib, doxorubicina, desametasone; RAD, lenalidomide, doxorubicina, desametasone; Rd, lenalidomide, bassa dose di desametasone; RVD, lenalidomide, bortezomib, desametasone; VCD, bortezomib, ciclofosfamide, desametasone; VGPR, Risposta parziale molto buona; VMP, bortezomib, melfalan, prednisone; VMP-VT, bortezomib, melfalan, prednisone, bortezomib, talidomide; VTD, bortezomib, talidomide, desametasone
Adattato da: Engelhardt 2014

L'HDT supportata da un trapianto di cellule staminali è un trattamento definito e accettato per il mieloma e, fino dagli anni '90, viene considerata una terapia cruciale standard in tutti i pazienti che presentano funzionalità renale nella norma (Harousseau 2009) (Figura 2).

I pazienti affetti da mieloma ritenuti idonei per un trapianto possono essere sottoposti ad un ASCT singolo o doppio. Il doppio trapianto autologo, impiegato con successo per oltre due decenni, si riferisce ad un secondo percorso terapeutico pianificato di HDT e ASCT nei 6 mesi successivi al primo. Come era prevedibile, il doppio trapianto è associato a effetti collaterali di maggiore entità e ad un rischio di morbidità più elevato. I pazienti possono essere candidati ad un secondo trapianto se ottengono risultati inferiori rispetto ad una risposta parziale molto buona (VGPR) ma evidenziano comunque segni di risposta al trattamento e hanno tollerato il primo trapianto con una tossicità gestibile e presentano un performance status soddisfacente (Cavo 2011; Moreau 2011; Bladé 2010).

Figura 2. Fasi del trapianto autologo di cellule staminali (ASCT). L'ASCT è un processo a più stadi. Dopo aver stabilito l'idoneità, il paziente riceve una terapia di induzione. Possono essere somministrati agenti singoli o in combinazione per ottenere la mobilizzazione delle cellule staminali dal midollo osseo al sangue periferico. Il prelievo delle cellule staminale può durare 4-6 ore e può implicare varie sessioni di aferesi per ottenere un numero sufficiente di cellule. Il melfalan è l'agente chemioterapico utilizzato nel condizionamento per trattare la patologia prima dell'ASCT. L'emocromo è a livelli minimi (nadir) nei circa 5-10 giorni successivi al trapianto. I segni di attecchimento sono solitamente visibili 10-14 giorni dopo il trapianto. Il trattamento del mieloma dopo il trapianto può implicare un secondo trapianto o una terapia di mantenimento o di consolidamento, a seconda della risposta ottenuta sulla malattia. Adattato da: Miceli 2013

Procedure di trapianto fase 1: Valutazione pre-trapianto

La decisione di utilizzare un ASCT come cura più adatta e meglio tollerata include la valutazione di molti fattori, tra cui:

- stato di salute generale del paziente
- performance status
- stato di funzionalità polmonare e cardiaca
- funzionalità renale
- caratteristiche relative al rischio mieloma correlato
- disabilità e fragilità (Engelhardt 2014)

Un performance status scarso e disfunzioni organiche prima del trapianto sono associate a risultati meno positivi. Tuttavia, l'elemento più importante nel valutare l'idoneità dei pazienti è che l'ASCT possa essere eseguito in sicurezza: età, performance status e funzione renale non escludono l'effettuazione di un trapianto sicuro (Gertz 2014). Anche se i pazienti più anziani possono essere stati in passato esclusi come candidati al trapianto, oggi gli studi più recenti evidenziano un miglioramento della sopravvivenza anche nei pazienti anziani quando vengono utilizzati nuovi agenti integrati nelle procedure di trapianto (Kumar 2014a; Wijermans 2010; Hulin 2009).

Prima di inziare l'ASCT vanno presi in considerazione i temi relativi alle cure di supporto al fine di evitare complicazioni precoci che potrebbero compromettere i risultati terapeutici. Problemi concomitanti, quali ipercalcemia, iperviscosità ed eventi di coagulazione/trombotici vanno trattati con misure aggiuntive appropriate prima che si dia inizio alle procedure di trapianto. (NCCN 2016).

Procedure di trapianto fase 2: Terapia d'induzione

Per i pazienti idonei al trapianto, la prima fase di cura è una terapia d'induzione seguita dalla raccolta di cellule staminali e HDT, quindi da una terapia di consolidamento e mantenimento. Il trattamento d'induzione viene iniziato una volta che la diagnosi di mieloma multiplo sintomatico è stata confermata e il paziente è stato ritenuto idoneo per un ASCT. Evidenze empiriche supportano lascelta di effetuare la procedura subito dopo la terapia di induzione. L'ASCT come terapia di salvataggio mostra una sopravvivenza globale equivalente rispetto alla procedura effettuata in prima linea, tuttavia la sopravvivenza libera da progressione è maggiore quando il trapianto è effettuato in prima linea (NCCN 2016).

In precedenza, vincristina, doxorubicina e desametasone (incluse nel ciclo VAD) erano il regime di induzione più utilizzato prima dell'ASCT ed era considerato lo standard di cura. Tuttavia, l'introduzione di nuovi agenti ha cambiato lo scenario del trapianto in due modi:

1. L'aggiunta di questi agenti all'HDT prima o dopo l'ASCT sembra incrementare il tasso di risposta e prolungare la durata della prima remissione.
2. La somministrazione di nuovi agenti in combinazione con desametasone o alchilanti come terapia precoce produce tassi di remissione completa e sopravvivenza libera da progressione comparabili ai tassi raggiunti con HDT (Moreau 2011).

La somministrazione di nuovi agenti seguiti da ASCT è attualmente raccomandata dal NCCN (2016) e dallo European Myeloma Network (Eberhardt 2014) come parte della strategia di trattamento iniziale nei pazienti di nuova diagnosi con età al di sotto dei 65 anni.

Gli scopi dell'induzione sono quelli di:

- ridurre il dolore da mieloma
- migliorare i sintomi
- creare le condizioni perché la raccolta di cellule staminali abbia successo

Generalmente, i regimi d'induzione comprendono da 3 a 4 classi di farmaci e vengono somministrati 3 o 4 cicli di induzione seguiti dalla raccolta di cellule staminali e ASCT (Engelhardt 2014). La combinazione di quattro farmaci ha prodotto sopravvivenza libera da progressione

e sopravvivenza complessiva analoghe a quelle ottenute con la combinazione di tre farmaci, associate tuttavia a maggiori effetti collaterali. Ne deriva che l'induzione condotta attraverso l'utilizzo di un regime a tre farmaci è impiegata più comunemente nella pratica clinica (Kumar 2012). Mentre vi è una mancanza di consenso su quale sia la terapia di induzione migliore che debba precedere l'ASCT; è largamente condivisa l'idea che il regime debba includere almeno una classe di nuovi agenti (Gertz 2014). Lo scopo dell'utilizzo di nuovi agenti in combinazione con ASCT è quello di migliorare la qualità della risposta, estendere la durata della sopravvivenza libera da progressione e prolungare la sopravvivenza globale.

Procedure di trapianto fase 4: regime di condizionamento

Il termine "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). Una dose elevata di melfalan (200 mg/m^2) rimane il regime di condizionamento standard per il mieloma multiplo (Roussel 2010). Tuttavia, esso è associato a mucositi gravi, possibili cardiotossicità e, raramente, encefalopatie. La dose di melfalan può essere ridotta a 100 mg/m^2-140 mg/m^2 se il paziente è fragile o presenta comorbidità, oppure nel caso in cui la creatinina sierica risulta ≥2 mg/dL.

Regimi di induzione nei pazienti idonei al trapianto		Tossicità del farmaco in >10% dei pazienti
PAD	Bortezomib, doxorubicina, desametasone	Neuropatia periferica, infezione
VTD	Bortezomib, talidomide, desametasone	Neuropatia periferica, infezione, eventi gastrointestinali
VCD	Bortezomib, ciclofosfamide, desametasone	Trombocitopenia, neutropenia, anemia
RVD	Lenalidomide, bortezomib, desametasone	Linfopenia
Rd	Lenalidomide, desametasone a basso dosaggio	Neutropenia, trombosi venosa
Adattato da: Engelhardt 2014		

Procedure di trapianto fase 3: Raccolta di cellule staminali

La mobilitazione delle cellule staminali è un processo in cui i farmaci, come i fattori stimolanti le colonie granulociti (G-CFS), possono essere utilizzati per far rilasciare le cellule staminali dal midollo osseo verso il sangue circolante, così da facilitare il prelievo di cellule staminali periferiche. La mobilitazione delle cellule staminali tramite chemioterapia, solitamente in combinazione con fattori di crescita midollare, non ha fornito evidenza di maggior efficacia rispetto all'utilizzo del solo fattore di crescita.

L'aferesi è la procedura che viene utilizzata per prelevare cellule staminali dal sangue periferico e viene solitamente avviata in un periodo di tempo che va dai 4 ai 5 giorni (solo G-CSF) o dalle 2 alle 4 settimane (chemioterapia e G-CSF) dopo la somministrazione dei farmaci mobilitanti. Durante l'aferesi, il sangue viene prelevato dal paziente utilizzando un'apparecchiatura e fatto circolare ad alta velocità in una camera di centrifugazione, che separa le cellule staminali dal sangue. Il resto delle componenti ematiche vengono reinfuse al paziente stesso. Per ottenere un numero sufficiente di cellule staminali possono essere necessarie diverse sessioni di aferesi e le cellule prelevate possono essere immagazzinate per un utilizzo successivo (per maggiori informazioni, vedi la guida EBMT sulla mobilizzazione e l'aferesi delle cellule staminali ematopoietiche). L'immagazzinamento a lungo termine di cellule staminali è adatto per trapianti di salvataggio (Gertz 2014).

Con la raccolta di evidenze cliniche più numerose, in futuro si potrebbero aggiungere nuovi agenti al regime di condizionamento.

Procedure di trapianto fase 5: Infusione delle cellule staminali

L'infusione di cellule staminali generalmente avviene dalle 24 alle 48 ore dopo la somministrazione di melfalan per consentire l'eliminazione completa della chemioterapia dall'organismo, al fine di evitare la citotossicità delle cellule staminali infuse. Le cellule staminali prelevate vengono infuse quasi con le stesse modalità di una trasfusione di sangue.

Procedure di trapianto fase 6: Attecchimento

L'attecchimento, o recupero dei valori ematici, è il lasso di tempo richiesto dalle cellule staminali ematopoietiche per migrare dal sangue periferico al midollo osseo e iniziare a ripopolarlo. L'attecchimento solitamente avviene a partire da 10 giorni dopo l'infusione delle cellule staminali ed è definito come il primo di tre giorni con la conta dei neutrofili >0,5 x 10^9/L e la conta delle piastrine >20 x 10^9/L (senza supporto trasfusionale) (Ruutu 2011).

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 alla cura viene solitamente effettuata circa 2-3 mesi dopo l'effettuazione di ASCT; i pazienti vengono poi valutati ogni 3-4 mesi. I test eseguiti alla valutazione di follow-up includono spesso:

- analisi del siero e/o delle urine per la proteina M
- misurazione di catene leggere libere sieriche
- biopsia del midollo osseo in pazienti senza parametri sierici/urinari misurabili
- valutazione della malattia minima residua usanto una citometria a flusso multiparametrica per identificare i pazienti a rischio di risultati scarsi (Engelhardt 2014; Shah 2015)

Terapia di consolidamento e mantenimento

L'approccio con il doppio trapianto serve a consolidare una risposta favorevole derivante da un primo ASCT. I risultati di sperimentazioni prospettiche e meta-analisi a proposito dei vantaggi di ASCT in tandem circa la riduzione delle ricadute e il prolungamento della sopravvivenza sono però contraddittori (Shah 2015). Nuovi agenti vengono ad oggi somministrati immediatamente dopo l'effettuazione del primo ASCT per migliorarne la quantità e qualità della risposta (Moreau 2011).

Il consolidamento è definito come somministrazione pianificata di dosi cicliche di terpia farmacologica (Shah 2015) con lo scopo di aumentare la quantità e la profondità della risposta raggiunta con HDT e ASCT (Moreau 2013a). L'American Society for Blood and Marrow Transplantation non raccomanda il consolidamento su base routinaria, che può tuttavia essere preso in considerazione in una sperimentazione clinica (Shah 2015), mentre le guide ESMO sono ambivalenti circa ai benefici del consolidamento dopo ASCT (Harousseau 2010). Un secondo trapianto dopo la somministrazione di bortezomib e lenalidomide viene comunque raccomandato dallo European Myeloma Network (Eberhardt 2014).

Sono state adottate varie strategie per migliorare la risposta della malattia dopo l'effettuazione di ASCT. Nonostante l'implementazione di queste strategie, il ruolo della terapia di mantenimento nel mieloma rimane controverso (Blade 2010).

Gli obiettivi della terapia di consolidamento e di mantenimento sono quelli di:

- prevenire ricadute della malattia
- prolungare la durata della remissione dopo l'ASCT
- estendere la sopravvivenza globale
- conservare la qualità della vita (Matsui 2012; Moreau 2011)

Numerosi regimi terapeutici di mentenimento che utilizzavano corticosteroidi, talidomide e interferone-α sono stati suggeriti, fornendo risultati contraddittori o non completamente soddisfacenti. La talidomide utilizzata per il mantenimento era associata a un miglioramento della sopravvivenza globale (Overall Survival, OS) (Attal 2006), ma è anche associata a tossicità e a risultati inferiori in termini di qualità della vita (Stewart 2013). La lenalidomide utilizzata per il mantenimento ha offerto dei miglioramenti in termini di sopravvivenza libera da progressione (Progression-Free Survival, PFS), ma alcune sperimentazioni hanno evidenziato un incremento di secondi tumori in pazienti trattati con lenalidomide di mantenimento (Shah 2015). Diverse sperimentazioni stanno valutando bortezomib e bortezomib in combinazione con talidomide o con prednisone. Lo European Mieloma Network raccomanda il mantenimento con talidomide e lenalidomide post ASCT, poiché tali agenti estendono la PFS e, verosimilmente, la OS, e un regime a base di bortezomib per i pazienti che hanno fallito nell'ottenere una VGPR o una risposta completa (CR) dopo ASCT (Engelhardt 2014).

Per una gestione a più lungo termine del mieloma dopo l'effettuazione di ASCT, è raccomandata una terapia a base di bifosfonati per riduzione degli eventi scheletrici e una profilassi anticoagulante o una terapia antiaggregante per i pazienti che ricevono un regime terapeutico con somministrazione di talidomide o lenalidomide. I pazienti devono essere monitorati attentamente a causa del rischio una neoplasia secondaria alla terapia di mantenimento con lenalidomide (Shah 2015).

Trattamento della malattia recidivante e refrattaria

Dopo l'effettuazione di chemioterapia convenzionale e ASCT esiste un'elevata probabilità di ricaduta. Sebbene esistamo scarse prove cliniche prospettiche circa i risultati e le raccomandazioni delle organizzazioni professionali sia divergenti, un ASCT (di salvataggio) potrebbe essere un'opzione praticabile per combattere la malattia recidivante e/o refrattaria (pazienti con una risposta meno che parziale alla terapia di induzione) (Shah 2015).

