

MIELOMA MULTIPLO

Caratteristiche generali del mieloma

Il Mieloma multiplo è una neoplasia dovuta alla proliferazione incontrollata di un clone di plasmacellule. Le plasmacellule si accumulano nel midollo osseo e producono elevate quantità di immunoglobuline tutte dello stesso tipo (componente monoclonale). L'incidenza del mieloma è di 3-4 casi ogni 100.000 abitanti per anno. La malattia insorge prevalentemente nell'età matura o avanzata. L'età media alla diagnosi è 65 anni. Può insorgere tuttavia anche in età più giovane: il 10% dei casi ha meno di 50 anni, il 2% meno di 40 anni. Le cause del mieloma non sono note e la sua patogenesi è ancora in via di definizione. Fra le possibili cause vi sono fattori ambientali quali esposizione a pesticidi o altri agenti chimici, radiazioni, agenti infettivi. Esistono sporadiche segnalazioni di mieloma familiare.

Caratteristiche cliniche del Mieloma

Il mieloma è una malattia neoplastica che coinvolge le plasmacellule, cellule del midollo osseo addette alla produzione di immunoglobuline (anticorpi). Il mieloma è caratterizzato dall'insorgenza di **sintomi eterogenei** dovuti alle molteplici alterazioni cliniche determinate dalla malattia (vedi oltre). I sintomi possono comparire ed evolvere in maniera diversa da paziente a paziente. In alcuni casi il mieloma può rappresentare l'evoluzione di una **precedente MGUS** (gammopatia monoclonale di significato indeterminato).

Dai dati di un recente studio condotto dalla clinica ematologica di Pavia, emerge che su 772 pazienti con mieloma:

- Quasi la metà delle nuove diagnosi viene formulata in occasione di esami di routine, a seguito del **riscontro occasionale** di una componente monoclonale all'elettroforesi delle sieroproteine. In questi casi il paziente è **asintomatico**.
- Nel restante 50% dei pazienti la malattia viene diagnosticata a seguito della comparsa di sintomi, fra i quali i più frequenti sono:
 - **dolori ossei**
 - **fratture patologiche**
 - **ipercalcemia**
 - **anemia**
 - **sintomi da iperviscosità (cefalea, confusione)**
 - **infezioni recidivanti**
 - **insufficienza renale**

Questi sintomi dipendono dal grado di infiltrazione midollare da parte delle plasmacellule neoplastiche e dagli effetti sui vari organi della componente monoclonale prodotta dalle plasmacellule. Nei paragrafi seguenti cercheremo di spiegare il meccanismo di insorgenza dei vari sintomi del mieloma.

La proliferazione delle plasmacellule patologiche sopprime la proliferazione di plasmacellule normali determinando una ridotta produzione di immunoglobuline normali e creando quindi uno stato di **immunodepressione** che espone il paziente ad un rischio infettivo più alto rispetto alla popolazione generale.

A livello midollare l'accumulo di plasmacellule patologiche sopprime la normale produzione di globuli rossi, di globuli bianchi (o leucociti) e di piastrine, determinando, rispettivamente, l'insorgenza di **anemia, leucopenia, piastrinopenia**.

Le plasmacellule maligne, inoltre, producono sostanze (citochine, fattori di crescita) che interferiscono con il metabolismo osseo provocando uno sbilanciamento fra riassorbimento e neoproduzione ossea.

A causa di questo rimaneggiamento osseo possono comparire le **osteolisi** che consistono in una perdita di sostanza a livello dei vari segmenti scheletrici con possibilità di **fratture ossee (fratture patologiche)** e di **ipercalcemia**. I sintomi correlati all'ipercalcemia sono: nausea, vomito, stato confusionale. Le osteolisi e le fratture ossee sono responsabili del **dolore osseo**. Fra i segmenti scheletrici più frequentemente interessati da osteolisi e fratture patologiche vi sono il tratto dorsale e lombare della colonna vertebrale ed il bacino. L'entità della componente monoclonale determina un aumento della viscosità plasmatica con insorgenza di **sintomi da iperviscosità** plasmatica (cefalea, confusione mentale, ecc).

