

*mieloma  
multiplo*

---





© Associazione Nuovi Traguardi - Belluno  
Tutti i diritti riservati



---

*Le immagini di copertina sono state  
gentilmente concesse dalla rivista "Le Scienze":  
nov. 1995, n. 327, pag. 83; nov. 1993, n. 303, pag. 52; ott. 1999, n. 374,  
pag. 28; nov. 1993, n. 303, pag. 40; ott. 1991, n. 278, pag. 41; dic. 1991,  
n. 280, pag. 65; nov. 1993, n. 303, pag. 30; apr. 1998, n. 356, copertina.*

---

*mieloma multiplo*



*L'Associazione "NUOVI TRAGUARDI per la lotta contro le malattie del sangue" è stata costituita a Belluno nel novembre 1999 da un gruppo di persone affette da malattie ematologiche o che, comunque, hanno condiviso le sofferenze di una persona cara. "NUOVI TRAGUARDI" è un'organizzazione non lucrativa di utilità sociale (O.N.L.U.S.) iscritta al Registro Regionale delle Associazioni di Volontariato.*

*Il principale obiettivo dell'Associazione è convogliare le sinergie necessarie alla creazione di un servizio specialistico di Ematologia per la provincia di Belluno. Tale servizio, aggregato ad un reparto di Medicina o di Oncologia, dovrebbe essere composto da un Day Hospital, da alcuni letti di degenza riservati ai pazienti ematologici e affiancato da un adeguato supporto diagnostico.*

*L'Associazione considera l'informazione parte integrante della terapia ed ha scelto, in accordo con le U.L.S.S. provinciali, di inaugurare il cammino verso il traguardo curando l'allestimento di una serie di opuscoli dedicati ai pazienti affetti da neoplasie ematologiche. Fino a quando non verrà costituito il servizio di Ematologia, gli opuscoli saranno distribuiti ai rispettivi malati a cura dei reparti in cui verrà effettuata la diagnosi.*

*Responsabile del progetto ed autore dei testi è il dott. Graziano Pianezze, ematologo e nostro socio. Abile e fantasiosa creatrice dei disegni è la nostra associata Marisa Viezzoli. Un ringraziamento particolare va al dott. Pietro Fabris, ematologo, per i preziosi suggerimenti e alla dott.ssa Bruna Carnielli, nostra associata, per la revisione dei testi. Si ringraziano le U.L.S.S. 1 e 2 per la puntuale collaborazione e la fiducia accordata all'Associazione, nonché la Direzione Regionale per i Servizi Sociali che ha in parte finanziato il progetto. Infine, un grazie va anche alle numerose persone, soci e non, che hanno collaborato attivamente alla realizzazione di questo importante progetto.*



---

*mieloma multiplo*

# Indice

<b>Premessa</b> .....	pag. 7
<b>Introduzione</b> .....	pag. 9
<i>Che cos'è il sangue?</i> .....	9
<i>Che cos'è il midollo osseo?</i> .....	10
<i>Che cos'è il sistema immunitario?</i> .....	13
<i>Che cos'è una gammopatia monoclonale?</i> .....	15
<b>Mieloma multiplo</b> .....	pag. 19
<i>Che cosa non funziona?</i> .....	19
<i>Quali sono le cause?</i> .....	20
<i>Quante sono le persone colpite?</i> .....	21
<i>Come si presenta la malattia?</i> .....	21
<i>Come evolve la malattia?</i> .....	25
<i>Quali sono i trattamenti disponibili?</i> .....	26
<i>Quali sono gli effetti indesiderati         della terapia?</i> .....	37
<i>Che tipo di vita si può condurre         con questa malattia?</i> .....	39
<i>Quali saranno i trattamenti         del prossimo futuro?</i> .....	44
<i>Per concludere</i> .....	46
<b>Glossario</b> .....	pag. 47



---

*mieloma multiplo*

## **Premessa**

*Questo opuscolo è indirizzato alle persone affette da una malattia che si chiama **mieloma multiplo** ed ai loro familiari. L'intento è di aiutarli a conoscere la malattia, a capire gli esami clinici e strumentali più frequentemente eseguiti e a prendere confidenza con i termini usati dal personale medico e infermieristico. Sarà spiegato se e quando è indicata una terapia, quali risultati è possibile conseguire, quali complicanze si possono incontrare e quale tipo di vita si può condurre durante il decorso della malattia.*

*Conoscere la propria malattia aiuta a viverla meglio!*

*Nell'esposizione che seguirà si cercherà di evitare l'uso di termini tecnici; quando ciò non fosse possibile il Lettore troverà il termine sottolineato. Per facilitarne la comprensione, i termini sottolineati saranno spiegati nel glossario riportato alla fine dell'opuscolo.*

*È necessario a questo punto spiegare brevemente cosa sono il sangue, il midollo osseo e il sistema immunitario, quali sono la destinazione e la funzione delle cellule che li compongono e come queste sono coinvolte nel formarsi della malattia e nella sua successiva evoluzione.*



*mieloma multiplo*



## *Introduzione*

### **Che cos'è il sangue?**

Il sangue è un fluido che circola nelle vene e nelle arterie. La sua principale funzione è di costituire il sistema di trasporto nutritivo dell'organismo, ma svolge anche un ruolo importantissimo nella difesa contro le infezioni. Il sangue è composto di una parte liquida, il plasma, e di cellule sospese in esso.


Il **plasma** è composto quasi completamente da acqua e costituisce poco più della metà del volume del sangue. In esso sono disciolte numerose sostanze quali proteine, zuccheri, grassi, sali minerali, vitamine, ormoni ed altre molecole indispensabili alla vita dell'organismo. Le cellule del sangue sono i globuli rossi, i globuli bianchi e le piastrine.

I **globuli rossi** sono i più numerosi e costituiscono quasi la metà del volume del sangue; essi, tramite l'emoglobina contenuta al loro interno, trasportano l'ossigeno dai polmoni agli altri organi dove viene scambiato con l'anidride carbonica. Tutte le cellule del nostro corpo hanno bisogno, per vivere, di un adeguato apporto di ossigeno e quindi di un adeguato numero di globuli rossi. Quando il numero di globuli rossi diminuisce a causa di una malattia o per effetto di una terapia si realizza un'anemia.

I **globuli bianchi**, chiamati anche leucociti, possono essere ulteriormente suddivisi in due gruppi:


- a) **granulociti** e **monociti**: svolgono la funzione di "spazzini" dell'organismo, grazie alla capacità di inglobare e digerire al loro





interno gli agenti infettivi, soprattutto batteri e funghi. Ci sono tre tipi di granulociti: i **neutrofili**, che sono i più numerosi ed importanti, gli **eosinofili** e i **basofili**.

b) **linfociti**: sono gli artefici della risposta immunitaria specifica contro un determinato agente infettivo; essi hanno anche il compito di riconoscere ed uccidere le cellule infettate da virus. I linfociti sono suddivisi in tre tipi, in base alla loro diversa specializzazione: **linfociti T**, **linfociti B** e **linfociti NK** (Natural Killer). Quando il numero di granulociti nel sangue diminuisce a causa di una malattia o per effetto di una terapia, si realizza la granulocitopenia. La granulocitopenia è causa di un'elevata suscettibilità alle infezioni, soprattutto da batteri e funghi. Quando è il numero dei linfociti a ridursi, si parla di linfocitopenia e il risultato è ancora una maggior disposizione alle infezioni, soprattutto virali.



**Le piastrine** sono delle piccole cellule indispensabili per formare un "tappo" dove i vasi sanguigni vengono lesi (ad esempio per una ferita) ed avviare il processo della coagulazione del sangue. Quando il numero delle piastrine è ridotto per una malattia o per effetto di una terapia, si parla di piastrinopenia. La piastrinopenia predispone alle emorragie.

L'esame di laboratorio che permette di contare le cellule del sangue viene detto "emocromo" e si esegue su un piccolo campione di sangue venoso.

Tutte le cellule che vivono e svolgono la loro attività nel sangue, vengono prodotte nel midollo osseo.

### Che cos'è il midollo osseo?

Il midollo osseo è un tessuto molle che si trova all'interno delle ossa piatte: cranio, sterno, costole, vertebre e bacino. Esso è compo-

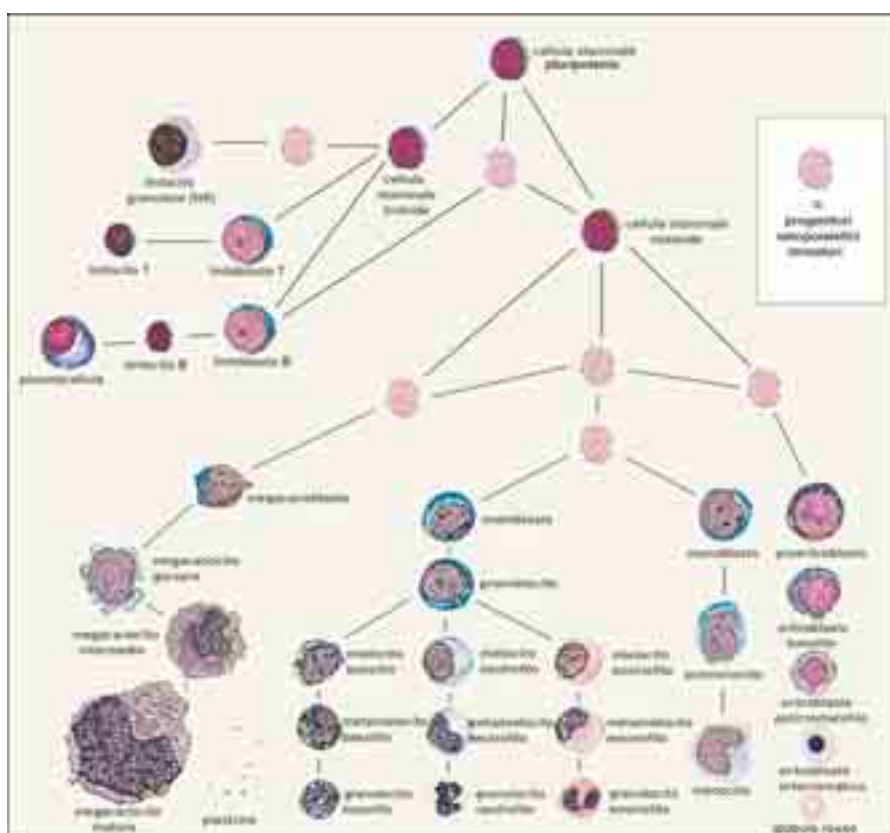
sto di una parte di grasso e di una parte detta midollo rosso o “emopoietico” che significa produttore di sangue.

