

Università Campus Bio-Medico di Roma
Corso di Dottorato di Ricerca in
BIOINGEGNERIA e BIOSCIENZE
XXIX ciclo a.a. 2013-2014

**EFFICACIA E TOSSICITÀ DEL TRAPIANTO DI
CELLULE STAMINALI AUTOLOGHE IN UNA
COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA
MIELOMA MULTIPLO: FOCUS SU EVENTI
AVVERSI GASTROINTESTINALI**

Elisabetta Lisi

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Elisabetta Lisi', positioned below the printed name.

Coordinatore
Prof. Giulio Iannello

Tutore
Prof. Giuseppe Avvisati
Co-Tutore
Dott.ssa Maria Teresa Petrucci

Tesi di dottorato in Bioingegneria e bioscienze, di Elisabetta Lisi,
discussa presso l'Università Campus Bio-Medico di Roma in data 04/05/2017.
La disseminazione e la riproduzione di questo documento sono consentite per scopi di didattica e ricerca,
a condizione che ne venga citata la fonte.

A mio marito

A mio padre e mia madre

Elisabetta Lisi

INDICE

CAPITOLO 1 Il Mieloma Multiplo.....	5
1.1 Definizione.....	5
1.2 Epidemiologia	6
1.3 Eziologia	6
1.4 Patogenesi.....	7
1.5 Manifestazioni cliniche.....	10
1.6 Diagnosi.....	18
1.7 Stadiazione	22
1.8 Prognosi.....	23
1.9 Forme cliniche particolari	24
CAPITOLO 2 La Terapia	28
2.1 Terapia standard	30
2.2 Terapia ad alto dosaggio.....	34
2.3 Radioterapia.....	35
2.4 Terapia di mantenimento	36
2.5 Terapia di supporto.....	37
2.6 Terapia di salvataggio	42
2.7 Terapie sperimentali	46
CAPITOLO 3 Il Trapianto di cellule staminali	50
3.1 Cenni storici	50
3.2 Terapia di induzione	51
3.3 Raccolta di cellule staminali emopoietiche.....	55
3.4 Mobilizzazione	55
3.5 Condizionamento.....	58



3.6 Infusione.....	59
CAPITOLO 4 Decorso e complicazioni legate al Trapianto.....	62
4.1 Tossicità ematologiche	62
4.2 Tossicità non ematologiche.....	63
CAPITOLO 5 Parte Sperimentale	71
5.1 Scopo dello studio	71
5.2 Pazienti e Metodi	71
5.2.1 Pazienti, Criteri diagnostici e stadiazione	71
5.2.2 Caratteristiche demografiche.....	74
5.2.3 Esami di laboratorio ed esami strumentali.....	75
5.2.4 Analisi statistica	75
5.3 Raccolta Dati.....	77
5.4 Risultati	80
5.4.1 Valutazioni della risposta	80
5.4.2 Incidenza tossicità.....	90
5.5 Discussioni e Conclusioni.....	102
BIBLIOGRAFIA.....	107
RINGRAZIAMENTI.....	124
APPENDICE	125

Elisabetta Lisi

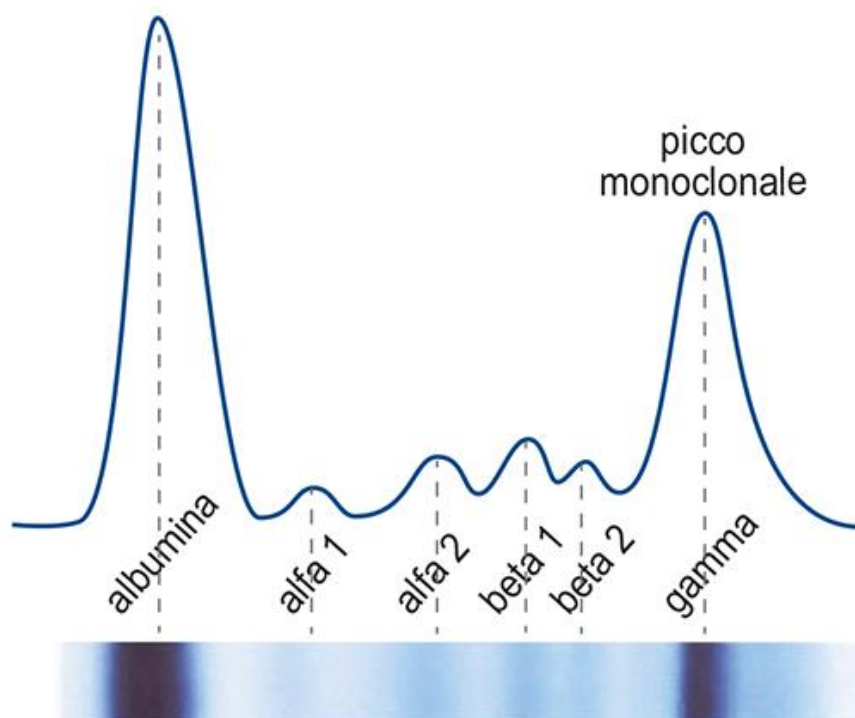
CAPITOLO 1

Il Mieloma Multiplo

1.1 Definizione

Il Mieloma Multiplo (MM) è una neoplasia ematologica caratterizzata dalla proliferazione clonale di plasmacellule secernenti immunoglobuline (Ig) o frammenti di esse. Queste Ig sono tutte dello stesso tipo e costituiscono quella che viene chiamata componente monoclonale (CM) responsabile della presenza al tracciato elettroforetico di un picco monoclonale, generalmente in regione gamma (γ), producendo il caratteristico tracciato detto “a corna” o “a orecchie d’asino” (Fig.1).

Figura 1. Quadro elettroforetico in un paziente affetto da MM.



Con il termine mieloma si definisce un ampio spettro di patologie che vanno da forme asintomatiche o paucisintomatiche, con scarsa tendenza alla progressione, a forme di gravità intermedia e di osservazione più frequente, fino ad arrivare a forme estremamente aggressive e a

prognosi infausta. La diagnosi non è quindi sempre immediata, ma negli stadi iniziali può essere difficile a causa delle differenti presentazioni cliniche della malattia; pertanto, per un corretto riconoscimento della patologia, è necessario integrare i dati clinici con le analisi di laboratorio e immunocitochimiche, per distinguere il MM da altri quadri nosologici, per precisare le varianti di malattia, per stadiare il paziente, per valutare la massa neoplastica e le sue modifiche in corso di terapia.

1.2 Epidemiologia

Il MM costituisce l'1-2% di tutte le neoplasie maligne ed il 10-15% circa delle malattie oncoematologiche dell'adulto [1,2]. In Italia il MM rappresenta 1,2% di tutti i tumori diagnosticati tra gli uomini e 1,3% tra le donne con un'incidenza, media ogni anno di 9,5 casi ogni 100.000 uomini e 8,1 ogni 100.000 donne [dati riportati nel 2013 dall'AIRTUM, Associazione Italiana Registri Tumori]. L'incidenza del mieloma nella popolazione generale è di 4-5 nuovi casi l'anno ogni 100.000 abitanti (per un totale di 27.500 nuovi casi per anno) [3]. Il MM è una neoplasia caratteristica dei soggetti anziani, con un'età mediana alla diagnosi di circa 70 anni; circa il 30% dei pazienti ha più di 75 anni alla diagnosi e meno del 10% un'età compresa fra 20 e 40 [4]. Oltre all'età e al sesso anche la razza influisce sull'incidenza, infatti la razza nera risulta essere più predisposta ad ammalarsi così come il sesso maschile, con un rapporto maschi/femmine di 2:1 [5]. Negli ultimi 20-30 anni si è assistito ad un aumento dell'incidenza del MM in entrambi i sessi, ciò è dovuto ad un miglioramento della sensibilità delle procedure diagnostiche e all'aumento dell'aspettativa di vita media della popolazione unite alla maggior frequenza con la quale i pazienti si sottopongono alle indagini laboratoristiche routinarie, piuttosto che ad un reale aumento nella frequenza della malattia.

1.3 Eziologia

L'eziologia del MM è in larga parte sconosciuta. Sono stati chiamati in causa fattori genetici, ambientali o condizioni patologiche, ma nessuno studio finora ha evidenziato una correlazione tra questi e l'insorgenza di mieloma. Un rischio potenziale è rappresentato dalla presenza di una MGUS che comporta un rischio di progressione verso una forma mielomatosa pari all'1-2% annuo. L'ipotesi di una predisposizione genetica è supportata dall'insorgenza di MM in membri della

stessa famiglia e all'associazione con diversi antigeni del sistema HLA, senza tener conto delle differenze esistenti tra le razze. L'esposizione a radiazioni ionizzanti, notoriamente capaci di danneggiare il DNA, è il fattore più chiaramente correlato alla genesi del mieloma [6]. Studi sui sopravvissuti all'esplosione delle bombe atomiche di Hiroshima e Nagasaki hanno evidenziato un aumento di incidenza di MM nelle popolazioni locali, proporzionale alla dose di radiazioni assorbite [7]. Anche individui esposti per lunghi periodi a basse dosi di radiazioni (medici radiologi, operai di centrali nucleari) presentano un rischio aumentato [6], mentre rimane controverso il ruolo di esposizioni a basse dosi per un breve periodo di tempo (terapie radianti, accertamenti diagnostici). Si è visto inoltre che la malattia è più frequente tra gli addetti a lavori agricoli (per l'uso di pesticidi), tra i lavoratori del legno, dell'industria petrolchimica (per l'esposizione a benzene), della plastica e del piombo [8]. Tra i fattori acquisiti particolare importanza sembrano rivestire gli stimoli infettivi e infiammatori cronici e ricorrenti o quelli di natura autoimmune.

1.4 Patogenesi

Ancora oggi la patogenesi del MM non è del tutto chiara. La scoperta, nel siero e nel midollo dei pazienti, di linfociti B che esprimevano immunoglobuline di superficie con le stesse caratteristiche isotipiche ed idiotipiche di quelle prodotte dal clone mielomatoso, ha portato a credere che l'evento neoplastico inizi ad uno stadio della linfocitopoiesi B antecedente la maturazione a plasmacellula; sebbene non vi sia ancora la certezza su quale sia la cellula staminale primitivamente colpita dalla trasformazione neoplastica, si è certi che le cellule progenitrici delle plasmacellule mielomatose siano linfociti B della memoria o plasmoblasti che hanno superato la fase di maturazione antigene-dipendente a livello dei centri germinativi dei follicoli linfatici secondari degli organi linfoidi periferici; l'attivazione di oncogeni o la inattivazione di geni oncosoppressori o la disregolazione citochinica provocano la trasformazione della cellula sana in cellula neoplastica.

Studi immunofenotipici hanno messo in evidenza che le cellule mielomatose esprimono come antigeni di superficie il CD38 ed il PCA-1e sono quasi sempre CD19- e CD56+, mentre la loro controparte normale risulta essere sempre CD19+ e CD56- [9]. L'analisi citogenetica ha permesso di rivelare la presenza di anomalie cromosomiche nel 40% dei pazienti; le alterazioni numeriche più comuni sono la monosomia del cromosoma 13 e la trisomia/tetrasomia a carico dei cromosomi 3,5,7,9,11 e 19. Alterazioni strutturali sono a carico di quasi tutti i cromosomi, ma le più frequenti sono quelle che coinvolgono il cromosoma 1 e la regione del cromosoma 14q32, le delezioni i cromosomi 13q e 6q e le aberrazioni del braccio lungo del cromosoma 11. Tali anomalie sono di più

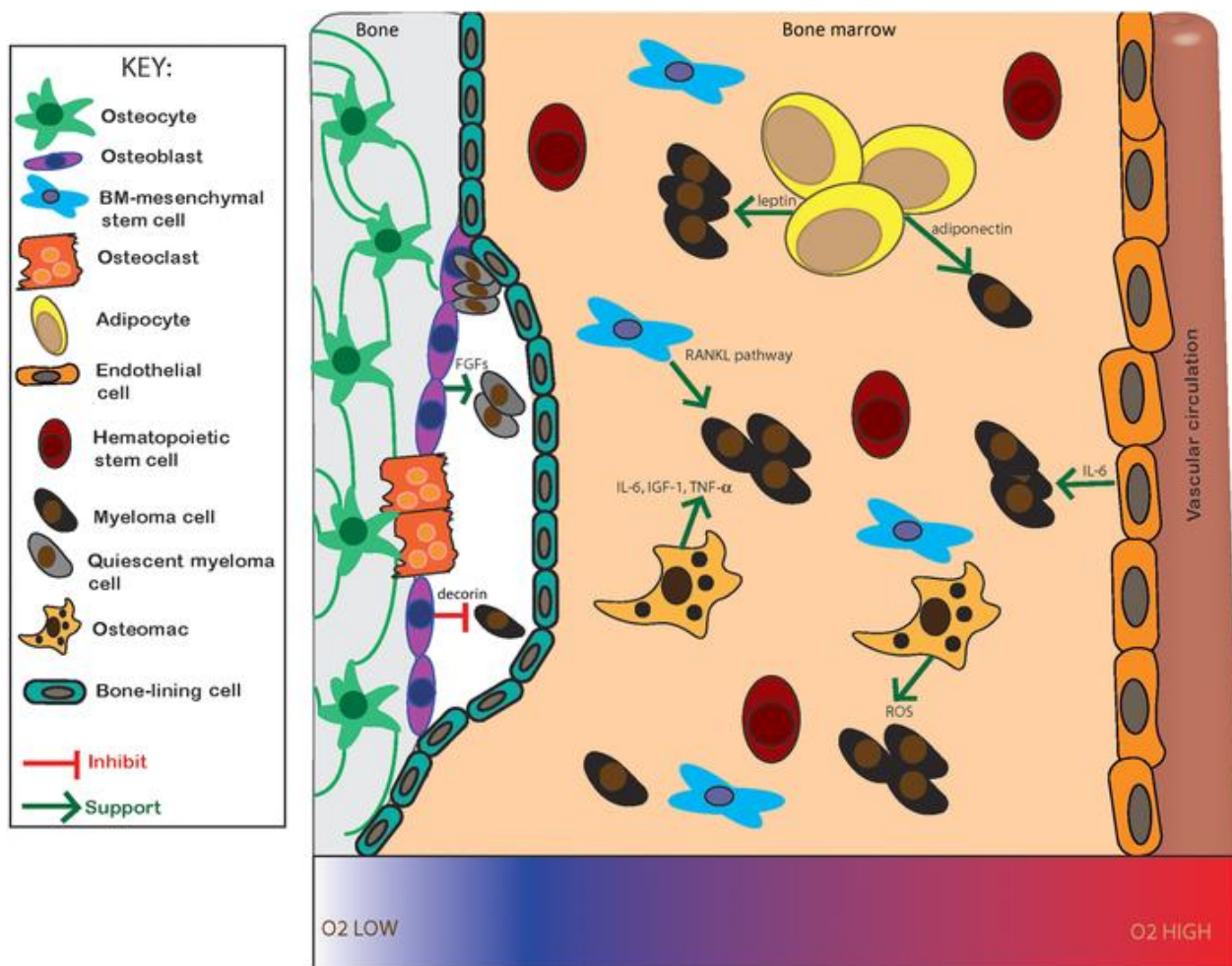
facile riscontro nelle fasi più avanzate della malattia, per cui è possibile che siano legate ad una progressione del mieloma piuttosto che rappresentarne un evento iniziale. Tuttavia, nonostante siano diverse, nessuna anomalia cromosomica è risultata essere specifica delle cellule malate, a differenza di ciò che accade in altre neoplasie ematologiche.

