

GUIDA ALLE
NEOPLASIE EMATOLOGICHE
E AI DISTURBI CORRELATI PER REDATTORI SCIENTIFICI



MODULO DUE
MIELOMA MULTIPLO

MODULO 2 – MIELOMA MULTIPLO

Indice

Descrizione del mieloma multiplo	2
Cause, fattori di rischio ed epidemiologia	5
Patologia del mieloma multiplo	6
Segni e sintomi	7
Stadiazione del mieloma multiplo	9
Categorie del mieloma multiplo	11
Diagnosi	12
Definizione della prognosi.....	14
Trattamento del mieloma multiplo.....	16
Terapie emergenti	19
Glossario.....	20
Bibliografia	23
Appendice: Risorse	26

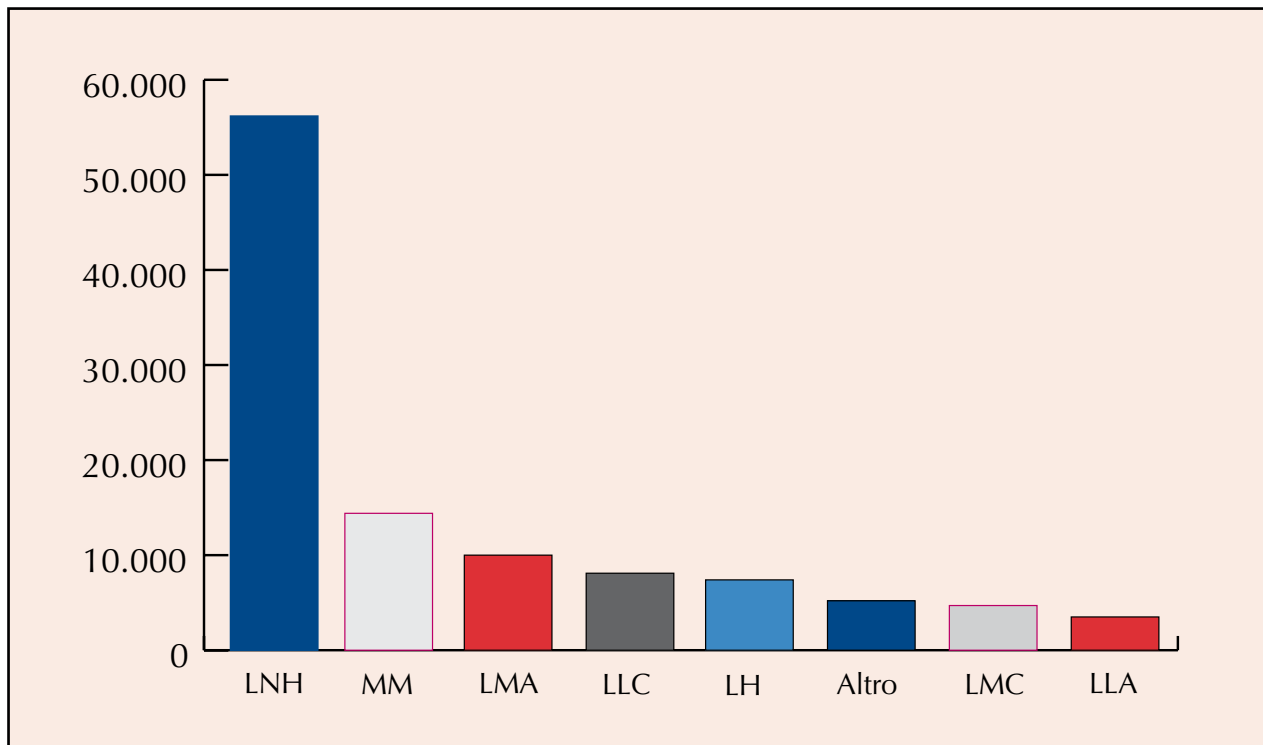
DESCRIZIONE DEL MIELOMA MULTIPLO

Il mieloma multiplo, noto anche come mieloma o discrasia plasmacellulare, è una neoplasia ematologia nella quale le plasmacellule, componenti di primo piano del sistema immunitario, si replicano al di fuori di ogni controllo e si accumulano nel midollo osseo. Dopo il linfoma non-Hodgkin, il mieloma multiplo (MM) è la neoplasia ematologia diagnosticata più di frequente, con un'incidenza annuale di 15.000 casi negli Stati Uniti (Figura 1)¹. Attualmente circa 50.000 americani sono affetti da MM (Figura 2) e si stima che 11.000 di essi muoiano ogni anno a causa della malattia.^{1,2}

Il MM in sintesi

- colpisce principalmente gli adulti³
- l'età media alla diagnosi è di circa 65 anni³
- negli USA si stima che vengano diagnosticati 15.000 nuovi casi ogni anno¹
- attualmente 50.000 americani sono affetti da MM²
- circa 11.000 americani muoiono ogni anno a causa del MM¹
- il tasso di sopravvivenza a cinque anni è compreso tra il 10% e il 50%⁴
- alla diagnosi l'80% circa dei pazienti ha lesioni ossee, fratture e/o osteoporosi⁵
- il 40% circa dei pazienti andrà incontro a insufficienza renale.⁶

Figura 1. Incidenza delle neoplasie ematologiche nel 2001

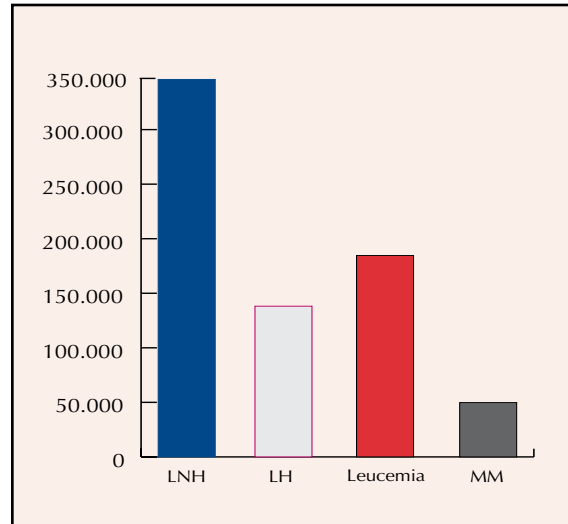


LNH = linfoma non Hodgkin; LMA = leucemia mieloide acuta; LLC = leucemia linfoide cronica; LH = linfoma di Hodgkin; LMC = leucemia mieloide cronica; LLA = leucemia linfoide acuta

Modificato da 1.

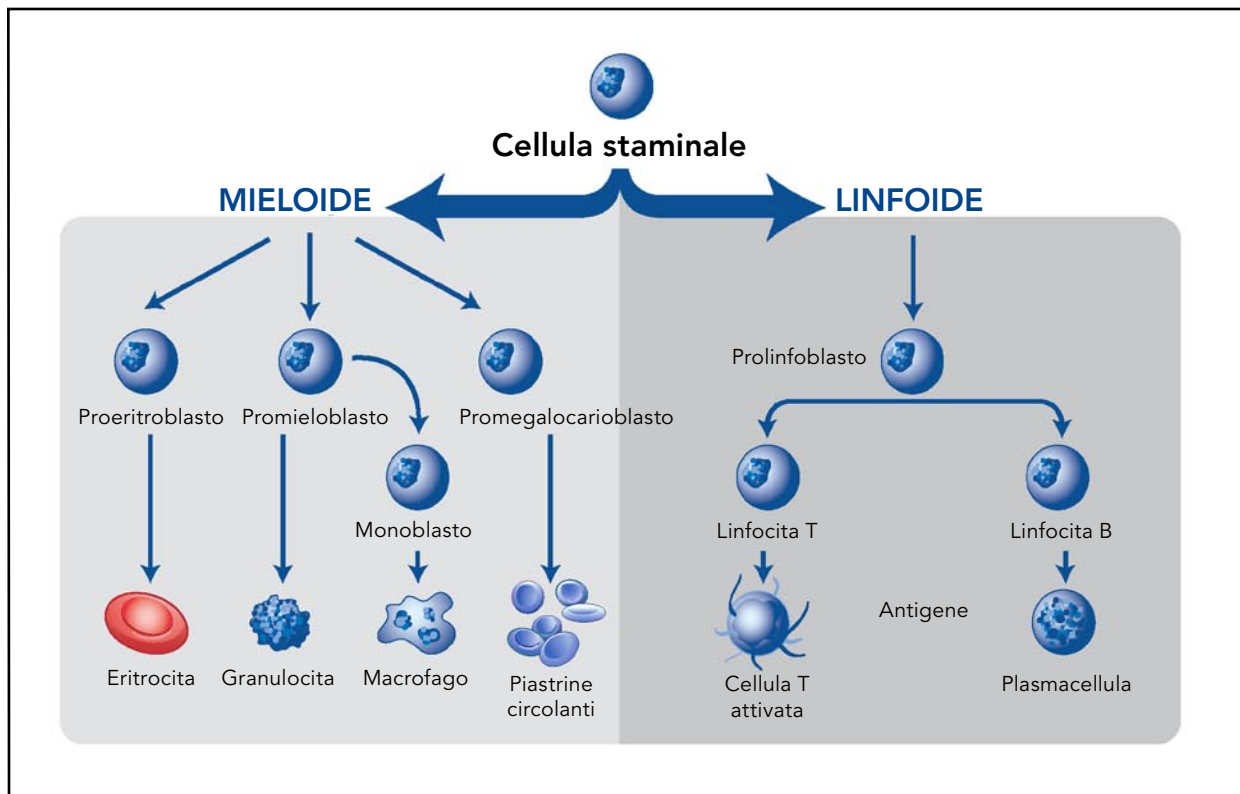
Le plasmacellule sono cellule del sangue che si sviluppano nel midollo osseo a partire dai linfociti B (cellule B) (Figura 3). In condizioni normali la loro funzione è produrre e secernere anticorpi per combattere le infezioni. La trasformazione maligna delle plasmacellule le sottrae ai normali controlli sulla crescita, generando un numero sempre crescente di cellule neoplastiche che si accumulano nel midollo osseo. In alcune sedi le cellule neoplastiche possono moltiplicarsi rapidamente fino a formare un tumore detto plasmocitoma. In qualche caso questi tumori si sviluppano solo in una sede e vengono chiamati plasmocitomi solitari. Nella maggior parte dei casi però si riscontrano plasmocitomi multipli, da cui il nome "mieloma multiplo".