Nel midollo osseo i globuli rossi, i globuli bianchi e le piastrine nascono e si differenziano. La “differenziazione” è il processo attraverso cui una cellula, dopo la nascita, si trasforma e diventa altamente specializzata per il compito che dovrà svolgere all’interno del nostro organismo.

Tutte le cellule del sangue hanno origine da un piccolo gruppo di cellule progenitrici molto immature e uguali fra loro, le **cellule staminali**. Il midollo emopoietico è molto ricco di vasi sanguigni che vi apportano le sostanze nutritive; essi accolgono le cellule midollari e le trasportano nel sangue circolante, detto anche sangue periferico, soltanto quando sono completamente differenziate e funzionalmente mature.

Anche un piccolissimo numero di cellule staminali entra nel sangue; questo fatto è importante perché tali cellule possono essere raccolte con speciali tecniche ed usate per eseguire trapianti di midollo. Le cellule staminali sono in grado di mantenere inalterato il loro numero. Questa capacità si realizza semplicemente perché, quando la cellula staminale è spinta a proliferare, dà origine a due cellule figlie, di cui una rimane nel compartimento delle cellule staminali e l’altra procede nella differenziazione. Nel midollo osseo, fra la cellula staminale pluripotente (in grado di originare tutti i tipi di cellule del sangue) e la cellula completamente differenziata, esistono numerosi altri tipi di cellule immature (progenitori emopoietici). Anche questi progenitori sono pochi ed indistinguibili al microscopio dalle cellule staminali pluripotenti. Essi, pur conservando la capacità di mantenere inalterato il loro numero (staminalità), perdono progressivamente la capacità di dare origine a tutti i tipi cellulari (pluripotenzialità) ed orientano la loro differenziazione verso un solo tipo. Con il progredire della differenziazione, i progenitori ema-

topoietici diventano sempre più abbondanti e si possono riconoscere e contare al microscopio. I primi progenitori identificabili sono chiamati blasti. Essi si distinguono in **eritroblasti**, **mieloblasti**, **monoblasti**, **megacarioblasti** e **linfoblasti**; questi, attraverso ulteriori tappe differenziative illustrate in *Fig.1*, danno origine rispettivamente ai globuli rossi, ai granulociti, ai monociti, alle piastrine e ai linfociti. Sebbene i linfociti derivino dalle cellule stami-



*Fig. 1*  
 Rappresentazione schematica della differenziazione e maturazione cellulare nel midollo osseo, dalla cellula staminale pluripotente alla cellula matura del sangue periferico.

nali del midollo, essi completano la loro differenziazione e conseguono la maturità funzionale in altri organi specializzati quali il timo, i linfonodi e la milza, che appartengono al cosiddetto “sistema linfatico”.

L'attività midollare è molto intensa e non ha mai sosta poiché il nostro organismo ha bisogno di mantenere un nutrito esercito di cellule, indispensabile per i servizi di difesa e di riparazione. La vita media di molte cellule del sangue è, infatti, piuttosto breve e perciò devono essere continuamente rimpiazzate: nel sangue periferico i globuli rossi vivono quattro mesi, le piastrine circa una settimana e i granulociti neutrofili appena due giorni. L'esame che permette di contare le cellule del midollo viene detto mielogramma e si esegue su un piccolo campione di sangue midollare prelevato dalle ossa del bacino.

### Che cos'è il sistema immunitario?

Il sistema immunitario ha la funzione di proteggere l'organismo dagli agenti esterni potenzialmente dannosi. Nessun individuo che abbia il sistema immunitario compromesso può contrastare efficacemente l'aggressione da parte della gran quantità di virus, batteri, funghi e protozoi presenti nell'ambiente che lo circonda. Il sistema immunitario è capace di organizzare una risposta difensiva contro le sostanze estranee, chiamate genericamente antigeni. I linfociti T e B sono le cellule che conferiscono al sistema immunitario la capacità di riconoscere in maniera molto specifica milioni di antigeni, anche se diversi per minime variazioni della loro composizione. Esistono due tipi di risposta immunitaria: umorale e cellulare.

La **risposta umorale** comporta la produzione di **anticorpi** da parte di cellule specializzate chiamate **plasmacellule**. La maggior parte degli anticorpi, detti anche immunoglobuline, si trovano disciolti



nel plasma, altri sono fissati sulla membrana dei linfociti B e operano il riconoscimento dell'antigene. Quando un antigene entra nell'organismo per la prima volta, incontra milioni di linfociti B diversi, ma solo uno di questi ha sulla membrana anticorpi in grado di legarlo. Il legame dell'antigene con il rispettivo anticorpo avvia una catena di eventi (in cui i linfociti T giocano un ruolo indispensabile) che porta alla formazione di un **clone**, costituito da miliardi di linfociti B tutti uguali, programmati a produrre lo stesso anticorpo del loro progenitore. I linfociti B che compongono il clone si differenziano ulteriormente in plasmacellule, autrici della risposta umorale attraverso la produzione e la secrezione delle immunoglobuline nel plasma. La risposta umorale richiede circa una settimana per realizzarsi; questo intervallo è detto periodo di latenza della risposta immunitaria. Attraverso la circolazione sanguigna gli anticorpi (o immunoglobuline) avranno modo di incontrare l'antigene e di legarsi ad esso. Quando è legato al rispettivo anticorpo, l'antigene viene rapidamente rimosso dai granulociti e dai monociti, gli "spazzini" del sistema immunitario. Non tutti i linfociti B della popolazione clonale maturano però fino allo stadio di plasmacellula, alcuni di loro rimangono tali per lunghissimo tempo e continuano a circolare in tutto l'organismo, prendendo il nome di **linfociti B memoria**. Ad un successivo contatto con il medesimo antigene, la maggior parte dei linfociti B memoria si differenzia entro poche ore in plasmacellule, che cominciano subito a produrre grandi quantità di anticorpi specifici. Questo spiega perché molte malattie virali come il morbillo o la parotite non si contraggono più di una volta: i linfociti B memoria e gli anticorpi specifici sono in grado di impedire la replicazione del virus ogni volta che esso torna a contatto con l'organismo.

Anche i linfociti T possiedono sulla loro membrana dei recettori per l'antigene, chiamati **TCR** (da "T Cell Receptor"); i TCR hanno

una struttura simile agli anticorpi dei linfociti B ed anch'essi sono in grado di riconoscere in maniera specifica gli antigeni estranei. Anche i linfociti T danno origine ad un clone come risposta all'antigene e si differenziano in linfociti T effettori e linfociti T memoria. Esistono due principali popolazioni di linfociti T: citotossici ed helper. I **linfociti T citotossici**, responsabili della **risposta cellulare** hanno il compito di distruggere cellule dell'organismo infettate da virus o cellule estranee all'organismo, quali quelle di organi trapiantati. I **linfociti T helper** hanno il compito di aiutare la risposta immunitaria, regolando l'attività dei linfociti B, dei linfociti T citotossici, dei granulociti e dei monociti attraverso la secrezione di una serie di sostanze simili ad ormoni, collettivamente chiamate citochine.

### Che cos'è una gammopatia monoclonale?

Il termine gammopatia monoclonale indica la presenza nel plasma di un eccesso di immunoglobuline **monoclonali**, prodotte da un clone di linfociti B o di plasmacellule. Abbiamo già visto che un clone è costituito da una popolazione cellulare derivante dalla proliferazione di un singolo progenitore. Le immunoglobuline prodotte da un clone di plasmacellule sono quindi tutte uguali e un loro eccesso nel plasma si riconosce facilmente tramite un esame di laboratorio molto comune, chiamato elettroforesi (Fig. 2). Talvolta, una gammopatia monoclonale di modesta entità può accompagnarsi a neoplasie o a processi infiammatori cronici (tubercolosi, malattie autoimmunitarie). Molto più frequentemente, la presenza di un moderato eccesso di immunoglobuline plasmatiche monoclonali costituisce un riscontro occasionale in persone sane che si sottopongono ad esami di laboratorio per altri motivi. Quest'ultima condizione è piuttosto comune e la sua frequenza aumenta con l'età (1% oltre i 25 anni e 3% oltre i 70); essa viene chiamata "gam-

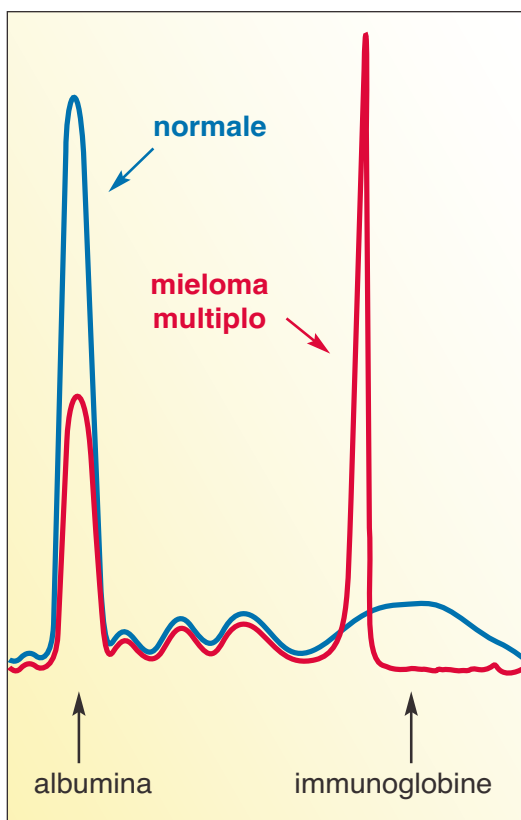


Fig. 2  
 In blu è rappresentata un'elettroforesi normale e in rosso quella di un paziente con mieloma multiplo. Come si può osservare, i due grafici differiscono nella zona delle immunoglobuline: il grafico normale presenta una forma bassa ed allargata (immunoglobuline policlonali), mentre quello del mieloma multiplo presenta una forma stretta ed appuntita (immunoglobuline monoclonali); si noti anche la quasi totale assenza di immunoglobuline normali nel mieloma, denunciata dal grafico piatto nella zona esterna al "picco" monoclonale.

mopatia monoclonale di significato indeterminato" o, più brevemente, **MGUS** (da "Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance"). Le MGUS non richiedono alcuna terapia, ma vanno attentamente controllate nella loro evoluzione, poiché ogni anno una piccola frazione (2%) può trasformarsi in mieloma multiplo. Finora non c'è modo di prevedere l'evoluzione di una MGUS, perciò si misurano periodicamente le immunoglobuline monoclonali e, qualora si verifichi un loro rapido incremento, si ricorre ad ulteriori indagini per svelare precocemente un eventuale mieloma



multiplo. Le MGUS sono quindi caratterizzate dalla scarsa quantità di immunoglobuline e dall'esiguo numero di plasmacellule monoclonali presenti nel midollo osseo. In altre due condizioni, molto più rare delle precedenti, la quantità di immunoglobuline monoclonali plasmatiche è molto più elevata e tende ad aumentare rapidamente in assenza di terapia.