Inoltre, le immunoglobuline patologiche, passando attraverso il rene, possono danneggiarlo causando **insufficienza renale**. Questa è aggravata dalla coesistenza dell'ipercalcemia.

Problemi clinici particolari

- **Insufficienza renale.** Si tratta di una complicanza che può essere presente già all'esordio (20% dei pazienti) o manifestarsi durante il decorso della malattia (50% dei pazienti). E' determinata principalmente dalla precipitazione nei tubuli renali della **proteina di Bence Jones** (catena leggera che compone l'immunoglobulina monoclonale). La precipitazione delle catene leggere è facilitata da diversi fattori quali: la disidratazione (causata ad esempio dal vomito o dalla febbre in corso di infezioni), l'ipercalcemia, l'uso di farmaci nefrotossici (antidolorifici della classe dei FANS, alcuni antibiotici, ecc). E' reversibile se trattata tempestivamente. Se il danno renale diventa irreversibile (insufficienza renale cronica) incide negativamente sulla prognosi del mieloma.

- **Complicanze neurologiche.** Quando l'infiltrazione ossea da parte della plasmacellule mielomatose determina un danno massivo della struttura di una vertebra, può verificarsi il collasso della vertebra stessa (**collo vertebrale**). Tale alterazione strutturale può tradursi in una **compressione del midollo spinale** con comparsa di sintomi neurologici (deficit sensitivi e motori). In alcuni casi la lesione ossea è asintomatica ed è rilevabile solo con la **TAC** o con la **risonanza magnetica (RM)**.

- **Amiloidosi.** Si tratta di una complicanza dovuta al deposito in vari organi delle catene leggere che compongono l'immunoglobulina patologica. Queste proteine possono determinare danni in vari organi quali:

- Rene (sindrome nefrosica e insufficienza renale cronica)
- Cuore (aritmie, scompenso cardiaco)
- Nervi (neuropatia periferica sensitivo-motoria, ipotensione ortostatica)
- Intestino (sindrome da malassorbimento)
- Sindrome del tunnel carpale

La diagnosi si effettua dimostrando la presenza di depositi di fibrille amiloidi nel grasso periombelicale tramite una semplice biopsia.

Quali esami occorre effettuare nel sospetto di mieloma?

Elettroforesi delle sieroproteine: distingue e quantifica le diverse proteine presenti normalmente nel siero. Le varie frazioni proteiche si dispongono nel tracciato elettroforetico in bande diverse a seconda del loro peso molecolare e la carica elettrica e vengono quantificate sotto forma di "onde" o "picchi". Le immunoglobuline migrano in regione gamma e in alcuni casi in regione beta. Il tracciato elettroforetico del mieloma è caratterizzato dalla presenza di un picco alto e stretto (**componente monoclonale o**

picco monoclonale). L'elettroforesi consente inoltre di quantificare il picco monoclonale in grammi per decilitro (g/dL).

Immunofissazione su siero: serve per identificare il tipo (o classe) di catena pesante (G, A, M, D, E) della immunoglobulina monoclonale ed il tipo di catena leggera (κ o λ). Quindi, la componente monoclonale (ed il mieloma corrispondente) verrà definito ad esempio IgG κ , oppure λ , ecc.