Figura 2. Prevalenza delle neoplasie ematologiche



Modificato da 2.

Figura 3. Origine delle plasmacellule



Dalle cellule staminali ematopoietiche possono svilupparsi due tipi di linfociti: i linfociti B (cellule B) e i linfociti T (cellule T). Quando sostanze estranee (antigeni) come i batteri penetrano all'interno dell'organismo, i linfociti B si trasformano in plasmacellule; queste producono proteine chiamate immunoglobuline (Ig), conosciute anche come anticorpi, per combattere l'infezione.

La sovrabbondanza di cellule mielomatose nel midollo osseo può determinare effetti diversi sull'organismo, tra i quali la distruzione dell'osso, anemia, insufficienza renale e livelli elevati di calcio nel sangue (ipercalcemia). Molte persone affette da MM soffrono di dolori ossei debilitanti e vanno incontro a fratture che richiedono radiazioni o un intervento chirurgico.^{7,8} Tra le fratture ossee sono particolarmente pericolose quelle a carico della colonna vertebrale, che provocano la compressione o il danneggiamento dei nervi da parte delle vertebre. In alcuni casi può insorgere una paralisi.⁹

Il MM è sensibile tanto alla chemioterapia che alla radioterapia ed è quindi trattabile, ma rimane comunque incurabile.¹⁰ Tuttavia gli importanti passi avanti compiuti nella terapia hanno prodotto un innalzamento dei tassi di remissione e un prolungamento della sopravvivenza rispetto al passato.¹¹ Inoltre, con il progredire della conoscenza dello sviluppo e della progressione del MM da parte dei ricercatori, ulteriori benefici potrebbero derivare da modalità di trattamento alternative.

CAUSE, FATTORI DI RISCHIO ED EPIDEMIOLOGIA

La causa precisa del MM è sconosciuta, ma esistono diversi fattori di rischio che potrebbero aumentare le probabilità per un individuo di sviluppare la malattia. In alcuni pazienti sono stati chiamati in causa fattori di rischio occupazionali, come l'esposizione a sostanze chimiche quali pesticidi, benzene e vernici a spruzzo¹²⁻²³. Si ritiene che l'esposizione alla radioattività sia responsabile di un numero molto limitato di casi.^{24, 25} Diversi studi hanno messo in relazione lo sviluppo del MM con infezioni virali come quella da virus dell'immunodeficienza (HIV); i pazienti HIV positivi hanno una probabilità di sviluppare il MM 4,5 volte superiore rispetto alla popolazione generale.²⁶ Anche le persone affette dalla malattia di Gaucher, un disturbo metabolico ereditario, hanno un rischio significativamente più elevato di sviluppare il MM rispetto a chi non ha la malattia.²⁷ Il MM non sembra essere una malattia ereditaria, ma è comunque più frequente in alcune famiglie.²⁸

Lo sviluppo del MM si associa a diverse anomalie cromosomiche (citogenetiche), compresa la presenza di copie in più o in meno di specifici cromosomi e delezioni o riarrangiamenti di segmenti cromosomici. I riarrangiamenti più comuni riguardano i geni che codificano per le proteine anticorpali e quelli che regolano la crescita cellulare (oncogeni). Alcune delle delezioni comuni riguardano i geni che inibiscono la crescita cellulare anomala (soppressori tumorali).⁶

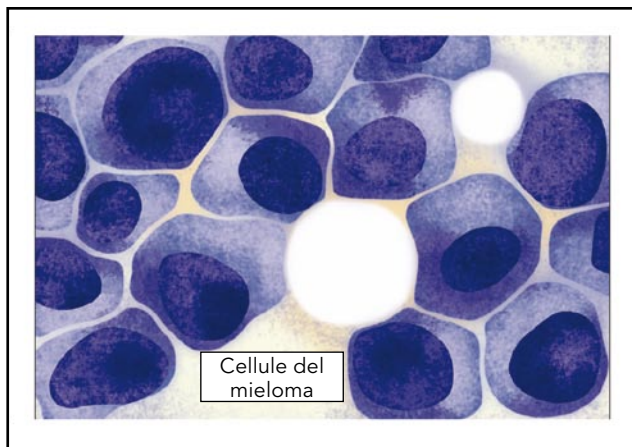
Nella maggior parte delle persone affette da MM l'unico fattore di rischio presente riconosciuto è l'età.²⁹ La maggior parte dei circa 50.000 casi di MM negli Stati Uniti è rappresentata da individui con più di 40 anni, con un'incidenza leggermente più elevata tra gli uomini. Il MM è due volte più frequente tra gli afroamericani che tra i caucasici.^{1, 3, 11} L'età mediana dei pazienti al momento della diagnosi è di circa 65 anni.³

PATOLOGIA DEL MIELOMA MULTIPLO

Si ritiene che la patogenesi del MM abbia origine da anomalie genetiche che consentono una replicazione incontrollabile delle plasmacellule, le quali si accumulano nel midollo osseo (Figura 4). Nel midollo le cellule maligne aderiscono e interagiscono con le cellule circostanti chiamate cellule stromali, alle quali ci si riferisce con il termine collettivo di microambiente midollare osseo. Diversi tipi di interazione con queste cellule e proteine favoriscono la diffusione della neoplasia:

- Le cellule del mieloma stimolano le cellule stromali a produrre citochine, come l'interleuchina 6 (IL-6), che stimolano la crescita delle cellule mielomatose e inibiscono il normale processo di morte cellulare conosciuto come apoptosi.³⁰
- Le cellule stromali, a loro volta, stimolano le cellule del mieloma a produrre fattori di crescita che favoriscono lo sviluppo di nuovi vasi sanguigni (angiogenesi). Il fattore di crescita delle cellule endoteliali vascolari (VEGF) sembra ricoprire un ruolo fondamentale nell'angiogenesi nel MM.³¹

Figura 4. Cellule del mieloma



Le interazioni tra le cellule del mieloma e il microambiente midollare osseo determinano anche un incremento della produzione di citochine e di altri fattori che attivano le cellule che distruggono l'osso chiamate osteoclasti. Di solito l'attività degli osteoclasti, nota come riassorbimento, è controbilanciata dall'attività degli osteoblasti, che creano nuovo osso. Tuttavia nel MM l'attività degli osteoblasti è bloccata. La combinazione dell'accelerazione del riassorbimento osseo con una ridotta formazione dello stesso dà luogo a lesioni "osteolitiche" e alla perdita di tessuto osseo (osteoporosi).^{8, 32}

Le plasmacellule normali producono gli anticorpi, o immunoglobuline (Ig), che aiutano a combattere le malattie. Le immunoglobuline sono formate da quattro catene proteiche, due catene lunghe "pesanti" e due catene più corte "leggere". Anche le cellule del mieloma secernono immunoglobuline, ma trattandosi di cellule monoclonali (cioè derivate da un'unica plasmacellula) esse producono tutte quante grandi quantità della stessa immunoglobulina (IgG, IgA, IgD or IgE). La proteina monoclonale (M) non protegge l'organismo dalle infezioni. Inoltre la proteina M può accumularsi per esempio nei reni, danneggiandoli gravemente nel tempo. In alcuni casi le cellule mielomatose secernono immunoglobuline che contengono solo le catene leggere.³³ Queste sono note come proteine di Bence Jones. In meno del 5% dei casi di MM le cellule mielomatose non secernono livelli rilevabili della proteina M. Si dice che questi pazienti presentano una forma "non secretoria" della malattia.⁶

SEGNI E SINTOMI

Il MM può provocare diverse complicazioni, tra le quali l'innalzamento del calcio (ipercalcemia), la disfunzione renale, l'anemia e l'osteopatia. Spesso si fa riferimento a questa costellazione di segni e sintomi con l'acronimo "CRAB" derivato dalle iniziali in inglese delle complicanze suddette (C = Calcium, calcio; R = Renal, renale; A = Anemia, anemia; B = Bone, osso).³⁴ Segue una descrizione di queste e altre complicazioni (vedere Tabella 1).