La NCCN raccomanda la ripetizione dell'ASCT per la malattia recidivante in funzione dell'intervallo fra ASCT precedente e progressione documentata della malattia. Sulla base di dati empirici, la NCCN raccomanda un periodo minimo di remissione che va dai 2 ai 3 anni per prendere in considerazione un secondo ASCT per la malattia recidivante (NCCN 2016).

Tabella 1. Definizione dei termini comunemente utilizzatiati nel trapianto di cellule staminali nel contesto del mieloma multiplo	
Trapianto allogenico	Procedura in cui vengono prelevate cellule staminali dal midollo osseo o dal sangue periferico di un donatore (solitamente un parente), immagazzinate e infuse in un ricevente dopo una terapia a dosi elevate di chemioterapici e/o di radioterapia
Trapianto autologo	Procedura in cui vengono prelevate e infuse le cellule staminali dal midollo osseo o dal sangue periferico del paziente stesso
Prelievo	Prelievo o raccolta di cellule staminali tramite aferesi. Le sessioni possono durare dalle 4 alle 6 ore, il numero di sessioni necessarie per il prelievo di una specifica quantità di cellule può variare. Le cellule prelevate sono crioconservate in dimetilsolfossido (DMSO) per prevenirne la perdita di vitalità. Le cellule possono essere conservate per un periodo di tempo indeterminato. La dose di cellule staminali prelevate dal sangue periferico trasfuse è fondamentale per il successo e la velocità di recupero ematopoietico dopo il trapianto.
Condizionamento	Regime chemioterapico somministrato per trattare la malattia residua prima di un ASCT e preparare il microambiente del midollo osseo a ricevere le cellule trapiantate. Nel mieloma viene generalmente utilizzato melfalan 200 mg/m^2
Attecchimento	Recupero dell'emocromo, solitamente entro 10 giorni dall'infusione di cellule staminali. Definito come il primo di 3 giorni con conta di neutrofili > 0,5 x 10^9/L e conta delle piastrine > 20 x 10^9/L (senza trasfusione)
Cellula staminale ematopoietica	Cellula immatura che può trasformarsi in qualsiasi tipo di cellula sanguigna, inclusi globluli bianchi, globuli rossi e piastrine. Le cellule staminali ematopoietiche si trovano nel sangue periferico e nel midollo osseo. Sono dette anche cellule staminali sanguigne.
Induzione	Trattamento che viene iniziato una volta confermata la diagnosi di mieloma multiplo sintomatico.
Nadir	Punto o valore più basso dell'emocromo; si verifica in momenti diversi per le diverse linee cellulari i ma solitamente fra +5 e +10 giorni dopo l'ASCT
Infusione di cellule staminali	Infusione o trapianto delle cellule staminali. Il tempo di infusione varia a seconda del numero di cellule staminali. L'agente conservante DMSO è causa di un odore caratteristico che si avverte dalla bocca e dalla pelle del paziente
Mobilitazione delle cellule staminali	Stimolazione e rilascio delle cellule staminali dal midollo osseo al sangue periferico. Gli agenti che vengono usati singolarmente o in combinazione per potenziare la mobilitazione delle cellule staminali includono G-CSF e agenti chemioterapici o plerixafor. Può durare 1 o 2 settimane a seconda degli agenti utilizzati.
ASCT, trapianto autologo di cellule staminali; DMSO, dimetilsolfossido; G-CSF, granulociti fattori stimolanti le colonie	
Duarte 2011; Faiman 2013; Ruutu 2016	

Trapianto allogenico nei pazienti di nuova diagnosi idonei al trapianto

Il ruolo del trapianto allogenico di cellule staminali (allogeneic Stem Cell Transplantation, allo-SCT) rimane controverso e non è raccomandato su base routinaria. L'allo-SCT può essere preso in considerazione per i pazienti giovani con alto rischio di mieloma che sono disposti ad accettare gli effetti collaterali correlati a questo tipo di procedura (Eberhardt 2014).

Trattamento dei pazienti di nuova diagnosi non idonei al trapianto

Mentre diversi anni fa le opzioni di trattamento per i pazienti valutati non idonei al trapianto erano parecchio limitate, oggi sono numerose le cure disponibili che forniscono tassi di risposta ai farmaci in continuo miglioramento.

Lo schema di cura per pazienti affetti da mieloma sintomatico non idonei ad ASCT comprende generalmente

Regimi di induzione in pazienti non idonei al trapianto		Tossicità del farmaco in >10% dei pazienti
VMP	Bortezomib, Melfalan, Prednisone	Neutropenia, trombocitopenia, anemia, neuropatia periferica
MPT	Melfalan, Prednisone, Talidomide	Neutropenia, trombosi venosa, neuropatia periferica, infezione
MPR	Melfalan, Prednisone, Lenalidomide	Neutropenia, anemia, trombocitopenia, infezione
Adattato da: Engelhardt 2014		

la terapia di induzione seguita da un trattamento di mantenimento e osservazione, quindi da una terapia di salvataggio laddove necessario (Mehta 2010). Lo European Mieloma Newtork raccomanda l'induzione con bortezomib, melfalan e prednisone o melfalan, prednisone e talidomide (Engelhardt 2014). I vantaggi della somministrazione settimanale di bortezomib, specialmente in pazienti più anziani e fragili, sono una migliore tollerabilità, un minor rischio di polineuropatie grave e una maggiore durata della terapia (Engelhardt 2014).

In Europa, melfalan-prednisone-talidomide (MPT) e melfalan-prednisone-bortezomib (VMP) sono considerati i trattamenti standard per i pazienti di età superiore ai 65 anni o per quelli non idonei ad ASCT. Recenti sperimentazioni di fase 3 condotte su vasti gruppi di pazienti hanno evidenziato i benefici dei regimi a base di lenalidomide a fronte dei regimi standard (Palumbo 2012; Benboubker 2014).

Terapia di mantenimento

Il ruolo della terapia di mantenimento nei pazienti di nuova diagnosi non idonei al trapianto è controverso. Mentre l'obiettivo della terapia dopo l'induzione è quello di mantenere dei buoni risultati, non esiste una posizione univoca sulla durata della terapia. La necessità e il tipo di terapia di mantenimento dipenderanno dalle risposte dei singoli pazienti alla terapia di induzione.

Trattamento della recidiva

La scelta della terapia nel mieloma recidivante dipenderà da diversi parametri, tra cui età, performance status, comorbidità, tipologia di trattamenti precedenti, loro efficacia, tolleranza e numero, opzioni di cura ancora disponibili e intervallo di tempo dall'ultima terapia (Moreau 2013b). Regimi identici a quelli utilizzati come trattamento iniziale possono indurre ad una seconda remissione, quando la recidiva avviene a distanza dalla terapia iniziale (Harousseau 2010). La European Society of Medical Oncologists (ESMO) raccomanda l'utilizzo di talidomide in combinazione con desametasone e/o chemioterapia nel trattamento del mieloma recidivante/refrattario (Harousseau 2010). Regimi a base di altri farmaci raccomandati dall'ESMO includono: bortezomib da solo o in combinazione con desametasone o associato a chemioterapia; lenalidomide in combinazione con desametasone. Recentemente, panobinostat (un inibitore dell'istone deacetilasi [Histone Deacetylases, HDAC]) e daratumumab e elotuzumab (anticorpi monoclonali) sono stati approvati dalla European Medicines Agency per l'utilizzo nei pazienti precedentemente trattati il cui mieloma è recidivante e/o refrattario ai trattamenti precedentemente utilizzati. I tre agenti vengono attualmente studiati nel corso di sperimentazioni cliniche nella loro veste di agenti singoli o in combinazione con altri agenti nuovi.

Il ruolo della radioterapia nel mieloma

Le plasmacellule sono generalmente sensibili agli effetti delle radiazioni. Perciò, circa due terzi dei pazienti necessita di radioterapia ad un certo punto del decorso della malattia (Tabella 2). Le indicazioni principalo riguardo la radioterapia nel mieloma sono: controllo del dolore a seguito delle vaste lesioni osteolitiche, trattamento profilattico di incombenti fratture dovute allo stato patologico, dolore post-frattura, compressione del midollo spinale e trattamento di disturbi extramidollari (Talamo 2015). Le radiazioni possono essere somministrate ai pazienti che non sono canditati a trattamenti sistemici o come loro integrazione (Palumbo 2014).

Quando si programma un percorso radioterapeutico nei pazienti con malattia refrattaria candidati a un secondo ASCT, va presa in esame la preservazione del midollo emopoietico. Uno studio condotto recentemente, tuttavia, non ha fornito evidenza di significative diminuzioni nel numero mediano di cellule staminali del sangue periferico prelevate per trapianto autologo con precedente radioterapia alla spina dorsale e al bacino (Talamo 2015). Questo studio ha inoltre evidenziato che, nonostante l'ampio utilizzo di nuovi agenti, la radioterapia è un'importante modalità terapeutica nel 34% dei pazienti inclusi nello studio (Talamo 2015).

Tabella 2. Effetti collaterali della radioterapia in aree specifiche

Area di irradiamento	Potenziali effetti collaterali
Pelle	Rossore, irritazione, gonfiore, comparsa di vesciche, scolorimento, disidratazione, prurito, desquamamento
Testa e collo	Infiammazioni all'apparato orale, difficoltà di deglutizione
Area mediastinale	Nausea, perdita di appetito, deglutizione dolorosa
Area indistinta	Affaticamento

Adattato da: Brigle 2015

Trattamento del mieloma in popolazioni particolari

Pazienti fragili e anziani

Sebbene l'introduzione di nuovi agenti e i progressi delle misure terapeutiche di supporto abbiano portato a un miglioramento dei risultati nel mieloma, i pazienti ≥75 anni di età continuano a far registrare minori tassi di sopravvivenza (Larocca 2015) e sono considerati come popolazione particolarmente vulnerabile (Mehta 2010). Tuttavia, nella maggior parte degli ambiti clinici l'età avanzata (65-70 anni) non rappresenta una controindicazione assoluta all'ASCT (NCCN 2016).

I pazienti più anziani idonei per l'ASCT devono ricevere un regime d'induzione con una dose ridotta di melfalan o un regime che ne escluda del tutto l'utilizzo per evitare danni irreversibili alle cellule staminali. Ad esempio, dai 2 ai 3 agenti nuovi in combinazione con corticosteroidi con o senza agenti citotossici, oppure 2 agenti nuovi in combinazione con corticosteroidi (Mehta 2010). Talidomide, bortezomib e lenalidomide possono essere utilizzati, da soli o in combinazione, come terapia di consolidamento/mantenimento (Mehta 2010).

Sono stati riportati diversi approcci di trattamento per i pazienti più anziani affetti da mieloma multiplo non idonei per HDT con ASCT. In uno studio nordico, un regime di induzione comprendente talidomide in aggiunta a melfalan standard più prednisolone in pazienti di oltre 65 anni hanno fornito un effetto antimieloma significativo in termini di risposte qualitativamente elevate, ma non hanno avuto un impatto significativo su sopravvivenza libera da progressione o complessiva (Waage 2010). La sospensione del talidomide era comune e un numero significativamente maggiore di pazienti che assumevano talidomide rispetto a quelli trattati con placebo hanno riportato stipsi di grado 3 o 4, neuropatia, tossicità neurologica non neuropatica (atassia, confusione, ictus e vertigini), esantema (eruzione cutanea) ed eventi avversi non ematologici.

I risultati di uno studio retrospettivo suggeriscono che l'efficacia (un elevato tasso di risposta completa) e la fattibilità (la somministrazione settimanale di bortezomib e di talidomide a basso dosaggio) sono entrambi fattori essenziali per ottenere migliori risultati nei pazienti fragili e molto anziani (oltre i 75 anni) (Gay 2011). In uno studio più recente, Gay e altri colleghi hanno utilizzato un approccio con trapianto autologo ad intensità ridotta in pazienti anziani e hanno riscontrato che, a fronte dell'efficacia del regime adottato, esso era associato a un numero maggiore di decessi correlati ad eventi avversi in pazienti ≥70, suggerendo così la necessità di un'attenta selezione dei pazienti anziani (Gay 2013). Nelle persone più anziane (≥80 anni), che potrebbero presentare anche altre comorbidità gravi, la terapia palliativa può essere un'opzione ragionevole di trattamento. In questi pazienti, l'uso di corticosteroidi può dare effetti di efficace attenuazione al pari di una citoriduzione (Mehta 2010).

Circa un terzo dei pazienti affetti da mieloma è caratterizzabile come fragile. La fragilità dovuta a comorbidità aumenta la vulnerabilità e riduce la resistenza a fattori di stress quali il mieloma e il trattamento ad esso correlato, il che si traduce in una scarsa efficacia e una bassa tollerabilità del trattamento stesso (Larocca 2015). Alcuni regimi di trattamento vengono ideati appositamente per i pazienti fragili: per tale motivo, questi pazienti ricevono regimi sperimentati proprio per le esigenze dei soggetti

Tabella 3. Precauzioni da assumere in presenza di comorbidità comuni

Condizione di comorbidità	Precauzioni
Diabete	Pone il paziente a rischio di iperglicemia con regimi di cura che includono steroidi: monitorare il livello di glicemia, adattare le terapia ipoglicemizzanti alla somministrazione di steroidi; somministrare alte dosi di steroidi con estrema cautela. Valutare attentamente il rapporto rischio/beneficio derivante degli agenti neurotossici nei pazienti affetti da neuropatia diabetica
Cardiopatie	Monitorare l'equilibrio fra liquidi ed elettroliti nei pazienti affetti da malattie cardiache congestizie o aritmie; evitare antracicline nei pazienti con frazione di eiezione ridotta; evitare talidomide nei pazienti con bradicardia; eventi cardiaci avversi rari ma potenzialmente gravi sono stati riportati con utilizzo di bortezomib
Broncopneumopatie	Eventi polmonari avversi rari ma potenzialmente gravi (quali polmoniti, polmonite interstiziale, infiltrazioni polmonari e sindrome da distress respiratorio) sono stati riportati con utilizzo di bortezomib. Monitorare la comparsa di tosse, respiro affannoso, difficoltà respiratorie, cambiamenti nella respirazione. Segnalare le difficoltà respiratorie al team clinico

Adattato da: Gay 2010

più anziani, che possono avere, da regimi più intensi, un grado di tossicità troppo elevato con interruzione anticipata del trattamento, ridotta efficacia e una scarsa qualità della vita.

Una sottoanalisi basata sul livello di fragilità in pazienti ≥65 anni, ha dimostrato che le tossicità ematologiche in tre diversi regimi a tre e due farmaci, di cui almeno uno costituito dal lenalidomide erano simili, la fragilità però ha influenzato il rischio di tossicità non ematologiche, la sospensione dei farmaci e i decessi correlati al trattamento (Magarotto 2016).

Quando si trattano pazienti fragili, i trattamenti efficaci devono essere indirizzati al controllo della malattia, riducendo contestualmente tossicità e rischio di sospensione della cura: l'obiettivo della terapia deve essere quello di tenere il paziente in stato asintomatico il più a lungo possibile, preservarne le funzioni e l'indipendenza, e migliorare la qualità della vita (Larocca 2015; Mehta 2010).