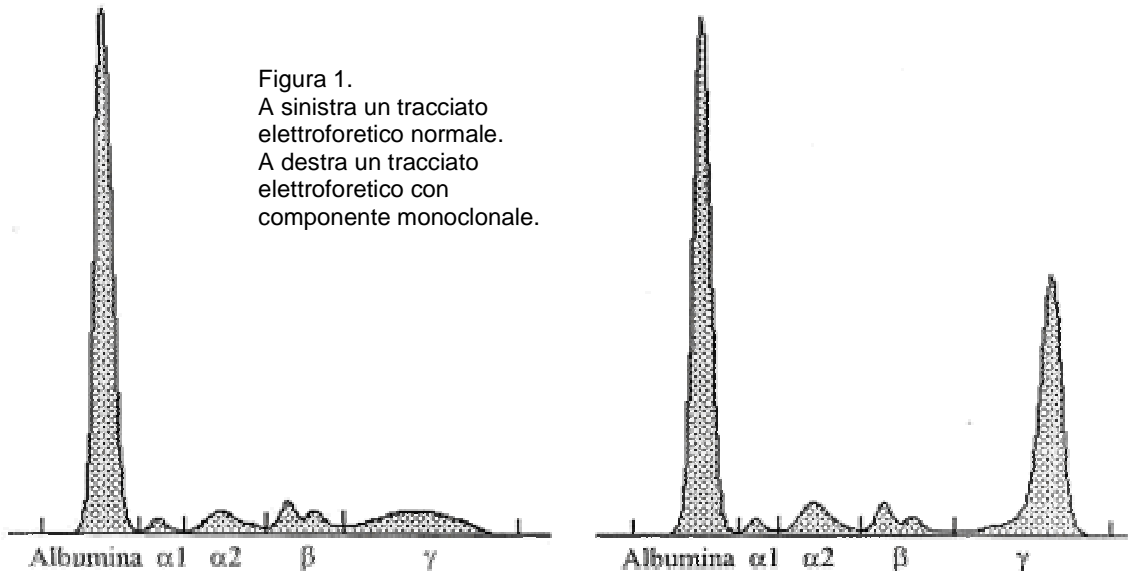


Figura 1.
A sinistra un tracciato elettroforetico normale.
A destra un tracciato elettroforetico con componente monoclonale.

Ricerca della proteinuria di Bence-Jones (immunofissazione su urine): identifica e quantifica la presenza nelle urine di catene leggere libere κ o λ (proteina di Bence-Jones).

Dosaggio delle immunoglobuline: quantifica i vari tipi di immunoglobulina (IgG, IgA, IgM). Consente di stabilire il grado di soppressione delle frazioni immunoglobuliniche normali.

Dosaggio nel siero delle catene leggere libere: si tratta di un esame in grado di quantificare nel siero le catene leggere κ e λ e di determinarne il rapporto (ratio κ/λ). E' un esame particolarmente utile nelle forme di mieloma micromolecolare (o a catene leggere) in cui l'elettroforesi sieroproteica non è in grado di dare informazioni quantitative sulla componente monoclonale sierica, ed in presenza di amiloidosi.

Aspirato midollare: permette di stabilire l'entità dell'infiltrazione plasmacellulare midollare e di valutarne le caratteristiche morfologiche. In condizioni normali le plasmacellule rappresentano meno del 5% delle cellule midollari. Nel mieloma tale percentuale è superiore al 10%.

La FISH analizza i nuclei delle cellule in interfase per identificare le alterazioni geniche più comuni.

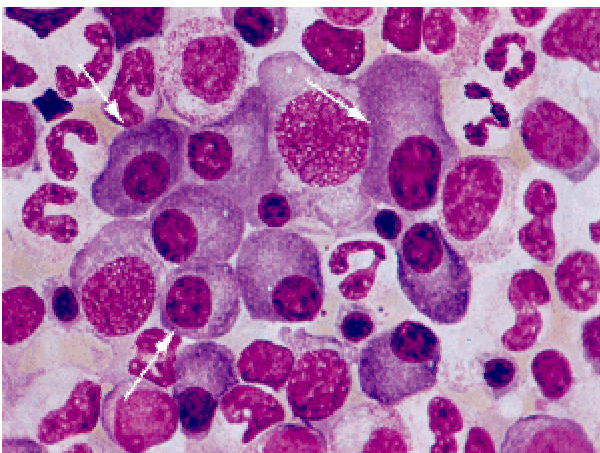


Figura 2
Accumulo di plasmacellule in uno striscio di sangue midollare di un paziente affetto da mieloma multiplo.