Innalzamento del calcio

La distruzione dell'osso determina il rilascio di calcio nel sangue (ipercalcemia), il che può contribuire a provocare affaticamento, debolezza, perdita di appetito, nausea e confusione. L'ipercalcemia è un'emergenza medica perché può dare luogo a insufficienza renale.

Disfunzione renale

L'eccesso di proteine e gli elevati livelli di calcemia che si associano al MM possono danneggiare i reni. Il deterioramento della funzionalità renale è una complicazione frequente nei pazienti affetti da MM, che presentano insufficienza renale alla diagnosi nel 20% circa dei casi, mentre in un altro 20% l'insufficienza si sviluppa nelle fasi successive della malattia.^{6, 35}

Anemia

L'accumulo di cellule mielomatose nel midollo osseo può interferire con la normale produzione di cellule ematiche sane, determinando una carenza di globuli rossi (anemia), di globuli bianchi (leucopenia) e di piastrine (trombocitopenia). Questi deficit possono provocare rispettivamente un'anemia cronica, un'aumentata sensibilità alle infezioni e un'eccessivo sanguinamento.

Osteopatia

Il sintomo più inquietante del MM è il dolore osseo, riferito da due terzi dei pazienti al momento della diagnosi.⁷ Le lesioni osteolitiche e l'inibizione della neoformazione ossea predispongono le ossa alle fratture, che possono essere dolorose.^{8, 32} Le fratture vertebrali possono aumentare la pressione sui nervi spinali, determinando intorpidimento, formicolio, dolore o debolezza muscolare agli arti inferiori. A volte le cellule del mieloma crescono all'interno del canale vertebrale comprimendo il midollo spinale. Tra i sintomi della compressione del midollo spinale figurano un intenso dolore lombare, debolezza muscolare o paralisi, soprattutto delle gambe, intorpidimento o formicolio e incontinenza. La compressione del midollo spinale rappresenta un'emergenza medica e richiede un trattamento immediato per prevenire un danno permanente.

Altre complicazioni

L'eccessiva produzione di proteine da parte delle cellule mielomatose può provocare un ispessimento del sangue chiamato sindrome da iperviscosità. I sintomi vanno dal sanguinamento a livello del naso e della bocca, alla visione sfocata, a sintomi simili a quelli dell'ictus, fino allo scompenso cardiaco congestizio. La sindrome da iperviscosità si può trattare con la plasmaferesi, una procedura che rimuove dal sangue le proteine in eccesso.^{35, 36}

Tabella 1. Effetti del mieloma

Segno o sintomo	Impatto sul paziente
Anemia	Affaticamento, debolezza, respiro corto, vertigini, cefalea
Trombocitopenia	Sanguinamento eccessivo
Leucopenia	Aumento delle infezioni
Livello elevato delle proteine nel siero e/o nelle urine	Ispessimento anomalo del sangue, ictus, possibile danno renale
Danneggiamento osseo	Dolore alle ossa, rigonfiamento delle ossa, frattura ossea, cedimento vertebrale, compressione del midollo spinale
Calcemia elevata	Confusione mentale, disidratazione, stitichezza, affaticamento, debolezza, perdita dell'appetito, irrequietezza
Insufficienza renale	Affaticamento, confusione, nausea, vomito, convulsioni, ridotta emissione delle urine

STADIAZIONE DEL MIELOMA MULTIPLO

Una corretta stadiazione del MM aiuta a definire l'estensione della neoplasia e il tipo di trattamento da somministrare al paziente. Dal 1975, per classificare il MM si utilizza il sistema di stadiazione Durie-Salmon (Tabella 2). In questo sistema la stadiazione del MM si basa su diverse misurazioni, tra le quali i livelli della proteina M, il numero delle lesioni ossee, i livelli della calcemia, quelli dell'emoglobina e la funzione renale.³⁷

Tabella 2. Criteri del sistema di stadiazione Durie-Salmon

Stadio	Impatto sul paziente
Stadio I (massa cellulare ridotta)	Tutti i seguenti: <ul style="list-style-type: none"> • Emoglobina > 10 g/dl • Calcemia normale o ≤ 12 mg/dl • All'esame radiografico delle ossa, struttura ossea normale o plasmocitoma solitario • ≤ 1 lesione ossea • Limitati tassi di produzione della proteina M <ul style="list-style-type: none"> o IgG < 5 g/dl o IgA < 3 g/dl o proteina M urinaria < 4 g/24 h • Concentrazione delle cellule mielomatose < $0,6 \times 10^{12}$ cellule/m²
Stadio II (massa cellulare intermedia)	<ul style="list-style-type: none"> • Non rientra né nello stadio I né nello stadio III • Concentrazione delle cellule mielomatose compresa tra $0,6$ e $1,2 \times 10^{12}$ cellule/m²
Stadio III (massa cellulare elevata)	Uno o più dei seguenti: <ul style="list-style-type: none"> • Emoglobina < 8,5 g/dl • Calcemia > 12 mg/dl • Lesioni ossee di tipo osteolitico in fase avanzata (> 3 lesioni ossee) • Elevati tassi di produzione della proteina M <ul style="list-style-type: none"> o IgG > 7 g/dl o IgA > 5 g/dl o proteina M urinaria > 12 g/24 h • Concentrazione delle cellule mielomatose > $1,2 \times 10^{12}$ cellule/m²
Sottoclassificazione (A o B) <ul style="list-style-type: none"> • A: funzione renale relativamente normale (creatininemia < 2 mg/dl) • B: funzione renale alterata (creatininemia ≥ 2 mg/dl) 	

A causa della sua complessità e dei dubbi circa la sua accuratezza, il sistema Durie-Salmon potrebbe presto essere rimpiazzato dal sistema di stadiazione internazionale (ISS, International Staging System) introdotto di recente (Tabella 3). L'ISS si basa su due soli parametri: i livelli sierici dell'albumina e della β 2-microglobulina (β 2-M).³⁸ Livelli elevati di β 2-M, una proteina presente in condizioni normali sulla superficie cellulare, sono un indicatore affidabile della presenza nell'organismo di un gran numero di cellule mielomatose.³⁹

Tabella 3. Criteri del sistema di stadiazione internazionale (ISS)

Stadio	Criteri	Definizione	Sopravvivenza mediana (mesi)
I	β 2-M ridotta e albumina normale	β 2-M < 3,5 mg/l e albumina \geq 3,5 g/dl	62
II	Pazienti che non soddisfano i criteri per gli stadi I o III	β 2-M < 3,5 mg/l e albumina < 3,5 g/dl o β 2-M compresa fra 3,5 e <5,5 mg/l	44
III	β 2-M elevata	β 2-M \geq 5,5 mg/l	29

Modificato da 38

CATEGORIE DEL MIELOMA MULTIPLO

I pazienti con MM vengono classificati in diverse categorie, per facilitare la definizione delle opzioni terapeutiche (Tabella 4).