Dal punto di vista molecolare è stato evidenziato che il 40% dei pazienti con MM presenta mutazioni dei geni della famiglia Ras (N-Ras e K-Ras) che consentono alla cellula di secernere fattori di crescita e proliferare in modo autonomo. Tali mutazioni sono invece assenti in pazienti che presentano MGUS o Mieloma Smouldering, suggerendo un ruolo chiave nella progressione di malattia [10]. L'oncogene Bcl-2 è stato trovato mutato nel 10-20% dei pazienti, provocando così inibizione dell'apoptosi e assicurando la sopravvivenza delle cellule mielomatose, mentre il protooncogene c-myc, preposto all'attivazione della trascrizione e della crescita cellulare, è iperespresso in alcuni pazienti, incrementando la proliferazione neoplastica. Anche mutazioni del gene oncosoppressore p53 sono state riscontrate nel 10-30% dei casi, rendendo il DNA più suscettibile a subire danni da sostanze mutagene e aggravando così l'entità delle alterazioni genetiche [11].

Negli ultimi anni, un ruolo importante nella patogenesi del MM è stato assegnato a numerose citochine, e tra queste quelle maggiormente implicate sono risultate essere l'interleukina-6 (IL-6), l'interleukina-1(IL-1) α e β , il fattore di crescita stimolante i granulociti e i macrofagi (GM-CSF), il Tumor Necrosis Factor (TNF) α e β , ed alcune molecole di adesione [12].

In particolare, l'IL-6 interagendo con il suo recettore (gp-130), attiva proteine come Stat1, Stat2, Stat3, Ras, che hanno un'azione antiapoptotica e conseguono l'attivazione a cascata di proteinchinasi, quali MAPK (Mitogenactivatedproteinkinases), con l'induzione di crescita cellulare. [13,14]. L'IL-6 è in grado di attivare la proliferazione cellulare anche attraverso la fosforilazione della proteina RB1 che, a causa dell'aggiunta di gruppi fosfato, non può più legarsi al fattore di trascrizione E2F; questi insieme formano un complesso molecolare che in condizioni fisiologiche arresta in G1 il ciclo cellulare; la perdita di questo complesso provoca il mancato controllo della proliferazione cellulare che così ha modo di avvenire indisturbata. Non è ancora chiaro se la produzione di IL-6 sia di origine autocrina o paracrina, cioè prodotta dalle cellule dello stroma midollare, condizione che risulta più frequente nei pazienti con MM attivo. L'IL-1 α stimola le cellule neoplastiche a produrre IL-6, mentre l'IL-1 β , prodotta dalle stesse cellule mielomatose, stimola la crescita degli osteoclasti favorendo il riassorbimento osseo e la comparsa di lesioni ossee (Figura 2).

Figura 2. Ruolo delle citochine nella patogenesi del MM [15].



Il GM-CSF sembra potenziare, almeno in vitro, l'azione dell'IL-6 [16].

Anche le molecole di adesione sono state chiamate in causa nella patogenesi del MM, in particolare, le molecole VCAM1 (Vasculo Cell Adesion Molecular 1), prodotte dalle cellule stromali midollari, favoriscono l'homing delle plasmacellule a livello del midollo osseo e le inducono a produrre IL-6 e fattori favorenti il riassorbimento osseo; sono fondamentali per la regolazione della crescita, del metabolismo e dei segnali cellulari delle plasmacellule che esprimono il recettore $\alpha 4\beta 1$ [17].

1.5 Manifestazioni cliniche

Dal punto di vista fisiopatologico le manifestazioni cliniche del MM sono legate all'infiltrazione midollare da parte delle plasmacellule, alla presenza di una CM, all'eliminazione renale delle catene leggere della componente, all'immunodeficienza legata alla paralisi immunitaria prodotta dalla presenza della CM, alla produzione da parte delle plasmacellule mielomatose del fattore attivante gli osteoclasti (OAF: osteoclasts activating factor).

Fase asintomatica

Le manifestazioni cliniche del MM possono essere precedute da un periodo più o meno lungo senza alcun sintomo, che può durare anche diversi anni. In questo periodo gli unici segni di malattia sono rappresentati da una Velocità di Eritrosedimentazione (VES) molto elevata, dal riscontro occasionale di CM all'elettroforesi sierica cui si associ un'infiltrazione midollare di plasmacellule >10%, o una proteinuria non spiegabile in altro modo.

Fase sintomatica

Con il progredire della malattia e l'accrescimento del clone plasmacellulare, cominciano a comparire le prime manifestazioni cliniche, che in un quinto dei pazienti sono subdole e legate alla presenza di anemia: astenia, pallore e dispnea da sforzo. A queste si aggiungono ben presto infezioni ricorrenti, dolori ossei, fratture patologiche e, se la malattia non viene diagnosticata in questo stadio, potrà comparire insufficienza renale, ipercalcemia, sintomi neurologici fino al coma.

Insufficienza midollare

È dovuta all'infiltrazione midollare da parte del clone plasmacellulare. La manifestazione più comune è un'anemia normocromica normocitica di grado variabile, proporzionale all'espansione della massa tumorale e all'insufficienza renale che determina un deficit nella produzione di eritropoietina. All'insorgenza dell'anemia concorre anche un certo grado di emolisi legato alla grande quantità di Ig immesse in circolo dalle cellule neoplastiche e la presenza, a livello del midollo, di molecole in grado di inibire la maturazione di globuli rossi, come l'IL-6, l'IL-1 e il TNF α e β . In alcuni pazienti l'anemia può essere di tipo megaloblastico, secondaria ad un deficit di

vitamina B12 e acido folico, a causa dell'eccessivo loro consumo da parte della massa tumorale [18]. La granulocitopenia è meno comune e spesso di grado lieve, ma comporta una morbilità infettiva notevole, aggravata dal deficit dell'immunità tumorale causato dalla ridotta produzione di immunoglobuline normofunzionanti, da una riduzione dell'attivazione del sistema del complemento e da un'alterata funzione macrofagica per interferenze da parte della CM. La piastrinopenia è anch'essa rara e di lieve entità, ma l'interazione della CM con la membrana cellulare piastrinica è in grado di aggravare il quadro inducendo trombocitopenia secondaria.

Diatesi emorragica

Le manifestazioni emorragiche sono dovute sia alla trombocitopenia causata dall'infiltrazione midollare che alla trombocitopenia ed alla coagulopatia, quest'ultima dovuta all'interazione tra la componente e i fattori della coagulazione. Tutti i fattori possono essere coinvolti, ma più frequentemente il V, il VII, l'VIII, il fattore di Von Willerbrand, la protrombina e il fibrinogeno. Anche la sindrome da iperviscosità può intensificare la tendenza al sanguinamento.

Diatesi infettiva

I pazienti affetti da mieloma hanno una suscettibilità alle infezioni da 7 a 14 volte maggiore rispetto ai soggetti sani. Esse rappresentano la principale causa di morte nei casi di MM: si tratta di infezioni per lo più batteriche e ricorrenti che possono insorgere in qualsiasi momento nella storia clinica della malattia. Questa condizione clinica è legata sia al ridotto livello di Ig normali che ad un diverso rapporto tra le popolazioni T linfocitarie, in quanto i linfociti CD4 vanno incontro ad un importante decremento, a differenza dei CD8 che rimangono in concentrazione normale o superiore alla norma per aumento soprattutto dei linfociti T suppressor. Alle anomalie numeriche si aggiungono quelle funzionali. Anche il sistema del complemento è ipofunzionante, così come le popolazioni granulocitarie che presentano un ridotto contenuto di lisozima nei loro granuli.

Gli apparati più comunemente colpiti sono quello respiratorio (infezioni broncopulmonari favorite anche dall'eventuale ipomobilità del torace per lesioni ossee o per l'allettamento) e genito-urinario (pielonefriti favorite da nefropatia ostruttiva e ipercalcemia), mentre meno frequenti sono le infezioni cutanee, gastrointestinali e meningee.

Indipendentemente dalla sede di esordio della patologia infettiva è possibile la disseminazione sistemica con sviluppo di setticemia, ad elevata mortalità. I patogeni più frequentemente coinvolti

sono i batteri capsulati extracellulari; a livello respiratorio si riscontrano *Streptococcus pneumoniae* nelle fasi iniziali di malattia e *Staphylococcus aureus* ed *Haemophilus influenzae* in quelle più avanzate, mentre *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* e *Pseudomonas aeruginosa* sono presenti a livello urinario [19]. A causa della neutropenia e immunosoppressione indotte dalla terapia, durante il trattamento sono di facile riscontro infezioni da virus (*Herpes zoster*) e funghi (*Candida*, *Aspergillus*) [19].

Sindrome da iperviscosità

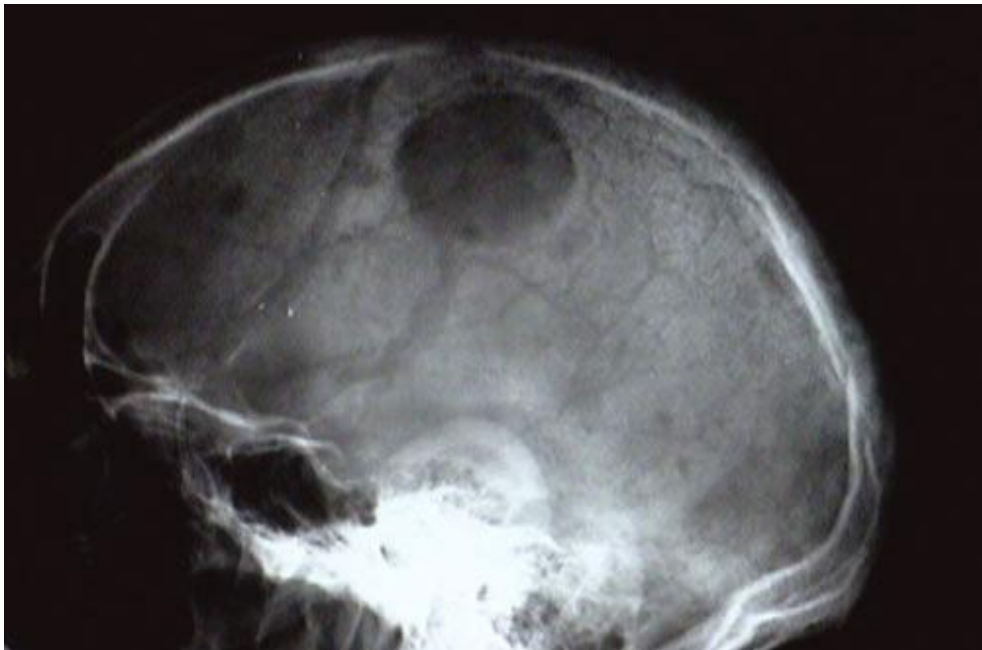
L'aumento della viscosità ematica è dovuto alle caratteristiche fisiche della CM e alle sue dimensioni e peso molecolare. Si osserva più spesso nella Macroglobulinemia di Waldenstrom poiché la componente IgM ha una struttura pentamerica e nel MM IgA in cui la dimerizzazione delle immunoglobuline ne determina la polimerizzazione e la conseguente precipitazione, mentre nelle altre forme di mieloma si osserva in meno del 10% dei pazienti [20]. I sintomi che ne conseguono vanno da una modesta cefalea e vertigini ad un'insufficienza cardiaca congestizia causata da resistenza al flusso con conseguente aumento del lavoro cardiaco.

Si osservano inoltre disturbi visivi e alterazioni del fundus oculi (emorragie retiniche, papilledema, congestione venosa), insufficienza vascolare (maggiore a livello degli arti inferiori), disturbi neurologici (ronzii auricolari, turbe della memoria, sonnolenza, parestesie) fino all'alterazione di coscienza e coma "paraproteonemico".

Alterazioni scheletriche

L'interessamento osseo è pressoché costante nel MM, rappresentando spesso la manifestazione d'esordio della malattia, e si caratterizza per un aumentato riassorbimento di matrice ossea da parte delle cellule mielomatose. Oltre l'80% dei pazienti presenta una sintomatologia dolorosa che all'inizio è di tipo intermittente ("pseudoreumatico", indefinito, migrante) e successivamente diventa di tipo continuo e meno responsivo ai farmaci antidolorifici [21]; in seguito si accentua con il movimento, obbligando il paziente ad assumere un atteggiamento antalgico o all'immobilità.