Esame emocromocitometrico: E' il conteggio degli elementi del sangue: indica se vi è anemia, leucopenia, piastrinopenia. In particolare, il livello di emoglobina è indice del grado di compromissione midollare da parte della malattia ed è utile per la stadiazione.

$\beta 2$ microglobulina sierica: è un parametro di massa neoplastica utilizzato come fattore prognostico.

Calcemia: dosa il calcio nel siero. È un indicatore del calcio mobilizzato dalle ossa ed è un parametro indispensabile per la stadiazione.

Creatininemia, Azotemia: sono parametri sierici di funzionalità renale.

Microproteine urinarie: IgG, Albumina e alfa1 microglobulina. Si dosano nelle urine e rappresentano indicatori di funzionalità renale (alti livelli di alfa 1 microglobulina esprimono un danno della porzione tubulare del rene; alti livelli di IgG e di Albumina sono indice di danno del glomerulo renale).

Radiografia dello scheletro (cranio, colonna vertebrale, bacino, ossa lunghe): identifica la presenza di lisi ossee (osteolisi) a carico dei segmenti esaminati.

RM della colonna vertebrale: pur non essendo un esame di screening, in casi selezionati è utile per identificare precocemente lesioni ossee della colonna che non hanno ancora dato rarefazioni della struttura ossea evidenziabili con la radiografia standard. Inoltre, consente di identificare la presenza di tessuto patologico extramidollare che in alcuni casi può causare compressione del midollo spinale.

Osteocalcina, telopeptide C-terminale (DPD): sono marcatori biologici che vengono dosati nel siero e sono indice rispettivamente di neoproduzione ossea e di riassorbimento osseo.

La diagnosi di mieloma e la definizione dello stadio clinico

La diagnosi di mieloma viene posta dopo aver raccolto tutte le informazioni derivanti dagli esami ematochimici, radiologici e citologici precedentemente illustrati.

Lo stadio clinico indica l'estensione della malattia, ovvero il grado di compromissione di organi e strutture determinata dal mieloma, nonché la presenza o meno di insufficienza renale. Gli stadi sono tre (I, II, III). A senza insufficienza renale, B con insufficienza renale. Un altro parametro da considerare è la presenza di sintomi sistemici correlabili con la malattia.

I pazienti con malattia in stadio iniziale e asintomatici (IA) nella maggior parte dei casi non devono essere sottoposti ad alcuna terapia specifica, ma solo a controlli ravvicinati. Infatti, per tali pazienti un trattamento immediato non ha maggiori vantaggi rispetto al trattamento alla progressione di malattia.

Per tutti i pazienti sintomatici è invece indicato iniziare tempestivamente una terapia specifica. Recentemente è stato identificato un insieme di parametri che esprimono il danno d'organo e che sono richiesti per la definizione di mieloma sintomatico. Essi vengono definiti CRAB e sono i seguenti: Calcemia elevata (>10 mg/dl); alterazione della Funzione Renale (creatinina >2 mg/dl); Anemia (Emoglobina < 10 g/dl); Lesioni osteolitiche (Bone=Osso).

Fattori prognostici

Vi sono parametri clinici e biologici in grado di fornire informazioni già all'esordio sul probabile andamento della malattia. I parametri più utili sono: i livelli sierici di **$\beta 2$ microglobulina**, l'entità della **componente monoclonale** e dell'**albumina**.

Grande importanza hanno le alterazioni genetiche presenti all'esordio di malattia. In particolare la **delezione del cromosoma 13** identificata dalla FISH in circa il 50% dei casi, e la **traslocazione 4;14** presente in circa il 15%. Tra le ultime applicazioni di biologia molecolare, la tecnica dei microarrays consente di valutare l'espressione di alcuni geni delle plasmacellule, importanti per la sopravvivenza. Tale metodica consente di identificare determinati assetti genetici che si associano a prognosi sfavorevole.

Terapia del Mieloma

Il mieloma è oggi una malattia curabile ma non ancora guaribile. La malattia è caratterizzata da fasi di stabilità e fasi di progressione che richiedono trattamento. Nella storia naturale della malattia, dopo varie linee di terapia, si osserva una minore risposta ai farmaci.