La prima, chiamata **mieloma multiplo**, è caratterizzata dall'accumulo di plasmacellule nel midollo osseo e di immunoglobuline monoclonali (più frequentemente di classe IgG o IgA) nel plasma.

La seconda si distingue per l'accumulo midollare di cellule con un grado di maturazione intermedio fra il linfocito B e la plasmacellula. La malattia che deriva dall'accumulo di queste cellule è il linfoma linfoplasmacitoide che coinvolge, oltre al midollo osseo, i linfonodi, la milza e il fegato. Talvolta, le cellule di questo linfoma possono produrre grandi quantità di immunoglobuline monoclonali di classe IgM, realizzando la **macroglobulinemia**; quest'ultima è quindi una variante del linfoma linfoplasmacitoide e perciò viene trattata nell'opuscolo dedicato ai linfomi.





*mieloma multiplo*

# Mieloma multiplo

## Che cosa non funziona?

Il mieloma multiplo è una neoplasia caratterizzata dall'accumulo di plasmacellule nel midollo osseo e dall'eccessiva produzione di immunoglobuline monoclonali. Esso prende origine dalla trasformazione neoplastica di un'unica cellula: un linfocito B memoria, che ha già vissuto il primo incontro con il rispettivo antigene. Questa trasformazione conferisce al linfocito e alla sua progenie la capacità di sfuggire ai normali meccanismi di regolazione della proliferazione cellulare. Dal linfonodo in cui risiede il linfocito che ha subito la trasformazione, le cellule figlie passano al sangue attraverso la linfa e da qui raggiungono il midollo osseo. Il midollo, salvo casi eccezionali, è l'unico distretto dell'organismo in cui esiste l'ambiente adatto per l'insediamento dei linfociti neoplastici e la successiva differenziazione plasmacellulare. Ciò avviene grazie all'attività di numerose cellule midollari specializzate, chiamate **cellule stromali**, che forniscono l'ancoraggio ai linfociti e producono una serie di fattori di crescita e di citochine (tra cui l'Interleuchina 6) essenziali per il completo sviluppo della neoplasia. Le stesse plasmacellule producono citochine capaci di attivare alcune cellule stromali,



fra cui gli **osteoclasti**; questi ultimi, a loro volta, causano il riassorbimento del calcio contenuto nell'osso che li circonda. Il risultato è la formazione di zone di rammollimento, dislocate nelle sedi ossee dove le plasmacellule sono più numerose e maggiore è l'attività degli osteoclasti. Fu a causa di questi multipli focolai di rammollimento che i medici del 1800 chiamarono la malattia mieloma multiplo. Quasi tutti i mielomi e una parte delle MGUS presentano alterazioni genetiche complesse; esse consistono in variazioni del numero di  cromosomi , espressione di  geni  anomali e  traslocazioni . Queste alterazioni compaiono tardivamente durante l'evoluzione della malattia, sono comuni a molte neoplasie e nessuna sembra essere specifica del mieloma multiplo. Nonostante numerose ricerche, le alterazioni genetiche primitive del mieloma e della MGUS restano ancora sconosciute. Non è neppure chiaro se l'evoluzione da MGUS a mieloma sia dovuta all'intervento di alterazioni genetiche aggiuntive oppure ad una diminuita efficienza dei meccanismi di regolazione del sistema immunitario. La miglior conoscenza delle alterazioni responsabili della malattia permetterà sicuramente di ottenere nuovi ed importanti risultati terapeutici per il prossimo futuro, come è già avvenuto per altre neoplasie ematologiche.

### Quali sono le cause?

Alcuni studi hanno dimostrato che la malattia ha una frequenza diversa nelle varie regioni del mondo e nei differenti gruppi etnici; si ritiene dunque possibile l'esistenza di una certa predisposizione genetica. Ciò non significa che il mieloma sia una malattia ereditaria trasmissibile da padre in



figlio, ma soltanto che talvolta è possibile riscontrarne più di un caso nell'ambito della stessa famiglia.

Le **radiazioni** hanno sicuramente un ruolo importante nell'origine di questa malattia: il mieloma è più frequente nei sopravvissuti alle bombe atomiche, specie in coloro che si sono trovati più vicini all'epicentro dell'esplosione.

Altri fattori chiamati in causa sono l'esposizione ad alcuni derivati del petrolio, a pesticidi, a certi solventi come il benzene o a metalli pesanti, ma l'eventuale influenza di questi fattori è così debole che non vi è neppure completo accordo fra i numerosi studi eseguiti. Non vi è nessuna prova di un'origine virale della malattia. Comunque, nei singoli casi di mieloma, non si riscontra quasi mai l'esposizione ai suddetti fattori di rischio e, come per la maggior parte delle altre neoplasie, le cause rimangono sconosciute.


### Quante sono le persone colpite?

Circa quattro persone ogni centomila vengono colpite ogni anno dalla malattia (oltre 2000 nuovi casi ogni anno in Italia). La malattia si manifesta molto raramente prima dei 50 anni e ha un picco di maggiore incidenza fra i 65 e i 70 anni; i maschi sono colpiti più frequentemente delle femmine, con un rapporto di tre a due.




### Come si presenta la malattia?

Pur essendo la più frequente, il mieloma multiplo non è l'unica neoplasia costituita da una proliferazione incontrollata di linfociti B che maturano fino a plasmacellule.



Anche il plasmacitoma solitario, il plasmacitoma extramidollare e la leucemia plasmacellulare corrispondono a questa definizione. Si tratta di neoplasie, biologicamente simili al mieloma ma molto diverse dal punto di vista clinico, che per la loro rarità meritano soltanto un breve cenno.

Il **plasmacitoma solitario** è costituito da un accumulo di plasmacellule monoclonali che si verifica in un'unica sede ossea ben circoscritta e si accompagna ad un rammollimento dell'osso interessato. Il riscontro è di solito casuale e un controllo del midollo al di fuori della lesione dimostra l'assenza di plasmacellule monoclonali. Circa un quarto dei pazienti presenta anche un modesto aumento di immunoglobuline plasmatiche monoclonali e una radioterapia eseguita sulla sede della lesione comporta quasi sempre la loro completa scomparsa. Il plasmacitoma solitario è raro e ne vengono riscontrati due o tre casi ogni cento di mieloma; a volte, esso può trasformarsi in mieloma, perciò sono necessari controlli periodici.



Il **plasmacitoma extramidollare** è costituito da un accumulo di plasmacellule monoclonali in una sede circoscritta e diversa dal midollo osseo (solitamente tonsille, naso-faringe o seni paranasali). La terapia chirurgica o la radioterapia sono efficaci per la cura di queste lesioni e inducono anche la scomparsa delle eventuali immunoglobuline plasmatiche monoclonali (presenti in circa un quarto dei casi). Il plasmacitoma extramidollare è raro e ne vengono riscontrati due o tre casi ogni cento di mieloma.

La **leucemia plasmacellulare** è rarissima come manifestazione iniziale, più spesso rappresenta l'evoluzione finale di un mieloma. In questo caso le plasmacellule si trovano in numero considerevole anche nel sangue periferico.


Negli ultimi 10-20 anni le modalità di presentazione del mieloma multiplo sono molto cambiate: oggi, in circa un terzo dei casi la diagnosi viene fatta in occasione di esami di laboratorio eseguiti per problemi non correlati alla malattia. Gli esami principali che permettono di diagnosticare un mieloma sono l'elettroforesi, il mielogramma e la radiografia delle ossa.

Con l'**elettroforesi** si dimostra agevolmente l'aumento delle immunoglobuline plasmatiche monoclonali; esse sono più frequentemente di classe IgG o IgA e molto più raramente IgD, IgE o IgM. La maggior parte dei mielomi, oltre alle immunoglobuline intere, produce anche quantità modeste di piccole porzioni di esse, chiamate catene leggere. In alcuni mielomi, detti mielomi micromolecolari, le plasmacellule sono assolutamente incapaci di produrre immunoglobuline intere e secernono nel plasma soltanto catene leggere. Queste ultime sono delle proteine molto piccole, quindi attraversano il filtro renale e passano nelle urine.


Con il **mielogramma** si può dimostrare l'invasione midollare da parte delle plasmacellule; la sua entità è molto variabile e, nello stesso paziente, può cambiare anche nelle diverse sedi esaminate. Quando l'invasione è molto estesa, le plasmacellule rubano lo spazio alle cellule normali e si configura il quadro dell'insufficienza midollare globale.