Figura 3. Radiografia del cranio di un paziente affetto da MM.



Queste lesioni litiche interessano più frequentemente il cranio, la colonna vertebrale, il bacino, le coste, le clavicole e i segmenti prossimali dei femori e degli omeri e si riscontrano generalmente nei mielomi di tipo IgG e IgA. Le lesioni ossee possono aumentare di volume fino a diventare palpabili, almeno nelle sedi più accessibili come le clavicole, le coste e il cranio; la loro presenza può portare a fratture patologiche, più spesso a carico degli emicostati. I crolli vertebrali possono determinare la compressione del midollo spinale e della radici dei nervi periferici con conseguenti disturbi neurologici.

La radiografia dello scheletro rappresenta un presidio indispensabile per il riconoscimento di lesioni ossee, che assumono un caratteristico aspetto tondeggianti, di diametro variabile, a margini netti e ben definiti in assenza di neoformazione ossea o di un orletto reattivo “a stampo”, tipico invece delle lesioni litiche da metastasi tumorali in cui si assiste ad un marcato rimaneggiamento osseo.

A livello vertebrale sono di frequente riscontro quadri di schiacciamento e cuneizzazione del soma con scomparsa dei dischi intervertebrali. L'esame scintigrafico nel MM ha bassa sensibilità in quanto la captazione dell'isotipo dipende da un'aumentata attività osteoblastica che è di facile riscontro nelle metastasi ossee di tumori solidi ma è invece assente nel mieloma, in cui predomina l'attività osteoclastica. In meno del 3% dei casi però, le lesioni possono essere sostituite od essere associate a lesioni osteosclerotiche [22]. In questo caso si presentano all'esame radiografico come

zone radiopache, irregolari e “spicolate”, che possono essere facilmente scambiate per metastasi di carcinoma.

La patogenesi del danno scheletrico è legata ad uno squilibrio tra attività osteosintetica ed attività osteoclastica che viene esaltata dalle cellule mielomatose e monocito-macrofagiche produttori di citochine stimolanti il riassorbimento osseo, le OAF, fattori attivanti gli osteoclasti, tra i quali IL-6, IL-1, TNF β (prodotta da linfociti T e B), TNF α , metalloproteinasi MMP1, MMP2, MMP3 (la cui produzione è inibita dai bifosfonati utilizzati nel trattamento delle lesioni litiche) e la proteina d'infiammazione macrofagica MIP1 $^{\circ}$ - α [23]. Al ruolo di questi fattori si aggiunge quello svolto dalla molecola osteoprotegerina (OPG) e dal suo ligando RANKL; quest'ultimo è prodotto dagli osteoblasti e dalle cellule del microambiente midollare e si lega al suo recettore RANK presente sulla superficie degli osteoclasti stimolandone la proliferazione. L'OPG è l'inibitore naturale di RANKL ed è prodotta dalle cellule midollari; normalmente le due molecole sono in equilibrio partecipando al mantenimento dell'omeostasi dell'osso ma quando si sviluppa il mieloma l'espressione di RANKL aumenta quella di OPG diminuisce [24]. È ancora controverso se le plasmacellule maligne siano in grado o meno di produrre RANKL. Le cellule mielomatose inoltre riducono la secrezione dell'inibitore dell'osteoclastogenesi IFN- γ da parte dei linfociti T, e lo fanno tramite due vie: diretta attraverso la secrezione di IL-7 e indiretta tramite gli alti livelli di IL-6. Questo porta ad un'abnorme stimolazione degli osteoclasti da parte di RANKL poiché vengono meno le due molecole che normalmente lo vanno ad inibire, cioè OPG e IFN- γ [25]. Studi eseguiti su topi hanno dimostrato che l'inibizione di MIP1 $^{\circ}$ -alfa decrementa la distruzione ossea riducendo la massa tumorale [26].

Insufficienza renale

La riduzione della funzionalità renale è molto frequente nel paziente affetto da mieloma, anche al momento della diagnosi, essendo presente in circa il 25% dei casi [27]. La causa più frequente di danno renale è rappresentata dalla proteinuria di Bence-Jones (BJ), costituita da un dimero formato da due catene leggere delle immunoglobuline, κ o λ , che vengono normalmente filtrate a livello glomerulare e successivamente riassorbite e catabolizzate dai tubuli prossimali. La proteinuria si instaura poiché la quantità di proteine filtrate supera la capacità di riassorbimento tubulare aumentando il carico a livello dei tubuli distali e dotti collettori con possibile precipitazione proteica; si tratta dunque di una proteinuria di origine tubulare da iperafflusso.

L'accumulo di catene leggere può portare a sindrome nefrosica e ad insufficienza renale acuta o cronica attraverso diversi meccanismi:

- Precipitazione intratubulare con ostruzione del lume da parte di cilindri ostruttivi e reazione infiammatoria peritubulare
- Danno diretto o mediato da enzimi lisosomiali, sull'epitelio tubulare
- Deposizione lungo la membrana basale dei tubuli e dei glomeruli

La relazione tra proteinuria di BJ e funzionalità renale è comunque complessa, infatti, sebbene i valori di proteinuria e creatininemia siano correlati e costituiscano un fattore prognostico importante, vi sono pazienti con elevati livelli di BJ che per lunghi periodi non sviluppano insufficienza renale; sembra dunque che a determinare il danno non sia solo la quantità ma anche il tipo di componente: non tutte le componenti infatti hanno le stesse proprietà nefrotossiche.

A questi meccanismi patogenetici si devono aggiungere altri elementi che contribuiscono al quadro renale, ossia, l'ipercalcemia e iperuricemia, l'ostruzione delle vie urinarie con pielonefrite secondaria, l'amiloidosi e l'infiltrazione del rene da parte di cellule mielomatose. Il quadro che si viene a creare è quello tipico del "rene da mieloma" o della "malattia da deposito di catene leggere". Il "rene da mieloma" è la nefropatia più frequente in corso di mieloma e si manifesta con un'insufficienza renale cronica a decorso lento e progressivo.

Da un punto di vista istologico il rene mielomatoso presenta cilindri ostruttivi intratubulari, formati da catene leggere o loro frammenti, con aspetto di lamelle concentriche di colore roseo-bluastrò, circondate da cellule reattive di derivazione macrofagica che distruggono il lume tubulare; i tubuli distali sono atrofici e dilatati e possono essere associati a fibrosi interstiziale, nefrocalcinosi, infiltrati plasmacellulari e alterazioni vascolari: ne consegue il mancato assorbimento e quindi la escrezione urinaria di proteine e basso peso molecolare come l' α_1 microglobulina e la β_2 -microglobulina; essendo integro il glomerulo, l'albumina non viene persa con le urine. Meno comune è invece la "malattia da deposito di catene leggere", in cui troviamo deposizione di catene κ o λ , o di loro frammenti, a livello della membrana basale dei tubuli e dei glomeruli con conseguente glomerulosclerosi nodulare. Il quadro clinico è dominato da un sindrome nefrosica con proteinuria massiva non selettiva che rapidamente evolve verso un'insufficienza renale rapidamente progressiva. Altra condizione osservabile è la Sindrome di Fanconi, ovvero l'acidosi tubulare renale di tipo 2, in cui si ha amminoaciduria, glicosuria e incapacità del rene di acidificare e concentrare le urine. Nel 10% circa dei pazienti invece, si instaura un quadro di IRA a causa di fattori precipitanti

come infezioni, ipercalcemia, disidratazione e terapie con farmaci nefrotossici come FANS e antibiotici aminoglicosidici [28].

Un'altra nefropatia ricorrente in corso di mieloma è quella secondaria ad Amiloidosi AL, in cui sono riscontrabili fibrille di amiloide con struttura a "foglietto pieghettato" di tipo beta che si depositano a livello dei glomeruli e delle pareti delle arterie e del tessuto interstiziale con comparsa di albuminuria e sindrome nefrosica fino ad arrivare ad una franca IRC.

Ipercalcemia

L'ipercalcemia è un segno spesso presente nei pazienti affetti da MM: nella metà dei casi compare al momento della diagnosi mentre negli altri si manifesta durante il decorso della malattia. È conseguenza diretta del rimodellamento osseo ma dipende anche dalla compromissione renale e su di essa può influire andando a determinare nei casi più gravi necrosi cellulare e calcificazioni tubulo-interstiziali. Il persistente aumento di calcio nei tubuli distali e nei dotti collettori riduce la permeabilità all'acqua per blocco dei recettori dell'ADH (ormone antidiuretico) e inibisce il riassorbimento di sodio determinando poliuria anche in presenza di disidratazione extracellulare. Alla perdita di acqua e sodio può successivamente aggiungersi quella di potassio e degli ioni idrogeno portando rispettivamente a ipokaliemia e aumento del riassorbimento di bicarbonati con comparsa di acidosi metabolica. L'ipercalcemia agisce anche sull'emodinamica renale determinando una riduzione del flusso plasmatico renale e del filtrato glomerulare per effetto vasocostrittore sui vasi renali e sulle arteriole efferenti. L'eccesso di ioni calcio può essere moderato se compresa tra 12 e 15 mg/dl o grave se maggiore di 15 mg/dl accompagnato da "sindrome da ipercalcemia", in cui lo ione esercita un effetto tossico sulle membrane cellulari e provoca sintomi e segni generali (marcata astenia, disidratazione, perdita di peso, prurito), renali (poliuria, polidipsia, insufficienza renale), gastrointestinali (nausea, vomito, stipsi), cardiocircolatori (aritmie, alterazione elettrocardiografiche come accorciamento del QT e allungamento del PR) e neuromuscolari (debolezza muscolare, iporiflessia, obnubilamento del sensorio, convulsioni, delirio fino al coma). L'ipercalcemia determina da un lato un aumento consistente del riassorbimento tubulare di calcio con precipitazione e danno tubulo-interstiziale, dall'altro un aumento della diuresi per richiamo osmotico di acqua nei compartimenti saturi di ione calcio; tutto ciò porta ad un sovraccarico renale che può condurre ad IRA. I pazienti con funzionalità renale già compromessa sono più a rischio di sviluppare ipercalcemia, in quanto i valori di calcemia dipendono dalla clearance renale calcica. Normalmente il 50% del calcio sierico è legato alle proteine plasmatiche

ed è il calcio ionizzato, cioè libero, quello che determina i più importanti effetti biologici. Nei pazienti con MM può accadere che la maggior parte del calcio sia legata alle proteine, quindi, pur essendo in concentrazione aumentata, risulta falsamente entro i range di normalità.

Manifestazione neurologiche

Le manifestazioni neurologiche sono abbastanza frequenti ma generalmente insorgono durante il decorso della malattia piuttosto che al momento del suo esordio. I sintomi neurologici possono essere dovuti alla compressione diretta delle radici nervose e del midollo spinale da parte di masse mielomatose o al deposito di CM a livello dei nervi periferici. Nel primo caso le masse si localizzano soprattutto a livello della colonna e delle coste e a seconda della localizzazione possono comprimere varie strutture nervose (midollo, radici, nervi periferici) con differenti quadri clinici che vanno dal dolore radicolare a deficit sensitivi e motori (paraparesi/paraplegia, tetraparesi/tetraplegia) fino alla paralisi flaccida. Le masse a partenza vertebrale o costale possono invadere il canale midollare attraverso i forami vertebrali causando compressioni extradurali. Una compressione midollare può comparire anche in assenza di una massa vertebrale ma essere dovuta ad un crollo vertebrale da lesioni osteolitiche. Le vertebre più colpite sono le toraciche e le prime lombari. La deposizione di CM o sostanza amiloide lungo il decorso dei nervi periferici, invece, porta a quadri di polineuropatie periferiche con disturbi sensitivo-motori nelle zone innervate dai nervi periferici interessati. Può essere coinvolto anche il sistema nervoso autonomo con disturbi vasomotori, gastroenterici e genito-urinari. Il danno nervoso può anche essere mediato dalla presenza di anticorpi diretti contro componenti delle guaine mieliniche, come la porzione glucidica della glicoproteina-mielina associata (MAG), l'epitopoglucidico del ganglioside GH1 e del sulfatide. Può essere presente anche una neuropatia su base tossica in pazienti sottoposti a trattamento con antitumorali determinando una sintomatologia variabile da parestesie a polinevriti, a volte indipendenti dalle dosi di farmaco somministrato. Una polineuropatia sensitivo-motoria associata a mieloma osteosclerotico può essere inquadrata nella sindrome POEMS (Polineuropatia, Organomegalia, Endocrinopatia, componente M, alterazioni Cutanee). A livello centrale, alterazioni del sensorio più o meno gravi possono essere indotte da stati di ipercalcemia o da iperviscosità e possono giungere sino al coma. Le localizzazioni mielomatose a livello parenchimale encefalico e meningeo (meningosi mielomatosa) sono rare: meno frequenti all'esordio, più spesso rappresentano una sede di recidiva di malattia.

1.6 Diagnosi

Il sospetto di trovarsi di fronte ad un paziente affetto da MM deve essere posto in presenza di uno o più dei seguenti segni e sintomi:

- VES molto elevata;
- Dolori ossei di intensità variabile con lesioni osteolitiche messe in evidenza alla radiografia standard dello scheletro, associate a valori di fosfatasi alcalina sierica normali o ridotti;
- CM nel siero e/o nelle urine;
- Anemiadi non chiaro significato;
- Ipercalcemia sintomatica o riscontrata casualmente;
- Insufficienza renale acuta o cronica.