L'introduzione dei programmi di terapia ad alte dosi con autotrapianto di cellule staminali ha migliorato sostanzialmente le prospettive di sopravvivenza dei pazienti più giovani (<65 anni). Recentemente, lo sviluppo di nuovi farmaci non chemioterapici (Talidomide, Lenalidomide, Bortezomib, ecc) ha aperto nuove prospettive nella cura del mieloma in tutte le fasce di età, grazie alla capacità di questi agenti di superare la resistenza della malattia ai farmaci chemioterapici.

La combinazione ragionata di chemioterapia, nuovi farmaci ed autotrapianto sta ulteriormente migliorando la prognosi del mieloma. La finalità delle cure è ottenere il miglior controllo possibile della malattia e mantenerlo nel tempo (**fase di plateau**).

La scelta della terapia è condizionata da alcuni fattori tra cui i più importanti sono l'età del paziente e l'eventuale presenza di patologie associate. Le principali opzioni terapeutiche oggi a disposizione sono:

- chemioterapia standard
- chemioterapia ad alte dosi con autotrapianto di cellule staminali
- farmaci non chemioterapici di nuova generazione
- trapianto allogenico da donatore familiare (in casi selezionati)

Nel trattamento del mieloma è importante anche la **radioterapia**. Si tratta di una terapia che viene applicata in modo mirato sulle lesioni ossee o su eventuali masse tumorali extramidollari. Nel caso di lesioni ossee dolenti può avere anche scopo antalgico. Accanto alla terapia specifica antitumorale, ricopre un ruolo importante anche la **terapia di supporto**. Essa ha lo scopo di controllare le complicanze del mieloma quali l'interessamento scheletrico e l'anemia.

- L'interessamento scheletrico da parte della malattia è frequente ed ha un notevole impatto sulla qualità di vita, essendo responsabile del dolore. La terapia della malattia ossea si basa principalmente sull'impiego dei bifosfonati (Pamidronato e Zoledronato), che contrastando il riassorbimento osseo contribuiscono ad arrestare la distruzione della struttura ossea ed alleviano il dolore. Recentemente è stata perfezionata una metodica di intervento sulle vertebre sedi di cedimento strutturale e pertanto a rischio di indurre danni neurologici per compressione del midollo spinale. Tale tecnica denominata **cifoplastica** consiste nella stabilizzazione del corpo vertebrale mediante iniezione nel suo interno di cemento. Tale metodica ha permesso di limitare il ricorso all'uso di busti ortopedici. Inoltre, risolvendo parzialmente o totalmente il dolore, ha consentito di ridurre anche la necessità della radioterapia a scopo antalgico.
- Accanto all'interessamento osseo, **l'anemia** rappresenta una delle complicanze associate al mieloma che più incidono sulla qualità della vita dei pazienti peggiorando alcuni sintomi fra cui l'astenia, responsabile a sua volta della limitazione nelle normali attività giornaliere. Il trattamento dell'anemia si avvale della **terapia trasfusionale** e della **eritropoietina (EPO)**. L'EPO è un ormone, normalmente prodotto dal rene, che regola la produzione di globuli rossi da parte del midollo osseo. L'EPO somministrata sottocute può far aumentare i valori di emoglobina riducendo il ricorso alle trasfusioni.

Per i pazienti di età inferiore a 50 anni senza patologie associate, è indicato esaminare la compatibilità genetica con i fratelli, **tipizzazione HLA**, al fine di valutare la disponibilità di un donatore HLA-identico per un **trapianto di cellule staminali allogeniche**. Tale procedura è in genere poco impiegata a causa dell'esiguo numero dei pazienti candidabili (giovani e con disponibilità di donatore HLA identico tra i fratelli). Fra le ragioni

che limitano il ricorso al trapianto allogenico vi è anche il rischio di gravi complicanze sia a breve che a lungo termine legate alla procedura (ad esempio la malattia da trapianto verso l'ospite o GVHD).