La **radiografia delle ossa** permette di evidenziare le cosiddette aree di osteolisi; si tratta di zone circoscritte dell'osso che, a causa del riassorbimento del calcio operato dagli osteoclasti, risultano più trasparenti ai raggi X. Il numero delle aree di osteolisi è molto variabile e la loro localizzazione interessa le ossa piatte del cranio, del bacino, della colonna vertebrale e del torace.

Quando la diagnosi non è occasionale, la causa per la qua-



le i pazienti si rivolgono al medico è il **dolore**; esso è localizzato alle ossa, specialmente alla parte medio-bassa del dorso, meno frequentemente al torace o alle anche. Nelle sedi interessate dal dolore possono essere presenti fratture, chiamate **fratture patologiche** perché non sono riconducibili a traumi o avvengono per traumi di modesta entità. L'intensità del dolore è molto variabile e dipende dalla sede delle lesioni, dalla velocità con cui si sono instaurate e dalla presenza o meno di fratture patologiche. A volte, una o più vertebre possono letteralmente crollare, impedendo ogni movimento al paziente che è costretto temporaneamente all'immobilità o all'uso della sedia a rotelle. Dolore e fratture patologiche sono dovuti al rammollimento che si verifica nelle aree di osteolisi. Il calcio riassorbito dalle ossa per opera degli osteoclasti passa nel sangue, dove il suo aumento può essere responsabile di sintomi come stanchezza, nausea e confusione mentale.



Meno frequentemente possono essere presenti sintomi legati all'eccesso di immunoglobuline plasmatiche. Esse rendono il sangue più viscoso e ne ostacolano la circolazione attraverso i vasi sanguigni più piccoli, provocando cefalea e altri sintomi neurologici. Quando l'invasione plasmacellulare del midollo è molto estesa, possono manifestarsi i segni dell'insufficienza midollare costituiti da **anemia** (pallore, stanchezza ingiustificata, difficoltà di respiro), **piastrinopenia** (sanguinamenti eccessivi per piccoli traumi, inusuale prolungamento del periodo mestruale) e **granulocitopenia** (febbre, infezioni). I pazienti con mieloma sono maggiormente soggetti a infezioni anche se il numero dei granulociti nel sangue periferico è normale. Ciò è dovuto al fatto che il mieloma, con modalità ancora poco note, è capace di inibire molte funzioni del sistema



immunitario, prima fra tutte la produzione di immunoglobuline normali.

Le catene leggere, prodotte in piccole quantità da gran parte dei mielomi e in quantità più elevate dai mielomi micromolecolari, hanno una forte tendenza a depositarsi nei tessuti renali durante il transito dal sangue alle urine. L'accumulo di questi depositi è dannoso e provoca un'**insufficienza renale**; essa è ovviamente più grave e precoce nei mielomi micromolecolari, più lenta e progressiva negli altri casi.

### Come evolve la malattia?

La velocità con cui il mieloma multiplo progredisce varia moltissimo da paziente a paziente. In assenza di terapia, si può assistere ad una rapida evoluzione verso l'insufficienza midollare e renale, oppure ad un'assoluta stabilità della malattia,



che può rimanere asintomatica per molti anni. Per questo motivo sono stati individuati alcuni indicatori prognostici che aiutano il medico curante a prevedere l'andamento della malattia e decidere se e quando iniziare un trattamento terapeutico. Il semplice dosaggio di due proteine plasmatiche dal nome complicato (Beta<sub>2</sub>-microglobulina e Proteina C reattiva) permette, ad esempio, di prevedere con una discreta approssimazione la possibile evoluzione di ogni singolo caso. Anche la cosiddetta **stadiazione** è utile per stabilire l'estensione della malattia e prevederne l'evoluzione. Esistono numerosi sistemi di stadiazione per il mieloma multiplo; uno dei più semplici contempla tre stadi.

**Stadio I:** la quantità di plasmacellule neoplastiche è ancora bassa. Un paziente viene attribuito a questo stadio quando si verificano tutte le seguenti condizioni:

- non c'è anemia;
- non ci sono lesioni visibili alla radiografia delle ossa;
- le immunoglobuline monoclonali non sono molto elevate;
- il dosaggio del calcio nel sangue è normale.

**Stadio II:** la quantità di plasmacellule neoplastiche è intermedia. Un paziente viene attribuito a questo stadio quando non soddisfa le condizioni degli stadi I e III.

**Stadio III:** la quantità di plasmacellule neoplastiche è molto elevata. Un paziente viene attribuito a questo stadio quando si verificano tutte le seguenti condizioni:

- è presente anemia dovuta alla malattia;
- ci sono almeno tre lesioni visibili alla radiografia delle ossa;
- le immunoglobuline monoclonali sono molto elevate;
- il dosaggio del calcio nel sangue è molto elevato.

Ogni stadio è poi definito A se la funzione renale è normale, oppure B se c'è l'insufficienza renale.

### Quali sono i trattamenti disponibili?

La scelta della terapia migliore dipende dallo stadio della malattia e dall'età del paziente. Molti mielomi in stadio I sono completamente asintomatici e possono avere una scarsa tendenza alla progressione. Pertanto, specialmente se i pazienti hanno più di 70 anni, è preferibile eseguire dei controlli ogni due o tre mesi ed intervenire terapeutica-



mente solo quando si dimostra una **progressione** del mieloma (comparsa di lesioni osteolitiche, anemia, rapido aumento delle immunoglobuline monoclonali, ecc.).

Per i pazienti con meno di 70 anni, il medico curante deve valutare subito la possibilità di un autotrapianto: le cellule staminali devono essere raccolte prima di esporre il paziente al Melfalan o ad altri farmaci alchilanti.

Per pazienti sintomatici di oltre 70 anni e per pazienti più giovani in cui un trapianto sia controindicato, viene intrapresa la chemioterapia.

### **Chemioterapia**

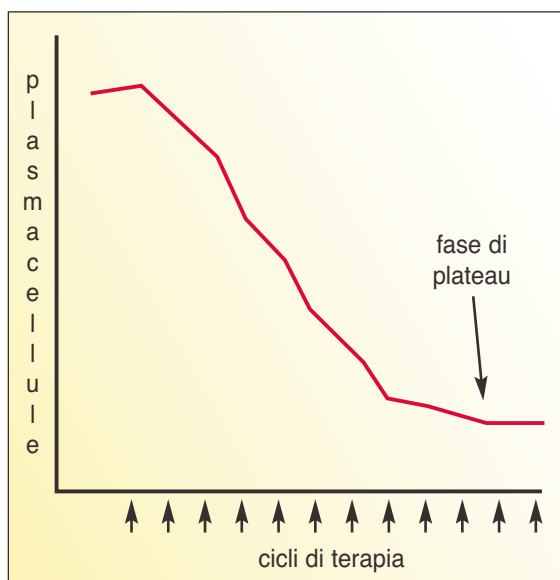
L'associazione di un farmaco alchilante, il **Melfalan** e di un derivato del Cortisone, il **Prednisone**, è in grado di produrre una risposta terapeutica nel 50-60% dei casi. Sono stati provati numerosi schemi di terapia più complessi che sfruttano molti farmaci variamente associati fra loro, ma nessuno di questi si è rivelato più efficace della semplice associazione Melfalan-Prednisone. Entrambi i farmaci vengono assunti per via orale e generalmente sono ben tollerati, quindi la terapia è molto comoda, specie per i pazienti più anziani, e può essere tranquillamente eseguita a casa. La chemioterapia deve essere continuata fino a quando non si raggiunge il cosiddetto **plateau** o, comunque, almeno per un anno.

Nei pazienti che rispondono alla terapia con Melfalan-Prednisone si assiste ad una progressiva riduzione delle immunoglobuline monoclonali ma raramente alla loro completa scomparsa. Dopo questa fase iniziale, nonostante il protrarsi della terapia, non si riesce ad ottenere alcun ulteriore decremento delle immunoglobuline monoclonali. Nella



maggior parte dei casi ciò significa che è stato raggiunto il plateau: in questa situazione la terapia è incapace di eliminare la malattia residua ma, alla sua sospensione, segue un periodo di molti mesi in cui la malattia resta “congelata”, senza mostrare alcun segno di progressione (Fig. 3). La terapia permette quindi di ottenere uno stato di remissione parziale della malattia, che si accompagna spesso alla completa scomparsa dei sintomi. Durante la fase di plateau si eseguono frequenti controlli e, solo quando compaiono i segni di una ricaduta, si inizia nuovamente il trattamento con gli stessi farmaci.

Per i pazienti che fin dall’inizio sono refrattari alla terapia con Melfalan-Prednisone o che lo diventano nel corso della terapia, sono disponibili numerosi protocolli con farmaci alternativi. Quello più usato è senz’altro il cosiddetto **VAD**, ri-



*Fig. 3*  
Il grafico mostra in maniera schematica la risposta alla terapia di un paziente con mieloma multiplo. Come si può osservare, i primi cicli di chemioterapia comportano la progressiva riduzione delle plasmacellule neoplastiche; nella fase di plateau ogni ulteriore terapia è inefficace nei confronti della malattia residua.

sultante dall'associazione di due farmaci chemioterapici (Vincristina e Doxorubicina) con un derivato del Cortisone (Desametazone). L'associazione di Idarubicina e Desametazone (**ID**) costituisce una valida alternativa al VAD.

Recentemente la **Talidomide**, un vecchio farmaco contro l'insonnia, si è mostrata capace di produrre una risposta terapeutica in circa un terzo dei pazienti resistenti o ricaduti dopo la chemioterapia iniziale. A differenza dei farmaci finora esaminati, si conosce ben poco dei meccanismi con cui la Talidomide inibisce la crescita del mieloma: le ricerche in tal senso sono appena iniziate e ciò lascia sperare nella possibilità che vengano individuate molecole analoghe ancora più efficaci. L'associazione del Desametazone alla Talidomide migliora ulteriormente l'efficacia terapeutica di quest'ultima.

### **Trapianto di midollo**

Esistono due modi per eseguire un trapianto:

1. Prelevare il sangue midollare del donatore dalle ossa del bacino e infonderlo al ricevente.
2. Stimolare il midollo del donatore a rilasciare nel sangue periferico le cellule staminali, raccoglierle con una particolare procedura, chiamata citoaferesi, e infonderle al ricevente.