La gammopatia monoclonale di incerto significato (MGUS, Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance) è un disturbo benigno caratterizzato da livelli leggermente elevati di proteina M in assenza di una malattia sottostante.⁴⁰ La MGUS è 80-100 volte più frequente del MM; il 75% circa delle persone affette da MGUS rimangono asintomatiche e non progrediscono al MM.⁴¹

Tabella 4. Categorie del MM

Categoria	Caratteristiche	Gestione
MGUS	<ul style="list-style-type: none"> • Proteina M nel siero < 3 g/dl • Plasmacellule nel midollo osseo < 10% • Assenza di anemia, insufficienza renale, ipercalcemia e lesioni ossee di tipo osteolitico 	Osservazione
MM smoldering (MM asintomatico)	<ul style="list-style-type: none"> • Proteina M nel siero > 3 g/dl e/o plasmacellule nel midollo osseo ≥ 10% • Assenza di anemia, insufficienza renale, ipercalcemia e lesioni ossee di tipo osteolitico 	<ul style="list-style-type: none"> • Osservazione, trattamento all'inizio della progressione della malattia • Bifosfonati • Terapia di supporto • Partecipazione a uno studio clinico
MM indolente (MM asintomatico)	<ul style="list-style-type: none"> • Proteina M stabile nel siero e nelle urine • Plasmocitosi del midollo osseo • Lieve anemia o poche lesioni ossee di tipo osteolitico di piccole dimensioni • Assenza di sintomi 	<ul style="list-style-type: none"> • Monitoraggio ogni tre mesi, trattamento all'inizio della progressione della malattia • Bifosfonati • Terapia di supporto • Partecipazione a uno studio clinico
MM sintomatico	<ul style="list-style-type: none"> • Presenza della proteina M nel siero e nelle urine • Plasmocitosi del midollo osseo (>30%) • Anemia, insufficienza renale, ipercalcemia o lesioni ossee di tipo osteolitico 	Trattamento immediato (vedere Trattamento)

DIAGNOSI

I segni e i sintomi del MM possono assomigliare a quelli di molte altre malattie; è quindi necessario effettuare una serie di valutazioni per escludere altre condizioni cliniche. Qui sotto sono riportate le raccomandazioni per la procedura diagnostica iniziale: ¹⁰

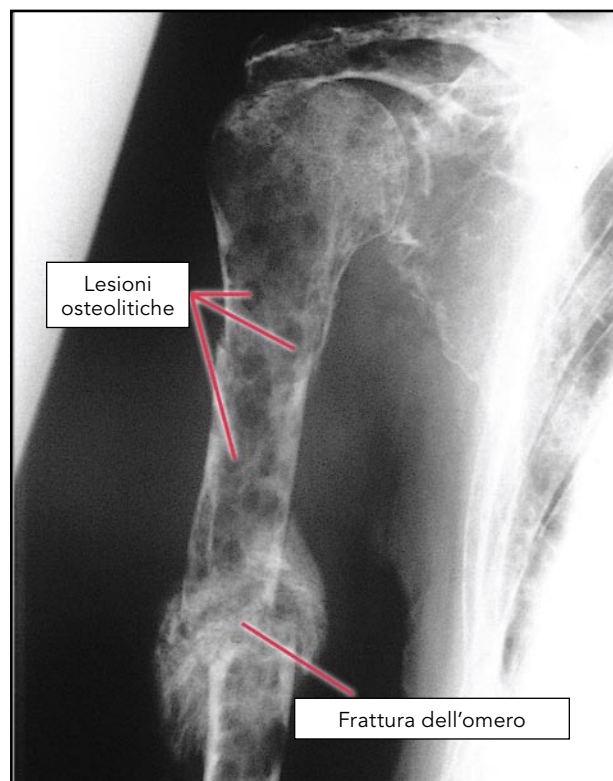
Esami del sangue e delle urine

- L'emocromo completo fornisce la misura, in valore assoluto e relativo, delle cellule del sangue.
- Il profilo ematochimico fornisce i livelli di diversi componenti del sangue come l'azotemia (BUN), il calcio, la creatinina, la lattico deidrogenasi (LDH) e la β 2-M.
- L'esame della proteina C reattiva accerta l'eventuale presenza di un'inflammatione acuta.
- L'elettroforesi misura i livelli di diverse proteine, in particolar modo della proteina M, nel sangue e nelle urine.
- L'immuno-elettroforesi (immunofissazione) viene utilizzata per fornire informazioni più specifiche circa il tipo o i tipi e le percentuali delle immunoglobuline anomale presenti (vedere Immuno-elettroforesi).
- La determinazione quantitativa delle immunoglobuline misura la quantità di immunoglobuline IgM, IgG e IgA presenti nel sangue.

Esami sulle ossa

- La biopsia o l'agoaspirato midollare, il singolo esame più importante in assoluto nella valutazione del MM, individua un aumento del numero delle plasmacellule nel midollo osseo.³⁴
- Le radiografie e gli altri esami di diagnostica per immagini (risonanza magnetica, tomografia assiale computerizzata, tomografia a emissione di positroni) vengono utilizzati per valutare le modificazioni della struttura ossea e per definire il numero e le dimensioni delle neoplasie ossee (Figura 5).
- L'analisi della densità ossea può aiutare a valutare la gravità della perdita diffusa di tessuto osseo.

Figura 5. Radiografia di lesioni osteolitiche e omero fratturato in un paziente affetto da MM



Promemoria diagnostico per il MM

- **Anamnesi del paziente ed esame obiettivo**
- **Indagini ematologiche**
 - emocromo completo con formula e conta piastrinica
 - BUN, creatinina
 - elettroliti, calcio, albumina, LDH
 - determinazione quantitativa delle immunoglobuline
 - elettroforesi delle proteine sieriche e immunofissazione
 - β 2-microglobulina, proteina C reattiva (PCR)
 - test delle catene leggere libere nel siero.
- **Urine**
 - analisi quantitativa della proteina di Bence Jones (urine delle 24 ore)
 - elettroforesi proteica sulle urine delle 24 ore e immunofissazione.
- **Altre**
 - esame dello scheletro
 - valutazione unilaterale del midollo osseo con citogenetica.

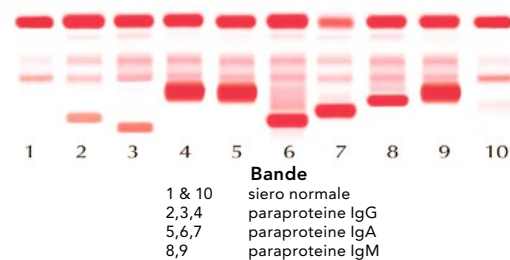
Secondo l'International Myeloma Working Group, per porre la diagnosi di MM è necessaria la compresenza di questi tre criteri:⁴³

- $\geq 10\%$ di plasmacellule monoclonali nel midollo osseo e/o presenza di un plasmocitoma confermato biotticamente.
- Presenza della proteina M nel siero e/o nelle urine. Se la proteina M non viene rilevata, $\geq 30\%$ di plasmacellule monoclonali nel midollo osseo e/o un plasmocitoma confermato biotticamente.
- Segni di una o più disfunzione d'organo correlata al MM:
 - innalzamento dei livelli di calcio = calcemia $> 10,5$ mg/l o al limite superiore della norma
 - disfunzione renale = creatininemia > 2 mg/dl
 - anemia = emoglobina < 10 g/dl oppure 2 g/dl al di sotto della norma
 - osteopatia (lesioni di tipo osteolitico o osteoporosi).

Immunolettroforesi

L'immunolettroforesi rileva la presenza e la quantità relativa di immunoglobuline quali la proteina M nel sangue. Si pone un campione di sangue o di urina in una piccola scanalatura intagliata in uno strato uniforme di gel. Quindi si fa passare della corrente elettrica attraverso il gel. Le immunoglobuline possiedono una carica elettrica e quindi migrano attraverso il gel lasciando striature e bande di lunghezza e intensità variabile a seconda della dimensione e della quantità della molecola (vedere Figura 6).

Figura 6. Elettroforesi proteica su gel



DEFINIZIONE DELLA PROGNOSI

La prognosi degli individui affetti da MM dipende da un gran numero di fattori tra i quali figurano l'età del paziente e lo stadio della malattia.

Diversi esami di laboratorio hanno un valore prognostico e aiutano a definire la velocità di crescita delle cellule mielomatose nonché alcune loro proprietà specifiche (Tabella 5). Per esempio, diverse anomalie genetiche si associano al MM ad alto o basso rischio. Di solito i pazienti con una delezione di una parte del cromosoma 13 o nei quali manca una copia di questo cromosoma richiedono un trattamento aggressivo.^{44,45}

Tabella 5. Indicatori prognostici

Esame	Descrizione
β2-M	I livelli sierici riflettono l'estensione della malattia
Indice d'incorporazione della timidina tritiata o della bromodeossiridina nelle plasmacellule	Percentuale relativa di plasmacellule attivamente in crescita; un indice basso può indicare una sopravvivenza più prolungata
Proteina C reattiva (PCR)	Livelli aumentati di PCR possono indicare una prognosi più scadente
Lattico deidrogenasi (LDH)	La LDH può riflettere il carico di cellule neoplastiche
Albumina	Spesso i livelli sierici indicano lo stato generale di salute; livelli più elevati potrebbero indicare una prognosi migliore
Analisi dei cromosomi, compresa l'ibridazione in situ in fluorescenza (esami citogenetici)	Valuta il numero e la composizione dei cromosomi; alcune anomalie, come la perdita del cromosoma 13, sono associate a una prognosi infausta

Modificato da 44-49

Risposta al trattamento

Si può definire la prognosi anche sulla base della risposta al trattamento (Tabella 6). Per esempio, i pazienti che in precedenza hanno risposto alla chemioterapia, in caso di recidiva potrebbero rispondere anche al trattamento con la stessa o un'altra chemioterapia.⁵⁰ In generale gli individui che ottengono una risposta completa e quelli con una maggiore durata della risposta tra un trattamento e l'altro avranno un esito più favorevole.^{51, 52, 53}