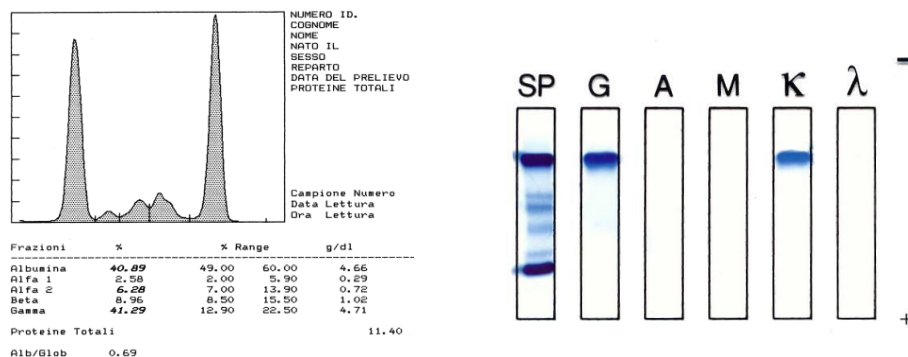
L'iter diagnostico comprende un'anamnesi accurata per sapere se al paziente fosse già stata diagnosticata una gammopatia monoclonale di incerto significato (MGUS), un attento esame clinico per valutare le condizioni generali del paziente (Performance Status), esami di laboratorio specifici, esami radiologici e, se disponibili, esami citogenetici.

Esame emocromocitometrico

Viene eseguito per evidenziare eventuali citopenie, la più frequente è l'anemia, con valori di Hb superiori a 10 g/dl nel 90% dei casi. Leucopenia e piastrinopenia sono in genere moderate e meno comuni. È utile eseguire uno striscio di sangue venoso periferico che mostra i caratteristici "rouleaux", emazie impilate fra loro a causa del formarsi di ponti molecolari fra le immunoglobuline monoclonali. Il riscontro di plasmacellule o linfociti plasmocitoidi superiori a 2000/mm³ deve far sospettare l'esistenza di una leucemia plasmacellulare.

Studio elettroforetico

Figura 4. Quadro elettroforetico ed immunofenotipico di un paziente affetto da MM



È l'esame fondamentale per il riconoscimento di una CM e per una sua valutazione quantitativa (Figura 4). Le proteine vengono separate in base al loro peso molecolare e alla loro carica elettrica situandosi nel tracciato in bande diverse: la CM appare come un "picco" altro e a base stretta. Per determinare il tipo di CM prodotta prodotta, si esegue l'immunofissazione del siero utilizzando un anticorpo monoclonale specifico noto che interagendo con la Ig ne determina la precipitazione; circa il 60% dei pazienti con MM ha una paraproteina di tipo IgG, il 20% è IgA e il 20% presenta solo la catena leggera κ o λ , mentre i pazienti secernenti componente di tipo IgM, IgD o IgE sono molto rari e ancor più rara è la presenza di una doppia CM. Gli stessi esami possono essere applicati per lo studio delle urine e per discriminare quante delle proteine urinarie siano costituite dalla proteinuria di BJ.

Aspirato midollare e/o biopsia ossea

Attraverso queste due metodiche si valuta quantitativamente e morfologicamente il grado di plasmocitosi midollare, dato fondamentale per porre la diagnosi di MM e differenziarlo da altre patologie. In condizioni normali le plasmacellule costituiscono il 3% della popolazione cellulare midollare, ma in corso di mieloma possono arrivare a sostituire totalmente il parenchima mieloide, con gradi di atipia cellulare più o meno marcati come inclusioni ialine intracitoplasmatiche (corpi di Russel) o intranucleari (corpi di Dutcher), corrispondenti ad accumuli di immunoglobuline. La biopsia ossea consente una valutazione più precisa della cellularità, del pattern dell'infiltrato plasmacellulare e dei suoi rapporti con l'architettura midollare.

Esami biochimici

Importante è valutare la funzionalità renale tramite il dosaggio di creatinina e azotemia, la concentrazione di elettroliti (calcio in particolare), l'albumina, l'LDH (latticodeidrogenasi), la fosfatasi alcalina, la funzionalità epatica, la proteina C reattiva e la β 2-microglobulina; questi ultimi due dati hanno anche un rilevante valore prognostico poiché sono indicativi rispettivamente dell'attività di malattia e della massa tumorale. Anche la VES risulta costantemente elevata a causa dell'ipergammaglobulinemia e può rappresentare uno dei primi segni di sospetto.

Indagini strumentali

Al fine di valutare il coinvolgimento scheletrico da parte della malattia, è importante eseguire subito un esame radiografico di tutto lo scheletro indipendentemente dalla presenza o meno di sintomatologia ossea. Si definisce così il numero e il grado delle alterazioni strutturali e il rischio di frattura, anche se l'RX mette in evidenza lesioni in cui la distruzione ossea supera il 30% potendo sottostimare il danno. In caso di radiografia negativa e presenza di una sintomatologia suggestiva, è bene integrare con una RMN della colonna vertebrale che ha potere risolutivo maggiore. La PET (Tomografia a Emissione di Positroni) è molto sensibile nell'individuare precocemente lesioni non visibili alla radiografia ed è utile per valutare il grado di attività della malattia residua dopo terapia. Non risulta utile la scintigrafia, a causa dell'assenza di segni di rimaneggiamento osseo presenti invece nelle lesioni litiche da metastasi tumorali o nelle fasi di riparazione di fratture patologiche. Una volta ottenuti i risultati di questi esami ematochimici e strumentali, la diagnosi di MM viene posta tenendo conto di criteri maggiori o minori proposti da Durie nel 1986 [29].

Criteri Maggiori

1. Diagnosi istologica di plasmocitoma;
2. Infiltrazione midollare plasmacellulare $>30\%$;
3. $\text{IgG} > 3,5 \text{ g/dl}$ o $\text{IgA} > 2 \text{ g/dl}$ oppure una proteinuria di $\text{BJ} > 1 \text{ g/24h}$ in assenza di amiloidosi.

Criteri Minori

- a. Infiltrazione midollare plasmacellulare compresa tra 10 e 30%;
- b. $\text{IgG} \geq 3,5 \text{ g/dl}$ o $\text{IgA} \geq 2 \text{ g/dl}$ oppure una proteinuria di $\text{BJ} \geq 1 \text{ g/24h}$;
- c. Presenza di lesioni litiche all'RX dello scheletro;
- d. Riduzione delle immunoglobuline non compromesse al di sotto dei valori normali ($\text{IgG} < 600 \text{ mg/dl}$ o $\text{IgA} < 100 \text{ mg/dl}$, $\text{IgM} < 50 \text{ mg/dl}$).

La diagnosi di MM viene quindi posta quando sono presenti le seguenti condizioni:

- 1 + b/c/d (*1+a non è diagnostico per MM ma indica la presenza di un Plasmocitoma*)
- 2+ b/c/d
- 3 + a/c/d
- a+b+c/a+b+d

Nel 2003 l'International Mieloma Foundation ha proposto una revisione dei criteri di Durie [30], con l'intento di includere nella classificazione i pazienti sintomatici con malattia in fase attiva che richiedono terapia immediata, e di escludere quelli che presentano una condizione di MGUS o Mieloma Smouldering. A tale scopo è stato proposto il concetto di "danno d'organo da mieloma", definito con l'acronimo CRAB, come elemento decisivo per la diagnosi e per il successivo iter terapeutico.

I nuovi criteri sono:

- Infiltrazione midollare plasmacellulare $\geq 10\%$ e/o presenza di Plasmocitoma diagnosticato istologicamente;
- Presenza di CM nel siero e/o nelle urine;
- Danno d'organo legato al MM, quindi uno o più fra i seguenti:
 - C:** calcio sierico $>10,2$ mg/dl
 - R:** Insufficienza Renale (creatinina >2 mg/dl)
 - A:** Anemia (Hb <10 g/dl o 2 g inferiore al valore normale)
 - B:** Lesioni ossee litiche o osteoporosi.

Per la diagnosi di mieloma è necessaria la presenza di tutte e tre le condizioni elencate. Se non viene identificata la presenza di una CM nel siero si parla di mieloma non secernente ed è necessaria un'infiltrazione midollare $\geq 30\%$ e/o la presenza di un plasmocitoma; lo stesso livello di infiltrazione è richiesta se è diagnosticato un plasmocitoma isolato o una condizione di osteoporosi senza evidenze di fratture. Possono inoltre essere classificati come mieloma tutti quei casi in cui la disfunzione terminale di qualsiasi organo sia indubbiamente legata alla patologia mielomatosa.

1.7 Stadiazione

La stadiazione nel mieloma ha lo scopo di precisare l'estensione della malattia al fine di determinare la prognosi del paziente.

Sono stati proposti numerosi sistemi di stadiazione che hanno cercato di correlare linearmente la massa tumorale con uno o più parametri di laboratorio. Il sistema fino ad oggi più utilizzato a livello internazionale è quello proposto da Durie e Salmon nel 1975 [31].

Stadio I con sopravvivenza mediana di 60 mesi:

- Emoglobina > 10 g/dl;
- Calcemia normale;
- Rx scheletro con una sola lesione o nessuna lesione;
- Bassa produzione di componente M: IgG < 5 g/dl; IgA < 3 g/dl;
- Proteinuria di BJ < 4 g/24h.

Stadio II con sopravvivenza mediana di 40 mesi:

- Emoglobina compresa tra 10 e 8,5 g/dl;
- Calcemia < 12 mg/dl;
- Rx scheletro con 2 o 3 lesioni ossee;
- IgG comprese tra 5 e 7 g/dl; IgA comprese tra 3 e 5 g/dl;
- Proteinuria di BJ compresa tra 4 e 12 g/24h.

Stadio III con sopravvivenza mediana 20 mesi:

- Emoglobina < 8,5 g/dl;
- Calcemia > 12 mg/100 ml;
- Numerose lesioni osteolitiche;
- Elevata produzione di componente M: IgG > 7 g/dl; IgA > 5 g/dl;
- Proteinuria di BJ > 12 g/24h.

Ad ogni stadio si aggiunge la lettera A se creatinina < 2 mg/dl o la lettera B se invece il valore di creatinina è > 2 mg/dl.

Nel 2005 [32] è stato proposto un sistema di stadiazione molto semplice, denominato International Staging System (ISS), che si basa sui valori dell'albuminemia e della β 2-microglobulina, strettamente legata alla funzionalità renale ed alla massa tumorale, che permette di dividere i pazienti con MM in tre stadi a prognosi diversa.

Stadio I:

- β 2- microglobulina <3,5 mg/l;
- Albumina \geq 3,5 g/dl.

Stadio II:

- β 2- microglobulina <3 mg/l;
- Albumina <3,5 g/dl;
oppure
- β 2- microglobulina compresa fra 3,5 e 5,5 mg/l;
- Qualsiasi valore di albumina.

Stadio III:

- β 2- microglobulina \geq 5,5 mg/l;
- Qualsiasi valore di albumina.

1.8 Prognosi

Il mieloma rimane ancora oggi una malattia per la quale non è possibile parlare di guarigione e, nonostante le continue innovazioni in ambito terapeutico abbiano permesso di prolungare di molto l'aspettativa di vita di questi pazienti, la prognosi rimane comunque sfavorevole a causa della costante ripresa di malattia anche dopo lunghi periodi di sospensione della terapia. La sopravvivenza mediana dei pazienti affetti è molto eterogenea: alcuni pazienti hanno una malattia che si presenta da subito estremamente aggressiva, con una sopravvivenza di pochi mesi nonostante le terapie, mentre altri pazienti possono vivere per più di 10 anni riuscendo a controllare la malattia per lunghi periodi [32]. I fattori prognostici riconosciuti come negativi dall'International Mieloma Foundation sono: l'età avanzata, un basso performance status, alti livelli di β 2- microglobulina, bassi livelli di albumina sierica, alti livelli di creatinina sierica e di LDH e PCR, alto labeling index plasmacellulare (test che misura l'attività proliferativa delle cellule neoplastiche), la morfologia plasmoblastica delle cellule mielomatose, la delezione del cromosoma 13 e l'interessamento extramidollare della malattia. È facile notare come questi parametri siano correlati sia alla massa

neoplastica che alle sue caratteristiche biologiche. Considerando la stadiazione di Durie e Salomon si può affermare che la prognosi è migliore nei pazienti con piccola massa tumorale senza interessamento renale (Stadio IA corrispondente a mieloma Smouldering) con una sopravvivenza mediana superiore a 15 anni, mentre risulta di circa 15 mesi nello stadio più avanzato IIIB, il quale tuttavia risulta estremamente eterogeneo comprendendo circa il 70% dei soggetti affetti da MM [33]. Il nuovo sistema di stadiazione ISS ha permesso una stratificazione più adeguata dei pazienti, suddividendoli tre stadi: i valori di sopravvivenza mediana sono di 62 mesi per lo stadio I, 44 mesi per lo stadio II e di 29 mesi per lo stadio III [34].

1.9 Forme cliniche particolari

Oltre alla forma classica di mieloma, esistono diverse varianti che si differenziano per presentazione clinica e strumentale ma condividono lo stesso processo patogenetico.

Mieloma Smouldering (o indolente)

Rappresenta una categoria intermedia tra la gammopatia monoclonale di incerto significato e il MM e rientra nello Stadio IA di Durie e Salmon. I criteri diagnostici per questa forma di mieloma postulati nel 2003 e aggiornati nel 2014 dall'International Mieloma Working Group (IMWG) comprendono: presenza di una CM IgG o IgA nel siero $>3\text{g/dl}$ o nelle urine delle 24h $\geq 500\text{ mg/l}$ e/o presenza di plasmacellule midollari comprese tra il 10 e il 60% e assenza di CRAB [35].

I pazienti che presentano questo tipo di mieloma non hanno né segni né sintomi di malattia attiva perciò non vengono trattati ma sono seguiti con controlli più ravvicinati rispetto ad una semplice MGUS perché la possibilità che la malattia evolva in una forma asintomatica è più alta. Esiste tuttavia la possibilità di trattamento per i mielomi smouldering considerati ad alto rischio, ossia quelli che presentano un infiltrato plasmacellulare $>60\%$, un rapporto FLC (involved/uninvolved) ≥ 100 , lesioni ossee >1 di almeno 5 mm alla RMN [36].