Il trapianto di cellule staminali da sangue periferico è una procedura relativamente recente e non sempre praticabile in alternativa al classico trapianto di midollo. Poiché le due procedure differiscono solo per le modalità di raccolta, quando in questo opuscolo si tratterà di trapianto di midollo, si farà riferimento indifferentemente all'una o all'altra.

In entrambi i casi le cellule responsabili dell'effetto tera-



peutico sono le cellule staminali pluripotenti del donatore. Quando donatore e ricevente sono due persone diverse, la raccolta e l'infusione si susseguono in breve tempo ed insieme costituiscono un allotrapianto.

Nell'autotrapianto, invece, raccolta e reinfusione riguardano un'unica persona malata e vengono effettuati in due momenti diversi della malattia.

L'**allotrapianto** (o trapianto allogenico) ha la funzione generale, valida non solo per il mieloma, di sostituire il midollo malato con uno sano.

Per evitare il rigetto, il midollo del donatore e quello del ricevente devono essere identici per un gruppo di an-



tigeni, detti **antigeni HLA**. La compatibilità per gli antigeni HLA fra fratelli si realizza con una probabilità del 25%, ma è un'evenienza molto rara fra altri parenti e fra persone non apparentate. Quando manca un fratello HLA identico, si ricerca nel registro internazionale dei donatori di midollo osseo un donatore non apparentato; oggi, con oltre sei milioni di iscritti, il registro offre buone possibilità di trovare un donatore HLA compatibile.

L'allotrapianto è preceduto da una pesante chemioterapia, associata o meno a radioterapia, che ha lo scopo di distruggere tutte le cellule del midollo, malate e non. Il midollo sano viene quindi prelevato ad un donatore con una siringa e iniettato in una vena del ricevente; da qui, le cellule staminali del donatore andranno a ripopolare gli spazi midollari, appena "svuotati" dalla terapia.

L'allotrapianto è purtroppo gravato da un non trascurabi-

le rischio di mortalità per le complicanze legate alla procedura (infezioni, GVHD acuta) e tale rischio aumenta con l'età del paziente. Per questo motivo, la maggior parte dei Centri che eseguono l'allogtrapianto, prende in considerazione questa possibilità terapeutica per pazienti fino a 60 anni se c'è un fratello compatibile e fino a 55 anni se bisogna cercare un donatore non apparentato.

Più del 90% dei pazienti con mieloma multiplo non è candidato al trapianto allogenico, sia per l'età troppo avanzata, sia per la mancanza di un donatore compatibile, sia per la possibile esistenza di malattie che di per sé costituiscono una controindicazione al trapianto.

La mortalità da trapianto allogenico nel mieloma multiplo, forse per una più profonda compromissione delle funzioni del sistema immunitario, è purtroppo molto più elevata che nelle altre neoplasie ematologiche e si aggira intorno al 40%. Una parte dei casi ricade entro 4-5 anni e non più del 30% sopravvive senza malattia a 10 anni dal trapianto. Questi numeri suggeriscono chiaramente che tale approccio terapeutico, potenzialmente in grado di eradicare la malattia, potrà avere un proprio ruolo soltanto se e quando si troverà il modo di ridurre la mortalità da trapianto. In oltre la metà dei casi che ricadono dopo allogtrapianto, l'infusione di linfociti del donatore (**DLI** da "Donor Lymphocyte Infusion") è in grado di indurre una nuova remissione della malattia.

Il **minitrapianto** è un allogtrapianto effettuato dopo una chemio/radioterapia più leggera dell'usuale e seguito dall'infusione di linfociti del donatore: esso sfrutta la capacità (chiamata GVM da "Graft Versus Myeloma") che hanno questi ultimi di riconoscere e distruggere le cellule neopla-



stiche. Pur essendo ancora una terapia sperimentale, il minitrapianto sembra offrire notevoli vantaggi: esso comporta una mortalità molto ridotta rispetto all'allogtrapianto convenzionale e può essere utilizzato fino all'età di 70 anni.

L'**autotrapianto** ha la funzione generale, valida non solo per il mieloma, di permettere l'uso di chemio/radioterapie ad alte dosi, molto aggressive verso le cellule leucemiche ma purtroppo anche verso il midollo normale. Terapie così pesanti causano un'insufficienza midollare irreversibile e non potrebbero essere praticate senza un successivo autotrapianto.

Poiché il midollo e il sangue periferico di pazienti con mieloma multiplo contengono delle cellule staminali normali, queste possono essere prelevate ed opportunamente conservate in congelatore fino al momento dell'uso. Dopo un'intensa chemioterapia, volta a distruggere il maggior numero possibile di cellule malate, le cellule staminali normali sono scongelate e reinfuse al paziente.

A differenza dell'allogtrapianto, raramente l'autotrapianto è in grado di eradicare la malattia. Ciò è legato sia alla mancanza dell'effetto GVM tipico dell'allogtrapianto, sia alla contaminazione delle cellule staminali autologhe da parte di una piccola quota residua di linfociti B neoplastici, responsabili di una tardiva ripresa della malattia.






Sono in corso numerosi studi per cercare di aumentare l'efficacia terapeutica dell'autotrapianto: essi vanno dall'esecuzione di due autotrapianti consecutivi, a vari tentativi di eliminare la contaminazione delle cellule staminali con particolari procedure di laboratorio e/o di indurre un'efficace risposta immunitaria contro le plasmacellule del mieloma.

Nonostante sia raramente capace di eradicare la malattia, l'autotrapianto è oggi la scelta terapeutica migliore per pazienti fino a 70 anni di età. Rispetto alla classica terapia con Melfalan-Prednisone esso produce un maggior numero di remissioni complete o parziali di durata quasi doppia, avvalendosi di un più breve periodo di somministrazione di farmaci chemioterapici.

Le fasi salienti dell'intera procedura possono essere schematizzate nel seguente modo:

1. Iniziale terapia con VAD o protocolli alternativi per ridurre la massa neoplastica.
2. Raccolta e conservazione delle cellule staminali da sangue periferico, rilasciate dal midollo tramite stimolazione con G-CSF, con o senza Ciclofosfamide. Esse serviranno per eseguire uno o due autotrapianti, secondo i protocolli adottati dai diversi Centri.
3. Somministrazione di alte dosi di chemio e/o radioterapia (per esempio alte dosi di Melfalan) seguita dalla reinfusione delle cellule staminali.
4. Fase di insufficienza midollare transitoria, della durata di due o tre settimane, in cui il rischio di infezioni è elevato.
5. Attecchimento delle cellule staminali trapiantate e conseguente ripresa di un'attività midollare normale.

- 
6. Eventuale secondo autotrapianto, generalmente a distanza di sei mesi dal primo, nell'intento di eliminare un'ulteriore quota di cellule neoplastiche ed ottenere remissioni più prolungate.

Chiunque sia interessato, potrà trovare maggiori informazioni relative ad allotrapianto ed autotrapianto in un apposito opuscolo di questa collana, completamente dedicato a tali argomenti.

### **Terapia biologica**

L'**Interferone** è una sostanza biologica simile ad un ormone che viene normalmente prodotta in piccola quantità dal nostro organismo e, in quantità assai più elevata, dall'industria farmaceutica.

Esso viene somministrato per via sottocutanea a dosaggi molto superiori a quelli fisiologici ed è attivo contro diverse malattie infettive e neoplastiche.

L'uso dell'Interferone nel mieloma multiplo è stato proposto per la cosiddetta **terapia di mantenimento**; essa mira ad ottenere il prolungamento di uno stato di remissione della malattia, ottenuto con la chemioterapia o con il trapianto di midollo. La somministrazione dell'Interferone viene solitamente iniziata dopo qualche mese dal trapianto o dalla sospensione della chemioterapia e viene prolungata per tutta la durata della remissione. Il possibile beneficio della terapia di mantenimento con Interferone dopo chemioterapia convenzionale è molto controverso, mentre vi è maggior accordo nella sua adozione dopo l'autotrapianto.

Anche il Prednisone è capace di prolungare lo stato di remissione della malattia e in alcuni Centri è preferito all'Interferone nella terapia di mantenimento.



## Terapia di supporto

Poiché nel mieloma multiplo il dolore è il sintomo principale, la terapia di supporto è altrettanto importante della terapia di base, anche se non incide direttamente sulla malattia. Essa prevede la somministrazione di farmaci che controllano l'aumento del calcio nel sangue (ipercalcemia), il riassorbimento del calcio dalle ossa, il dolore, l'insufficienza renale, l'anemia e le infezioni.


Sebbene gli **analgesici** possano dimostrarsi utili, essi non servono ad arrestare il progressivo riassorbimento del calcio, responsabile delle lesioni ossee e del dolore che le accompagna. L'introduzione dei **Bifosfonati** nella terapia del mieloma ha comportato un radicale cambiamento nella qualità di vita dei pazienti; i Bifosfonati sono dotati di proprietà particolarmente favorevoli che consentono di:

1. Contrastare efficacemente il riassorbimento del calcio inibendo l'attività degli osteoclasti.
2. Contrastare la crescita del mieloma inibendo la produzione di Interleuchina 6 da parte delle cellule stromali e delle stesse plasmacellule.
3. Favorire indirettamente la formazione di nuovo tessuto osseo.

I risultati della terapia con Bifosfonati sono quindi molteplici e comprendono la correzione dell'ipercalcemia, la riduzione o la scomparsa delle aree di osteolisi già presenti, l'arresto o il ritardo dell'insorgenza di nuove lesioni e l'attenuazione, a volte spettacolare, del dolore in molti pazienti.

La correzione dell'ipercalcemia, insieme con l'abbondante assunzione di liquidi da parte del paziente e l'eventuale somministrazione di farmaci diuretici (**Idroclorotiazide**),






è importante anche per prevenire o rallentare l'evoluzione di un'insufficienza renale.

L'anemia è la principale causa dell'eccessivo affaticamento accusato dalla maggior parte dei pazienti; essa viene trattata con trasfusioni e/o tramite la somministrazione di un fattore di crescita denominato Eritropoietina.