Pazienti con comorbidità

La presenza di una o più patologie in concomitanza con il mieloma potrebbe compromettere le decisioni di cura e i risultati. Dato che le interazioni fra comorbidità può peggiorare il decorso della malattia, vanno assunte diverse precauzioni (Tabella 3).

I medici dell'Università di Friburgo hanno sviluppato un indice di comorbidità per fare una stima della prognosi e dei possibili rischi associati alla terapia nei pazienti affetti da mieloma. Questa valutazione di facile utilizzo è disponibile all'indirizzo: http://www.myelomacomorbidityindex.org/en_calc.html.

In gravidanza

Il mieloma multiplo, solitamente considerato come malattia tipica dell'età avanzata, è stato di recente riscontrato con frequenza in aumento anche nelle donne in età fertile che si trovano in gravidanza, molto probabilmente a causa dell'aumento contestuale dell'età media alla gravidanza (Mahmoud 2016; Lavi 2014). Generalmente, la biopsia tiroidea o escissionale e la biopsia del midollo osseo sono considerate procedure sicure da svolgere in gravidanza. La tomografia computerizzata (CT) e la tomografia ad emissione di positroni (PET) sono chiaramente sconsigliate a causa del rischio di esposizione alle radiazioni da parte del feto, mentre con protezioni addominali adeguate, è possibile effettuare una semplice radiografia del torace. L'effetto dell'esposizione alla RM nel periodo prenatale non è stato valutato nella sua globalità, ma andrebbe molto probabilmente evitato nel corso del primo trimestre.

La terapia tempestiva è consigliata nelle pazienti gravide (Mahmoud 2016). Talidomide, lenalidomide e pomalidomide potrebbero causare malformazioni congenite nel nascituro e non dovrebbero essere assunti da donne in età fertile. A causa della mancanza di dati sull'uso di bortezomib in gravidanza, anch'esso non dovrebbe essere utilizzato. I corticosteroidi sono la terapia più sicura e possono essere somministrati come monoterapia in donne affette da malattia lievemente sintomatica fino al parto. Se dovesse essere richiesta una terapia più intensiva a causa di condizioni della malattia più aggressive, alle pazienti potrebbe essere consigliato di interrompere la gravidanza, se nel corso del primo trimestre, per intraprendere una terapia combinata intensiva. Nei casi in rapida progressione che dovessero verificarsi a gravidanza inoltrata, è consigliabile una chemioterapia, sebbene uno standard di cura non sia stato definito (Lavi 2014).

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

Misure assistenziali correlate ai farmaci comunemente impiegati nel trattamento del mieloma multiplo

Agenti in monoterapia vengono utilizzati poco frequentemente nel trattamento del mieloma. La somministrazione di più farmaci in diverse combinazioni potrebbe accentuare gli effetti collaterali conosciuti dei singoli farmaci o causare interazioni fra farmaci. Inoltre, gli agenti più recenti offrono sì un controllo migliore della malattia, ma nessuno di essi è privo di tossicità significativa, tossicità che può persistere frequentemente dopo il completamento della cura (Boland 2013). In relazione a tutti i medicinali e agli agenti chemioterapici somministrati, tanto ai pazienti quanto ai caregiver devono essere fornite informazioni su:

- meccanismi d'azione
- percorso e durata della somministrazione
- effetti collaterali possibili attesi
- misure di autocura

Tabella 4. Implicazioni assistenziali degli agenti comunemente utilizzati nel trattamento del mieloma multiplo

Farmaco/Classe/Percorso	Potenziali effetti collaterali	Gestione
Bifosfonato (Pamidronato)[a] IV	Piressia transitoria; iperalbuminuria; osteonecrosi della mascella	Valutazione dentale pre-trattamento, meglio interrompere il bofosfonato prima dell'intervento odontoiatrico; igiene orale regolare
Bifosfonato (Acido zoledronico)[b] IV	Nausea, stipsi, vomito; affaticamento; anemia; dolore osseo; iperpiressia; dispnea; eventi renali avversi in pazienti con alterazioni renali; osteonecrosi della mascella	Valutazione pre-trattamento, igiene dentale regolare; assicurare idratazione adeguata; monitorare lo stato gastrointestinale (GI)
Bortezomib (Velcade)[c] Inibitore del proteosoma IV o SQ	Mielosoppressione; neuropatia periferica; nevralgia; nausea, diarrea, vomito, stipsi; irritazione/eritema nel sito di iniezione; attivazione del virus della varicella; insonnia	Monitorare emocromo completo (Complete Blood Count, CBC); monitorare per sintomi di mielosoppressione e neuropatia periferica; monitorare lo stato GI; somministrazione per via SC meglio tollerata con efficacia pari a quella IV; alternare i siti d'iniezione SC; rischio aumentato di riattivazione del virus della varicella: raccomandata la somministrazione di aciclovir o valaciclovir in via profilattica
Carfilzomib (Kyprolis)[d] Inibitore del proteosoma IV	Anemia, affaticamento; diarrea; dispnea; neutropenia, trombocitopenia; iperpiressia; mal di testa; infezioni delle alte vie respiratorie; ipopotassiemia; insufficienza renale acuta; reazioni all'infusione; sindrome da lisi tumorale	Monitorare CBC; monitorare per sintomi di mielosoppressione; assicurare idratazione adeguata; informare il paziente dei rischi e dei sintomi della reazione all'infusione e, nel caso si verifichino, notificarli al personale sanitario, medicare preventivamente per ridurre la gravità. Rischio aumentato di riattivazione del virus della varicella: raccomandata la somministrazione di aciclovir o valaciclovir in via profilattica
Corticosteroidi (desametasone, prednisone)	Affaticamento, assottigliamento della cute, insufficienza surrenalica, iperglicemia, maggior rischio di infezioni, leucocitosi, osteopenia, osteoporosi, cambiamenti repentini d'umore, cambiamenti di personalità, incremento ponderale, diminuzione della libido	Monitorare per iper/ipoglicemia; mettere a conoscenza i pazienti degli effetti collaterali, tra cui maggior rischio d'infezione, segni/sintomi di infezione e quando contattare il personale sanitario
Doxorubicina Anthraciclina IV	Nausea, vomito; affaticamento; alopecia; afte; sensibilità alla luce solare; lacrimazione, perdità della fertilità	Mettere a conoscenza i pazienti degli effetti collaterali; somministrazione di interventi farmacologici per la profilassi di nausea/vomito (benzodiazepine), per nausea/vomito acuta/o (antagonisti del recettore 5-HT_3, desametasone, aprepitant, benzodiazepine); tenere pezzi di ghiaccio in bocca o succhiare pezzi di ghiaccio/acqua ghiacciata durante la somministrazione; indirizzare a uno specialista della fertilità
G-CSF/filgrastim (Neupogen)[e] Citochina SQ	Dolore osseo e articolare; globuli bianchi (White Blood Cells, WBC) elevati; iperpiressia, fosfatasi alcalina sierica elevata; mal di testa	Valutare e trattare per dolore/malessere
Lenalidomide (Revlimid)[f] Immunomodulatore	Diarrea, stipsi, nausea; anemia, affaticamento; neutropenia, trombocitopenia; edema periferico; insonnia; crampi muscolari, spasmi, dolori alla schiena; iperpiressia; infezioni delle alte vie respiratorie; eruzioni cutanee; dispnea; capogiri; tremori; eventi tromboembolici in combinazione con steroidi	Monitorare CBC; monitorare per sintomi di mielosoppressione; monitorare lo stato GI; profilassi tromboembolica; eruzione cutanea; rischio d'infezione

Tabella 4. Implicazioni assistenziali degli agenti comunemente utilizzati nel trattamento del mieloma multiplo		
Melfalan (Alkeran)[g] Agente alchilante IV o somministrazione orale	Mielosoppressione; nausea, vomito, diarrea, afte; alopecia; insufficienza renale, neoplasie secondarie	Escreto per via renale: si consiglia attenzione nei pazienti con funzioni renali alterate; valutare i parametri di laboratorio prima di ogni ciclo; valutazione CBC per alterazioni dello stato ematologico; valutare la riduzione del dosaggio per prevenire mielosoppressione e un aumento del rischio di infezione; succhiare pezzi di ghiaccio durante la somministrazione per ridurre la mucosite orale
Plerixafor (Mozobil)[h] Inibitore della chemochina SQ	In associazione con i G-CSF: diarrea, nausea, vomito; affaticamento; reazioni al sito d'iniezione; mal di testa; artralgia; capogiri;	Monitorare lo stato GI, gestione intestinale
Pomalidomide (Pomalyst)[i] Immunomodulatore Orale	In combinazione con steroidi: eventi tromboembolici, mielosoppressione, capogiri/confusione, neuropatia. Infezione delle alte vie respiratorie; iperpiressia; diarrea; stipsi; dolori alla schiena; edema periferico; neoplasie secondarie; sindrome da lisi tumorale	Monitorare per mielosopressione specialmente in combinazione con steroidi; monitorare lo stato GI; monitorare lo stato cardiaco; evitare la somministrazione contemporaea con forti inibitori di CYP1A2
Talidomide (Thalomid)[j] Immunomodulatore Orale	Mielosoppressione; eventi tromboembolici in combinazione con steroidi; ipocalcemia; neuropatia periferica (effetti tardivi); sonnolenza, affaticamento; stipsi, anoressia, nausea; edema	Monitorare CBC; monitorare lo stato GI; profilassi tromboembolica; valutazione per neuropatia periferica
CBC, emocromo completo; GI, gastrointestinale; IV, endovenoso; SQ, sottocutaneo; WBCs, globuli bianchi;		
Adattato da Miceli 2013. [a] Pamidronate 2009; [b] Zoledronic acid 2016; [c] Velcade 2015; [d] Kyprolis 2012; [e] Neupogen 2016; [f] Revlimid 2015; [g] Alkeran 2008; [h] Mozobil 2015; [i] Pomalyst 2015; [j] Thalomid 2015		

Terapie Complementari

Si può definire terapia complementare una terapia usata parallelamente o integrata con una cura medica convenzionale (Tavares 2003). Invece, le terapie alternative sono generalmente quelle utilizzate al posto della terapia convenzionale. Uno studio condotto nel Regno Unito stima che l'utilizzo delle terapie complementari da parte di pazienti affetti da tumori maligni ematologici incluso il mieloma sia >25% (Molassiotis 2005a). La terapia complementare ha un ruolo nella gestione del mieloma quando viene utilizzata come integrazione della terapia convenzionale e può migliorare la qualità della vita aiutando ad affrontare gli effetti della malattia (Snowden 2011).

Seppur vi sia una mancanza di prove cliniche riguardo la terapia complementare nella gestione del mieloma, alcuni studi indicano come la terapia complementare sia in grado di aiutare i pazienti a:

- gestire meglio i sintomi
- convivere con un immagine corporea alterata
- promuovere il rilassamento
- alleviare l'ansia
- ridurre gli effetti collaterali della chemioterapia
- migliorare il sonno
- ridurre lo stress e la tensione
- migliorare il benessere personale (Molassiotis 2005b)

Le terapie complementari più comunemente utilizzate dai pazienti affetti da mieloma sono l'agopuntura, l'omeopatia, le terapie da contatto (aromaterapia, massaggi e riflessologia), terapie di guarigione ed energetiche (reiki), guarigione spirituale e tocco terapeutico, ipnosi ed ipnoterapia, erbe mediche e diete (Molassiotis 2005a). Vi è un crescente riconoscimento di tè verde e cumino come terapie complementari per la cura del mieloma (Snowden 2011).

Ai pazienti vanno chieste informazioni circa l'uso di eventuali terapie complementari, inclusi i tè alle erbe. I pazienti, i caregiver e gli operatori sanitari devono avere accesso a informazioni di elevata attendibilità sul ruolo della terapia complementare nel mieloma. Inoltre, gli operatori sanitari hanno il dovere di rimanere aggiornati sulle terapie complementari e di valutarle con attenzione prima di raccomandarle ai pazienti.

Prospettive di cura future

Con lo sviluppo e l'implementazione di nuovi farmaci, alcuni ricercatori hanno iniziato a prendere in considerazione l'utilizzo di nuovi agenti senza la somministrazione programmata ASCT di prima linea; il ruolo dell'ASCT sta quindi diventando argomento di discussione: deve essere

utilizzato subito in prima linea o come trattamento di salvataggio dopo progressione nei pazienti inizialmente trattati con nuovi agenti? (Moreau 2013a).

Una delle strategie di cura più promettenti è l'immunoterapia. In passato l'interferone era stato utilizzato nel mieloma anche se il suo uso è stato interrotto a causa della sua bassa tollerabilità, tuttavia si dimostrarono alcuni benefici con l'interferone come terapia di mantenimento. Gli agenti e le combinazioni di agenti che indirizzano il sistema immunitario dell'organismo a generare una risposta antitumorale sono stati valutati in studi preclinici. Oggi sono in corso di sperimentazione diversi farmaci basati su meccanismi immunologici, come ad esempio gli anticorpi monoclonali che mirano le molecole superficiali delle plasmacellule maligne (Ocio 2014).

Un'enfasi maggiore viene oggi posta su terapie più personalizzate. Sono allo studio biomarcatori per la sensibilità/resistenza verso farmaci specifici. Si potrebbe suggerire l'idea che le opzioni terapeutiche debbano essere scelte sulla base dei risultati di valutazioni seriali dei clonali della malattia, confrontando il genoma della malattia al momento della diagnosi e alle recidive. Il momento e la scelta di una terapia specifica possono inoltre essere importanti per ridurre l'eterogeneità clonale alla diagnosi o al momento della recidiva nel caso della comparsa di un nuovo clone, oppure, all'opposto, nel caso di un clone stabile che mantenga la sua sensibilità a un regime precedente (Moreau 2013a).

Risorse

American Cancer Society (ACS) www.cancer.org	Organizzazione nazionale no profit che offre risorse online sulle patologie neoplastiche e servizi alla comunità
American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT) www.asbmt.org	Associazione professionale internazionale che promuove l'educazione, gli standard clinici e la ricerca
European Myeloma Network (EMN) myeloma-europe.org.linux9. curanetserver.dk/index.php?index	Sostiene lo sviluppo di nuove pratiche diagnostiche e terapeutiche per il mieloma multiplo
European Oncology Nursing Society (ONS) www.cancernurse.eu	Organizzazione a livello europeo che si dedica al sostegno e allo sviluppo di infermieri oncologici
European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) www.ebmt.org	Associazione europea professionale impegnata nella promozione di ogni aspetto relativo al trapianto di cellule staminali ematopoietiche
European Society for Blood and Marrow Transplantation – Nursing Group www.ebmt.org/Contents/Nursing/Pages/default.aspx	Divisione di cura che promuove l'eccellenza nella fornitura di trasfusioni di sangue e midollo osseo e di cure ematologiche
International Myeloma Foundation (IMF) www.myeloma.org	Informazioni sul mieloma, sui trattamenti, sugli sforzi della ricerca, supporto disponibile in varie lingue
International Myeloma Working Group (IMWG) myeloma.org/PortalPage.action?tabId=8&menuId=125 &portalPageId=8	Divisione dell'IMF. Conduce ricerche di base, cliniche e traslazionali per migliorare i risultati sul mieloma
Multiple Myeloma Research Foundation (MMRF) www.themmrf.org	Informazioni sul mieloma, gli sforzi della ricerca, supporto
Myeloma UK www.myeloma.org.uk	Informazioni professionali e sui pazienti, formazione professionale
National Cancer Institute www.cancer.gov	Informazioni su tipologie della malattia e la ricerca

Domande di verifica

1. Gli obiettivi della terapia iniziale per il mieloma sono:

A. Fornire un rapido controllo della malattia e risolvere le complicazioni ad essa correlate

B. Essere ben tollerata con tossicità minima e gestibile

C. Ridurre il rischio di morte prematura

D. Permettere il prelievo con esito positivo di cellule staminali quando l'ASCT è un'opzione terapeutica

2. I nuovi agenti sviluppati (talidomide, lenalidomide e bortezomib) sono più efficaci e meno tossici degli agenti chemioterapici convenzionali.