Tabella 6. Criteri dello European Group for Blood and Marrow Transplant (EBMT) o di Blade per la definizione della risposta al trattamento*

Risposta	Proteina M nel siero	% di plasmacellule nel midollo osseo	Malattia scheletrica (all’Rx)
Risposta completa	Riduzione del 100% e immunofissazione ed elettroforesi negative	<5%	Stabile
Risposta parziale	Riduzione ≥ 50%	N/A	Stabile
Risposta minima	Riduzione del 25-49%	N/A	Stabile
Stabilizzazione	Non soddisfa i criteri per la risposta minima o per la progressione		
Progressione	Incremento > 25%	Incremento > 25%	Incremento del numero delle nuove lesioni ossee o della dimensione delle lesioni esistenti

*Comprende due valutazioni eseguite con un intervallo di 6 settimane. Durata minima delle risposte: 6 settimane.
Modificato da 54

Tassi di sopravvivenza

Trattandosi di una malattia incurabile, spesso si discute del MM in termini di tassi di sopravvivenza, che si riferiscono alla percentuale di soggetti vivi per un determinato periodo di tempo dopo la diagnosi. In genere si parla del tasso di sopravvivenza a cinque anni, che non tiene conto delle persone che muoiono per altre cause, come una cardiopatia. In base allo stadio della neoplasia alla diagnosi e della risposta del paziente al trattamento, il tasso di sopravvivenza a cinque anni delle persone affette da MM varia fra il 10 e il 50%.⁴ Questi tassi non hanno un valore predittivo per il caso singolo, ma rappresentano piuttosto un dato statistico tratto dalla popolazione generale.

TRATTAMENTO DEL MIELOMA MULTIPLO

Per il MM non esiste un unico trattamento standard e la scelta della terapia dipende da diversi fattori, quali l'esame obiettivo e i risultati degli esami di laboratorio, lo stadio specifico o la classificazione della malattia, l'età e lo stato di salute generale, i sintomi, la presenza di complicazioni e il trattamento precedente.¹⁰

Tra gli obiettivi chiave del trattamento del MM figurano:

- distruggere le cellule mielomatose e tenere sotto controllo la malattia per evitare di danneggiare i diversi organi
- controllare la crescita della neoplasia, estendere il tempo di sopravvivenza libera da malattia e allungare la vita
- controllare il dolore e gli altri sintomi correlati alla malattia
- consentire ai pazienti di vivere una vita attiva e di buona qualità

Pazienti appena diagnosticati

La gestione di un MM appena diagnosticato si basa sulle caratteristiche cliniche della malattia. I pazienti con un plasmocitoma solitario per esempio, di solito vengono trattati con radioterapia e/o con la chirurgia. Secondo il National Comprehensive Care Network (NCCN), i pazienti con MM non attivo (cioè asintomatico) devono essere tenuti sotto osservazione ma senza sottoporli a un trattamento iniziale se non nell'ambito di uno studio clinico, dal momento che la progressione della malattia può avere inizio mesi, o anche anni, più tardi.¹⁰

I pazienti con MM sintomatico ricevono di solito qualche forma di terapia iniziale insieme ai bifosfonati (farmaci che contrastano gli effetti negativi del MM sulle ossa) e ad altre terapie di supporto (vedi sotto). L'obiettivo principale della terapia iniziale è portare la neoplasia alla remissione. Tra i regimi terapeutici utilizzati abitualmente come terapia iniziale figurano agenti tradizionali come i corticosteroidi (es. desametasone), regimi di associazione come il VAD (vincristina, doxorubicina e desametasone) e agenti alchilanti come il melfalan. La scelta delle terapie iniziali si è ormai ampliata con l'introduzione dei nuovi agenti immunomodulanti, che a volte vengono usati in associazione agli agenti tradizionali.¹⁰

La scelta del trattamento iniziale dipende dalla volontà del paziente e del medico di perseguire la chemioterapia ad alte dosi e il trapianto autonomo di cellule staminali (SCT), che comporta la raccolta e il trapianto di cellule staminali dal sangue del paziente (vedi sotto), come terapia di consolidamento. I trattamenti utilizzati prima della chemioterapia ad alte dosi e del SCT sono anche detti terapie di induzione. Per la terapia di induzione si preferiscono gli agenti meno tossici per il midollo spinale, dal momento che questi consentono una più ampia raccolta di cellule staminali, le quali vengono congelate prima della somministrazione della chemioterapia ad alte dosi.⁵⁵

Trapianto di cellule staminali

Il SCT si esegue dopo aver somministrato al paziente la chemioterapia ad alte dosi, che distrugge le cellule neoplastiche in modo più efficiente rispetto alla terapia convenzionale, ma che distrugge anche i normali precursori di nuove cellule ematiche. Il SCT rimpiazza queste cellule ematopoietiche. Di solito questa procedura si esegue più comunemente in pazienti con meno di 65 anni di età in buone condizioni fisiche e in pazienti più anziani in ottime condizioni di salute.¹⁰

Rispetto alle terapie standard, la chemioterapia ad alte dosi seguita dal SCT autologo, che utilizza le cellule staminali del paziente stesso, si associa a tassi di risposta più elevati e al prolungamento del tempo alla progressione, della sopravvivenza libera da eventi e della sopravvivenza globale.^{10, 56}

Gli effetti indesiderati della procedura sono legati alle tossicità della chemioterapia ad alte dosi e comprendono nausea, vomito, diarrea, ulcere buccali, eruzione cutanea e perdita dei capelli. Inoltre i pazienti sono predisposti alle infezioni, all'anemia e al sanguinamento a causa della distruzione delle cellule ematopoietiche. La mortalità correlata al trattamento è del 15% circa.⁵⁶ In media ci vogliono due o tre mesi per ristabilirsi dopo un SCT autologo; tuttavia a volte i pazienti non sono in grado di tornare alla loro vita abituale prima di un anno.⁵⁷

Un'altra forma di trapianto che si può utilizzare per rigenerare le cellule del sangue in seguito alla chemioterapia ad alte dosi è il SCT allo genico, che comporta l'utilizzo di cellule staminali raccolte da un donatore sano. Tuttavia le percentuali di successo del SCT allogenico variano a causa della maggiore incidenza delle complicazioni, della mortalità correlata al trattamento (fra il 30 il 50%) e dell'allungamento del periodo necessario al ristabilimento del paziente rispetto al SCT autologo.^{56, 57} Per questi motivi questo tipo di trattamento si effettua di solito solo nell'ambito di studi clinici. Per risolvere il problema dell'elevato tasso di mortalità associato al SCT allogenico gli sperimentatori stanno utilizzando dosi meno elevate degli agenti chemioterapici, in modo da non distruggere completamente il midollo osseo. Questa pratica viene definita trapianto allogenico "non mieloablativo" o "mini" trapianto allogenico.⁵⁷

Terapia di mantenimento

L'obiettivo della terapia di mantenimento è conservare la remissione e la qualità di vita del paziente. Diversi farmaci possono allungare a vari livelli la durata della remissione iniziale, anche se le prove di un beneficio in termini di sopravvivenza sono state incostanti.¹⁰ Tra i farmaci studiati, attualmente o in passato, come terapia di mantenimento figurano i corticosteroidi (desametasone e prednisone), gli immunomodulatori e l'alfa interferone.⁵⁸

MM refrattario o recidivante

Tra il 10 e il 30% circa dei pazienti con MM appena diagnosticato non rispondono alla chemioterapia, cioè sono refrattari al trattamento, condizione definita come una riduzione inferiore al 50% della proteina M nel siero e/o nuove lesioni ossee o ipercalcemia. Inoltre la quasi totalità dei pazienti con MM che ottengono una risposta iniziale avranno una ricaduta.^{6, 10} L'obiettivo che ci si pone per questi pazienti è mantenere la neoplasia sotto controllo per un ulteriore periodo di tempo, senza progressione della malattia.

Per indurre una risposta nei pazienti refrattari alla chemioterapia vengono utilizzati diversi trattamenti convenzionali. Nuovi agenti, fra i quali gli inibitori del proteasoma (bortezomib) e gli immunomodulatori, hanno dimostrato la loro superiorità rispetto alle terapie convenzionali nei pazienti con MM refrattario.^{10, 58}

Tra i pazienti che presentano una recidiva, fino al 60% risponderà allo stesso regime terapeutico che ha indotto la prima remissione.⁶ Negli altri pazienti spesso si utilizzano farmaci convenzionali e/o nuovi per indurre un'altra remissione. I pazienti che recidivano dopo SCT autologo possono essere trattati con SCT allogenico, con un secondo SCT autologo o con le nuove terapie.¹⁰

Terapia di supporto

Le strategie di supporto sono un aspetto importante del trattamento del MM, dal momento che sono rivolte ai sintomi e alle complicazioni della malattia come il dolore osseo, l'anemia, e la predisposizione alle infezioni.