Gli **antibiotici** sono utilizzati per la profilassi e la terapia delle infezioni, piuttosto frequenti nei pazienti con mieloma.

La terapia chirurgica è confinata ai rari casi sfortunati in cui una o più fratture vertebrali causano una compressione del midollo spinale e conseguente paralisi.

### **Considerazioni riassuntive sulla terapia**



La scelta terapeutica è particolarmente difficile per i pochi pazienti con età fra 50 e 60 anni che hanno un fratello compatibile. L'unica terapia che può eradicare la malattia è il trapianto allogenico; esso però funziona solo nel 30% dei casi ed inoltre è gravato da un'elevata mortalità precoce. Per questi motivi si ritiene generalmente che, fatte salve le preferenze individuali di pazienti correttamente informati, l'allogtrapianto convenzionale abbia oggi un ruolo del tutto marginale nella terapia del mieloma multiplo.

Il minitrapianto ha fornito risultati molto promettenti ma, poiché è utilizzato da poco tempo, mancano ancora le valutazioni a distanza necessarie per verificarne la capacità eradicante.

Pazienti in buone condizioni generali e con meno di 70 anni, possono giovare dell'autotrapianto; questa procedura terapeutica è in grado di fornire più ampie e prolungate remissioni della malattia rispetto alla terapia convenzionale.

Pazienti con più di 70 anni sono generalmente candidati alla te-

rapia convenzionale con Melfalan e Prednisone e a protocolli alternativi in caso di mancata risposta o di ricaduta.

Si consideri infine che le età indicate sono soltanto orientative; esse possono ragionevolmente variare di qualche anno in più o in meno rispetto all'età anagrafica, secondo lo stato di salute generale, i fattori prognostici della malattia e le preferenze individuali.

### Quali sono gli effetti indesiderati della terapia?

Gran parte dei farmaci chemioterapici devono la loro proprietà antineoplastica al fatto che sono capaci di inibire la rapida moltiplicazione delle cellule. Ma oltre alle cellule neoplastiche vi sono anche molte altre cellule sane dell'organismo che si moltiplicano rapidamente, soprattutto quelle del midollo osseo, della "radice" dei peli, delle mucose, dei testicoli e delle ovaie. Questo spiega perché la nausea, il vomito, la diarrea, la perdita dei capelli e l'insufficienza midollare sono effetti collaterali molto frequenti. La probabilità di comparsa degli effetti collaterali dipende da numerosi fattori quali il tipo di farmaco, la dose, la via e la durata di somministrazione e le condizioni individuali, variabili da paziente a paziente.

Il **Melfalan** può causare effetti collaterali precoci come nausea, vomito e perdita dell'appetito, generalmente annullati dall'assunzione preventiva di farmaci antiemetici. Dopo circa due settimane dall'assunzione del Melfalan si può avere anemia, granulocitopenia e piastrinopenia a causa dell'attività antiprolife-



rativa che il farmaco esplica nei confronti delle cellule midollari normali. L'anemia si manifesta con eccessivo affaticamento e viene prevenuta con la somministrazione di **Eritropoietina** e/o con trasfusioni di sangue. La granulocitopenia può essere causa di infezioni e febbre che vengono curate con antibiotici. In caso di terapie molto prolungate, il Melfalan può causare raramente una fibrosi polmonare con insufficienza respiratoria.

Il **Prednisone** e il **Desametasone**, chiamati anche cortisonici perché simili ad un ormone detto Corticosterone, hanno effetti collaterali comuni. Essi causano spesso problemi allo stomaco che vanno dalla semplice irritazione (gastrite) all'erosione della parete (ulcera); per questo motivo la terapia con tali farmaci deve accompagnarsi all'assunzione di composti che hanno la funzione di proteggere lo stomaco (antiacidi o gastroprotettori). Terapie prolungate o alte dosi di questi farmaci innalzano temporaneamente il livello del glucosio nel sangue (glicemia) e richiedono frequenti controlli e l'eventuale uso di farmaci antidiabetici.



L'assunzione prolungata di cortisonici causa anche di ritenzione di liquidi, irregolarità mestruali e una maggior predisposizione alle infezioni, tutti effetti reversibili con la sospensione della terapia. I cortisonici provocano anche un aumento dell'appetito e una sensazione di maggior benessere ed energia.

Gli effetti collaterali dell'**Interferone** che si manifestano precocemente durante il trattamento sono simili a quelli dell'influenza e comprendono febbre, dolori muscolari, nausea, mancanza di appetito, insonnia e nervosismo; generalmente tali effetti di-

minuiscono di intensità durante le prime settimane. Raramente si possono sviluppare effetti tardivi più gravi come, ad esempio, dolori articolari diffusi, perdita di peso, affaticamento cronico, depressione ed insonnia.

La **Talidomide** ha infrequenti e lievi effetti collaterali, consistenti essenzialmente in sonnolenza, costipazione e perdita di peso. Effetti collaterali diversi possono essere causati da altri farmaci che entrano a far parte di svariati protocolli terapeutici alternativi al Melfalan-Prednisone. Tutti questi effetti sono reversibili e i più comuni sono: perdita temporanea dei capelli, crampi addominali e costipazione, ulcere del cavo orale, diminuzione della sensibilità alle mani e ai piedi, variazioni del gusto, colorazione scura della pelle ed aumento della sensibilità all'esposizione solare.

Effetti indesiderati più importanti, a volte tardivi ed irreversibili, possono manifestarsi a causa della chemio/radioterapia ad alte dosi che precede un trapianto autologo od allogenico; per questi effetti si rimanda nuovamente all'apposito opuscolo sui trapianti.

### **Che tipo di vita si può condurre con questa malattia?**

La diagnosi di mieloma multiplo provoca una profonda risposta emozionale del paziente, della famiglia e degli amici. Rifiuto della malattia, paura, depressione, rabbia e demotivazione sono le prime reazioni normali ed usuali.

Il voler conoscere quanto possibile di ogni aspetto della



malattia e della terapia è un atteggiamento positivo che indica il passaggio dal disorientamento iniziale alla volontà di affrontare attivamente il problema piuttosto che subirlo.

È importante che fin dall'inizio si instauri un rapporto di reciproca fiducia e collaborazione con il medico curante e che il piano terapeutico sia oggetto di attenta valutazione comune, allargata ai famigliari, alle infermiere e allo psicologo.

È opportuno che la scelta della terapia da adottare sia compiuta dopo il periodo di smarrimento iniziale, possibilmente dopo aver sentito il parere di un altro specialista.

La chemioterapia con Melfalan e Prednisone ha scarsi effetti collaterali e può essere assunta a casa per via orale, soluzione molto comoda per i pazienti più anziani con difficoltà di spostamento. È utile ricordare che la terapia convenzionale con Melfalan e Prednisone può compromettere la possibilità di effettuare successivamente un autotrapianto. Altri protocolli di chemioterapia come VAD e ID, possono presentare maggiori effetti collaterali e richiedono

la disponibilità del paziente a recarsi presso gli ambulatori del Day Hospital per la somministrazione endovenosa dei farmaci. Generalmente, i pazienti sottoposti a chemioterapia possono dedicare alle abituali attività lavorative e ricreative gran parte del loro tempo, salvo quello impiegato per terapia, visite ed esami di controllo. Di solito, il dolore e la spossatezza, principali sintomi della malattia, scompaiono o si attenuano grazie all'azione combinata di chemioterapia e terapia di supporto. A parte i rari pazienti costretti all'immobilità





temporanea a causa di fratture patologiche, per tutti gli altri è utile praticare qualche attività fisica, commisurata all'età e alle condizioni generali. Alcuni pazienti possono essere scoraggiati dalla comparsa di effetti collaterali particolarmente spiacevoli; è importante ricordare che tali effetti sono temporanei e devono essere confrontati con il beneficio della terapia e con il rischio che comporta un'eventuale rinuncia al trattamento.


Il trapianto allogenico di midollo è una procedura terapeutica molto impegnativa che comporta un lungo periodo di degenza in un Centro specializzato.

Nei primi tre mesi successivi al trapianto si concentrano il rischio di complicazioni gravi e gli effetti indesiderati più pesanti; questi ultimi sono dovuti sia alla terapia della malattia di base, sia alla terapia delle complicazioni.


Dopo 30-40 giorni il paziente esce dall'ospedale ma deve essere sottoposto a frequenti controlli ed ag-



giustamenti della terapia, fino ad almeno cento giorni dalla data del trapianto. La necessità di recarsi quasi quotidianamente al Day Hospital del Centro Trapianti impone, a chi arriva da un'altra città, di avere un domicilio nei pressi del Centro stesso. Alcuni Centri Trapianto dispongono di appartamenti da assegnare ai pazienti. In caso contrario e per qualsiasi altro tipo di difficoltà, le Associazioni di Volontariato che operano nel campo delle leucemie sono pronte ad aiutare il malato, tanto logisticamente quanto economicamente.



La terapia preventiva della GVHD cronica e delle infezioni continua anche quando, trascorsi i cento giorni, il paziente può tornare nella sua città e, generalmente, si protrae per tutto il primo anno dopo il trapianto. In questo periodo, controlli ed aggiustamenti terapeutici sono ancora piuttosto frequenti e vi possono essere delle complicazioni che esigono ulteriori ricoveri. Dopo i primi tre mesi la qualità di vita va comunque migliorando gradualmente, man mano che l'organismo riacquista il suo assetto originale e il suo miglior equilibrio. Solo dopo un anno dall'allogtrapianto la maggior parte dei pazienti è completamente ristabilita.



Rispetto all'allogtrapianto, l'autotrapianto è molto meno impegnativo per il paziente: infatti, più frequentemente negli Stati Uniti che in Europa, l'intera procedura viene eseguita in Day Hospital. Anche in questo caso il paziente deve soggiornare nelle vicinanze del Centro, dove dovrà recarsi quotidianamente per la terapia e/o i controlli. Dopo 4-6 settimane il paziente può generalmente tornare a casa e, al massimo entro tre mesi dal trapianto, sarà completamente ristabilito. Qualche mese dopo l'autotrapianto, il paziente inizierà una terapia di mantenimento con Interferone oppure, quando previsto dal protocollo, dovrà eseguire un secondo autotrapianto.