A. Vero

B. Falso

3. I pazienti più anziani e fragili possono essere più vulnerabili agli effetti collaterali e alla tossicità del trattamento del mieloma a causa di:

A. La sola età avanzata

B. Presenza di comorbidità

C. Malattia più grave

D. Rischio accresciuto di tossicità

4. Le tossicità comuni associate al regime d'induzione di VTD (bortezomib, talidomide, desametasone) includono:

A. Neuropatia periferica, trombocitopenia, anemia

B. Linfopenia, trombocitopenia, stomatite

C. Neuropatia periferica, infezioni, eventi gastrointestinali

D. Neoplasie secondarie, linfopenia, infezioni

Fonti

Alkeran 2008. Disponibile su: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/archives/fdaDrugInfo.cfm?archiveid=13952. Visitato: luglio 2016

Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. Blood 2006; 108: 3289-3294

Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. New England Journal of Medicine 2014; 371: 906-917

Bladé J, Rosinol L, Cibeira MT, Rovira M, Carreras E. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma beyond 2010. Blood 2010; 115: 3655-3663

Boland E, Eiser C, Ezaydi Y, Greenfield DM, Ahmedzai SH, Snowden JA. Living with advanced but stable multiple myeloma: a study oft he symptom burden and cumulative effects of disease and intensive (hematopoietic stem cell transplant-based) treatment on health-related quality of life. Journal of Pain and Symptom Management 2013; 46: 671-680

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

Cavo, M, Rajkumar SV, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation. Blood 2011; 117: 6063-6073

Duarte RF, Shaw BE, Marin P et al. Plerixafor plus granulocyte CSF can mobilize hematopoietic stem cells from multiple myeloma and lymphoma patients failing previous mobilization attempts: EU compassionate use data. Bone Marrow Transplantation 2011; 46: 52-58

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

European Group for Blood and Marrow Transplantation - Nurses Group (EBMT). Haematopoietic Stem Cell Mobilisation and Apheresis: A Practical Guide for Nurses and Other Allied Health Care Professionals. Disponibile su: www.ebmt-swiss-ng.org/practical-guides-for-nurses.html. Visitato: ottobre 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

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

Gay F, Magarotto V, Crippa C et al. Bortezomib induction, reduced-intensity transplantation, and lenalidomide consolidation-maintenance for myeloma: updated results. Blood 2013; 122: 1376-1383

Gay F, Larocca A, Wijermans P et al. Complete response correlates with long-term progression-free and overall survival in elderly myeloma treated with nove agents: analysis of 1175 patients. Blood 2011; 117: 3025-3031

Gay F, Palumbo A. Management of disease- and treatment-related complications in patients with multiple myeloma. Medical Oncology 2010; 27: S43-S52

Gertz MA, Dingli D. How we manage autologous stem cell transplantation for patients with multiple myeloma. Blood 2014; 124: 882-890

Harousseau J-L, Dryling M. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Onc 2010; 21 (Suppl 5): v155-157

Harousseau JL, Moreau P. Autologous hematopoietic stem-cell transplantation for multiple myeloma. New England Journal of Medicine 2009; 360: 2645-2654

Hulin C, Facon T, Rodon P et al. Efficacy of Melphalan and Prednisone Plus Thalidomide in Patients Older Than 75 Years With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: IFM 01/01 Trial. Journal of Clinical Oncology 2009; 27: 3664-3670

Kumar SK, Dispenzieri A, Rajkumar SV. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. Leukemia 2014a; 28: 1122-1128

Kumar SK, Mikhael J, Laplant B, et al. Phase 2 trial of intravenously administered plerixafor for stem cell mobilization in patients with multiple myeloma following lenalidomide-based initial therapy. Bone Marrow Transplantation 2014b; 49: 201-205

Kumar S, Flinn I, Richardson PG et al. Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma. Blood 2012; 119: 4375-4382

Kumar S. Multiple myeloma – current issues and controversies. Cancer Treatment Reviews 2010; 36(Suppl 2): S3-S11

Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. Leukemia 2009; 23: 3-9

Kyprolis 2012. Disponibile su: http://pi.amgen.com/united_states/kyprolis/kyprolis_pi.pdf. Visitato: luglio 2016

Larocca A, Palumbo A. How I treat fragile myeloma patients. Blood 2015; 126: 2179-2185

Lavi N, Horowitz NA, Brenner B. An update on the management of hematologic malignancies in pregnancy. Women's Health (Lond) 2014; 10: 255-266

Magarotto V, Bringhen S, Offidani M et al. Triplet vs doublet lenalidomide-containing regimens for the treatment of elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma. Blood 2016; 127: 1102-1108

Mahmoud HK, Samra MA, Fathy GM. Hematologic malignancies during pregnancy: a review. J Adv Res 2016; 7: 589-596

Matsui W, Borrello I, Mitsiades C. Autologous stem cell transplantation and multiple myeloma cancer stem cells. Biology of Blood and Marrow Transplantation 2012; 18(Suppl 1): S27-S32

Mehta J, Cavo M, Singhal S. How I treat elderly patients with myeloma. Blood 2010; 116: 2215-2223

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

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

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, Minvielle S. Multiple myeloma: so much progress, but so many unsolved questions. Haematologica 2013a; 98; 487-489

Moreau P, Miguel JS, Ludwig H, Schouten H, Mohty M, Dimopoulos M, Dreyling M. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Onc 2013b; 24 (Suppl6): vi133-vi137

Moreau P, Avet-Loiseau H, Harousseau J-L, Attal M. Current trends in autologous stem-cell transplantation for myeloma in the era of novel therapies. Journal of Clinical Oncology 2011; 29: 1898-1906

Mozobil 2015. Disponibile su: http://products.sanofi.us/Mozobil/mozobil.html. Visitato: luglio 2016

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines Version 1.2017: Multiple Myeloma. Disponibile su: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf. Visitato: ottobre 2016

Neupogen 2016. Disponibile su: http://pi.amgen.com/united_states/neupogen/neupogen_pi_hcp_english.pdf. Visitato: luglio 2016

Ocio EM, Richardson PG, Rajkumar SV et al. New drugs and novel mechanisms of action in multiple myeloma in 2013: a report from the International Myeloma Working Group (IMWG). Leukemia 2014; 28: 525-542

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, Hajek R, Delforge M, et al; MM-015 Investigators. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. New England Journal of Medicine 2012; 366:1759-1769

Palumbo A, Cavallo F, Hardan I et al. Melphalan/prednisone/lenidomide (MPR) versus high-dose melphalan and autologous transplantation (MEL200) in newly diagnosed multiple myeloma (MM) patients <65 years: Results of a randomized phase III study (Abstract). 53rd ASH Annual Meeting and Exposition 2011. Disponibile su: https://ash.confex.com/ash/2011/webprogram/Paper36073.html. Visitato: luglio 2016

Pamidronate 2009. Disponibile su: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021113s008lbl.pdf. Visitato: luglio 2016

Pomalyst 2015. Disponibile su: http://ir.celgene.com/releasedetail.cfm?releaseid=908418. Visitato: luglio 2016

Revlimid 2015. Disponibile su: www.revlimid.com/wp-content/uploads/full-prescribing-information.pdf. Visitato: luglio 2016

Roussel M, Moreau P, Huynh A et al. Bortezomib and high-dosemelphalan as conditioning regimen before autologous stem cell transplantation in patients with de novo multiple myeloma: a phase 2 study of the Intergroupe Francophone du Myelome (IFM). Blood 2010; 115: 32-37

Ruutu T. Engraftment. European Group for Blood and Marrow Transplantation (EMBT). Estratto da: www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/Slidebank/Documents/EBMT%202011%20SC%20Slide%20Bank/1439%20Ruutu.pdf. Visitato: luglio 2016

Shah N, Callander N, Ganguly S, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma: gudelines 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

Stewart AK, Trudel S, Bahlis NJ, et al. A randomized phase 3 trial of thalidomide and prednisone as maintenance therapy after ASCT in patients with MM with a quality-of-life assessment: the National Cancer Institute of Canda Clinical Trials Group Myeloma 10 Trial. Blood 2013; 121: 1517-1523

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 su: www.fih.org.uk/information_library/publications/health_guidelines/complementary.html. Visitato: luglio 2016

Thalomid 2015. Disponibile su: www.celgene.com/content/uploads/thalomid-pi.pdf. Visitato: luglio 2016

Velcade 2015. Disponibile su: www.velcade.com/files/pdfs/velcade_prescribing_information.pdf. Visitato: luglio 2016

Waage A, Gimsing P, Fayers P, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide or placebo in elderly patients with multiple myeloma. Blood 2010; 116: 1405-1412

Wijermans P, Schaafsma M, Termorshuizen F et al. Phase III study of the value of thalidomide added to melphalan plus prednisone in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: the HOVON 49 Study. Journal of Clinical Oncology 2010; 28:3160–3166

Zoledronic acid 2016. Disponibile su: www.pharma.us.novartis.com/sites/www.pharma.us.novartis.com/files/Zometa.pdf. Visitato: luglio 2016

Fatti in breve

- Le nuove terapie a base di talidomide e bortezomib, così come il mieloma stesso, possono essere causa di neuropatia periferica, un evento avverso complicato, in grado di intaccare la qualità della vita e compromettere il trattamento ottimale
- Anemia, neutropenia e trombocitopenia sono effetti collaterali attesi delle nuove terapie; i pazienti dovrebbero essere monitorati attentamente e resi edotti sui segni e i sintomi di tali effetti collaterali
- Eventi tromboembolici ed embolie polmonari sono effetti collaterali significativi di talidomide, pomalidomide e lenalidomide quando questi agenti vengono usati in combinazione con corticosteroidi o chemioterapia
- Identificare strategie basate sui bisogni dei singoli pazienti e mirare alla prevenzione di una buona qualità della vita correlata allo stato di salute (Health Related Quality of Life, HRQoL) è essenziale per il mantenimento e il miglioramento dell'HRQoL.
- Per i caregiver adempiere alle cure è molto spesso stressante e va valutato se il loro benessere generale può essere negativamente influenzato dallo svolgimento di questa attività
- Il team interdisciplinare deve saper riconoscere quando il mieloma è in stadio avanzato e incurabile, e intavolare una discussione con il paziente e il caregiver in relazione all'accettazione o al rifiuto di cure ulteriori e alla gestione dei sintomi

Modulo IV: Gestione complessiva del paziente affetto da mieloma multiplo

A. Gestione del paziente affetto da mieloma multiplo
    1. Problemi comuni associati al trattamento del mieloma
    2. Problemi comuni associati al mieloma
        a. Anemia
        b. Patologie ossee
        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 dei pazienti anziani affetti da mieloma

D. Problemi psicosociali correlati al mieloma e al suo trattamento
    1. Qualità della vita correlata allo stato di salute
    2. Problematiche legate all'adesione

E. Cure di supporto
    1. Caregiver

F. Sopravvivenza

G. Trattamenti di fine vita

H. Risorse

I. Domande di verifica

J. Fonti

Gestione del paziente affetto da mieloma multiplo

Il trattamento del mieloma è cambiato drasticamente negli ultimi anni, offrendo ora un significativo miglioramento nei tassi di risposta e sopravvivenza a fronte delle opzioni di cura precedenti. Fatte alcune eccezioni, è difficile classificare i problemi sperimentati dai pazienti affetti da mieloma come strettamente correlati alla malattia o al trattamento. Fornire le cure di supporto necessarie per tali problemi è una parte fondamentale nella gestione complessiva del mieloma.

Il tipo e la gravità dei problemi provati dai pazienti varieranno sulla base delle caratteristiche personali e della malattia, la tipologia e la durata della cura e l'anamnesi del paziente in relazione agli eventi avversi (Kurtin 2015).

Una delle sfide nell'affrontare i problemi del paziente è quello di raggiungere e mantenere un equilibrio tra l'attenuazione dei sintomi della malattia e il non causare ulteriori complicazioni attraverso gli interventi terapeutici. Ad esempio, fornire sollievo dal dolore in maniera sicura attraverso la somministrazione di narcotici, monitorando in modo attento il paziente in relazione agli effetti collaterali comuni a questi agenti, quali costipazione e nausea. Questo significa che la gestione del paziente affetto da mieloma è complessa e sfaccettata. Fornire cure ottimali richiede un approccio globale, che integra tra loro operatori sanitari da ambiti clinici differenti, cosi come caregiver e pazienti (Garcia 2015).

Problemi comuni associati al trattamento del mieloma multiplo

L'alopecia si può verificare dopo la somministrazione di taluni agenti chemioterapici ed è comune dopo il trapianto. L'alopecia, che si traduce nella perdita di capelli e della peluria corporea, è una condizione temporanea e i capelli ricresceranno al termine della chemioterapia.

I problemi gastrointestinali (GI) sono effetti collaterali comuni della terapia del mieloma. È possibile che si verifichi un certo grado di tossicità gastrointestinale a seguito di ASCT, che può includere:

- mucosite orale
- esofagite
- nausea
- vomito
- diarrea

La costipazione è un effetto collaterale comune del talidomide e **la diarrea** si verifica frequentemente in associazione con il lenalidomide (Gay 2010). Entrambi i problemi GI sono stati riportati con regimi a base di bortezomib. **La mucosite orale**, che deriva da danni all'epitelio della mucosa orale in conseguenza della somministrazione di melfalan, può essere estremamente dolorosa e portare ad altri problemi come calo ponderale, anoressia, disidratazione e infezioni (Pallera 2004; Sonis 2004; Brown 2004). Una ridotta incidenza di mucositi di grado da 3 a 4 è stata riportata in pazienti che hanno tenuto ghiaccio all'interno della bocca per due ore dopo l'infusione di melfalan (Lilleby 2006) e in pazienti che hanno tenuto in bocca ghiaccio o che si sono risciacquati la bocca con acqua ghiacciata durante la somministrazione chemioterapica (Svanberg 2010).

La mielosoppressione, che si manifesta come riduzione dei globuli rossi (anemia), dei globuli bianchi (neutropenia) e delle piastrine (trombocitopenia) è un effetto collaterale comune e atteso delle nuove terapie utilizzate nel trattamento del mieloma, cosi come una conseguenza del regime di condizionamento per ASCT. La gravità degli effetti collaterali di anemia, neutropenia e trombocitopenia dipenderà da quanto bassa è la conta effettiva dei globuli rossi, dei neutrofili e delle piastrine e dalla durata di tale stato (Tabella 1).