Mieloma Micromolecolare

Questa tipologia di mieloma ha un'incidenza del 25% fra tutte le varianti [37]. Si caratterizza per la presenza di un clone neoplastico che secreta solamente le catene leggere κ o λ delle immunoglobuline che vengono secrete con le urine determinando la comparsa di proteinuria di BJ. All'elettroforesi sierica è spesso evidenziabile una marcata ipogammaglobulinemia. Il decorso

clinico è più aggressivo con frequente comparsa di lesioni litiche, ipercalcemia ed insufficienza renale. La sopravvivenza mediana è inferiore rispetto agli altri tipo di mieloma [37].

Plasmocitoma Solitario dell'osso

Rappresenta circa il 2,8-5% fra tutte le forme di discrasie plasmacellulari [38]. È definito come la proliferazione clonale di plasmacellule, morfologicamente ed immunofenotipicamente analoghe a quelle osservate nel MM, localizzate in un unico segmento osseo in assenza di manifestazioni CRAB (ad eccezione del coinvolgimento osseo). È diagnosticato tramite biopsia che risulta positiva per la presenza di cellule plasmacellulari monoclonali localizzate in un'unica sede evidenziata attraverso RX, RMN e/o PET; la lesione primaria può essere associata a CM nel siero (IgG<3.5 g/dl, IgA<2 g/dl) e/o nelle urine (BJ <1 g/24h).

Inoltre le plasmacellule midollari devono risultare <5-10%. La lesione ossea si localizza più frequentemente a livello dello scheletro assiale e si presenta clinicamente con dolore, manifestazioni neurologiche da compressione del midollo e/o delle radici nervose, fratture patologiche o infiltrazioni delle parti molli. L'età mediana alla diagnosi è di 55 anni con una prevalenza maggiore nel sesso maschile (rapporto maschi/femmine 2:1) [39].

Il trattamento di scelta è radioterapico con risposte presenti nell'80-90% dei casi; non vi è evidenza riguardo al ruolo di una chemioterapia eseguita per prevenire la possibile evoluzione in mieloma, che si verifica tra l'altro nel 50-60% dei casi circa, anche 15 anni dopo la diagnosi. Nel complesso la sopravvivenza globale è discretamente buona, pari al 70-80% a 5 anni [40].

Plasmocitoma extramidollare

Questa condizione clinica rappresenta un'altra forma di plasmocitoma solitario e localizza in sede extramidollare nell'80% dei casi a livello delle prime vie aeree (cavo orale, mucosa naso-faringea) e più raramente a livello pleurico, polmonare, intestinale, cutaneo o linfonodale. La sua incidenza varia dal 7% al 18% al momento della diagnosi di MM e può arrivare al 20% in caso di recidiva [41]. Non vi è infiltrazione midollare di plasmacellule e una CM nel siero e/o urine è identificabile in meno del 25% dei casi, infatti il plasmocitoma può essere una condizione indipendente dal MM o convivere con esso rappresentando un suo fattore prognostico sfavorevole. La clinica dipende dalla sede di localizzazione e possono essere presenti sintomi da compressione delle strutture vicine alla massa. La chirurgia rappresenta un presidio diagnostico fondamentale per la diagnosi, attraverso

l'esame istologico del pezzo operatorio, e il primo approccio terapeutico insieme alla radioterapia. La sopravvivenza è migliore del plasmocitoma solitario dell'osso (sopravvivenza globale 80-90% a 5 anni) in quanto minore è il rischio di evoluzione in mieloma che si verifica nel 15-30% dei pazienti [42].

Mieloma non secernente

Nell'1-3% dei pazienti con MM non è possibile evidenziare CM nel siero o nelle urine a causa della negatività dell'immunofissazione [43], nonostante una paraproteina sia riscontrabile all'interno delle plasmacellule con l'immunoistochimica o l'immunofluorescenza. Il clone neoplastico quindi non è in grado di secernere le immunoglobuline che produce trattenendole nel suo citoplasma. In questa forma di mieloma l'insufficienza renale è meno frequente ma la prognosi è sovrapponibile a quella del MM classico.

Mieloma IgD

Rappresenta il 2% di tutti i casi di mieloma [44]. All'elettroforesi sierica il picco in zona gamma è meno evidente o può mancare, mentre la proteinuria di BJ è più frequente, così come le complicanze ad essa correlate. Clinicamente si comporta in modo aggressivo e compare in una fascia di età inferiore associandosi ad una prognosi peggiore rispetto agli altri tipi di MM.

Mieloma IgE

È una variante estremamente rara e si associa ad elevati livelli di plasmacellule circolanti e alla bassa frequenza di comparsa di lesioni litiche. La prognosi risulta peggiore rispetto alle altre forme di mieloma.

Leucemia plasmacellulare

È caratterizzata dalla presenza nel siero di plasmacellule superiori a 2000 per mm³ o in percentuale maggiore del 20% rispetto alla formula leucocitaria, dalla loro proliferazione midollare ed extramidollare; si possono avere anche infiltrazioni a livello di linfonodi, milza, fegato, con conseguenti organomegalie e anche interessamento neuro-meningeo e pleuro-parenchimale. La

leucemia può presentarsi come tale al momento della diagnosi o rappresentare uno stadio terminale del MM. Clinicamente si riscontra una grave citopenia per compromissione midollare; ha un decorso acuto e prognosi severa, di solito con sopravvivenza inferiore ad un anno, legata alla scarsa risposta alla terapia.

Mieloma osteosclerotico

Si associa quasi sempre ad una grave polineuropatia periferica sensitivo-motoria, progressiva e simmetrica. Si aggiungono spesso epatosplenomegalia, iperpigmentazione cutanea, ginecomastia con atrofia testicolare, edema, ipertricosi e impotenza. Questo insieme di manifestazioni caratterizza la sindrome conosciuta con l'acronimo POEMS (Polineuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonalgammopathy, Skindisorders). In alcuni casi può riscontrarsi eritrocitosi e trombocitosi, raramente ipercalcemia e insufficienza renale. L'aspirato midollare evidenzia spesso una quota di plasmacellule inferiore al 5% e tutti i pazienti presentano lesioni osteosclerotiche solitarie o multiple che, nei 2/3 dei casi, si associano a lesioni litiche diffuse. La diagnosi viene confermata con l'analisi istologica delle lesioni osteosclerotiche.

Macroglobulinemia di Waldenström

La Macroglobulinemia di Waldenström (MW) è una malattia linfoproliferativa a cellule B che insorge in presenza di una CM di tipo IgM e di un infiltrato di cellule linfoplasmocitiche a livello del midollo >10% [45]. Come il MM, interessa principalmente individui di sesso maschile intorno ai 60 anni di età [45]. Il trattamento di questa forma di malattia linfoproliferativa, viene iniziato solo quando la MW diviene sintomatica, più frequentemente provocando anemia. In oltre la metà dei pazienti insorgono inoltre complicanze neurologiche, come la neuropatia periferica, o sintomi da iperviscosità (con maggior frequenza rispetto al MM), tali da provocare eventi steno occlusivi a livello retinico, neurologico e sintomatologia emorragica. Il suo trattamento può richiedere l'utilizzo di chemioterapia tradizionale in associazione al Rituximab [46].

CAPITOLO 2

La terapia

Il trattamento del MM ha sempre rappresentato una sfida importante per il mondo della medicina, poiché le cellule mielomatose sono scarsamente sensibili ai chemioterapici convenzionali, a causa principalmente della loro ridotta frazione di crescita. Un'eccezione è costituita dai farmaci alchilanti che sono in grado di indurre un effetto citotossico dose-risposta che ha permesso di sviluppare i programmi di autotrapianto.

La scoperta dell'importanza del microambiente midollare nella patogenesi della malattia ha permesso di sviluppare farmaci efficaci sia sulle plasmacellule malate che sul microambiente in cui queste si sviluppano, come talidomide, lenalidomide e bortezomib. Successivamente il miglioramento delle conoscenze sulla biologia del MM ha permesso di identificare pazienti a differente prognosi e di sviluppare farmaci sempre più mirati, come i nuovi inibitori del proteasoma e gli anticorpi monoclonali.

Non si è ancora giunti, tuttavia, ad una cura definitiva della malattia, per questo, la maggior parte dei clinici ritiene che si debba ricorrere a terapia specifica solo nei pazienti che presentano un mieloma sintomatico, in cui compaiono segni e sintomi caratteristici del CRAB, e in alcune forme di mieloma asintomatico ad alto rischio. Ci si augura che ulteriori progressi nella caratterizzazione dei meccanismi molecolari alla base dell'evoluzione del MM consentiranno un approccio terapeutico ancora più efficace.

Al momento la terapia elettiva per pazienti di età inferiore ai 65 anni e che non presentano gravi comorbilità è rappresentata dal trapianto autologo di CSE (cellule staminali emopoietiche) preceduto da una terapia di induzione e una di condizionamento. Per coloro che superano i 70 anni o che presentano gravi comorbilità, soprattutto cardiache, polmonari e psichiatriche, la chemioterapia standard si conferma essere il trattamento di maggior successo. I soggetti appartenenti alla fascia di età compresa fra 65 e 70 anni invece, devono essere esaminati singolarmente per valutare la loro candidabilità all'autotrapianto.

Per valutare e paragonare i diversi trattamenti attualmente disponibili vengono applicati i criteri proposti nel 2006 dall' International Myeloma Working Group (IMWG) [47], che prevede la suddivisione in diversi profili di risposta (Tabella1).

Tabella 1: Criteri di risposta alla terapia specifica per MM

Categoria di risposta	Criteri di risposta ¹
sCR	CR (come definita sotto) <i>più</i> FLC ratio normale <i>e</i> assenza di plasmacellule clonali nel midollo ² in immunistochemica o immunofluorescenza ³)
CR	Immunofissazione sierica ed urinaria negativa <i>e</i> scomparsa di qualunque plasmocitoma dei tessuti molli <i>e</i> < 5% di plasmacellule midollari ²
VGPR	CM sierica e urinaria rilevabile con immunofissazione ma non con elettroforesi o riduzione della CM sierica $\geq 90\%$ <i>più</i> urinaria < 100 mg/24h
PR	Riduzione della CM sierica $\geq 50\%$ ed urinaria $\geq 90\%$ o <200 mg/24h Se la CM sierica ed urinaria non sono misurabili, è richiesta una riduzione > 50% dei livelli di FLC coinvolte e non coinvolte Se la CM sierica ed urinaria e FLC non sono misurabili, è richiesta una riduzione $\geq 50\%$ delle plasmacellule midollari (purchè l'infiltrazione midollare al baseline fosse > 30%) In aggiunta ai criteri sopra elencati, è richiesta una riduzione > 50% delle dimensioni dei plasmocitomi dei tessuti molli se presenti al baseline
SD	Non soddisfatti i criteri per le altre categorie di risposta
PD	Almeno uno dei seguenti criteri: - aumento $\geq 25\%$ del nadir di: <ul style="list-style-type: none"> • CM sierica (l'aumento assoluto deve essere > 0.5 g/dl)⁴ • CM urinaria (l'aumento assoluto deve essere > 200 mg/24h) • Solo se CM sierica ed urinaria non misurabile, la differenza fra livelli di FLC coinvolte e non coinvolte; l'aumento assoluto deve essere 10 mg/dl • Percentuale di plasmacellule nel midollo; l'aumento assoluto deve essere > 10%⁵ - Nuove lesioni ossee confermate o plasmocitomi dei tessuti molli o aumento confermato della dimensione delle lesioni ossee o dei plasmocitomi dei tessuti molli esistenti - Ipercalcemia (calcio sierico corretto > 11.5 mg/dl o 2.65 mmol/l) attribuibile solo a MM

1. Tutte le categorie di risposta richiedono due esami consecutivi fatti in qualsiasi momento prima dell'inizio di una nuova terapia; tutte le categorie richiedono inoltre l'assenza di nuove o progressive lesioni ossee (se erano stati eseguiti gli studi radiografici). Gli studi radiografici non sono richiesti per soddisfare i criteri di risposta.

2. Non è necessaria la ripetizione della biopsia per conferma.

3. La presenza/assenza di cellule clonali è basata sul rapporto kappa/lambda (è richiesta l'analisi all'immunistochemica o all'immunofluorescenza di almeno 100 plasmacellule). Un rapporto kappa/lambda anormale è >4:1 e <1:2.

4. Per la malattia progressiva, aumenti della componente monoclonale > 1 g/dl sono sufficienti a definire la recidiva se la componente di partenza era > 5 g/dl.

5. La recidiva dalla CR ha il cut-off al 5% vs 10% delle altre categorie di risposta.

(sCR: *Stringent Complete Response*; CR: *Complete Response*; VGPR: *Very Good Partial Response*; PR: *Partial Response*; SD: *Stable Disease*; PD: *Progression Disease*)

2.1 Terapia standard

I primi dati a sostegno dell'utilità della chemioterapia nel paziente affetto da MM risalgono agli anni '60, quando si stabilì che questa migliorava la prognosi dei soggetti malati rispetto al solo placebo [48].

Il farmaco di riferimento nel MM è stato per moltissimi anni il melphalan, un agente alchilante, introdotto per la prima volta in clinica nel 1958 [49], e successivamente utilizzato anche per le neoplasie plasmacellulari.

Per circa quarant'anni l'associazione di Melphalan e Prednisone (MP) per via orale ha rappresentato la prima scelta terapeutica nel paziente con MM di nuova diagnosi non eleggibile a trapianto, in grado di determinare una sopravvivenza mediana di 2-3 anni [48].

Oggi, grazie a numerosi studi di fase III, nuovi farmaci sono stati aggiunti all'elenco di molecole disponibili per combattere il MM, in particolare talidomide, bortezomib e lenalidomide [50,51,52].