- I bifosfonati, una classe di farmaci che inibiscono l'attività degli osteoclasti, riducono significativamente il numero di eventi a carico dello scheletro nei pazienti affetti da MM, come la formazione di nuove lesioni di tipo osteolitico, le fratture, il dolore osseo e l'ipercalcemia.
- La chirurgia può servire ad attenuare la pressione esercitata sulla colonna vertebrale da un plasmocitoma isolato ed è possibile iniettare del cemento osseo all'interno di una vertebra per alleviare il dolore e rafforzare la colonna.
- Alcuni pazienti affetti da MM vengono sottoposti a terapia radiante come trattamento palliativo per alleviare il dolore incontrollabile e cercare di prevenire o trattare le fratture ossee o la compressione del midollo spinale.¹⁰
- La somministrazione di eritropoietina, un ormone che stimola la produzione e la maturazione dei globuli rossi, può migliorare il numero degli eritrociti nei pazienti con anemia cronica.⁵⁹ Nei pazienti con anemia grave si possono somministrare trasfusioni.
- Per stimolare la produzione e la maturazione di altre cellule del sangue, come i neutrofili e monociti, si possono impiegare sostanze ormonosimili chiamate fattori stimolanti le colonie (CSF).
- Un ruolo importante nelle strategie di supporto è anche quello svolto dagli antibiotici, dai provvedimenti per il controllo del dolore e dai supporti ortopedici, come tutori e corsetti.

Conclusione

Benché l'uso della chemioterapia ad alte dosi con il SCT abbia migliorato la durata della risposta al trattamento, solo il 5-10% dei pazienti affetti da MM sopravvive più di 10 anni. Inoltre, fino al 30% dei pazienti appena diagnosticati non risponde alla chemioterapia e quasi tutti i pazienti che rispondono a una qualunque forma di trattamento prima o poi andranno incontro a una recidiva.⁶ Dunque è ancora grande l'esigenza di nuovi trattamenti e di nuove associazioni terapeutiche che traggano origine dalla comprensione della malattia di base.

TERAPIE EMERGENTI

Una migliore comprensione della patogenesi e della progressione del MM ha portato allo sviluppo di nuovi trattamenti diretti verso la cellula mielomatosa e il microambiente midollare osseo. Qualche speranza viene anche dalle terapie di associazione con farmaci noti e sperimentali. Qui sotto vengono elencati i trattamenti attualmente in sperimentazione nel MM.^{60, 61}

- **Lenalidomide** – Il meccanismo d’azione della lenalidomide non è del tutto chiaro. Essa modula la produzione di citochine che inibiscono l’infiammazione e favoriscono le risposte immunitarie; induce la proliferazione dei linfociti T; aumenta l’attività dei linfociti natural killer; inibisce la proliferazione delle linee cellulari ematopoietiche (cellule che in condizioni di laboratorio si riproducono indefinitamente) e inibisce la crescita di nuovi vasi sanguigni.
- **Bevacizumab** – Il bevacizumab inibisce una proteina chiamata VEGF che si ritiene abbia un ruolo nella crescita di nuovi vasi sanguigni e nella proliferazione delle cellule ematiche.
- **Tipifarnib** – Il tipifarnib inibisce l’attività della farnesil transferasi, la quale previene l’attivazione del gene ras che favorisce la crescita.
- **Talidomide** – Il meccanismo d’azione della talidomide non è del tutto chiaro ma può essere messo in relazione alla soppressione della produzione eccessiva di TNF-alfa e alla modulazione verso il basso di un certo numero di molecole di adesione della superficie cellulare coinvolte nella migrazione leucocitaria.
- **PTK787/ZK222582** – Questo farmaco inibisce la chinasi del recettore del VEGF e altre tirosina chinasi coinvolte nell’angiogenesi.
- **Depsipeptide, SAHA, PXD101** – Questi farmaci inibiscono le istone deacetilasi, le quali collaborano all’assemblaggio del DNA e alla regolazione dell’espressione genica.
- **Doxil** – Il doxil interferisce con la crescita delle cellule neoplastiche legandosi al DNA e inibendo la sintesi dell’acido nucleico.
- **Aplidin** – Si ritiene che questo farmaco inibisca il VEGF e induca l’apoptosi.
- **Triossido di arsenico** – Il triossido di arsenico inibisce direttamente la crescita delle cellule neoplastiche e induce l’apoptosi; blocca la capacità delle cellule mielomatose di aderire alle cellule stromali del midollo osseo inibendo la produzione delle molecole di adesione sulla superficie di entrambi i tipi cellulari e inibisce la secrezione di IL-6 e la produzione di VEGF.
- **17-AAG** – Il 17-AAG [17-(allilamino)-17-demetossigeldanamicina] è un inibitore della proteina da shock termico Hsp 90, la quale favorisce la crescita e la sopravvivenza delle cellule mielomatose.
- **CHIR-258** – Il CHIR-258 è un inibitore del recettore 3 del fattore di crescita dei fibroblasti (FGFR3), il quale regola la crescita cellulare e l’angiogenesi.
- **Atiprimod** – L’atiprimod inibisce l’IL-6, che è essenziale alla crescita delle cellule neoplastiche; inibisce anche l’erosione ossea.
- **SCIO-469** – Lo SCIO-469 inibisce la MAP chinasi della proteina p38, la quale interviene nella produzione dell’IL-6 e del VEGF.
- **CCI-779** – Il CCI-779 inibisce il bersaglio della via della rapamicina nei mammiferi (mTOR), la quale facilita la crescita cellulare.

GLOSSARIO DEI TERMINI

Agoaspirato midollare – Estrazione attraverso un ago di un campione di liquido e cellule dal midollo osseo per effettuare un esame microscopico.

Albumina – La proteina presente nel sangue in maggiore quantità.

Anemia – Condizione di carenza dei globuli rossi circolanti, con la conseguenza di una insufficiente ossigenazione di organi e tessuti. Tra i sintomi: affaticamento, respiro corto e debolezza; se non trattata, l'anemia grave può portare a insufficienza d'organo e alla morte.

Angiogenesis – La formazione di nuovi vasi sanguigni. È un processo indotto da alcune sostanze presenti nell'organismo e necessario per una normale ematopoiesi.

Anticorpo – Vedere immunoglobulina.

Antigene – Sostanza (es. una proteina sulla superficie di un virus) in grado di indurre una risposta immunitaria.

Apoptosi – Morte cellulare programmata. In certi tessuti le cellule si riproducono e si reintegrano in continuazione; l'apoptosi è necessaria per evitare una sovrabbondanza di cellule.

Azotemia (BUN) – Esame diagnostico sul sangue che valuta la funzionalità renale misurando il livello sierico dell'azotemia, il principale prodotto di degradazione del metabolismo proteico di solito eliminato attraverso il rene. Nell'insufficienza renale l'azotemia si accumula nel sangue.

Beta 2-microglobulina (β2-microglobulina) – Proteina presente sulla superficie di diverse cellule; nel MM attivo, l'aumentata produzione di cellule mielomatose provoca un innalzamento dei livelli ematici della β2-microglobulina.

Bifosfonato – Un tipo di farmaco che blocca l'adesione alle ossa delle cellule mielomatose e inibisce l'attività degli osteoclasti, riducendo il numero delle fratture e delle lesioni nei pazienti affetti da MM.

Biopsia midollare – Estrazione attraverso un ago di un campione di tessuto dall'osso. Spesso la biopsia viene effettuata in contemporanea all'agoaspirato midollare e risulta particolarmente utile quando con l'agoaspirato non si ottiene un campione adeguato. Le biopsie forniscono le informazioni più affidabili sul midollo osseo e possono dimostrare la presenza di un danno o di una cicatrice all'interno del midollo.

Calcio – Minerale presente soprattutto nella parte solida delle ossa.

Cellule staminali – Le cellule staminali ematopoietiche nel midollo osseo si differenziano e subiscono un processo di maturazione fino a diventare globuli rossi e globuli bianchi maturi e funzionanti.

Chemioterapia – L'impiego di farmaci per distruggere le cellule neoplastiche.

Citochine – Proteine ormonosimili che regolano le reazioni immunitarie e mediano la riproduzione e la funzione cellulare.

Citogenetica – Valutazione delle caratteristiche cromosomiche e genetiche delle cellule umane.

Creatinina – Sostanza chimica normalmente escreta dai reni. Se i reni sono danneggiati, il livello sierico della creatinina si innalza.

Cromosomi – Strutture contenute nei nuclei cellulari costituiti da filamenti di acido desossiribonucleico (DNA) e dai geni codificati al loro interno.