Tabella 1: Classificazione del livello di gravità di anemia, neutropenia e trombocitopenia

Eventi avversi/ Misurazione	Livello 1: Lieve	Livello 2: Moderato	Livello 3: Grave	Livello 4: Potenzialmente letale	Livello 5
Anemia/ Emoglobina	<LLN–10g/dL <LLN–6.2mmol/L <LLN–100g/L	<10–8g/dL <6.2–4.9mmol/L <100–80g/L	<8–6.5g/dL <4.9–4mmol/L <80–65g/L	<6.5g/dL <4mmol/L <65g/L	Morte
Neutropenia/ Neutrofili	<LLN–1500/mm^3 <LLN–1.5x10^9/L	<1500–1000/mm^3 <1.5–1.0x10^9/L	<1000–500/ mm^3 <1.0–0.5x10^9/L	<500/ mm^3 <0.5x10^9/L	Morte
Trombocitopenia/ Piastrine	<LLN–75000/mm^3 <LLN–75x10^9/L	<75000–50000/mm^3 <75–50x10^9/L	<50000–25000/mm^3 <50–25x10^9/L	<25000/ mm^3 <25x10^9/L	Morte

LLN, limite inferiore al normale
Fonte: CTCAE 2006

L'anemia può essere causata dal mieloma o dal trattamento, mentre **la neutropenia** e **la trombocitopenia** sono causate con maggior frequenza dal trattamento con bortezomib (trombocitopenia) e lenalidomide e agenti alchilanti (neutropenia e trombocitopenia). Anemia e trombocitopenia vengono generalmente trattate utilizzando trasfusioni di emoderivati a supporto (Tabella 2). Nel trattamento dell'anemia possono essere impiegati agenti eritropoietico-stimolanti. Tuttavia, questi agenti aumento il rischio di eventi tromboembolici. Nei pazienti con rischio elevato di eventi tromboembolici, inclusi i pazienti precedentemente trattati con talidomide e lenalidomide in combinazione con doxorubicina e corticosteroidi, l'utilizzo di agenti eritropoietico-stimolanti deve essere attentamente valutato (Schrijvers 2010).

L'affaticamento si verifica nella maggior parte dei pazienti affetti da mieloma e può essere una causa importante di funzionalità ridotta e peggioramento della qualità della vita (Snowden 2011). Sfortunatamente, l'affaticamento è spesso tenuto in poca considerazione dagli operatori sanitari. Le cause dell'affaticamento sono multifattoriali e includono cause trattabili (anemia, bassi livelli di testosterone), psicologiche o correlate al trattamento (farmaci sedativi).

L'osteonecrosi della mascella, caratterizzata da necrosi con esposizione dell'osso a livello della regione maxillo-facciale, è poco comune ma potenzialmente molto grave. Il rischio aumenta con la somministrazione prolungata di biofosfonati e il disturbo tende a cronicizzare. Le caratteristiche tipiche sono dolore e infezioni localizzate, caduta dei denti e avulsioni spontanee e ulcerazioni del tessuto molle (Snowden 2011). I pazienti devono essere fatti oggetto di un esame odontoiatrico completo e di cure dentistiche preventive appropriate prima di iniziare la terapia con bifosfonati. Durante la terapia, i pazienti devono mantenere un'igiene orale eccellente ed evitare procedure dentali invasive (Kyle 2007).

Il dolore è spesso una delle ragioni per cui il paziente con mieloma richiede assistenza medica (Snowden 2011) ma raramente si presenta isolato da altri problemi correlati alla malattia o al suo trattamento. Più spesso, il dolore è accompagnato da affaticamento e depressione. L'esperienza e la sensazione di dolore è altamente soggetiva. Son disponibili diversi strumenti di misurazione atti a valutare al meglio localizzazione, intensità, tipo ed esperienza di dolore secondo quanto riferito dal paziente (Eaton 2009; EONS 2012a; Snowden 2011).

Una funzione immunitaria alterata è una caratteristica importante del mieloma che causa un aumento del rischio di infezioni, anche **la neutropenia** pone il paziente a rischio di sviluppare infezioni (Kurtin 2015; Gay 2010). L'impiego prolungato di alte dosi di steroidi può compromettere le difese dell'ospite verso infezioni virali e micotiche. L'intensità di rischio per infezione varia a seconda dei disturbi sottostanti, della mielotossicita degli agenti somministrati, delle comorbidità, dell'età, delle infezioni precedenti e dell'esposizione ambientale a microrganismi (Bevans 2009).

La neuropatia periferica (Peripheral Neuropathy, PN), una disfunzione neurologica a carico dei neuroni periferici, motori, sensoriali ed autonomi (EONS 2012b), è associata con l'uso di bortezomib e talidomide e, in alcuni pazienti, può risultare debilitante (Ludwig 2010). La PN associata a bortezomib è perlopiù neuropatia sensoriale e dolorosa ed è tentenzialmente reversibile nella maggior parte dei pazienti (Gay 2010; Richardson 2009). La PN causata da talidomide è principalmente di tipo sensoriale. Generalmente, la neuropatia periferica è una complicazione tardiva nel mieloma (Tariman 2008); il rischio di sviluppare PN correlata al trattamento aumenta con la somministrazione prolungata di talidomide e, in caso di peggioramento dei sintomi, le dosi andrebbero ridotte o la talidomide sospesa (Palumbo 2008).

La PN può essere causata anche dal mieloma stesso o da comorbidità quali il diabete mellito o sindromi da compressione nervosa (Snowden 2011; Terpos 2015). Tra gli altri medicinali o le altre condizioni che contribuiscono allo sviluppo di PN vi sono probabilmente: uso di alcol, mancanza di vitamina B12, sindrome paraneoplastica, insufficienza vascolare (Garcia 2015).

La PN può compromettere la qualità della vita a causa degli effetti fisici, sociali e psicologici causati dal dolore neuropatico continuo (Tariman 2008). Non vi sono al momento medicinali efficaci in grado di alleviare i sintomi neuropatici. Gli strumenti valutativi, quali il Total Neuropathy Score, sono disponibili per misurare la gravità della PN e vanno utilizzati per darne una valutazione oggettiva (Snowden 2011).

Alcuni agenti chemioterapici sono noti per causare **complicazioni polmonari**, che, secondo le stime, si verificano in una quota che va dal 30 al 60% di quanti ricevono un ASCT (Faiman 2013). L'emorragia alveolare diffusa, caratterizzata dall'insorgenza acuta di infiltrati alveolari e ipossemia, è una complicazione potenzialmente letale (Majhail 2006). La cura consiste in corticosteroidi e trattamento di supporto.

Gli **eventi dermatologici** avversi possono essere un effetto collaterale dei trattamenti a base di talidomide e lenalidomide. Questi eventi sono generalmente lievi o moderati e possono essere gestiti facilmente (Gay 2010). In casi rari, possono verificarsi necrolisi epidermiche tossiche più gravi e sindrome di Stevens-Johnson: entrambe sono potenzialmente letali e richiedono interventi specialistici.

Gli **eventi tromboembolici** (trombosi venosa profonda [Deep Vein Thrombosis, DVT], o embolia polmonare

[Pulmonary Embolism, PE]) sono uno degli effetti collaterali più significativi associati all'impiego di IMiD (farmaci immunomodulatori) come talidomide, pomalidomide e lenalidomide, laddove questi agenti sono utilizzati in combinazione con corticosteroidi o chemioterapia (Ludwig 2010). Il rischi di sviluppare eventi tromboembolici sembra essere aumentato quando gli agenti eritropoietico-stimolanti vengono aggiunti agli IMiD. Tra i fattori di rischio generale di eventi tromboembolici vi sono: il mieloma stesso; dati demografici individuali (età avanzata, obesità, immobilità); fattori genetici (anamnesi familiare rilevante, disturbi alla coagulazione del sangue); condizioni di comorbidità (disturbi cardiaci, anemia falciforme); procedure particolari (impianto di catetere venoso centrale); medicinali (agenti estrogeni, terapia antimieloma) (Terpos 2015; Rome 2008).

Tabella 2. Gestione delle problematiche comunemente correlate al trattamento

Problema	Quadro clinico	Gestione
Alopecia	Perdita totale di capelli	Informare i pazienti sulle cause/la durata dell'alopecia; offrire supporto psicosociale; attività di counseling su parrucche/protezioni per il capo
Anemia	Affaticamento, dispnea, dolori da sforzo al petto	Valutazione dei segni/sintomi; informare sul verificarsi atteso dell'anemia; agenti eritropoietico- stimolanti (la somministrazione richiede attenta valutazione); trasfusione di emazie concentrate.
Anoressia	Calo ponderale, cambiamenti del senso del gusto, deterioramento delle condizioni generali, affaticamento, nausea, vomito, diarrea	Riesame dei medicinali come fonte del problema; fornire integratori nutrizionali per via orale, idratazione per via endovenosa; pasti piccoli e frequenti, conteggio delle calorie, verifica settimanale del peso; consulenza nutrizionale; identificare e correggere le cause sottostanti
Stipsi	I sintomi possono andare da stitichezza occasionale/intermittente a conseguenze potenzialmente mortali (occlusione)	Mantenere un'assunzione di liquidi elevata e una dieta ricca di fibre se appropriata dal punto di vista medico; incrementare l'attività fisica; prendere in considerazione l'utilizzo di lassativi e stimolanti
Diarrea	Frequenza aumentata di movimenti intestinali, feci molli/acquose/morbide, crampi addominali, disidratazione, calo ponderale	Riesame dei medicinali come fonte del problema; valutare i livelli di elettroliti; somministrare antidiarroici in assenza di infezione GI; mantenere/aumentare assunzione di liquidi; fornire sostituzione degli elettroliti; prelevare campione di feci per valutazione di patogeni enterici; fornire integratori nutrizionali se indicato
Emorragia alveolare diffusa	Respiro superficiale e tachipnea, emottisi, dolori al petto, tosse	Valutazione regolare di complicazioni polmonari; avvisare il paziente di contattare immediatamente gli operatori sanitari se si verificano i sintomi
Affaticamento	Riduzione dell'efficienza energetica; inabilità/ difficolta a svolgere le normli attività quotidiane; insonnia; stanchezza dopo aver dormito la notte; debolezza generale	Incoraggiare l'attività fisica; valutare l'assunzione di alimenti; stabilire periodi regolari di sonno/veglia; consigliare i pazienti di programmare e di dare una scala di priorità alle attività quotidiane; indirizzare a una terapia fisica
Infezione	Febbre, brividi, mialgia, malessere, nausea, ipotensione, ipossia; sepsi (temperatura > 38,5 °C, tachicardia, debolezza muscolare, affaticamento, confusione, abbassamento della pressione sanguigna)	Monitorare regolarmente per segni e sintomi di infezione (cavità orale, punto d'uscita del catetere); somministrazione di G-CSF fino al recupero dei neutrofili; ridurre dose di farmaci o interrompere se la conta dei neutrofili è <500/mm^3; profilassi anti-infezione con antibatterici, antivirali e antimicotici; monitorare per segni e sintomi di infezione; se presente febbre, iniziare antibiotici ad ampio spettro, paracetamolo, idratazione, gestione dei sintomi
Nausea	Anoressia, calo ponderale; ridotto turgore della pelle, disidratazione; malnutrizione se grave	Valutare i modelli di nausea; individuare intolleranze a cibi; individuare il tipo di nausea (acuta, ritardata, anticipata, refrattaria, di nuovo tipo); potrebbe richiedere idratazione per via endovenosa o supporto nutrizionale se grave
Ulcerazioni orali (mucositi)	Indolenzimento, eritema, ulcerazioni della mucosa orale; difficoltà di deglutizione	Manterere ghiaccio all'interno delle guance o tenere in bocca ghiaccio/ acqua ghiacciata durante la somministrazione della chemioterapia; igiene orale; somministrazione di analgesici; consulenza su regime dietetico
Osteonecrosi della mascella	Dolore alla mascella, infezione, caduta dei denti	Buona igiene orale; informare il paziente dei rischi; cure odontoiatriche prima del trattamento con biofosfonati; cure dentali di mantenimento

Tabella 2. Gestione delle problematiche comunemente correlate al trattamento

Problema	Quadro clinico	Gestione
Dolore	Il paziente riferisce nuovi dolori o di cambiamenti in negativo di quelli già presenti	Valutazione periodica del dolore ad ogni stadio della malattia; valutazione degli effetti degli analgesici e modifica della tipologia di agenti, titolazione delle dosi fino al raggiungimento dell'efficacia; radioterapia locale può fornire sollievo da dolore; se necessario, consulenza con specialisti del dolore
Neuropatia periferica	Parestesia, dolore periferico; deficit sensoriale; difficoltà a mantenere l'equilibrio; debolezza	Svolgere valutazione di base per segni e sintomi di PN; diminuzione/discontinuazione di talidomide se i sintomi peggiorano; garantire ambiente sicuro; cura del dolore neuropatico con farmaci, agopuntura, massaggi; consulenza per terapia fisica; valutare rischio di cadute (soprattutto in pazienti anziani); insegnare al paziente a riconoscere segni e sintomi di PN
Eruzione cutanea, pelle secca	Sintomi generalmente autolimitanti	Antistaminici per cure sintomatiche; valutazione per potenziali reazioni gravi ai farmaci
Trombocitopenia	Sanguinamento delle mucose/gastrointestinale; aumento di lividi, difficolta a fermare sanguinamento; petecchie; perdite dal punto di uscita del catetere	Ottenere anamnesi di emorragie del paziente; mettere in atto misure cautelari per emorragie; monitorare CBC, conta differenziale e piastrine; valutazione di membrane mucose, sclera, pelle; valutazione neurologica di sintomi emorragici intracranici; ridurre dose farmaci se la conta delle piastrine è <25.000/mm^3
Trombosi (DVT o PE)	DVT: febbre leggera, tachicardia, gonfiore/rossore alle estremità, fastidio/dolore/sensazione di tensione, segni positivi di Homan PE: ansia, dispnea improvvisa, disturbi al petto, tachicardia/tachipnea, febbre leggera, sfregamento pleurico	Valutazione anamnesi/rischio di eventi tromboembolici prima di iniziare la terapia; tromboprofilassi con utilizzo di aspirina, LMWH o warfarin; dare informazioni sul riconoscimento di segni e sintomi di DVT e PE
Vomito	Da lieve (1 episodio/24 ore) a più grave (6 episodi/24 ore); conseguenze potenzialmente letali se grave	Può essere auto-limitante; fornire antiemetici; evitare stimoli nocivi; se grave, può richiedere l'apporto di liquidi per via endovenosa o di supporti nutrizionali

CBC, emocromo completo; DVT, trombosi venosa profonda; G-CSF, granulociti fattori stimolanti le colonie; IV, intravenoso; LMWH, eparina a basso peso molecolare; PE, embolia polmonare; PN, neuropatia polmonare;

Riferimenti: EONS 2012; Faiman 2013; Garcia 2015; Gay 2010; Kurtin 2015; Ludwig 2010; Miceli 2008; Rome 2008; Smith 2008; Snowden 2011; Tariman 2008; Terpos 2015.