Le complicazioni e gli effetti collaterali di entrambi i tipi di trapianto sono descritti nell'apposito opuscolo di questa collana, al quale si rimandano gli interessati.

Un cenno a parte meritano gli effetti tardivi del trapianto che possono impedire od ostacolare a lungo il recupero di una buona qualità di vita.

Uno di questi, conseguenza della chemio/radioterapia che precede entrambi i tipi di trapianto, è la sterilità. La terapia inibisce, quasi sempre irreversibilmente, la produzione di sperma-

tozoi nei maschi e di cellule uovo nella femmina. È importante sottolineare che le funzioni sessuali non vengono assolutamente compromesse: sterilità non significa né impotenza né frigidità.

Altri effetti indesiderati tardivi sono legati alla tossicità della chemio/radioterapia a carico di organi come polmoni, cuore o fegato. Questi effetti, non molto frequenti, producono un indebolimento funzionale dell'organo interessato, quasi sempre irreversibile.

Anche la GVHD cronica, possibile complicazione dell'allograft, può essere causa di manifestazioni patologiche a carico di svariati organi ed apparati e quindi influire negativamente sulla qualità di vita.

In conclusione, l'autotrapianto appare oggi la terapia che, ad un costo accettabile in termini di rischi, è in grado di offrire a buona parte dei pazienti un periodo di remissione della durata di molti anni o, più raramente, decenni. Di solito, grazie anche alla terapia di supporto, si assiste al completo recupero di una qualità di vita soddisfacente. I pazienti che, per età troppo avanzata o per altre malattie preesistenti, non possono usufruire dell'autotrapianto, hanno ottime prospettive di ottenere remissioni più o meno prolungate con Melfalan e Prednisone o con un protocollo alternativo.

L'allograft, unica terapia finora in grado di guarire la malattia, oltre ad essere realizzabile solo per una minima parte dei pazienti, è gravato da una mortalità troppo elevata.

I risultati preliminari del minitrapianto lasciano intravedere la possibilità che questa terapia, da ritenersi ancora sperimentale, possa dimostrarsi capace di eradicare la malattia, da sola o in combinazione con altre modalità di trattamento che diverranno disponibili nei prossimi anni.

## Quali saranno i trattamenti del prossimo futuro?

**STR:** la sigla sta per “Skeletal Targeted Radiotherapy” ovvero “radioterapia mirata dello scheletro”. Viene praticata attraverso un farmaco che possiede la capacità di fissarsi selettivamente alle



ossa; esso contiene un isotopo radioattivo (Olmio 166) che danneggia con la sua azione solo le cellule contigue, senza provocare danni a distanza. Questa modalità terapeutica risulta molto efficace perché colpisce le plasmacellule con maggiore selettività rispetto alla radioterapia convenzionale, risparmiando inutili danni alle cellule di altri organi.

**Inibitori dell'Interleuchina 6:** è stata recentemente prodotta una sostanza, chiamata Sant7, che è capace di annullare completamente gli effetti stimolatori dell'Interleuchina 6 sulla crescita del mieloma. Presto si apriranno i primi studi clinici.

**FTI** (da “Farnesyl-Transferase Inhibitors”): la sigla indica un gruppo di farmaci che possiedono la capacità di inibire un enzima (farnesil transferasi) necessario per attivare un gene (ras) che risulta alterato nel 50% dei casi di mieloma multiplo. I risultati preliminari sono promettenti e sono stati avviati alcuni studi clinici.

**PS-341:** questo composto sembra essere in grado di agire sia direttamente sulle plasmacellule del mieloma, sia inibendo i meccanismi con cui le cellule del microambiente midollare ne favoriscono la crescita.

**Immunoterapia:** l'efficacia terapeutica dell'infusione di linfociti del donatore (DLI) nei pazienti che ricadono dopo l'allo-

trapianto è dovuta al fatto che le plasmacellule del mieloma vengono spesso efficacemente riconosciute ed eliminate dalle cellule del sistema immunitario. Lo stesso minitrapianto, di cui si è già trattato in questo opuscolo, ha lo scopo di sfruttare terapeuticamente la DLI. Vi sono numerosi altri metodi per esaltare la risposta immunitaria contro le cellule del mieloma, sia essa autologa (operata da cellule del sistema immunitario del paziente) che eterologa (operata da cellule di un sistema immunitario estraneo al paziente); l'immunoterapia si avvale appunto di questi metodi.

Le più importanti strategie immunoterapeutiche meritano un breve cenno:

- Al fine di migliorare l'efficacia dell'allogtrapianto, si sta cercando di moltiplicare in laboratorio i cloni di linfociti T citotossici che riconoscono l'immunoglobulina monoclonale del mieloma. L'infusione di questi linfociti, in luogo della DLI classica, migliora notevolmente l'efficacia terapeutica.
- Tramite opportune stimolazioni, vi è la possibilità di ottenere in laboratorio cloni di linfociti T citotossici del paziente in grado di reagire contro le cellule del mieloma, specialmente contro i linfociti B precursori delle plasmacellule. Questi cloni, ottenuti da sangue prelevato subito dopo la diagnosi, vengono infusi al paziente dopo l'autotrapianto con la prospettiva di eliminare le poche cellule neoplastiche residue.
- Mediante svariate tecniche di ingegneria genetica (per esempio, fusione delle plasmacellule mielomatose con altri tipi cellulari, costruzione di batteri che secernono l'immunoglobulina del mieloma, ecc.) si possono ottenere dei **vaccini** specifici per ogni paziente, da somministrare durante la remissione della malattia nel tentativo di eliminarla.

Anche se l'immunoterapia è ancora in fase sperimentale, i risultati preliminari lasciano intravedere la possibilità di migliorare ulteriormente l'esito dell'autotrapianto se non, forse, di guarire la malattia.

### Per concludere

In queste pagine abbiamo tentato di fornire una descrizione degli eventi caratteristici del mieloma multiplo. Nonostante ciò rimane certamente una serie di domande cui non abbiamo fornito una risposta, per le quali suggeriamo

di rivolgersi sempre al medico curante. Molte ansie ed inutili preoccupazioni potrebbero, infatti, essere scatenate da una non corretta informazione, che porta ad affrontare questa malattia senza aver compreso bene in che cosa consiste e perché ci si comporta in un certo modo per il suo trattamento, magari basandosi solo su notizie prese "qua e là", riportate da persone che hanno avuto un'esperienza che può apparire simile, ma in realtà è differente.



## Glossario

**Alchilante:** termine usato per indicare un farmaco che ha la capacità di inserirsi nel DNA e rendere instabile la sua struttura molecolare. Questo fenomeno causa la morte cellulare ed è sfruttato nella terapia delle malattie neoplastiche.


**Antiemetici:** farmaci usati per prevenire e curare nausea e vomito.

**Antigeni:** si chiamano così quelle sostanze che sono in grado di indurre una risposta da parte delle cellule del sistema immunitario. Gli antigeni sono generalmente delle proteine estranee al nostro organismo; virus, batteri e funghi sono costituiti da molte proteine e quindi da numerosi antigeni diversi.

**Antigeni HLA:** HLA è la sigla inglese (da "Human Leucocyte Antigens") che si riferisce ad un gruppo di antigeni molto importanti per l'esito di un trapianto.


Si tratta di una combinazione di sei coppie antigeniche (A, B, C, DR, DP e DQ), presenti su tutte le cellule e codificate da altrettanti geni trasmessi ereditariamente. Esistono molte varianti per ogni antigene HLA e il numero delle combinazioni possibili è talmente elevato da essere quasi unico per ciascun individuo.

Quando gli antigeni HLA sono identici nel donatore e nel ricevente (come accade sempre nei gemelli e in parte dei



fratelli), il trapianto attecchisce molto più facilmente; inoltre, è più difficile che i tessuti del ricevente siano aggrediti dalle cellule del sistema immunitario del donatore, responsabili della GVHD. La determinazione degli antigeni HLA e quindi della compatibilità fra donatore e ricevente è indispensabile per procedere al trapianto.

**Chemioterapia:** è la terapia delle neoplasie che utilizza sostanze chimiche, spesso di origine vegetale, dotate di attività anti-proliferative e/o differenziative e/o tossiche dirette sulle cellule neoplastiche. Purtroppo l'azione dei farmaci chemioterapici non è specifica per le cellule malate e tutti apportano danni più o meno gravi anche alle cellule sane.



**Ciclofosfamide:** è un farmaco chemioterapico usato nella cura di molte neoplasie. Essa (come altri chemioterapici) è capace di favorire la mobilitazione delle cellule staminali midollari, specialmente quando somministrata in combinazione con il G-CSF.

**Citochine:** termine generico usato per indicare una serie di proteine, simili ad ormoni, prodotte e secrete dalle cellule del sangue e del midollo osseo per comunicare fra loro o con altre cellule dell'organismo. Ad un segnale, costituito dalla secrezione di una particolare citochina da parte di alcune cellule, corrisponde la risposta preordinata di altre cellule, che sono attivate dal legame della citochina con un recettore specifico, posto sulla loro membrana.

**Cromosomi:** sono contenuti nel nucleo di tutte le cellule, hanno la forma di bastoncini di varia lunghezza e contengono DNA




e particolari proteine chiamate "istoni". Essi sono presenti in numero costante e caratteristico per ogni specie, animale o vegetale. L'Uomo possiede 22 coppie di cromosomi (definiti con i numeri arabi da 1 a 22) più una coppia di cromosomi, chiamati "sessuali", diversi fra loro nel maschio (X, Y) e uguali nella femmina (X, X). I cromosomi contengono il patrimonio genetico dell'individuo e sono presenti in coppia essendo ereditati uno dal padre e uno dalla madre.

**Elettroforesi:** analisi di laboratorio che studia il comportamento delle proteine sottoposte ad un campo elettrico. In questa condizione esse migrano con una velocità proporzionale alla loro carica e, con il metodo più comune, si possono distinguere sei frazioni: albumina ed immunoglobuline si dispongono ai due estremi del campo elettroforetico (Fig. 2).