Il trattamento standard nei pazienti giovani, con età <65 anni e che non presentano comorbilità severe, è rappresentato dall'autotrapianto di cellule staminali, come descritto dettagliatamente nel capitolo successivo.

I pazienti con età >70 anni rappresentano la classe più complessa da trattare, con una sopravvivenza a lungo termine che rimane <10% [52,53] a causa di diversi fattori, come la presenza di comorbilità, che influiscono negativamente sul successo della terapia, e la scelta di alcuni medici di non sottoporre il paziente anziano a procedure terapeutiche più efficaci e innovative, che oggi sappiamo essere in grado di far ottenere buone risposte, con un aumento della sopravvivenza e un miglioramento della qualità di vita [54].

Attualmente i farmaci approvati per i pazienti non eleggibili al trapianto sono i seguenti:

- MP (Melphalan e Prednisone): approvato nel 1969 per i pazienti di nuova diagnosi non eleggibili a trapianto (Tabella 2);
- VMP (Velcade, Melphalan e Prednisone): approvato nel 2009 per i pazienti di nuova diagnosi non eleggibili a trapianto (Tabella 3);
- MPT (Melphalan, Prednisone e Talidomide): approvato nel 2009 per i pazienti di nuova diagnosi non eleggibili a trapianto con età ≥ 65 anni (Tabella 4);
- Rd (Lenalidomide e Desametasone): approvato nel 2016 per i pazienti di nuova diagnosi non eleggibili a trapianto (Tabella 5);

- BP (Bendamustina e Prednisone): approvato nel 2001 per pazienti con ≥ 65 anni di età non eleggibili a trapianto che presentano neuropatia clinica al momento della diagnosi tale da precludere l'utilizzo di velcade e talidomide (Tabella 6).

Tabella 2: Schema terapia MP

FARMACI	DOSE	GIORNI	DURATA DEL CICLO (gg)	CICLI	SOMMINISTRAZIONE
Melphalan	0,25 mg/kg/die	1,2,3,4	28	9	OS
Prednisone	2 mg/kg/die	1,2,3,4	28	9	OS

Tabella 3: Scheda terapia VMP

FARMACI	DOSE	GIORNI	DURATA DEL CICLO (gg)	CICLI	SOMMINISTRAZIONE
Bortezomib	1,3 mg/m ²	1,4,8,11,22,25,29,32 1,8,22,29	28	1-4 5-9	SC
Melphalan	9 mg/ m ²	1,2,3,4	28	9	OS
Prednisone	60 mg/ m ²	1,2,3,4	28	9	OS

Tabella 4: Scheda terapia MPT

FARMACI	DOSE	GIORNI	DURATA DEL CICLO (gg)	CICLI	SOMMINISTRAZIONE
Melphalan	0,25 mg/kg/die	1,2,3,4	28	6	OS
Prednisone	2 mg/kg/die	1,2,3,4	28	6	OS
Talidomide	100 mg	28 giorni	28	6	OS

Tabella 5: Schema terapia Rd

FARMACI	DOSE	GIORNI	DURATA DEL CICLO (gg)	CICLI	SOMMINISTRAZIONE
Lenalidomide	25 mg	1-21	28	n	OS
Desametasone	40 mg*	settimanale	28	n	OS

* 20 mg per pz > 75 anni nei giorni 1, 8, 15 e 22

Tabella 6: Schema terapia BP

FARMACI	DOSE	GIORNI	DURATA DEL CICLO (gg)	CICLI	SOMMINISTRAZIONE
Bendamustina	70 mg/m ²	1,7	28	6	EV
Prednisone	2 mg/kg/die	1,2,3,4	28	6	OS

Il melphalan è un agente alchilante bifunzionale che inibisce la replicazione cellulare interagendo con le basi azotate e determinando la formazione di legami crociati tra le due eliche del DNA.

I suoi principali effetti tossici sono la citopenia, insieme ad anoressia, nausea, vomito, diarrea e stomatite. Altri eventi avversi includono alopecia, aumento delle transaminasi e polmonite interstiziale [55]. L'uso di fattori di stimolazione leucocitaria e di citoprotettori migliora la tollerabilità del melphalan. Come altri agenti alchilanti, è cancerogeno, ed aumenta quindi il rischio a lungo termine di sviluppare leucemia o mielodisplasie secondarie [55].

Bortezomib (Velcade) appartiene alla classe degli inibitori del proteasoma ed è in grado di degradare importanti proteine regolatrici del ciclo cellulare delle plasmacellule neoplastiche [56] provocandone così l'apoptosi. Gli inibitori del proteasoma sono stati studiati e impiegati in diverse malattie ematologiche ma quella in cui hanno ottenuto il maggior successo è il MM, per il quale hanno rappresentato una svolta nella terapia e nella storia naturale della malattia.

Bortezomib è stato approvato dalla FDA nel 2003 per il trattamento dei pazienti con MM in recidiva, cioè sottoposti ad almeno una terapia precedente, e successivamente è stato autorizzato anche per il trattamento di pazienti alla diagnosi grazie ad un ampio studio internazionale di fase III chiamato VISTA (Velcade as Initial Standard Therapy in multiple myeloma: Assesement with Melphalan and Prednisone) [57]. Questo studio ha comparato la terapia VMP (Velcade, Melphalan e Prednisone) con MP (Melphalan e Prednisone) in 682 pazienti di età > 65 anni e ha dimostrato che il VMP è significativamente superiore in termini di: tasso di risposta complessiva (Overall Response Rate, ORR), di risposte complete (CR, 33% vs 5%), tempo mediano alla progressione (Time To Progression, TTP) (24 mesi vs 16,6 mesi), sopravvivenza mantenuta nel tempo fino all'ultimo follow up mediano di 60 mesi [58] (mediana 56,4 mesi, OS a 5 anni 44,6%), riduzione del rischio di morte rispetto all'MP (31%) e beneficio in termini di sopravvivenza nei vari sottogruppi di pazienti (età >75 anni, III stadio ISS e insufficienza renale).

Il meccanismo d'azione di questo farmaco consiste nell'inibizione del sistema ubiquitina-proteasoma (UPS) attraverso il quale le proteine vengono degradate in piccoli peptidi. L'UPS degrada l'80-90% delle proteine intracitoplasmatiche [59] e se si considera l'aumentato turnover proteico cui sono sottoposte le cellule neoplastiche, si comprende come l'interruzione dell'attività dell'UPS porti all'accumulo di prodotti di scarto e conseguentemente all'arresto del ciclo cellulare e all'apoptosi delle plasmacellule mielomatose[60].

Bortezomib agisce anche sulle cellule stromali del midollo, sugli osteoclasti e osteoblasti[61], come pure su altri tessuti, promuovendo la rigenerazione dell'osso e ostacolando così l'insorgenza di nuove lesioni ossee.

Per quel che riguarda le tossicità, bortezomib è in grado di provocare neurotossicità, tossicità intestinale, astenia e modesta citopenia. Il problema principale è rappresentato dalla neuropatia periferica sensitiva, capace di determinare una sintomatologia dolorosa anche molto importante, generalmente reversibile dopo la sospensione del farmaco [62]. L'incidenza è variabile in relazione alla fase in cui viene somministrato il bortezomib, e risulta essere maggiore nei pazienti con malattia ed età più avanzate. L'incidenza della neuropatia periferica può essere ridotta attraverso somministrazioni settimanali e sottocutanee.[63]

Fra gli inibitori del proteasoma di seconda generazione, troviamo il carfilzomib, ixazomib, oprozomib e il marizomib, essi condividono lo stesso meccanismo d'azione ma presentano differenze per quel che riguarda efficacia ed effetti collaterali.

I farmaci definiti immunomodulanti (IMiDs) sono la talidomide, la lenalidomide (Revlimid) e la Pomalidomide (Imnovid). Questa classe di farmaci agisce "modulando" l'attività del sistema immunitario. La talidomide è in grado di aumentare le risposte delle cellule T e di modulare le cellule natural killer T (NK-T) attraverso l'aumento della produzione di interleuchina-2 (IL-2) ed interferone γ (IFN- γ), che insieme stimolano l'attivazione delle cellule NK e così la lisi delle cellule mielomatose [64,65]. La lenalidomide risulta essere sino a 2000 volte più potente della talidomide nello stimolare le cellule T (ancora più con la pomalidomide) e oltre 1000 volte più potente nell'indurre le cellule a produrre IL-2 ed IFN- γ [66].

Lenalidomide e pomalidomide, ma non talidomide, sono inoltre in grado di inibire la proliferazione delle cellule T regolatorie (T-regs) e di aumentare la citotossicità cellulare anticorpo-mediata (ADCC) delle cellule NK [67]. Gli IMiDs possiedono anche un'attività antiangiogenetica e antiinfiammatoria e grazie al loro controllo sulla produzione di citochine e di molecole d'adesione sono in grado di interferire con l'interazione tra le plasmacellule mielomatose e il microambiente midollare, eliminando così un elemento necessario alla sopravvivenza del clone neoplastico [68,69]. Gli IMiDs inoltre, agendo come inibitori dell'attività del fattore di trascrizione NF- κ B, esplicano un'azione antiproliferativa diretta [70], e attraverso l'attivazione delle caspasi, di BAX, e la riduzione dell'espressione di fattori anti-apoptotici quali Bcl-2, presentano un'attività pro-apoptodica [71].

Gli eventi avversi correlati alla somministrazione degli IMiDs sono: eventi tromboembolici, come trombosi venosa profonda ed embolia polmonare, che necessitano di una terapia profilattica [72]; mielosoppressione (anemia, piastrinopenia e soprattutto neutropenia), meno frequenti con talidomide [73,74]; neuropatia periferica più comune con talidomide [75] dopo somministrazione prolungata; stipsi, sonnolenza, vertigini, instabilità motoria e bradicardia, più comune con

talidomide [75]; rash cutaneo, soprattutto con lenalidomide [76]; diarrea, nella terapia a lungo termine con lenalidomide, spesso trattata con resine a scambio ionico [77].

Per quanto riguarda gli schemi di terapia che utilizzano gli IMiDs, sei studi randomizzati [78-84] hanno mostrato un vantaggio in termini di risposta e sopravvivenza libera da progressione (Progression Free Survival, PFS) per lo schema MPT (Melphalan, Prednisone e Talidomide), ma solo tre studi su sei hanno evidenziato un vantaggio in termini di sopravvivenza complessiva [80,81].

Recentemente inoltre, uno studio randomizzato, denominato FIRST [85], in cui MPT è stato confrontato con lenalidomide/desametasone (Rd; 18 cicli da 28 giorni) e con Rd continuativo ha dimostrato che Rd somministrato di continuo risulta essere continuativo risulta essere significativamente superiore agli altri due regimi in termini di PFS (mediana: 25,5 vs 20,7 vs 21,2) e di OS (a quattro anni: 59,4 vs 55,4 vs 51,4%), mentre non vi sono differenze tra MPT e Rd18. Rd continuativo non si è invece rivelato superiore rispetto agli altri nel gruppo di pazienti >75 anni, con PS scaduto e in quelli con IRC o con malattia ad elevato rischio citogenetico.

Bendamustina è un chemioterapico bifunzionale che agisce come agente alchilante in grado di compromettere le funzioni di sintesi e riparazione del DNA. Questo farmaco ha dimostrato un'attività citotossica in pazienti con MM resistente a melphalan e ciclofosfamide ed un'azione sinergica con bortezomib [86-89]. Bendamustina è generalmente ben tollerata; la sua maggiore tossicità è rappresentata dalla mielosoppressione, mentre gli eventi avversi di tipo non ematologico sono poco frequenti e solitamente di lieve entità [90].

Questo farmaco è stato valutato in un numero limitato di studi prospettici in pazienti con MM. Nell'unico studio di fase III, ha mostrato efficacia e buona tollerabilità come trattamento di prima linea in pazienti con MM di nuova diagnosi [91].

2.2 Terapia ad alto dosaggio

Agli inizi degli anni '80 McElwain e Powels osservarono in un piccolo numero di pazienti, come una singola dose di melphalan (100-400 mg/m²), somministrata per via endovenosa, fosse associata ad un'augmentata risposta alla terapia, arrivando anche al raggiungimento di una CR in pazienti trattati in precedenza [92].

Questo dato fu poi confermato qualche anno più tardi dal gruppo del RoyalMarsden che dimostrò come utilizzando melphalan a dosaggi elevati (140 mg/m²) si riuscisse a superare la resistenza di alcune cellule mielomatose alla terapia meno aggressiva [93].

Nonostante il successo nel debellare il clone neoplastico, questo tipo di intervento terapeutico era gravato da un'elevata mortalità, a causa dell'insorgenza di lunghe mieloaplasie, con complicanze infettive e/o emorragiche anche mortali. Si pensò quindi di utilizzare fattori di crescita emopoietici per limitare le tossicità, ma questa scelta non ebbe il successo sperato [94], così alla fine degli anni '80 si propose di associare alla terapia ad alte dosi l'infusione di cellule staminali, per minimizzare il periodo di aplasia [95], approccio che ad oggi rappresenta lo standard per i pazienti giovani alla prima diagnosi di MM.

La terapia ad alte dosi con melphalan (200 mg/m²) quindi, rappresenta il condizionamento pre-trapianto ottimale che viene eseguito in regime di ricovero e sotto stretta sorveglianza.

2.3 Radioterapia

La radioterapia ha un ruolo essenziale nelle forme di MM localizzate, come il plasmocitoma solitario dell'osso o il plasmocitoma dei tessuti molli, mentre riveste un ruolo di supporto alla chemioterapia nella forma classica e sistemica di MM. In questo caso, la radioterapia è utile a scopo antalgico, quando la chemioterapia e/o la terapia medica non riescono a ridurre il dolore, e nelle localizzazioni scheletriche a rischio di frattura, soprattutto vertebrale.