Problemi comuni associati al mieloma

Anemia

Approssimativamente il 75% dei pazienti presenta anemia, che risulta più frequente in pazienti con malattie ricorrenti o refrattarie (Gay 2010). L'anemia relativa al mieloma migliora generalmente con la risposta alla terapia del mieloma stesso. Nei casi in cui l'anemia non migliorasse a fronte di una risposta al trattamento della malattia, si può prendere in considerazine una trasfusione di globuli rossi e agenti eritropoietico-stimolanti (Terpos 2015). Gli studi hanno dimostrato che gli agenti eritropoietico-stimolanti possono far aumentare i livelli di emoglobina di 2 g/dL o più, in una quota compresa tra il 60 e il 75% dei pazienti affetti da anemia sintomatica (Terpos 2015). La gestione dell'anemia correlata alla malattia è la stessa dell'anemia correlata al trattamento (Tabella 2).

Patologia ossea

Circa il 90% dei pazienti con diagnosi di mieloma svilupperà lesioni osteolitiche alle ossa nel decorso della malattia (Bilotti 2011). Le patologie ossee associate al mieloma sono un importante causa di morbidità e mortalità (Gay 2010). Le fratture patologiche possono verificarsi sulle ossa lunghe (braccia o femori) e sui corpi vertebrali (Tabella 3). Il dolore osseo, sintomo predominante alla diagnosi o alla recidiva, generalmente migliora con la terapia e con il conseguente controllo della malattia, ma può essere necessario uno specifico intervento antalgico (Gay 2010). La radioterapia per il controllo del dolore osseo deve essere utilizzata con cautela. I biofosfonati sono raccomandati per tutti i pazienti con malattia ossea alla diagnosi purchè presentino una funzione renale adeguata (Terpos 2015), possono prevenire, ridurre e ritardare gli eventi scheletrici e ipercalcemia cosi come trattare le lisi e l'osteoporosi.

Insufficienza renale

L'insufficienza renale è una complicazione grave del mieloma, che coinvolge un sottogruppo importante di pazienti. Si stima che alterazioni renali lievi (filtrazione glomerulare stimata <60 mL/min/1,73m^2) si verifichino in una quota compresa almeno tra il 25 e il 50% dei pazienti durante il continuum del mieloma (Kleber 2009). In aggiunta a quelle correlate alla malattia, altre cause di insufficienza renale sono ipercalcemia, iperuricemia e infezioni, cosi come la disidratazione e l'utilizzo di farmaci nefrotossici (aminoglicosidi, antibiotici, antipertensivi, regimi a base di lenalidomide e agenti antinfiammatori non steroidei).

Per ridurre il carico tumorale sono necessari trattamenti del mieloma ad azione rapida, che utilizzano agenti i cui effetti coallaterali non prevedano una ulteriore alterazione della funzionalità renale. Il bortezomib, ad esempio, è dotato di un'azione rapida e l'eliminazione dell'agente è indipendente dalla clearance renale, così che non è necessaria la rimodulazione della dose in presenza di insufficienza renale (Terpos 2015). Il bortezomib in combinazione con doxorubicina e desametasone mostra un tasso di risposte renali pari al 62% dei pazienti e un tasso di risposte renali complete (GFR > 60 ml/min) pari al 31% dei pazienti (Ludwig 2009) ed è raccomandato dallo European Myeloma Network (Terpos 2015). Anche il lenalidomide è un opzione praticabile nel trattamento di alterazioni renali con un buon tasso di risposte positive, sia nei confronti della malattia che per il recupero della funzionalità renale (Terpos 2015).

Condizioni di comorbidità ed effetti tardivi del trattamento

Condizioni di comorbidità

Tutti i pazienti con condizioni di comorbidità, come diabete, insufficienza renale e malattie cardiopolmonari, presentano un rischio maggiore di infezione e devono ricevere profilassi antibiotica. Diabete, malattie cardiache e diverse altre comorbidità possono aumentare il rischio di trombosi e questi pazienti devono ricevere profilassi anti-trombotica. Le condizioni di comorbidità potrebbero peggiorare durante il periodo di sopravvivenza al tumore.

Effetti tardivi del trattamento

Esiste una scarsa letteratura basata su evidenze relativamente agli effetti tardivi dei trattamenti specifici per i regimi di cura impiegati nel mieloma multiplo, incluso il trapianto di cellule staminali ematopoietiche. I pazienti sono ad alto rischio di sviluppare complicazioni tardive da chemioterapia e, ove utilizzata, da radioterapia (Tabella 4).

Un secondo tumore maligno è una complicanza tardiva e devastante del trattamento del mieloma. Dopo l'utilizzo di quasi tutti gli agenti alchilanti, melfalan incluso, è stato riferito di un rischio di leucemia mieloide acuta e di sindrome mielodisplastica correlato alla terapia e dipendente dal dosaggio (Morton 2014). Oggi nel Regno Unito e negli Stati Uniti la raccomandazione è di effettuare lo screening dei sopravvissuti al tumore anticipatamente (8 anni dopo il trattamento), con maggiore frequenza (ogni anno) e coinvolgendo un maggior numero di modalità diagnostiche (Morton 2014).

Tabella 3. Gestione delle problematiche comunemente correlate alla malattia

Problem	Quadro clinico	Gestione
Patologie osee	Fratture patologiche delle ossa lunghe o dei corpi vertebrali; dolore osseo	Monitorare gli effetti collaterali dei biofosfonati (disfunzione renale, complicazioni GI, ipocalcemia, osteonecrosi della mascella), ottenere esame odontoiatrico pre-trattamento. Per fratture incombenti, compressione del midollo e plasmocitoma: terapia fisica(radioterapia), consulenza ortopedica; valutare la sicurezza dell'ambiente domestico; valutazioni continue e accurate del dolore, fornire gestione del dolore; se prescritto, utilizzare supporto della colonna vertebrale; integrazione di vitamina D e calcio; esercizi con pesi secondo capacità/possibilità
Disfunzione renale	Creatinina sierica ≥2 mg/dL OR clearance della creatinina <30 ml/min OR e-GFR < 60 ml/min (lieve disfunzione)	In pazienti di nuova diagnosi iniziare con talidomide + bortezomib o lenalidomide; evitare fattori aggravanti quali mezzi di contrasto, agenti antinfiammatori non steroidei, disidratazione; monitoraggio attento nell'uso dei bifosfonati Assicurare idratazione adeguata; alcalinizzazione delle urine; trattare ipercalcemia

e-GFR, tasso stimato di filtrazione glomerulare GI, gastrointestinale;

Fonte: Majhail 2012;Terpos 2015

Tabella 4. Effetti tardivi comuni del trattamento del tumore*

Sistema/organo	Complicazione	Fattori di rischio generali
Sistema immunitario	Infezione	Immunosoppressione prolungata Dispositivi di accesso venoso
Oculare	Cataratta, cambiamenti della vista, retinopatia Sindrome Sicca, xerostomia Retinopatia microvascolare	Uso prolungato di corticosteroidi Esposizione a radiazioni
Orale	Sindrome sicca, xerostomia Carie	Esposizione a radiazioni a livello testa e collo
Polmonare	Polmonite Fibrosi polmonare Malattia polmonare restrittiva	Malattie polmonari preesistenti Esposizione a radiazioni al torace/TBI Uso di tabacco Agenti infettivi
Cardiovascolare	Cardiomiopatia Insufficienza cardiaca congestizia Aritmie Coronaropatie Tromboembolia	Dose cumulativa e combinazione di farmaci cardiotossici (antracicline) Esposizione a radiazioni al torace Età avanzata al trapianto Fattori di rischio cardiovascolare preesistenti Malattia renale cronica Sindrome metabolica Obesità Durata più lunga della sopravvivenza
Fegato	Epatite B e C	Esposizione trasfusionale di emoderivati
Renale e genitourinario	Malattia renale cronica Disfunzione della vescica Infezione del tratto urinario Incontinenza	Esposizione a farmaci (inibitori della calcineurina, amfotericina, aminoglicosidi) CMV Cistite emorragica
Tessuto muscolare e connettivo	Miopatia, atrofia Fascite/scleroderma Polimiosite	Corticosteroidi
Scheletrico	Osteonecrosi (articolare) Osteoporosi	Patologie ossee preesistenti Utilizzo prolungato di steroidi Inattività
Sistema nervoso	Neuropatia periferica Leucoencefalopatia Deficit neuropsicologici e cognitivi	Esposizione a radiazioni alla testa Esposizione a fludarabina Chemioterapia intratecale
Endocrino	Ipotiroidismo Insufficienza surrenale Ipogonadismo	Esposizione a radiazioni a collo e testa Utilizzo prolungato di steroidi Trapianto di cellule staminali Radioimmunoterapia Terapie sistemiche: inibitori del fattore di crescita endoteliale vascolare, IMiD, inibitori retinoidi
Secondo tumore	Tumori solidi Neoplasie ematologiche PTLD	Esposizione a radiazioni Deplezione delle cellule T Esposizione ad agenti alchilanti o etoposide
Psicosociale e sessuale	Depressione Ansia Affaticamento Disturbi del sonno Disturbi da stress postraumatico Disfunzione sessuale, perdita della libido	Disordini psichiatrici pregressi Ipogonadismo Esperienza di tumore

Tabella 4. Effetti tardivi comuni del trattamento del tumore*

Sistema/organo	Complicazione	Fattori di rischio generali
Gonadi	Infertilità Menopausa indotta dalla cura Mancanza di testosterone	Irraggiamento della pelvi Chemioterapia ad alto dosaggio IMiD Età

* Il contenuto della tabella si applica ai trattamenti somministrati per il mieloma come per altri tipi di tumore.
CMV, citomegalovirus; IMiD, agenti immunomodulatori; PTLD, disordine linfoproliferativo post-trapianto; TBI, irradiazione totale del corpo

Fonte: Kurtin 2015; Majhail 2012; Morton 2014; Treanor 2014

Considerazioni speciali nella gestione dei pazienti anziani affetti da mieloma

Gli effetti collaterali del mieloma e della sua terapia, quali affaticamento, debolezza, compromissione neurologica, disturbi metabolici, atrofia e dolore alle ossa, possono esporre i pazienti anziani a un rischio maggiore di caduta a terra. Le conseguenze della caduta possono avere un ulteriore effetto negativo sulla prognosi a lungo termine dei pazienti anziani affetti da mieloma (Bilotti 2011).

In particolar modo nei pazienti più anziani è importante considerare le comorbidità, come artrite o osteoporosi, che simulano il dolore di affezioni ossee maligne, il diabete o la sindrome da tunnel carpale che producono sintomi analoghi alla neuropatia periferica (PN), e la nevralgia post-herpetica come causa comune di dolore persistente (Snowden 2011). Sebbene possa essere meglio tollerata nei pazienti più anziani se non sono molto attivi dal punto di vista fisico, l'anemia è una delle maggiori preoccupazioni nei pazienti affetti da cardiopatia ischemica, broncopneumopatia cronica ostruttiva e disturbo cerebrovascolare (Metha 2010).

I pazienti più anziani sono particolarmente sensibili alla riattivazione del virus della varicella a causa di un declino correlato all'età nell'immunità mediata da cellule specifica per il virus della varicella e dell'immunosoppressione indotta dalla cura (Mehta 2010). Si raccomanda trattamento profilattico con aciclovir o valaciclovir.

La sensibilità alla trombocitopenia dovuta al bortezomib e la mielosoppressione dovuta al lenalidomide è maggiore nei pazienti più anziani affetti da mieloma. La chemioterapia convenzionale produce anch'essa una mielosoppressione più profonda e prolungata che necessita l'utilizzo di fattori di crescita e di una profilassi a base di agenti antimicrobici (Mehta 2010).

Problemi psicosociali correlati al mieloma e al suo trattamento

Qualità della vita correlata allo stato di salute

Numerosi aspetti del mieloma e del suo trattamento hanno un impatto negativo sulla qualità della vita correlata allo stato di salute dei pazienti (Health-Related Quality of Life, HRQoL). Pur dimostrando tassi di sopravvivenza migliorata, gli agenti di nuova generazione sono comunque associati ad eventi avversi che compromettono la HRQoL. È stato constatato che il dolore osseo e l'esperienza di sintomi gravi erano quelli che influivano più negativamente sulla HRQoL, sebbene anche la tossicità del trattamento contribuisse a compromettere il benessere individuale (Jordan 2010). Secondo i risultati di un piccolo studio, i pazienti affetti da mieloma sopravvissuti di lungo termine e trattati in modo intensivo hanno visto una compromissione sigificativa della HRQoL a causa dell'invadenza dei sintomi, a indicare la necessità di valutazioni periodiche e sistematiche anche quando la malattia si è stabilizzata (Boland 2013). Anche se è probabile che gli effetti psicologici tardivi siano causati dall'esperienza di diagnosi, cura e guarigione da un tumore piuttosto che essere risultato diretto del trattamento, essi possono verificarsi anche a seguito di effetti fisici tardivi, come ad esempio la depressione dovuta al dolore indotto dal trattamento (Treanor 2014).

Identificare strategie commisurate ai bisogni del singolo paziente e mirate a prevenire una compromissione della HRQoL è essenziale ai fini di un suo miglioramento. È stato dimostrato che l'utilizzo di strumenti per la misurazione della HRQoL è in grado di migliorare in maniera indipendente la HRQoL in pazienti di oncologia generale (Velikova 2004) e vi sono medici che consigliano l'uso di valutazioni dell'HRQoL su base routinaria come parte del normale iter clinico di cura. La EORTC-QLQ-C30 e i suoi moduli per il mieloma (MY20 e MY24) sono gli strumenti complessivamente più convalidati a questo scopo.

Dopo l'ASCT, i pazienti spesso descrivono la sensazione di "sentirsi giù" e possono esprimere ansia su "cosa

accade dopo" (Garcia 2015). I sintomi di depressione vengono riportati in una quota di pazienti sottoposti a trattamento per tumore che va approssimativamente dal 20 al 25% (Brown 2009). I sintomi di depressione vengono spesso trascurati, perché sono spesso il riflesso dei sintomi conseguenti al trattamento antitumorale. La depressione può avere effetti negativi sulla salute fisica, aumentare l'affaticamento correlato ai sintomi e lo stress, ed è stata associata con un'incidenza maggiore di suicidi (Garcia 2015).

Il trattamento e i suoi effetti collaterali, stress, affaticamento, cambi nell'immagine corporea, comorbidità e svariati altri fattori correlati alla malattia o alla cura possono portare a disfunzioni sessuali.

I sopravvissuti alla malattia tumorale possono sperimentare effetti sociali dovuti alla loro esperienza con il tumore come cambiamenti nelle relazioni e/o condizioni lavorative ed economiche (Treanor 2014). I sopravvissuti alla malattia tumorale hanno più probabilità rispetto alla popolazione generale di rimanere disoccupati e una maggiore difficoltà nel reintegrarsi nell'ambiente lavorativo, sperimentano discriminazione, hanno paura di perdere benefici e di provare sulla propria pelle uno stigma associato alla malattia (Treanor 2014).