**Emocromo:** è l'esame di laboratorio che fornisce il conteggio delle cellule del sangue. Più precisamente, sono misurati il numero dei globuli rossi, dei globuli bianchi, delle piastrine e la quantità di emoglobina contenuti in un determinato volume di sangue. La formula leucocitaria, che è parte integrante dell'emocromo, fornisce il rapporto percentuale fra i principali tipi di globuli bianchi. Riportiamo di seguito i valori normali di questi conteggi:

Globuli rossi (milioni/ $\mu$ L):	<i>femmine</i> 4-5,5 <i>maschi</i> 4,5-6
Emoglobina (gr/dL):	<i>femmine</i> 12-15 <i>maschi</i> 13-16
Globuli bianchi (migliaia/ $\mu$ L):	4-10
Piastrine (migliaia/ $\mu$ L):	150-400



Granulociti neutrofili (% leucociti):	40-75
Granulociti eosinofili (% leucociti):	2-5
Granulociti basofili (% leucociti):	0-2
Monociti (% leucociti):	5-15
Linfociti (% leucociti):	15-40

**Eritropoietina:** è un fattore di crescita per i globuli rossi, secreto da particolari cellule del rene in risposta allo scarso apporto di ossigeno con il sangue, generalmente dovuto ad anemia. L'Eritropoietina è oggi prodotta con tecniche di ingegneria genetica ed è disponibile come farmaco.



**Fattori di crescita:** si tratta di particolari citochine, specializzate nel controllo della proliferazione delle cellule del midollo osseo. Vengono chiamati con questo nome perché in laboratorio ognuno di essi è in grado di far crescere colonie di un solo tipo di cellule; così, ad esempio, l'Eritropoietina è un fattore di crescita per i precursori midollari dei globuli rossi.

**G-CSF:** sigla che significa "Granulocyte-Colony Stimulating Factor" o, più semplicemente "fattore di crescita granulocitario". Il G-CSF è oggi prodotto con tecniche di ingegneria genetica ed è disponibile come farmaco. Esso viene usato in seguito a chemioterapia o trapianto per stimolare la produzione di granulociti da parte dei precursori midollari, riducendo il rischio di infezioni dovute alla mancanza di queste cellule. Un'altra importante proprietà del G-CSF è di stimolare il rilascio di cellule staminali midollari nel sangue periferico, dal quale è possibile raccogliergle con particolari tecniche ed usarle sia per l'auto sia per l'allogtrapianto.

**Geni:** segmenti di DNA che contengono l'informazione in codice per la sintesi di una proteina. Come i cromosomi, anche i geni esistono in due copie, una si trova nel cromosoma di origine materna ed una nel cromosoma di origine paterna. Il DNA (Acido Deossiribonucleico) è la sostanza, presente nel nucleo di ogni cellula dell'organismo, che contiene l'informazione genetica per tutte le sue funzioni. La struttura e l'attività di tutte le cellule dipendono dalla funzione integrata di un numero enorme di proteine diverse.

Le proteine sono lunghe catene di aminoacidi legati fra loro. Ci sono solo 21 aminoacidi diversi ma la loro combinazione è in grado di produrre tutte le proteine del nostro corpo.

Il DNA è costituito da sole quattro molecole diverse, dette "nucleotidi", che sono legate fra loro in varie combinazioni per formare lunghissime catene.

La combinazione di tre nucleotidi costituisce il codice per un determinato aminoacido ed ogni aminoacido è codificato da una diversa tripletta di nucleotidi.

**GVHD:** sigla di derivazione anglosassone che significa "Graft Versus Host Disease" ovvero "malattia da rigetto del trapianto verso l'ospite". Esistono due forme di GVHD: una acuta, che si sviluppa generalmente entro i primi tre mesi dal trapianto ed una cronica, che si protrae oltre questo periodo. La GVHD è una complicazione dell'allograpianto ed è causata dai linfociti T del donatore che riconoscono come estranei antigeni del ricevente (detti "antigeni minori di istocompatibilità") diversi dagli antigeni HLA; il risultato è l'aggressione e la conseguente disfunzione degli organi che possiedono questi antigeni, principalmente cute, fegato ed intestino.



Tutti i pazienti che subiscono un trapianto vanno incontro a GVHD acuta o cronica più o meno gravi, nonostante una apposita terapia preventiva. La gravità della GVHD nei trapianti da donatori non correlati è superiore rispetto ai trapianti da fratello compatibile ed è responsabile della diversa mortalità nelle due condizioni.

La GVHD si associa però ad un effetto positivo sulla malattia, poiché anche le eventuali cellule neoplastiche residue sono riconosciute e distrutte dai linfociti T del donatore; nel caso del mieloma questo fenomeno è definito GVM (Graft Versus Myeloma).

**Immunoglobuline:** sinonimo di anticorpi; sono proteine importanti per la difesa immunitaria, prodotte dalle plasmacellule e presenti nel plasma. Vi sono cinque classi di immunoglobuline, riconoscibili per la diversità della loro porzione costante: esse sono identificate con le sigle IgG, IgA, IgM, IgE ed IgD. Ogni classe è costituita da svariate migliaia di immunoglobuline diverse nella loro porzione variabile, potenzialmente in grado di legarsi a tutti gli antigeni che il sistema immunitario incontrerà dopo la nascita.

**Interleuchina 6:** è una citochina essenziale per la differenziazione e la crescita dei linfociti B. La sua eccessiva produzione ha un ruolo importante nella genesi e nella progressione del mieloma multiplo.

**Mielogramma:** è la valutazione dei rapporti percentuali fra le cellule che compongono il midollo osseo. Il prelievo di un campione del midollo è generalmente effettuato dalla cresta iliaca posteriore (un osso del bacino) e può essere eseguito con


due procedure diverse: la biopsia ossea e l'agoaspirato midollare. Entrambe le procedure sono eseguite in anestesia locale.

La biopsia ossea consente di prelevare una piccola "carota" di osso del diametro di 1-2 mm. e della lunghezza di 1-1,5 cm., in cui la struttura originale del midollo è perfettamente conservata.

L'agoaspirato consiste nel prelevare con una siringa il sangue midollare dopo che la parete esterna dell'osso è stata bucata con un apposito ago particolarmente affilato. In questo modo si ottiene un campione di cellule emopoietiche ma non si hanno informazioni sulla complessa struttura in cui esse sono collocate.

Le due procedure non sono equivalenti ed hanno indicazioni diverse secondo la malattia oggetto d'indagine.

**Mucose:** sono costituite dallo strato di cellule che riveste le pareti di orifici e canali che mettono in comunicazione gli organi interni con l'ambiente esterno. Per esempio, nell'apparato digerente le mucose rivestono la bocca, l'esofago, lo stomaco e l'intestino. Le mucose integre costituiscono un'importante barriera fra l'ambiente esterno e il nostro organismo. Le cellule che costituiscono le mucose hanno una vita piuttosto breve e subiscono un continuo ricambio grazie all'intensa attività proliferativa di particolari cellule staminali. La chemioterapia è causa di un blocco temporaneo di questo ricambio e le superfici mucose diventano una porta aperta per i germi. Questi germi sono responsabili dei sintomi della mucosite ma possono anche passare facilmente nel sangue e causare infezioni generalizzate.



**Sistema linfatico:** è costituito dai linfonodi, dalla milza, dal timo e da altro tessuto linfatico anatomicamente non organizzato, presente in quasi tutti gli organi.

I linfonodi sono dei piccoli organi linfoidei, disseminati in tutto il corpo. La linfa, un liquido che si forma in tutti i distretti dell'organismo, raggiunge i linfonodi attraverso i vasi linfatici afferenti e dai linfonodi arriva al sangue attraverso il dotto toracico, un grosso vaso linfatico che origina dalla confluenza dei vasi linfatici efferenti.

Il timo è un organo posto nel torace, dietro lo sterno, è ben sviluppato alla nascita e nei primi anni di vita ed in seguito va incontro ad una lenta involuzione. Nel timo avviene la differenziazione dei linfociti T a partire da precursori immaturi di origine midollare.

I linfociti B, che si sono differenziati nel midollo, arrivano ai linfonodi e vi si insediano, completando qui la loro maturazione funzionale. I linfociti T arrivano ai linfonodi provenendo dal timo.

La maggioranza dei linfociti B e T risiede nei linfonodi ma una parte di essi circola continuamente attraverso il sangue nei vari tessuti dell'organismo, da qui entra nella linfa che li trasporta ai linfonodi attraverso i vasi linfatici afferenti e nuovamente dai linfonodi al sangue attraverso i vasi linfatici efferenti e il dotto toracico. In questo modo si realizza una continua ricognizione dell'organismo da parte dei linfociti, principali artefici della risposta immunitaria verso antigeni estranei.

La milza è un organo linfoide della grandezza di un pugno, posto a sinistra in alto nell'addome. Essa ospita linfociti B e T e svolge un ruolo importante nella rimozione dal sangue di globuli rossi e piastrine invecchiati.

Le tonsille e molte altre aggregazioni di linfociti dislocate soprattutto nelle vie aeree, nel canale digestivo e nella cute, completano l'anatomia del sistema linfatico.

**Traslocazioni:** sono dei riarrangiamenti cromosomici che possono verificarsi in seguito ad eventi che hanno provocato danni al DNA. Nelle traslocazioni l'estremità di un cromosoma si salda con l'estremità di un cromosoma diverso e viceversa. Molte neoplasie ematologiche presentano questo tipo di alterazione genetica; nel mieloma multiplo sono relativamente frequenti le traslocazioni 6-14 e 11-14. Nel primo caso, ad esempio, avviene trasposizione di una parte del cromosoma 6 sul cromosoma 14 e, viceversa, di una parte del cromosoma 14 sul 6. Non vi sono prove che le traslocazioni finora riscontrate nel mieloma siano la causa della malattia, piuttosto sono da considerarsi conseguenza della instabilità genetica del clone neoplastico.





Stampato a cura dell'Associazione Nuovi Traguardi • Giugno 2001