Il controllo della sintomatologia dolorosa è generalmente raggiunto con dosi comprese fra 10 e 25 Gy, come descritto in due serie di casi di 128 e 101 pazienti con MM irradiati a scopo antalgico [96,97]. La radioterapia con dosi superiori a 30 Gy può essere invece utilizzata a scopo terapeutico in caso di compressione midollare [98].

Queste dosi modeste consentono di massimizzare i benefici con pochi effetti collaterali, che possono comunque presentarsi anche in considerazione della chemioterapia che il paziente assume in associazione, e delle sue condizioni cliniche.

In passato l'irradiazione totale del corpo (Total Body Irradiation, TBI) aveva un ruolo anche nel condizionamento pre-trapianto [99]; oggi questa procedura è stata accantonata a causa della sua elevata tossicità. Per i pazienti più giovani inoltre, eleggibili a trapianto autologo, è preferibile evitare la radioterapia per non inficiare negativamente la raccolta di cellule staminali.

2.4 Terapia di mantenimento

Dopo il trattamento chemioterapico, seguito o meno dall'autotrapianto, se il paziente ha risposto adeguatamente alla terapia, viene indirizzato all'osservazione o alla terapia di mantenimento, che mira a ritardare la recidiva di malattia e a consolidare i risultati ottenuti, prolungando la PFS e l'OS, senza alterare in modo significativo la qualità di vita dei pazienti. Si tratta di una terapia a basse dosi per un periodo prolungato di tempo (alcuni anni).

Come terapie di mantenimento sono stati utilizzati nel corso degli anni l'interferone [100] e gli steroidi, ma non sempre è stato possibile dimostrare un vantaggio clinico nel loro impiego [101].

Anche i nuovi farmaci come talidomide, lenalidomide e bortezomib sono stati sperimentati come possibili terapie di mantenimento dopo trapianto autologo. Tra questi, il più promettente è risultato essere talidomide, che ha mostrato un beneficio in termini di raggiungimento di CR e un prolungamento della PFS [102-106] e dell'OS [102,104] rispetto alla sola osservazione.

La problematica maggiore che insorge durante il mantenimento con talidomide è la neurotossicità, che comporta una percentuale di interruzione del farmaco del 30-60%, con un tempo mediano di esposizione <12 mesi.

Talidomide è somministrata alla dose di 50 mg al giorno per due settimane, aumentando la posologia in caso di assenza di tossicità a 100 mg al giorno, per 12 mesi. I pazienti devono essere monitorati dal punto di vista clinico ed elettromiografico per evidenziare l'insorgenza di neuropatia periferica e devono essere sottoposti a profilassi con acido acetilsalicilico, 100 mg al giorno per prevenire eventi tromboembolici. Il mantenimento non è indicato nei pazienti con elevato rischio di tossicità, come quelli >65 anni o con preesistente neuropatia, da farmaci o di altra natura.

Anche lenalidomide e bortezomib sono stati testati con successo come farmaci per la terapia di mantenimento, ma i risultati sono in fase sperimentale quindi non ancora conclusivi per la loro registrazione. Due studi randomizzati hanno mostrato un vantaggio nell'utilizzo di lenalidomide in termini di PFS rispetto al placebo dopo singolo o doppio autotrapianto[107,108], e uno dei due anche un vantaggio di OS [109]. Le tossicità cui i pazienti vanno più facilmente incontro sono la neutropenia di grado 3-4 (circa la metà dei pazienti), le infezioni severe in ($\leq 15\%$) e un incremento del rischio di seconde neoplasie, superiore al 5-6% rispetto alla popolazione di controllo.

Bortezomib viene somministrato durante il mantenimento ogni due settimane per 24 mesi allo scopo di limitare la neurotossicità. Gli studi clinici tuttavia sono pochi e poco conclusivi riguardo la sua efficacia come terapia post-autotrapianto.

2.5 Terapia di supporto

Nel trattamento del MM, oltre alla chemioterapia e/o al trapianto di cellule staminali, terapie specifiche per la malattia, importante è la terapia di supporto volta al trattamento dei suoi effetti collaterali e delle complicanze della stessa malattia che, essendo sistemica, può interessare tutto l'organismo. Le principali complicanze sono rappresentate dalle lesioni ossee, anemia e insufficienza renale [110].

Malattia ossea

Le lesioni ossee sono una delle complicanze più frequenti in corso di MM, sia al momento della diagnosi che durante il decorso della malattia e sono causa di intenso dolore che rappresenta il sintomo più frequente in corso di MM, tale da compromettere anche severamente la qualità di vita dei pazienti.

Il trattamento delle lesioni ossee si avvale di farmaci analgesici, bifosfonati (BF), chemioterapia, radioterapia ed interventi chirurgici.

La terapia del dolore utilizza diverse classi di farmaci, che sono scelti in base all'intensità del sintomo e alla risposta del paziente alla loro somministrazione (Tabella 7).

Tabella 7. Terapia del dolore nel MM

INTENSITA' DOLORE	FARMACI
VAS 0-3; dolore lieve	Paracetamolo ± Adjuvanti ¹
VAS 4-6; dolore moderato	Opioidi minori: Codeina + paracetamolo, Ossicodone + paracetamolo, Tramadolo, ± Adjuvanti ¹
VAS 7-10; dolore grave	Opioidi maggiori: Morfina, Buprenorfina, Fentanil (TC), Metadone, Ossicodone, Idromorfone ± Adjuvanti ¹

¹Antidepressivi, Anriconvulsivanti, Corticosteroidi, Bifosfonati

L'utilizzo dei BF deve essere considerato in tutti quei pazienti che devono eseguire terapia di induzione, indipendentemente dalla presenza o meno di lesioni ossee [111].

I bifosfonati (BF), come l'acido zoledronico, l'etidronato, il pamidronato, l'ibandronato, il tiludronato (non in commercio in Italia), l'acido risedronico e l'acido alendronico, agiscono

principalmente attraverso l'inibizione del riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti. Più recentemente è stato evidenziato un meccanismo d'azione alternativo, che comporta un aumento della differenziazione delle cellule osteoblastiche [112]. La combinazione dei due processi quindi, determina una riduzione nel turnover del tessuto osseo con conseguente aumento della sua emivita [113], contribuendo ad una maggior resistenza dell'osso e riducendo il rischio di frattura. Inoltre, una recente meta-analisi, ha dimostrato che la variazione nella densità ossea, indotta da BF, non è sufficiente da sola a spiegare la riduzione del rischio di fratture; pertanto potrebbero essere coinvolti altri fattori, come ad esempio l'inibizione dell'angiogenesi a livello tissutale [114].

Tra tutti i BF disponibili l'acido zoledronico endovenoso è da preferire rispetto alle altre molecole orali [115,116] perché possiede un potenziale effetto anti-MM e determina benefici sulla sopravvivenza [117].

I BF devono essere somministrati ogni tre o quattro settimane per non più di due anni, nonostante siano stati fatti studi che testimonino il loro possibile utilizzo continuativo fino a progressione di malattia [118]; devono essere inoltre ripresi in caso di recidiva qualora siano stati sospesi nei pazienti che hanno ottenuto una risposta alla terapia.

Le tossicità legate alla terapia con BF sono rappresentate da insufficienza renale, ipocalcemia e osteonecrosi della mandibola, per la quale è bene eseguire una valutazione odontoiatrica prima di iniziare il trattamento.

Nel caso in cui la malattia ossea provochi una compressione midollare, tale da causare paraplegie e perdita della funzione sfinteriale, è necessaria una valutazione in emergenza (TC o RMN e visita neurochirurgica) per decidere se intervenire (entro 12-24 ore) con un trattamento chirurgico (laminectomia) e stabilizzazione vertebrale. Qualora la frattura vertebrale non si accompagni a compressione midollare è possibile intervenire attraverso manovre percutanee come la vertebroplastica (iniezione di cemento nel corpo della vertebra collassata) o la cifoplastica (introduzione di un palloncino nel corpo vertebrale che una volta gonfiato viene riempito di cemento). Entrambe le tecniche sono efficaci nell'85% dei pazienti, soprattutto se la frattura è insorta nell'ultimo anno, e presentano minimi rischi procedurali quali infezioni, sanguinamenti o fuoriuscita di cemento nel canale vertebrale[119].

In caso non sia possibile eseguire procedure meno invasive, sarà necessario intervenire chirurgicamente con stabilizzazione vertebrale (placche e viti).

Ipercalcemia

È una tossicità che interessa circa il 30% dei pazienti durante il decorso del MM, soprattutto nelle fasi avanzate.

Viene trattata con terapie diversi a seconda della gravità (Tabella 8).

Tabella 8: Terapia dell'ipercalcemia in corso di MM

GRAVITA'IPERCALCEMIA	TRATTAMENTO
Lieve (≤ 12 mg/dl)	Bifosfonati
Moderata (12-15 mg/dl)	Idratazione per via endovenosa (con sol. Fisiologia e bicarbonato); Diuretici (Furosemide);
Grave (> 15 mg/dl)	Terapia cortisonica ad alto dosaggio; Bifosfonati

Insufficienza Renale

L'insufficienza renale insorge in una discreta quota di pazienti in corso di MM e richiede, durante il trattamento chemioterapico, la riduzione dei dosaggi di agenti alchilanti e lenalidomide in quantità proporzionale ai valori di creatininemia.

La migliore terapia per l'insufficienza renale è la terapia specifica per il MM, ma è opportuno comunque mantenere una buona idratazione, evitare farmaci nefrotossici come FANS, antibiotici aminoglicosidici, mezzi di contrasto iodati, e trattare tempestivamente fenomeni infettivi, squilibri elettrolitici e metabolici (come l'iperuricemia).

E' consigliabile una valutazione nefrologica in caso di comparsa di insufficienza renale acuta che va trattata con idratazione, terapia diuretica e alte dosi di corticosteroidi.

La plasmaferesi porta ad una rapida riduzione dei livelli sierici di catene leggere e può risultare utile nel paziente con alterata funzionalità renale, benché l'effetto benefico non sia adeguatamente documentato[120].

In caso di danno renale non trattabile in altro modo, è previsto l'impiego del trattamento dialitico.

Citopenie

La riduzione dei livelli di emoglobina, globuli bianchi e piastrine nei pazienti affetti da MM è legato in prima istanza all'infiltrazione midollare da parte delle plasmacellule mielomatose, ma anche le chemioterapie possono determinare un abbassamento dei valori che richiedono quindi un continuo monitoraggio attraverso l'esame emocromocitometrico.

Anemia

Per correggere i bassi valori di emoglobina, oltre all'impiego di una terapia specifica per MM, che rappresenta l'approccio di maggior successo, si può ricorrere ad emotrasfusioni, somministrazione di vitamine, ferro ed eritropoietina; quest'ultima va iniziata per valori di emoglobina <10 g/dl e andrà sospesa o ridotta a una dose di mantenimento appena i valori di emoglobina torneranno nella norma, considerando il rischio di eventi avversi, in particolare trombotici, per valori >12 g/dl, rischio che aumenta se si assume contemporaneamente lenalidomide e cortisone. Qualora l'eritropoietina non risulti efficace nel correggere l'anemia, va sospesa e si deve indagare una possibile progressione di malattia, carenze di ferro e altre eventuali cause di anemia.

Qualora si inizi terapia marziale deve essere somministrato sodio ferroglucano alla dose di una fiala a settimana, quando la saturazione del ferro è <20%.

Neutropenia

È la causa più frequente di riduzione o sospensione dei trattamenti e colpisce più frequentemente pazienti che presentano malattia attiva, nelle fasi iniziali e insufficienza renale.

In presenza di una neutropenia non febbrile (neutrofili <1000/mm³) è possibile intervenire con la somministrazione di fattori di crescita granulocitari (G-CSF), evitando così di sospendere o rinviare la terapia specifica per MM; mentre in caso di conta neutrofila <500/mm³ si deve interrompere la terapia fino alla risalita dei valori e monitorare nel tempo il loro dosaggio. Infine, in presenza di neutropenia febbrile verrà sospesa la terapia e si interverrà con la terapia più adeguata al caso, a base di antibiotici o altri farmaci.

Piastrinopenia

La piastrinopenia insorge più frequentemente in corso di terapia con bortezomib, e di solito risulta essere transitoria e non richiede trasfusioni, che sono invece necessarie in caso di sintomatologia emorragica, per valori <10.000/μl.

Per valori <20.000/μl si deve interrompere il trattamento e somministrare cortisone e acido tranexamnico in attesa che le piastrine tornino ad essere >50.000/μl per poter riprendere la terapia.

Neuropatia periferica

La neurotossicità è un evento comune in caso di terapia con bortezomib e talidomide e richiede la riduzione dei dosaggi di terapia per evitare l'insorgenza di danni irreversibili che comporterebbero l'interruzione della chemioterapia.

È bene quindi monitorare clinicamente la possibile comparsa di sintomi neuropatici, come il bruciore alle piante dei piedi, spesso preludio di dolore neuropatico.

Il trattamento della neuropatia, oltre che dell'utilizzo di farmaci analgesici, si avvale di vitamine, pregabalin, gabapentin, amitriptilina e ossicodone.

Trombosi

L'insorgenza di trombosi è un evento comune nei pazienti neoplastici [121]. Nel MM, oltre all'immobilità e all'uso di cateteri venosi centrali, entrano in gioco altre cause nel determinare eventi trombotici, come le caratteristiche chimico-fisiche della CM, l'età più avanzata dei pazienti, l'uso di farmaci quali talidomide, lenalidomide ed eritropoietina.

Le trombosi si presentano più frequentemente al momento della diagnosi di MM e nei primi 4-6 mesi di trattamento; per questo motivo è indicato l'uso di profilassi a base di acido acetilsalicilico (100 mg/die), o warfarin a dosaggio fisso (1,25 mg/die) o eparina a basso peso molecolare (LMWH). Uno studio randomizzato del 2008 li ha confrontati, mostrando un'equivalenza tra acido acetilsalicilico e warfarin, mentre l'eparina è risultata essere più efficace nel prevenire gli eventi trombotici, per cui è raccomandata nei pazienti ad alto rischio [122].