Problematiche legate all'aderenza alle cure

Per raggiungere i benefici massimi dalla maggior parte delle cure, i pazienti hanno bisogno di iniziare e continuare il trattamento secondo prescrizione. Le ragioni della mancata aderenza sono multifattoriali e includono variabili correlate ai pazienti, ai medici, ai medicinali e al sistema (Hershman 2016). La ragione più comune di mancata adesione è la tossicità del trattamento prescritto. I nuovi agenti (lenalidomide, talidomide e bortezomib) hanno contribuito a migliorare i tassi di risposta e il periodo di sopravvivenza, ma causano effetti collaterali che, pur se prevedibili e gestibili, possono essere potenzialmente letali e interferiscono con l'aderenza (Bertolotti 2008). Al fine di incrementare l'aderenza al protocollo farmacologico sono stati messi in atto metodi differenti, come la consulenza telefonica con un infermiere, SMS di promemoria giornalieri e comunicazioni scritte. Anche se alcuni studi hanno evidenziato l'efficacia di tali interventi, la portata e la durata dei miglioramenti nell'aderenza non sono stati dimostrati.

Anche se i tassi di aderenza sono stati definiti alti in uno studio su pazienti affetti da mieloma che assumevano un trattamento chemioterapico per via orale (ciclofosfamide, talidomide e desametasone), c'era spazio per una mancata aderenza non intenzionale a causa della scarsa conoscenza del farmaco, così come della ragione per cui assumerlo e del modo in cui farlo (Arber 2015). Le strategie atte a migliorare l'adesione ad agenti chemioterapici orali includono:

Promemoria di attivazione	Diari delle pillole, portapillole, calendari o fogli di calcolo del paziente, blister, telefoni cellulari/allarmi, contenitori di pillole elettronici, sistema di monitoraggio elettronico dei medicinali
Educazione	Istruire su tempi e modalità di assunzione dei medicinali, indicazioni, effetti collaterali potenziali, interazione tra farmaci
Adattato da: Schneider 2011	

Cure di supporto

Il mieloma è una malattia cronica senza trattamenti curativi efficaci conosciuti. La traiettoria della malattia coinvolge molteplici periodi di remissione e recidiva ed è probabile che il trattamento debba essere somministrato dal momento della diagnosi fino a quello del decesso. Quando il declino funzionale viene associato ad una perdita di indipendenza e ad una ridotta qualità della vita, la conservazione dell'indipendenza è lo scopo primario di quanti sopravvivono al mieloma (Kurtin 2015). Preservare la qualità della vita e l'indipendenza delle funzioni richiede, tra gli altri, fattori quali la conservazione della mobilità, un efficace controllo del dolore, la prevenzione da cadute o ferite, un riposo e un sonno ottimali, dieta adeguata e supporto medico (Kurtain 2015).

Caregiver

Tanto i pazienti quanto i caregiver hanno bisogno di adattarsi alla diagnosi di mieloma: conoscere il modo in cui esso influenza il singolo paziente e cosa cambia nel suo stile di vita sarà necessario al fine di incrementare le possibilità di convivere con la malattia in modo positivo. I caregiver sono chiamati ad assimilare informazioni complesse, spesso molto rapidamente, e a sviluppare abilità per fornire assistenza nello svolgimento delle occupazioni quotidiane, svolgere attività considerate tipiche dell'ambito sanitario o aventi a che fare con il trattamento farmacologico e fornire supporto emotivo in un periodo di difficoltà (Tabella 5). I caregiver possono essere parenti, amici, conoscenti o volontari (Kurtin 2013) e il numero e presenza può variare a seconda delle condizioni del paziente.

Un caregiver gioca un ruolo fondamentale nel raggiungimento e nel mantenimento di risultati ottimali durante il decorso della malattia. Nel momento stesso in cui offre il proprio supporto, il caregiver si trova a lottare anche con le proprie sensazioni in relazione alla diagnosi e con l'incertezza legata agli eventi futuri e su come si comporterà a riguardo. Gli operatori sanitari hanno bisogno di capire il ruolo del caregiver, le dinamiche della relazione caregiver-paziente e le cause di stress reale e potenziale del caregiver (Kurtin 2013).

Tabella 5. Elementi chiave del ruolo del caregiver	
Attività di assistenza diretta	Monitorare e riportare effetti collaterali della cura Procurare e somministrare medicinali Assumere decisioni su quando chiamare l'operatore sanitario Assumere decisioni sulla somministrazione di medicinali "secondo necessità" Svolgere procedure tecniche (vestizione, somministrazioni endovena e cura della pompa)
Attività di assistenza indiretta	Fungere da contatto per l'assistenza sanitaria Fungere da contatto per la famiglia, gli amici Fungere da rappresentante del paziente Gestire la casa Gestire le pratiche e i conti medici ed assicurativi Organizzare il trasporto
Supporto emotivo	Equilibrare aspettative mediche e mantenimento della speranza Ascoltatore attivo Fornire conforto emotivo e rassicurazione
Adattato da: Kurtin 2013	

L'autogestione in ambito domestico sta diventando sempre più prevalente rispetto al tempo trascorso in ospedale, che si sta quindi riducendo. Di conseguenza, fornire istruzioni ai pazienti e ai caregiver sulle modalità di ricoscimento e di gestione degli effetti collaterali è importante al fine di una ottimizzazione dei risultati.

I caregiver sono particolarmente esposti di fronte alle elevate necessità di cura richieste da un paziente affetto da mieloma (Molassiotis 2011). La richiesta di fornire cure produce modifiche a livello di ruolo, di benessere emotivo, nelle attività sociali e nel lavoro. Il livello di cure richiesto dal paziente influenza in modo deciso la vita del caregiver e, probabilmente, la sua salute. Il caregiver ha spesso bisogno, senza ottenerne, di pause, di assistenza sanitaria, di assistenza psicosociale e finanziaria: ne ha bisogno per soddisfare le molte necessità del paziente.

Fornire assistenza è un compito stressante; in termini preventivi, andrebbe fatta una valutazione del grado di potenziale impatto negativo sulla vita e la salute del caregiver e si dovrebbero fornire delle raccomandazioni a proposito degli interventi da mettere in atto per ridurre qualsivoglia ripercussione negativa sull'attività di caretaking (Bevans 2012).

Interventi di supporto per caregiver

- Formazione individualizzata del caregiver
- Fornire informazioni chiare e coerenti, sottolineare i concetti importanti
- Fornire materiale scritto
- Suggerire il mantenimento di un diario o di un registro dove riportare trattamenti, emocromi, trasfusioni ed effetti collaterali, la cura somministrata e il risultato
- Incoraggiare pause dall'assistenza del paziente e il proseguimento dei propri hobby
- Incoraggiare pratiche di controllo dello stress come camminare e meditare
- Suggerire risorse ospedaliere e territoriali per aiutare a far fronte ai problemi
- Fornire criteri e procedure per situazioni di emergenza
- Incoraggiare il caregiver a cercare aiuto e/o assistenza se necessario

Sopravvivenza

La sopravvivenza relativa a 5 anni di per il mieloma era pari a 26,3% nel 1975 a fronte del 49,6% del 2008, con una riduzione del tasso di mortalità dello 0,8% per anno fra il 2004 e il 2013 (SEER 2016).

La sopravvivenza al tumore è ora definita come il periodo libero da malattia compreso tra il momento della diagnosi e il decesso (NCI 2016). Un rapporto dell'Institute of Medicine afferma che "L'assistenza ottimale per la sopravvivenza è caratterizzata da un piano organizzato di follow up che è condiviso con i pazienti, cosicché possano assumersi la responsabilità della loro assistenza" (Hewitt 2006, p. 194). Secondo questo rapporto, le componenti essenziali dell'assistenza alla sopravvivenza sono:

Prevenzione ed individuazione di nuovi tumori e di recidive

Sorveglianza dell'estensione del tumore, di tumori secondari e recidivi

Intervento per le conseguenze della patologia e del suo trattamento

Coordinamento tra specialisti e fornitori di cure primarie per assicurare che tutte le necessità sanitarie del sopravvissuto vengano soddisfatte (Hewitt 2006)

Vivere, sopravvivendo al mieloma, richiede un'integrazione della terapia più efficace al fine di raggiungere la risposta migliore e più duratura con la minor tossicità possibile (Kurtin 2015). Un approccio incentrato sul paziente è raccomandato quando si fornisce assistenza alla sopravvivenza e ogni paziente deve ricevere assistenza alla sopravvivenza dopo il trattamento. L'assistenza alla sopravvivenza richiede sforzi multidisciplinari e un approccio di gruppo. Lo scopo generale della sopravvivena al tumore è di responsabilizzare i sopravvissuti e le loro famiglie (Morgan 2009).

Assistenza al fine vita

È importante che il team multidisciplinare riconosca quando un paziente è affetto da una malattia progressiva e incurabile, tanto che nei mesi immediatamente successivi si giungerà al probabile decesso. Nel mieloma, questo stadio della malattia è preceduto solitamente da una ricaduta. Una discussione con il paziente e la famiglia sul diritto di accettare o rifiutare ulteriori cure mediche, o anche la sola assistenza di supporto, deve essere seguita da una discussione sulle preferenze del paziente e del caregiver a proposito di una qualche tipologia di assistenza futura e su dove questa debba avere luogo. Anche quando il paziente si avvicina allo stadio terminale e le cure antineoplastiche sono state interrotte, le trasfusioni di sangue e piastrine possono aiutare a conservare la qualità della vita alleviando la dispnea da sforzo e prevenendo il sanguinamento spontaneo (Snowden 2011). Il rinvio per tempo ad un team di cure palliative o ad un hospice permetterano ai membri del gruppo di familiarizzare con il paziente e la famiglia anche se la gestione di sintomi significativi non è immediatamente necessaria.

Risorse	
Organizzazioni professionali	
European Oncology Nursing Society (ONS)	Organizzazione a livello europeo che si dedica al sostegno e allo sviluppo di infermieri oncologici. Documentazione educativa: PEP (Putting Evidence into Practice) linee guida disponibili per vari argomenti www.cancernurse.eu
International Myeloma Foundation (IMF) Nurse Leadership Board	Sviluppa e fornisce ampie raccomandazioni su assistenza infermieristica ai pazienti affetti da mieloma 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 operatori sanitari, ricercatori e pazienti sulla sopravvivenza al tumore cancercontrol.cancer.gov/ocs/
Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC)	Teaching Tool for Patients Receiving Oral Agents for Cancer (MOATT) www.mascc.org
European Myeloma Network linee guida per la gestione di complicazioni correlate al mieloma multiplo	www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4591757/
Informazioni per i caregiver	
Caring for the Caregiver. National Cancer Institute	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
Coping Tips for Caregivers A-Z. International Myeloma Foundation	myeloma.org/images/link_thumb_nail/copingtipscaregivers.jpg
Taking Care of Yourself	www.curetoday.com/index.cfm/fuseaction/article.show/id/2/article_id/185
Caring for Someone with Myeloma. Myeloma UK	www.myeloma.org.uk/wp-content/uploads/2013/09/Myeloma-UK-Carer-Infoguide-June-2015.pdf
Family Caregiver Alliance	caregiver.org
National Alliance for Caregiving	www.caregiving.org

Risorse

Informazioni per i pazienti	
Living well with myeloma: Your essential guide. Myeloma UK	www.myeloma.org.uk/wp-content/uploads/2013/09/Myeloma-UK-Living-well-with-Myeloma-Essential-Guide.pdf
Myeloma: Your essential guide. Myeloma UK	www.myeloma.org.uk/wp-content/uploads/2013/09/Myeloma-UK-Myeloma-Essential-Guide.pdf
Myeloma Patients Europe (MPE). An umbrella organization of multiple myeloma patient groups and associations from across Europe. Information available in several languages	www.mpeurope.org/
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	
Tool	**Source**
Peripheral Neuropathy Questionnaire	Colson K, Doss DS, Swift R, Tariman J. Thomas TE. Bortezomib, a newly approved proteasome inhibitor for the treatment of multiple myeloma: nursing implications. Clinical Journal of Oncology Nursing 2004; 8: 473-480
Grading System for Adverse Effects of Cancer Treatment	Trotti A, Colevas AD, Setser A, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. Seminars in Radiation Oncology 2003; 13: 176–181.
Grading System for Mucositis	World Health Organization (WHO) www.researchgate.net/figure/264009927_fig2_Table-1-World-Health-Organization-Oral-Mucositis-Assessment-Scale
Oral Mucositis Guidelines	European Oncology Nursing Society. Guidelines incorporate the latest developments in oral mucositis into standardized patient care. www.cancernurse.eu/documents/EONSClinicalGuidelinesSection4-en.pdf
Baseline Assessment for Peripheral Neuropathy	European Oncology Nursing Society. Peripheral Neuropathy: Improving symptom management in cancer care through evidence based practice. Euro PEP (Putting Evidence into Practice) Program. Available in several languages www.cancernurse.eu/documents/EONSPEPPeripheralNeuropathyEnglish.pdf
Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS) Scale (dolore neuropatico)	www.endoexperience.com/documents/Apx4_LANSS.pdf Bennett MI, Attal N, Backonja MM, et al. Using screening tools to identify neuropathic pain.Pain 2007: 127: 199–203
Brief Pain Inventory (formato ridotto)	www.npcrc.org/files/news/briefpain_short.pdf
National Initiative on Pain Control Pain Assessment Scales	www.painedu.org/Downloads/NIPC/Pain%20Assessment%20Scales.pdf
Numeric Pain Intensity Scale	www.partnersagainstpain.com/printouts/A7012AS2.pdf.
Impact of Cancer Scale	Zebrack BJ, Ganz PA, Bernaards CA, Petersen L, Abraham L. Assessing the impact of cancer: development of a new instrument for long-term survivors. Psychooncology. 2006; 15: 407-421
Concerns Checklist	National Cancer Survivorship Initiative- Concerns Checklist; http://www.ncsi.org.uk/wp-content/uploads/MAC13689_Identifyingconcerns_Pad_v3.pdf

Domande di verifica

1. I segni e sintomi di neuropatia periferica includono:

A. Parestesia

B. Dolore periferico

C. Infezione

D. Difficoltà a mantenere l'equilibrio

2. Il rischio di sviluppare eventi tromboembolici sembra aumentare quando vengono somministrati agenti eritropoietico-stimolanti insieme a nuovi agenti.