Farmaci non chemioterapici di nuova generazione

Negli ultimi anni la terapia del mieloma si è arricchita di nuovi farmaci non chemioterapici. Questi farmaci hanno tra loro in comune la capacità di agire sulle plasmacellule patologiche utilizzando meccanismi diversi da quelli della chemioterapia. Questa caratteristica li rende in grado di fornire buone risposte anche nei pazienti che hanno sviluppato resistenza alla chemioterapia convenzionale ed alla terapia ad alte dosi.

- **Talidomide**

La talidomide è un agente non chemioterapico con proprietà antiangiogenetiche ed immunomodulanti (IMiDS).

Era stato rimosso dal commercio negli anni '60 dopo l'osservazione di effetti teratogeni sul feto di gravide che lo assumevano come sedativo e antiemetico.

Recentemente è stata dimostrata la sua efficacia nel mieloma (anche a basse dosi, 50-100 mg/die), soprattutto se associato a cortisone. Rappresenta la terapia di scelta in pazienti ricaduti dopo trapianto autologo e migliora la qualità delle risposte nei pazienti che devono essere avviati al trapianto. La sua efficacia è stata dimostrata anche come terapia di prima linea, sia come debulking che come consolidamento.

Gli **effetti collaterali** più comuni sono la neuropatia periferica (disturbi della sensibilità a mani e piedi), l'ipotensione, la stipsi, la sonnolenza, e le trombosi venose (soprattutto quando la talidomide viene impiegata in combinazione con la chemioterapia).

In genere la neuropatia da Talidomide è l'effetto collaterale che più ne limita l'uso in quanto è dose e tempo-dipendente. Sono comuni anche la stipsi e la sonnolenza. E' segnalato anche un aumentato rischio di trombosi venose profonde (7-8%) che diventa più consistente quando alla talidomide si associa la chemioterapia (in tal caso l'incidenza si avvicina al 30%).

- **Immunomodulatori analoghi della Talidomide (IMiDS)**

Si tratta di farmaci derivati dalla talidomide caratterizzati da maggiore efficacia nell'inibire la crescita neoplastica. Il farmaco più utilizzato fra gli IMiDS è la Lenalidomide o **Revlimid**. Rispetto alla talidomide, il Revlimid induce **minore sedazione** e **minori effetti neurologici**. Viceversa è più comune l'insorgenza di astenia e di tossicità midollare. E' in grado di dare risposte anche in pazienti refrattari alla talidomide o pluritrattati. L'associazione con il cortisone potenzia la sua efficacia.

- **Inibitori del proteosoma: Velcade (Bortezomib)**

Il proteosoma e' un complesso intracellulare di cui le cellule si servono per degradare alcune proteine fra cui anche i fattori di regolazione della crescita cellulare. I farmaci come il Velcade, esercitando una inibizione su questo sistema di regolazione cellulare, sopprimono la proliferazione tumorale. L'attività di Velcade è potenziata dal cortisone. E' efficace anche nel gruppo di pazienti a cattiva prognosi che esprimono anomalie del cromosoma 13 (delezione cr. 13).

Evidenze cliniche: Velcade si è dimostrato efficace nella terapia di salvataggio di pazienti refrattari o ricaduti dopo terapia convenzionale o terapia ad alte dosi (confrontato con i cortisone ad alte dosi) consentendo buoni risultati sia in termini di percentuale di risposta sia in termini di sopravvivenza (studio APEX). La risposta è nella maggior parte dei casi rapida e di buona qualità.

L'ottenimento della migliore risposta è l'obiettivo principale della terapia del mieloma in quanto ad essa si associa una maggiore sopravvivenza libera da malattia. Per questa ragione, Velcade è stato utilizzato in trials clinici anche all'esordio del mieloma come terapia di debulking prima dell'autotrapianto. Anche in questo gruppo di pazienti

l'efficacia di Velcade è stata nettamente migliore rispetto alla chemioterapia convenzionale di prima linea. Inoltre, Velcade si è dimostrato sicuro ed efficace anche nei pazienti con insufficienza renale e con localizzazioni extramidollari della malattia.