Elettroforesi – Tecnica di separazione di particelle, in particolar modo di proteine, immerse in soluzione e dotate di carica elettrica, facendo passare una corrente elettrica attraverso la soluzione. La velocità alla quale si muovono le diverse componenti dipende dalla loro carica, perciò gradualmente esse si separano in bande. L'elettroforesi viene ampiamente utilizzata per analizzare le diverse proteine presenti nel siero.

Emocromo completo – Esame clinico di laboratorio che fornisce informazioni sui tipi di cellule del sangue e sul loro numero.

Emoglobina – Proteina contenente ferro presente nei globuli rossi e responsabile del trasporto dell'ossigeno dai polmoni ai tessuti.

Eritropoietina – Ormone naturale che stimola la formazione degli eritroblasti e il rilascio di globuli rossi in via di maturazione dal midollo osseo nel sangue.

Fattore di crescita delle cellule endoteliali vascolari (VEGF) – Sostanza naturale che favorisce la produzione di nuovi vasi sanguigni e la riproduzione delle cellule staminali.

Fattore di necrosi tumorale (TNF, Tumor necrosis factor)-alfa – Proteina prodotta da alcuni tipi di cellule ematiche (monociti e macrofagi) in risposta a infezioni e ad altri stimoli (citochine). Il TNF-alfa attiva i globuli bianchi e svolge un'attività antitumorale.

Fattori di crescita – Sostanze che stimolano il midollo osseo a produrre cellule del sangue mature. Sono prodotti naturalmente dall'organismo; delle versioni sintetiche sono state sviluppate per favorire la produzione cellulare nelle persone che presentano deficit di alcune cellule ematiche come conseguenza di malattie, o della chemioterapia o della radioterapia.

Gammopatia monoclonale di incerto significato (MGUS) – Condizione correlata al MM nella quale i livelli della proteina M sono leggermente elevati, ma non si osserva alcuna malattia sottostante. La maggior parte delle persone con MGUS si mantengono in buone condizioni e non manifestano mai alcun sintomo.

Geni soppressori tumorali – Geni presenti nell'organismo capaci di sopprimere o bloccare lo sviluppo delle neoplasie.

Immunolettroforesi – Un tipo di elettroforesi che utilizza particolari tecniche di colorazione degli anticorpi per identificare specifici tipi di immunoglobuline.

Immunoglobuline – Conosciute anche come anticorpi, le immunoglobuline (Ig) sono proteine prodotte dalle plasmacellule che aiutano a combattere le infezioni andando ad agire su specifici antigeni presenti su batteri, virus, tossine o tumori. Sono costituite da catene pesanti e catene leggere e in base alla loro struttura vengono suddivise in cinque classi, IgA, IgD, IgE, IgG e IgM.

Indice d'incorporazione della timidina tritiata o della bromodeossiuridina nelle plasmacellule – Esame prognostico che misura la percentuale relativa di plasmacellule in fase di crescita attiva.

Inibitori della farnesil transferasi – Una nuova classe di farmaci sperimentali attivi su una mutazione genica indicata come proto-oncogene ras, il quale viene espresso da diverse forme neoplastiche. Si ritiene che gli inibitori della farnesil transferasi agiscano anche su altri meccanismi patologici, a tutt'oggi non ancora identificati.

Ipercalcemia – Concentrazione troppo elevata di calcio nel sangue. Nel MM la disgregazione delle ossa, ricche di calcio, è la causa principale degli elevati livelli di calcio nel sangue e nelle urine.

Iperviscosità – Ispessimento del sangue, che può derivare dalla presenza di una quantità eccessiva di proteine.

Lattico deidrogenasi – Enzima che, a livelli elevati, indica la presenza di un danno tissutale.

Leucopenia – Numero eccessivamente ridotto di globuli bianchi nel sangue circolante.

Linfociti – Globuli bianchi che regolano le risposte immunitarie dell'organismo. Ne esistono due tipi principali – i linfociti T e i linfociti B.

Linfociti B – Conosciuti anche come cellule B. Uno dei due tipi principali di linfociti. I linfociti B maturi, detti plasmacellule, regolano la risposta immunitaria producendo e secernendo gli anticorpi che distruggono uno specifico antigene.

Midollo osseo – Tessuto soffice e spugnoso situato al centro delle ossa; produce le cellule staminali ematopoietiche che maturando si differenziano in globuli rossi, globuli bianchi e piastrine.

Mielosoppressione – Ridotta produzione dei globuli rossi, delle piastrine e di alcuni globuli bianchi all'interno del midollo osseo.

Morfologia – Studio delle cellule e della struttura cellulare nei tessuti corporei.

Neutropenia – Carezza di neutrofili nel torrente circolatorio che rende i pazienti vulnerabili a molteplici infezioni.

Oncogeni – Geni che favoriscono la crescita e la replicazione cellulare. Questi geni sono normalmente presenti in tutte le cellule, ma possono subire delle modificazioni (mutazioni) che li attivano, provocando una crescita cellulare incontrollabile e la formazione di tumori.

Osteoblasto – Cellula che produce il tessuto e i minerali che conferiscono robustezza all'osso.

Osteoclasto – Cellula che assorbe e rimuove l'osso invecchiato o logorato.

Osteoporosi – Malattia dell'osso, caratterizzata da una riduzione della massa ossea e da un deterioramento della struttura ossea, che lo rende fragile.

Piastrina – Detta anche trombocito, è una cellula di piccole dimensioni che ricopre un ruolo essenziale nella coagulazione del sangue.

Plasmacellula – Globulo bianco che si sviluppa da un linfocito B e produce anticorpi che aiutano a combattere malattie e infezioni

Plasmaferesi – Purificazione del sangue allo scopo di rimuovere certe proteine, come la proteina M in eccesso.

Plasmocitoma – Raccolta di plasmacellule neoplastiche localizzate in un'unica sede piuttosto che diffuse nel midollo osseo, nei tessuti molli o nell'osso. Se la sede ossea interessata è una sola si parla di plasmocitoma solitario. In caso di localizzazione in una sede non ossea si può parlare di plasmocitoma extramidollare.

Proliferazione – Riproduzione e incremento del numero delle cellule.

Proteasoma – Struttura cellulare specializzata (organello) che degrada o decompone le proteine.

Proteina C reattiva – Proteina specifica prodotta dal fegato, presente durante gli episodi infiammazione acuta o in condizioni di malattia.

Proteina di Bence Jones – Proteina presente in modo specifico nelle urine di molti pazienti affetti da MM. La proteina è un frammento di una molecola di immunoglobulina di maggiori dimensioni secreta dalle cellule mielomatose.

Proteina monoclonale (M) – Immunoglobulina prodotta dalle cellule mielomatose.

Radioterapia – L'impiego di radiazioni ad alta energia derivate da raggi X, gamma, neutroni o da altre fonti per distruggere le cellule neoplastiche e ottenere una riduzione delle dimensioni tumorali.

Riassorbimento – Processo di decomposizione dell'osso invecchiato o logorato.

Trombocito – Vedere Piastrina.

Trombocitopenia – Carezza di piastrine nel torrente circolatorio che si associa a un aumento del rischio di sanguinamento.

BIBLIOGRAFIA

1. American Cancer Society. Cancer facts & figures 2005. Available at: <http://www.cancer.org/downloads/STT/CAFF2005f4PWSecured.pdf>. Accessed October 19, 2005.
2. National Cancer Institute. US estimated complete prevalence counts on 1/1/2002. Available at: <http://canques.seer.cancer.gov/>. Accessed November 10, 2005.
3. Durie BGM. Epidemiology of multiple myeloma and related disease. In: Berenson JR, ed. *Biology and management of multiple myeloma*. Totowa, NJ: Humana Press; 2004.
4. American Society of Clinical Oncology. Multiple myeloma. Available at: http://www.plwcc.org/plwcc/MainConstructor/1,1744,_04-0030-00_12-001042-00_14-00Cancer%20Type-00_17-001029-00_21-008,00.asp. Accessed October 28, 2005.
5. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2003;78:21-33.
6. Jagannath S, Richardson P, Munshi NC. Multiple myeloma and other plasma cell dyscrasias. In: Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, Wagman LD, eds. *Cancer management: a multidisciplinary approach*. Manhasset, NY: CMP Media LLC; 2005.
7. Kyle RA. Multiple myeloma: review of 869 cases. *Mayo Clin Proc.* 1975;50:29-40.
8. Berenson JR. Myeloma bone disease. In: Berenson JR, ed. *Biology and management of multiple myeloma*. Totowa, NJ: Humana Press; 2004.
9. Kyle RA, Bergsagel DE. Diagnosis of multiple myeloma. In: Berenson JR, ed. *Biology and management of multiple myeloma*. Totowa, NJ: Humana Press; 2004.
10. National Comprehensive Cancer Network. Multiple myeloma. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/myeloma.pdf. Accessed October 28, 2005.
11. Miller BA, Ries LAG, Hankey BF, et al. 1993 SEER cancer statistics: review. 1973-1990. National Cancer Institute; NIH publication no. 93-2789, Washington, DC.
12. Cantor KP, Blair A. Farming and mortality from multiple myeloma: a case-control study with the use of death certificates. *JNCI.* 1984;72:251-255.
13. Gallagher RP, Spinelli JJ, Elwood JM, Skippen DH. Allergies and agricultural exposure as risk factors for multiple myeloma. *Br J Cancer.* 1983;48:853-857.
14. Steineck G, Wiklund K. Multiple myeloma in Swedish agricultural workers. *Int J Epidemiol.* 1986;15:321-325.
15. Pearce NE, Smith AH, Howard JK, Sheppard RA, Giles HJ, Teague CA. Case-control study of multiple myeloma and farming. *Br J Cancer.* 1986;54:493-500.
16. Burmeister LF. Cancer in Iowa farmers: recent results. *Am J Ind Med.* 1990;18:295-301.
17. Milham S. Leukemia and multiple myeloma in farmers. *Am J Epidemiol.* 1971;94:307-310.
18. La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B, Franceschi S. Occupation and lymphoid neoplasms. *Br J Cancer.* 1989;60:385-388.
19. McLaughlin JK, Linet MS, Stone BJ, et al. Multiple myeloma and occupation in Sweden. *Arch Environ Health.* 1988;43:7-10.
20. Cuzick J, De Stavola B. Multiple myeloma: a case-control study. *Br J Cancer.* 1988;57:516-520.
21. Blair A, Zahm SH. Cancer among farmers. *Occupational Med.* 1991;3:335-354.
22. Bethwaite PB, Pearce N, Fraser J. Cancer risks in painters: study based on the New Zealand cancer registry. *Br J Ind.* 1990;47:742-746.