Risposta:

A. Vero

B. Falso

3. L'anemia, la neutropenia, e la trombocitopenia sono effetti collaterali attesi delle nuove terapie; i pazienti dovrebbero essere seguiti attentamente ed essere messi al corrente dei segni e dei sintomi di questi effetti collaterali, tra cui:

A. Affaticamento

B. Febbre, brividi, malessere

C. Sanguinamento delle mucose/gastrointestinale

D. Respiro corto

4. I pazienti dovrebbero essere messi al corrente dei potenziali cambiamenti nella qualità della vita relativa alla salute, inclusi quelli causati dal trattamento degli effetti psicologici del mieloma

Risposta:

A. Vero

B. Falso

5. I caregiver sperimentano spesso stress in relazione alle loro attività di cura; gli interventi di supporto per caregiver sono:

A. Educazione individualizzata fornita ai caregiver

B. Incoraggiare sospensioni dalle attività di cura

C. Consigliare risorse ospedaliere e territoriali per far fronte ai problemi

D. Incoraggiare misure di riduzione dello stress

Fonti

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

Bertolotti P, Bilotti E, Colson K, et al. Management of side effects of novel therapies for multiple myeloma: consensus statements developed by the International Myeloma Foundation's Nurse Leadership Board. Clinical Journal of Oncology Nursing 2008; 12: 9-12

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

Boland E, Eiser C, Ezaydi Y, Greenfield DM, Ahmedzai SH, Snowden JA. Living with advanced but stable multiple myeloma: a study of the symptom burden and cumulative effects of disease and intensive (hematopoietic stem cell transplant-based) treatment on health-related quality of life. Journal of Pain and Symptom Management 2013; 46: 671-680

Brown C, Wingard J. Clinical consequences of oral mucositis. Seminars in Oncology Nursing 2004; 20: 16-21

Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE). Cancer Therapy Evaluation Program, 2006. Disponibile su: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcaev3.pdf. Visitato: ottobre 2016

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

European Oncology Nursing Society (EONS). Peripheral Neuropathy: Improving symptom management in cancer care through evidence based practice. 2012. Disponibile su: www.cancernurse.eu/documents/EONSPEPPeripheralNeuropathyEnglish.pdf. Visitato: luglio 2016

European Oncology Nursing Society (EONS). Pain: Improving symptom management in cancer care through evidence based practice. 2012. Disponibile su: www.cancernurse.eu/documents/EONSPEPPainEnglish.pdf. Visitato: 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

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

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. Disponibile su: www.nap.edu/catalog/11468/from-cancer-patient-to-cancer-survivor-lost-in-transition. Visitato: luglio 2016

Jordan K, Ishak JK, Lewis P, et al. Determinants of global QOL and physical and social functionality in multiple myeloma. Proceedings of the 52nd Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH), Orlando, FL; USA. Blood 2010; 116: Abstract 934

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

Kurtin S. Living with Multiple Myeloma. In: Tariman JD and Faiman B, eds. Multiple Myeloma: a textbook for nurses, second edition. Oncology Nursing Society, 2015

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

Lilleby K, Garcia P, Gooley T, et al. A prospective, randomized study of cryotherapy during administration of high-dose melphalan to decrease the severity and duration of oral mucositis in patients with multiple myeloma undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. Bone Marrow Transplantation 2006; 37: 1031-1035

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

Majhail NS, Rizzo D, Lee SJ, et al. Recommended screening and preventive practices flor long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy 2012; 5: 1-30

Majhail NS, Parks K, Defor TE, Weisdorf DF. Diffuse alveolar hemorrhage and infection-associated alveolar hemorrhage following hematopoietic stem cell transplantation: related and high-risk clinical syndromes. Biology of Blood and Marrow Transplantation 2006; 12: 1038-1046

Mehta J, Cavo M, Singhal S. How I treat elderly patients with myeloma. Blood 2010; 116: 2215-2223.

Miceli T, Colson K, Gavino M, Lilleby K. Myelosuppression 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): 13-20

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

Morgan MA. Cancer survivorship: history, quality-of-life issues, and the evolving multidisciplinary approach to implementation of cancer survivorship care plans. Oncology Nursing Forum 2009; 36: 429-436

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

National Cancer Institute (NCI). Office of Cancer Survivorship. Survivorship Definitions. Disponibile su: http://cancercontrol.cancer.gov/ocs/statistics/definitions.html. Visitato: luglio 2016

Pallera, AM, Schwartzberg, LS. Managing the toxicity of hematopoietic stem cell transplant. Journal of Supportive Oncology 2004; 2: 223–237

Palumbo A, Facon T, Sonneveld P et al. Thalidomide for treatment of multiple myeloma: 10 years later. Blood 2008; 111: 3968 –3977

Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW et al. Reversibility of symptomatic peripheral neuropathy with bortezomib in the phase III APEX trial in relapsed multiple myeloma: Impact of a dose-modification guideline. British Journal of Haematology 2009; 144: 895–903

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

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

SEER Cancer Statistics Factsheets: Myeloma. National Cancer Institute. Bethesda, MD,http://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html

Smith LC, Bertolotti P, Curran K, Jenkins B. Gastrointestinal side effects 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): 37-51

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

Sonis ST, Elting LS, Keefe D, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology and consequences for patients. Cancer 2004; 100: 1995–2025

Svanberg A, Öhrn K, Birgegård G. Oral cryotherapy reduces mucositis and improves nutrition – a randomised controlled trial. Journal of Clinical Nursing 2010; 19: 2146-2151

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

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

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 wellbeing: a randomized controlled trial. Journal of Clinical Oncology 2004; 22: 714-724

Glossario dei termini*

Termine	Abbreviazione	Definizione
Terapia aggiuntiva		Altro tipo di trattamento usato insieme a quello primario inteso ad assistere il trattamento primario. Chiamato anche terapia aggiuntiva
Anticorpo		Molecola (detta anche immunoglobulina) prodotta da una cellula B matura (plasmacellula) in risposta ad un antigene. Quando un anticorpo si attacca ad un antigene, aiuta l'organismo a distruggere o rendere l'antigene inattivo.
Antigene		Qualsiasi sostanza capace di indurre una specifica risposta immunitaria e di reagire con i prodotti di quella risposta; ovvero, con un anticorpo specifico o con linfociti T sensibilizzati, o con entrambi. Gli antigeni possono essere sostanze solubili, quali tossine e proteine estranee, o particelle, come batteri e tessuto cellulare
Apoptosi		Processo di morte cellulare programmata
Trapianto autologo della cellula staminale	TACS	Procedura in cui cellule staminali che producono sangue (cellule a partire dalle quali si origina ogni cellula ematica) vengono prelevate, conservate e, in un secondo momento, reinfuse nella stessa persona dopo una dose elevata di chemioterapia con/senza radioterapia
Cellula B o Linfocita B		Leucocita di piccole dimensioni cruciale per le difese immunitarie, le cellule B provengono dal midollo osseo e diventano plasmacellule, da cui si originano gli anticorpi
Biomarcatore		Qualsiasi sostanza, struttura o processo che può essere misurato nel corpo e che influenza o predice l'incidenza della malattia o il risultato del trattamento. Detto anche marcatore molecolare o firma molecolare
Incidenza del tumore		Numero dei nuovi casi di tumore di un luogo/tipo specifico riscontrati in una determinata popolazione nell'arco di un anno, solitamente espressa come il numero di casi su 100,000 persone a rischio
Prevalenza del tumore		Numero di persone vive ad una certa data con diagnosi di tumore. Include pazienti recentemente diagnosticati, pazienti sottoposti a trattamenti attivi, pazienti che hanno portato a termine il trattamento e pazienti con sintomi di malattia in progressione
Sopravvissuto al tumore		Un individuo può essere considerato sopravvissuto al tumore a partire dalla data della diagnosi, attraverso l'analisi della sua vita
Fattori di stimolazione delle colonie	CSF	Sostanza che stimola la produzione di cellule del sangue. I Fattori di stimolazione delle colonie includono il fattore di stimolazione delle colonie di granulociti (G-CSF), il fattore di stimolazione delle colonie di granulociti-macrofagi (GM-CSF) e la promegapoietina
Risposta completa/ Remissione completa	RC	Scomparsa di ogni segno del tumore in risposta al trattamento; non è sinonimo di guarigione
CRAB	CRAB	Insione di parametri utilizzati per definire l'inizio del trattamento per mieloma multiplo. C = elevato calcio sierico; R = insufficienza renale; A = anemia; B = danno osseo. La presenza di uno qualsiasi di tali fattori sta ad indicare la necessità di inizio della terapia sistemica
Citochine		Potenti sostanze chimiche secrete dalle cellule per comunicare fra loro. Fra le citochine sono incluse le linfochine, prodotte dai linfociti, e le monochine, prodotte da monociti e macrofagi

Termine	Abbreviazione	Definizione
Citogenetica		Ramo della genetica che si occupa dello studio della struttura e della funzione cellulare, in particolare dei cromosomi
Linfocita T Citotossico	CTL	Sottotipo della cellula T che presenta il marcatore CD8, può distruggere le cellule infette da virus o trasformate dal tumore
Cellula dendritica		Cellula immunitaria con lunghe ramificazioni, si trova nei tessuti linfoidi; divora i germi e stimola le cellule T mostrando gli antigeni esterni dei patogeni sulla sua superfice
Ibridazione fluorescente in situ	FISH or iFISH	Test che "mappa" il materiale genetico nelle cellule umane, inclusi geni specifici o parti di geni
Analisi di espressione genetica		Determinazione del modello dei geni espressi, a livello di trascrizione, in specifiche circostanze o in una specifica cellula; al fine di offrire un disegno globale della funzione cellulare
Genomica		Studio dei geni e della loro funzione e relative tecniche. La genomica si applica ad ogni gene e alle loro interrelazioni per identificarne l'influenza combinata sulla crescita e lo sviluppo dell'organismo
Cellule T Helper		Sottogruppo di cellule T che presentano il marcatore superficiale CD4, essenziale per attivare la produzione di anticorpi e di cellule T citotossiche e per attivare altre funzioni immunitarie
Terapia ad alte dosi	HDT	Trattamento farmacologico intensivo utilizzato per uccidere le cellule tumorali, distrugge anche il midollo osseo e può causare effetti collaterali gravi. L'HDT è solitamente seguita da trapianto di midollo osseo o di cellule staminali utili a ricostruire il midollo osseo stesso
Antigene leucocita umano	HLA	Proteina presente sulla superfice delle cellule che identifica le cellule "in quanto tali" e svolge un ruolo essenziale nella risposta immunitaria. L'esame dell'HLA viene svolto per identificare la compatibilità fra donatore e ricevente
Farmaci immunomodulatori	IMiDs	Agenti terapeutici che modificano la risposta immunitaria o la funzione del sistema immunitario
Immunoglobulina		Una delle famiglie di grandi molecole proteiche, o anticorpi, prodotti da cellule B mature (plasmacellule)
Interferone		Modificatore della risposta biologica; interferisce nella divisione delle cellule tumorali. Fra i tipi sono inclusi l'interferone-alfa, -beta e -gamma. Può essere prodotto in laboratorio e utilizzato nelle cure antitumorali
Interleuchina	IL	Uno dei gruppi correlati di proteine prodotte dai leucociti e da altre cellule, è un tipo di citochina. Provvede alla regolazione della risposta immunitaria. Può essere prodotta in laboratorio ed essere usata come modificatore della risposta biologica per rafforzare il sistema immunitario.
Interleuchina-6	IL-6	Proteina immunitaria attiva nell'infiammazione e nella maturazione della cellula B; responsabile della febbre in malattie autoimmuni, infettive e non infettive. Interagisce con l'alfa recettore dell'interleuchina 6 per indurre la trascrizione di geni che regolano la produzione di citochine pro infiammatorie

Termine	Abbreviazione	Definizione
Proteina M		Prodotto anomalo delle plasmacellule costituito da anticorpi. Conosciuta anche come: proteina monoclonale, proteina del mieloma, catene leggere libere dell'immunoglobulina, paraproteine, proteine di Bence-Jones, M-spike,
Complesso maggiore di istocompatibilità	MHC	Gruppo di geni che controllano diversi aspetti della risposta immunitaria. I geni degli MHC codificano come automarcatori su ogni cellula del corpo
Gammopatia monoclonale di significato indeterminato	MGUS	Condizione in cui una proteina anomala, una proteina monoclonale o una proteina M prodotta dalle plasmacellule nel midollo osseo, viene trovata nel sangue tramite elettroforesi e/o immunofissazione. Può progredire in mieloma multiplo.
Mieloma multiplo	MM	Malattia maligna delle plasmacellule
Risposta quasi completa	nCR	Risposta alla terapia in cui la paraproteina non è più individuabile tramite elettroforesi ma solo attraverso immunofissazione
Oncogene		Forma mutata (cambiata) di un gene coinvolto nella crescita normale della cellula. Gli oncogeni possono causare la crescita delle cellule tumorali. Mutazioni dei geni che diventano oncogeni possono essere ereditate o causate da esposizione a sostanze cancerogene nell'ambiente.
Opsonizzazione		Processo in cui batteri e altre cellule vengono alterati per essere assorbiti dai fagociti in modo più reattivo/efficace.
Fattore attivante osteoclasti		Linfochina che stimola il riassorbimento osseo e inibisce la sintesi del collagene osseo.
Osteolisi		Dissoluzione dell'osso, in particolare la perdita di calcio dall'osso.
Lesione osteolitica		Area con quantità rilevante di perdita ossea. Chiamata anche lesione osteoclastica
Sopravvivenza complessiva	OS	Arco di tempo, a partire dalla data della diagnosi o dall'inizio della cura, in cui il paziente è ancora vivo
Pancitopenia		Disturbo in cui tutti e tre tipi di cellule nel sangue periferico (globuli rossi, globuli bianchi e piastrine) diminuiscono di numero. Solitamente accade 10-14 giorni dopo l'ablazione del midollo
Risposta parziale	PR	Risultato della cura in cui si presenta una diminuzione di proteina M superiore al 50%; definita anche remissione parziale
Sopravvivenza libera da progressione	PFS	Arco di tempo, durante e dopo la cura del tumore, in cui il paziente resta in vita senza che la malattia peggiori.
Refrattario		Quando una malattia non risponde ad un trattamento
Ricaduta		Ritorno della malattia o di segni e sintomi di una malattia dopo un periodo di miglioramento.
Remissione		Periodo in cui i sintomi migliorano o si placano; può essere temporanea o permanente
Reazione renale		Cambiamento in positivo della funzione renale, solitamente misurata dal tasso di filtrato glomerulare stimato (e-GFR), a seguito del trattamento.
Terapia di salvataggio		Cura somministrata dopo che il tumore non ha risposto ad altri trattamenti

Termine	Abbreviazione	Definizione
Esame delle catene leggere libere nel siero		Misura il livello di catene leggere libere kappa e lambda, che sono proteine secrete dalle plasmacellule; utilizzato per aiutare ad individuare, diagnosticare e monitorare affezioni delle plasmacellule
Mieloma Multiplo Indolente o inattivo	SMM	Detto anche mieloma asintomatico, generalmente necessita di attento monitoraggio (sorveglianza attiva) ma nessun trattamento. Caratterizzato da proteine monoclonali e piccolo aumento del numero delle plasmacellule nel midollo osseo
Recettore delle cellule T	TCR	Complessa molecola proteica sulla superfice della cellula T che riconosce parti di antigeni esterni legati a molecole self-MHC
Fattore di necrosi tumorale	TNF	Proteina prodotta da globuli bianchi in risposta a un antigene o un'infezione, è un tipo di citochina. Può essere prodotta in laboratorio per potenziare la risposta immunitaria o causare la morte della cellula in alcuni tipi di tumore.
Risposta parziale molto buona	VGPR	Risultato del trattamento in cui vi è una riduzione superiore al 90% di proteina M; conosciuta anche come remissione parziale molto buona.

*I termini elencati in questo glossario non sono necessariamente specifici del mieloma multiplo. Alcuni di essi riferiscono a concetti generali di diagnosi, trattamento e gestione delle affezioni tumorali.

Annotazione

I membri del gruppo di lavoro:

Erik Aerts (CH)
Ruth Bähler (CH)
Corien Eeltink (NL)
Andrea Guy (UK)
Sarah Liptrott (IT)
Matthias Nägele (DE)
Panagiotis Samaras (CH)

Il Programma di Apprendimento sul mieloma multiplo è stato reso possibile grazie al contributo di Amgen, Bristol-Myers Squibb, Celgene, Janssen Pharmaceutical Companies, Novartis Oncology y Takeda Pharma AG Switzerland.

Copyright® 2017 HNHCP - Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group