Attualmente sono in corso studi per identificare combinazioni con altri farmaci in grado di superare le resistenze ai chemioterapici. A questo scopo, Velcade viene utilizzato in associazione a talidomide o a chemioterapici (doxorubicina, ciclofosfamide, melphalan, ecc). I risultati sono promettenti anche se a costo di una maggiore tossicità ematologica (riduzione dei valori di globuli bianchi, piastrine, emoglobina).

Effetti collaterali: Tra i principali effetti collaterali della terapia con Velcade vi è la neuropatia periferica la cui incidenza è attorno al 30-40%. E' caratterizzata da disturbi della sensibilità (parestesie) soprattutto degli arti inferiori con frequente insorgenza anche di dolore (dolore neuropatico). Tale complicanza, se si riduce la dose o si sospende il farmaco, è reversibile nei due terzi dei casi in circa tre mesi. In altri casi tuttavia il disturbo può protrarsi anche per diversi mesi. La terapia con Velcade può determinare anche piastrinopenia soprattutto nei pazienti che presentano valori bassi di piastrine già prima del trattamento. In genere la piastrinopenia si risolve in breve tempo, nell'intervallo tra un ciclo e l'altro. Comuni sono anche i disturbi intestinali soprattutto la stipsi.

Modalità di somministrazione: Viene somministrato per via endovenosa rapida (bolo endovenoso) due volte alla settimana per 4 dosi seguite da una settimana di riposo. I cicli si ripetono quindi ogni tre settimane per un numero variabile da 6 a 8. Attualmente Velcade non ha ancora l'autorizzazione ministeriale per l'impiego in prima linea. Questa indicazione verrà prevedibilmente una volta ultimati gli studi clinici randomizzati in corso.

il Bortezomib viene impiegato nella terapia del mieloma refrattario o ricaduto (indicazione per la quale è registrato in Italia). E' in corso uno studio multicentrico italiano in cui Bortezomib viene impiegato in associazione a desametasone ad alte dosi nel trattamento di prima linea dei pazienti con mieloma di età inferiore ai 65 anni candidati a trapianto autologo di cellule staminali.

Le più frequenti domande dei pazienti con Mieloma

Come si può sospettare il mieloma?

- Dalla presenza di un picco monoclonale all'elettroforesi delle proteine sieriche o a seguito del riscontro di una proteinuria di Bence Jones.
- Dall'associazione di sintomi quali: dolore osseo, astenia (da anemia), alterazioni biochimiche quali ipercalcemia, aumento della creatinina sierica o dell'azotemia.

Quali sono gli accertamenti indispensabili per la diagnosi di mieloma?

- Indagini sul siero: elettroforesi delle sieroproteine, emocromo, immunofissazione, creatinina, azotemia, calcemia.
- Indagini sulle urine: ricerca e dosaggio della proteinuria di Bence Jones.
- Esame del midollo osseo (mieloaspirato)
- Indagini radiologiche: radiografia dello scheletro.

Quale è il decorso clinico?

I pazienti in fase iniziale (stadio IA) possono avere un decorso stabile e asintomatico anche per diversi mesi prima che la malattia progredisca. La progressione consiste in un

peggioremento dei parametri di malattia o nella comparsa di sintomi specifici definiti dall'acronimo CRAB: Calcemia elevata, disfunzione Renale, Anemia, lesioni osteolitiche (Bone = osso).

La malattia trattata ha un decorso variabile a seconda del controllo che la terapia riesce ad ottenere, con fasi di benessere nei periodi di plateau e peggioramento clinico nelle fasi di ricaduta.

Tutti i pazienti con mieloma devono ricevere una terapia?

Non tutti. I pazienti in stadio I devono essere tenuti in osservazione senza terapia fino alla progressione. Tutti gli altri pazienti devono ricevere al più presto una terapia modulata in rapporto all'età del paziente.