23. Friedman GD. Multiple myeloma: relation to propoxyphene and other drugs, radiation and occupation. *Int J Epidemiol.* 1986;15:423-425.
24. Smith PG, Douglas AJ. Mortality of workers at the Sellafield plant of British Nuclear Fuels. *BMJ.* 1986;293:845-854.
25. Boice JD, Morin MM, Glass AG, et al. Diagnostic x-ray procedures and risk of leukemia, lymphoma, and multiple myeloma. *JAMA.* 1991; 265:1290-1294.
26. Goedert JJ, Cote TR, Virgo P, et al. Spectrum of AIDS-associated malignant disorders. *Lancet.* 1998;351:1833-1839.
27. Rosenbloom BE, Weinreb NJ, Zimran A, Kacena KA, Charrow J, Ward E. Gaucher disease and cancer incidence: a study from the Gaucher Registry. *Blood.* 2005;105:4569-4572
28. Brown L, Linet M, Greenberg R, et al. Multiple myeloma and family history of cancer among blacks and whites in the US. *Cancer.* 1999;85:2385-2390.
29. American Cancer Society. Overview: multiple myeloma. Available at: http://www.cancer.org/docroot/CRI/CRI_2_1x.asp?dt=30. Accessed October 31, 2005.
30. Kawano MM, Mihara K, Huang N, Tsujimoto T, Kuramoto A. Differentiation of plasma cells on bone marrow stromal cells requires interleukin-6 for escaping from apoptosis. *Blood.* 1995;85:487-494.
31. Dankbar B, Padro T, Leo R, et al. Vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in paracrine tumor-stromal cell interactions in multiple myeloma. *Blood.* 2000;95:2630-2636.
32. Mundy GR. Mechanisms of osteolytic bone destruction. *Bone.* 1991;12 (Suppl 1): S1-S6.
33. Singer CRJ. ABC of clinical haematology: multiple myeloma and related conditions. *BMJ.* 1997;314:960.
34. International Myeloma Foundation. Multiple myeloma patient handbook. Available at: <http://www.myeloma.org/pdfs/HB2004.pdf>. Accessed October 28, 2005.
35. Durie BGM. Multiple myeloma: concise review of the disease and treatment options. Available at: <http://66.223.50.155/pdfs/CR2003.pdf>. Accessed October 28, 2005.
36. Kyle RA. Update on the treatment of multiple myeloma. *Oncologist.* 2001;6:119-124.
37. Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. *Cancer.* 1975;36:842-864.
38. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005;23:3412-3420.
39. Jacobson JL, Hussein MA, Barlogie B, et al. A new staging system for multiple myeloma patients based on the Southwest Oncology Group (SWOG) experience. *Br J Haematol.* 2003;122:441-450.
40. Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. In: Berenson JR, ed. *Biology and management of multiple myeloma.* Totowa, NJ: Humana Press; 2004.
41. Zaidi AA, Vesole DH. Multiple myeloma: an old disease with new hope for the future. *CA Cancer J Clin.* 2001;51:273-285.
42. Multiple Myeloma Research Foundation. Multiple myeloma: a disease overview. Available at: http://www.multiplemyeloma.org/downloads/about_myeloma/Disease_Overview.pdf. Accessed November 10, 2005.
43. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol.* 2003;121:749-757.

44. Fonseca R, Harrington D, Oken MM, et al. Biological and prognostic significance of interphase fluorescence in situ hybridization detection of chromosome 13 abnormalities (delta13) in multiple myeloma: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *Cancer Res.* 2002;62:715-720.
45. Desikan R, Barlogie B, Sawyer J, et al. Results of high-dose therapy for 1000 patients with multiple myeloma: durable complete remissions and superior survival in the absence of chromosome 13 abnormalities. *Blood.* 2000;95:4008-4010.
46. Cassuto JP, Krebs BJ, Viot G, Dujardin P, Masseur R. β 2-microglobulin: a tumor marker of lymphoproliferative disorders. *Lancet.* 1978;11:108-109.
47. Bataille R, Boccadoro M, Klein B, Durie B, Pileri A. C-reactive protein and β -2 microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system. *Blood.* 1992;80:733-737.
48. Witzig TE, Gertz MA, Lust JA, Kyle RA, O'Fallon WM, Greipp PR. Peripheral blood monoclonal plasma cells as a predictor of survival in patients with multiple myeloma. *Blood.* 1996;88:1780-1787.
49. Tricot G, Barlogie B, Jagannath S, et al. Poor prognosis in multiple myeloma is associated only with partial or complete deletions of chromosome 13 or abnormalities involving 11q and not with other karyotype abnormalities. *Blood.* 1995; 86:4250-4256.
50. Dimopoulos MA, Kyle RA. Treatment of multiple myeloma. In: Berenson JR, ed. *Biology and management of multiple myeloma.* Totowa, NJ: Humana Press; 2004.
51. Bataille R, Souteyrand P, Sany J. Clinical evaluation of response or escape to chemotherapy and of survival of patients with multiple myeloma. A prospective study of 202 patients (1975-1982). *Anticancer Res.* 1984;4:339-345.
52. Oivanen TM. Prognostic value of serum M-protein doubling time at escape from plateau of multiple myeloma: the Finnish Leukaemia Group. *Eur J Haematol.* 1996;57:247-253.
53. Corso A, Nozza A, Lazzarion M. Plateau phase in multiple myeloma: an end-point of conventional-dose chemotherapy. *Haematologica.* 1999;84:336-341.
54. Blade J, Samson D, Reece D, et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant. *Br J Haematol.* 1998;102:1115-1123.
55. Multiple Myeloma Research Foundation. Chemotherapy. Available at: <http://www.multiplemyeloma.org/treatments/3.02.html>. Accessed November 17, 2005.
56. Björkstrand B, Ljungman P, Svensson H, et al. Allogeneic bone marrow transplantation versus autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a retrospective case-matched study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood.* 1996;88:4711-4718.
57. Multiple Myeloma Research Foundation. Stem cell transplantation. Available at: <http://www.multiplemyeloma.org/treatments/3.03.html>. Accessed November 10, 2005.
58. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *NEJM.* 351;18:1860-1873.
59. Demetri GD, Kris M, Wade J, Degos L, Cella D. Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type: results from a prospective community oncology study. *J Clin Oncol.* 1998;16:3412-3425.
60. Multiple Myeloma Research Foundation. Emerging therapies. Available at <http://www.multiplemyeloma.org/treatments/3.08.html>. Accessed November 10, 2005.
61. Thalomid [package insert]. Morris, NJ: Celgene Corporation; 2005

APPENDICE: RISORSE

Fonti didattiche e di informazione professionale e per il paziente

American Cancer Society (www.cancer.gov)

American Society of Clinical Oncology (www.asco.org)

American Society of Hematology (www.hematology.org)

National Comprehensive Cancer Network (www.nccn.org)

National Cancer Institute (www.nci.nih.gov)

International Myeloma Foundation (www.myeloma.org)

Multiple Myeloma Research Foundation (www.multiplemyeloma.org)

Multiple Myeloma Association (www.webspawner.com/users/myelomaexchange)

• • • • • • • • • •



© 2005 Celgene Corporation

12/05

CELG05229