Infezioni

La perdita dell'immunocompetenza è comune nei pazienti affetti da MM, soprattutto nei primi due mesi di terapia e nei soggetti che presentano insufficienza renale.

La febbre è un segno poco frequente in corso di MM, quindi il suo riscontro deve subito far sospettare la presenza di un'infezione che deve essere ricercata con emocolture, indagini radiologiche e trattata con terapia antibiotica.

È previsto l'utilizzo di una profilassi antivirale e antibatterica, per prevenire eventuali infezioni opportunistiche; in particolare, si è osservato che circa il 30% dei pazienti trattati con bortezomib vanno incontro a riattivazione del virus Herpes Zoster [123], per cui è consigliata la

somministrazione di antivirale durante il trattamento. A questo si associa profilassi antibatterica a base di trimetoprim-sulfametossazolo per prevenire l'insorgenza di polmonite da *Pneumocystis carinii*.

Per quel che riguarda il vaccino, nonostante non sia accertata la sua utilità, è comune nella pratica clinica somministrare ai pazienti con MM vaccini antinfluenzali e antipneumococco [124], mentre il vaccino antivaricella è sconsigliato poiché contiene il virus vivo attenuato.

Sindrome da lisi tumorale

È una condizione clinica caratterizzata da una serie di anormalità metaboliche che insorgono in seguito a terapia antitumorale e dovute alla distruzione acuta delle cellule neoplastiche e al conseguente rilascio di sostanze intracellulari in circolo, come acido urico, potassio e fosfati. Tali squilibri metabolici, che complicano il trattamento di tumori a rapida velocità di proliferazione, chemiosensibili e con vasta estensione di malattia, possono causare come evento finale insufficienza renale grave e morte.

È un evento poco comune in corso di MM, sia durante trattamenti chemioterapici convenzionali a base di agenti alchilanti, sia con l'utilizzo di nuovi farmaci [125].

Si previene la sua insorgenza attraverso la somministrazione di cortisone, ipouricemizzanti (allopurinolo), idratazione per via orale, alcalinizzazione delle urine (bicarbonato di sodio per bocca) e rinviando l'inizio del trattamento specifico di qualche giorno in caso di squilibri elettrolitici.

Qualora si manifesti la sindrome da lisi tumore, si deve intervenire tempestivamente utilizzando idratazione per via endovenosa, alcalinizzazione delle urine e terapia ipouricemizzante.

2.6 Terapia di salvataggio

La ricomparsa di malattia, anche dopo l'ottenimento di una CR, è un evento pressoché costante, essendo il MM una patologia per cui al momento non è possibile parlare di guarigione (Tabella9).

Per MM refrattario si intende una malattia che non ha presentato almeno una risposta parziale a 3 o più cicli di terapia specifica o che è progredita entro 60 giorni dall'ultimo trattamento.

Per MM ricaduto invece, si intende un MM precedentemente trattato che richiede una nuova terapia di salvataggio dopo un intervallo di remissione parziale o completa di almeno 60 giorni.

Pazienti con MM in recidiva devono essere ritrattati dopo la ricomparsa dei segni e sintomi di malattia. I criteri CRAB impongono un trattamento immediato, mentre il solo aumento della CM o delle plasmacellule midollari giustifica un comportamento di attesa.

Un sospetto di plasmocitoma osseo o extramidollare in assenza di aumento della CM in un mieloma precedentemente secernente richiede un'indagine biptica di conferma.

Tabella 9: Definizione della recidiva di malattia secondo i criteri dell'International Myeloma Working Group [1]

Categorie	Criteri di valutazione
PD (ProgressionDisease)	Necessario almeno uno dei seguenti criteri: - Incremento $\geq 25\%$ CM (almeno $\geq 0,5$ g/dl) - Incremento $\geq 25\%$ CM urinaria (almeno ≥ 200 mg/ 24 ore) - Incremento $> 10\%$ dell'infiltrato plasmacellulare midollare - Comparsa di nuove lesioni osteolitiche o plasmocitomi - Ipercalcemia
Recidiva Clinica	Necessario almeno uno dei seguenti criteri: - Comparsa di plasmocitoma o lesioni ossee - Incremento dimensionale di preesistente plasmocitoma o di lesioni ossee - Ipercalcemia ($> 11,5$ mg/dl, $2,63$ mmol/l) - Riduzione dell'emoglobina > 2 g/dl - Incremento del valore della creatinina > 2 mg/dl
Recidiva da precedente remissione completa	Necessario almeno uno dei seguenti criteri: - Riscontro di CM sierica o urinaria all'elettroforesi o immunofissazione - Incremento delle plasmacellule midollari $> 5\%$ - Evidenza di segni correlati a progressione di malattia (Lesioni litiche, plasmocitoma, ipercalcemia, ecc)

Attualmente, per il trattamento dei pazienti affetti da recidiva di malattia, non è disponibile un regime di terapia o una sequenza di farmaci ottimale [126], per cui i pazienti andrebbero inseriti in uno studio clinico. Bortezomib e agenti immunomodulanti come talidomide e lenalidomide si sono rivelate molecole molto efficaci in questo gruppo di pazienti (Tabella 10).

Importante nella scelta del farmaco più adatto è il tempo intercorso dopo l'interruzione della terapia di prima linea: se la durata della risposta è stata ≥ 12 mesi (24 per l'autotrapianto) è possibile prendere in considerazione la possibilità di eseguire lo stesso trattamento; se invece il tempo intercorso è stato < 12 mesi, è bene cambiare famiglia di farmaco poiché il paziente è considerato refrattario e quindi resistente a quel tipo di terapia.

Molteplici studi hanno dimostrato la superiorità del bortezomib utilizzato come singolo agente, in termini di percentuale di risposta, tempo alla progressione (Time To Progression, TTP) e sopravvivenza complessiva (OS) a un anno (80% vs 66%) rispetto alle alte dosi di desametasone. Questo ha fatto sì che il farmaco venisse approvato come seconda linea di trattamento per i pazienti con MM da solo o in associazione a desametasone o a doxorubicina liposomiale [127,128]

Altre promettenti associazioni come bortezomib e talidomide, bortezomib e lenalidomide, e bortezomib e melphalan sono state utilizzate in studi di fase II [129,130,131].

Anche lenalidomide è stata testata come possibile terapia di seconda linea, ed è stata approvata in associazione a desametasone in pazienti che abbiano ricevuto almeno una linea di terapia precedente, grazie a due studi randomizzati i quali hanno dimostrato come sia possibile ottenere una percentuale di risposta complessivo del 60% (vs 20%), con CR del 15% ed un TTP di almeno 11 mesi utilizzando lenalidomide in combinazione con desametasone rispetto al solo desametasone [132].

Nel novembre 2015 EMA ha approvato carfilzomib (in Italia 2016), un inibitore del proteasoma di nuova generazione, in combinazione con lenalidomide e desametasone, per il trattamento di pazienti con MM che abbiano ricevuto almeno una precedente terapia. La CHMP ha recentemente espresso parere favorevole per un'estensione delle indicazioni sull'uso di carfilzomib, associato a desametasone, anche in assenza di lenalidomide.

Un altro farmaco utilizzato per le recidive è la pomalidomide, immunomodulante di terza generazione, registrato in Italia nel 2015. Uno studio di fase III atto a comparare

pomalidomide+desametasone a basse dosi vs desametasone ad alte dosi in pazienti resistenti-ricaduti o intolleranti a bortezomib o lenalidomide [133] ha calcolato una RR e una PFS superiori nel braccio con pomalidomide; anche l'OS è risultata maggiore in questo gruppo di pazienti. La tossicità più comunemente indotta da pomalidomide è quella ematologica, infatti è considerata la profilassi con fattori di crescita e monitoraggio dell'emocromo.

Tabella 10: Schemi di terapie di salvataggio

	Regimi di terapia preferiti
Terapie di salvataggio	<ul style="list-style-type: none"> • Lenalidomide + desametasone • Bortezomib + desametasone • Bortezomib+ desametasone+ doxorubicinaliposomiale • Bortezomib+ desametasone+ bendamustina
	Altri regimi possibili
	<ul style="list-style-type: none"> • Talidomide ± desametasone • Bendamustina ± desametasone • Melphalan ad alte dosi + reinfusione di cellule staminali autologhe • Bortezomib+desametasone + alchilante (ciclofosfamide o melphalan) • Bortezomib+lenalidomide+desametasone • Lenalidomide+ desametasone+ alchilante (ciclofosfamide o melphalan) • Pomalidomide e desametasone • Carlfizomib + lenalidomide + desametasone

Il trapianto di cellule staminali autologhe può essere considerata un'opzione terapeutica anche per i pazienti in recidiva e refrattari [134], sia per coloro che hanno già eseguito autotrapianto in prima linea (purché la recidiva sia avvenuta dopo oltre due anni dal primo trapianto) e sia per coloro che non lo hanno mai eseguito.

Il trapianto allogenico ha mostrato un diverso controllo del MM dipendente dallo stato della malattia al momento del trapianto stesso con una significativa riduzione dell'EFS nei pazienti in recidiva e refrattari rispetto ai pazienti rispondenti [135].

Nonostante l'introduzione di trattamenti attivi con meccanismi d'azione differenti rispetto alla chemioterapia, i pazienti sensibili alle terapie hanno una durata di risposta molto variabile, ma

inesorabilmente la storia naturale del MM è caratterizzata da ulteriori recidive di malattie la cui risposta ai trattamenti diviene sempre più breve.

Per molti pazienti in recidiva, l'obiettivo della terapia non si discosta molto dal trattamento alla diagnosi, con la possibilità di ottenere il controllo della patologia, il miglioramento dei sintomi e della qualità della vita, prolungandone la sopravvivenza; accanto a questi però bisogna considerare quei pazienti in cui le possibili comorbidità e gli effetti collaterali del trattamento limitano le opzioni terapeutiche.

La terapia palliativa dovrà essere perciò presa in considerazione dopo 2 linee di terapia che includono i nuovi farmaci e che si sono rivelate inefficaci.

Tutte le armi terapeutiche disponibili come radioterapia, bisfosfonati, corticosteroidi, oppiacei e basse dosi di chemioterapia dovranno essere utilizzate per alleviare i sintomi della malattia.

2.7 Terapie sperimentali

Grazie alle sempre maggiori conoscenze dei meccanismi patogenetici del MM, si è assistito ad un notevole aumento ed efficacia dei trattamenti disponibili per questa patologia.

Numerose sono le nuove molecole utilizzate in via sperimentale, che appartengono a diverse classi di farmaci con diversi meccanismi d'azione.

Tra gli inibitori del proteasoma, il farmaco più promettente è il carfilzomib, che inibisce irreversibilmente il proteasoma, provocando un'azione più sostenuta rispetto a bortezomib; mostra inoltre una maggiore specificità, riducendo quasi al minimo l'insorgenza di neuropatia periferica. Carfilzomib in monoterapia è stato valutato in studi di fase II, mostrando efficacia nel MM recidivato o refrattario, anche in pazienti precedentemente trattati con bortezomib [136,137]. È stato valutato anche in regimi di combinazione con altri farmaci, tra cui lenalidomide, combinazione risultata particolarmente efficace in pazienti ricaduti [138,139]. È in fase di studio la combinazione in prima linea di trattamento [140].

Gli effetti collaterali più frequenti di carfilzomib includono la dispnea, astenia e la citopenia, tossicità cardiache, ma non la neuropatia.

Carfilzomib è somministrato per via endovenosa, per due giorni consecutivi, ogni settimana per tre settimane (giorni 1, 2, 8, 9, 15 e 16), seguite da un periodo di riposo di 12 giorni (giorni da 17 a 28). La dose iniziale raccomandata è di 20 mg/m² (dose massima 44 mg) nei giorni 1 e 2 del ciclo 1. Se tollerata, la dose deve essere incrementata a 27 mg/m² (dose massima 60 mg) al giorno 8 del ciclo 1.

Altri inibitori del proteasoma in fase di sperimentazione sono:

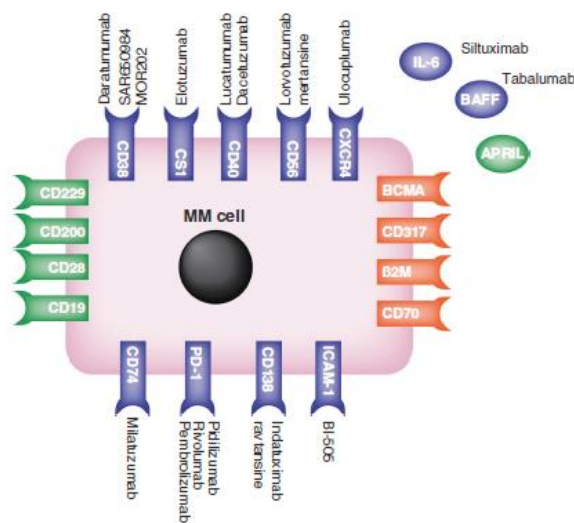
- Ixazomib (MLN-9708), primo inibitore orale reversibile del proteasoma orale, che ha dimostrato, in studi di fase I e II, una buona attività anti-MM in pazienti con malattia recidivata o refrattaria. Il farmaco è in corso di valutazione in diversi trial clinici e in vari sottogruppi di pazienti (all'esordio, in fase di recidiva, in giovani, anziani, come mantenimento etc.). A differenza di bortezomib, ixazomib raramente provoca neuropatia periferica mentre più frequente è la tossicità gastrointestinale [142,143].
- Delanzomib (CEP-18770), ha dimostrato un'efficacia almeno pari a quella di bortezomib nel MM, linfoma e in alcuni tumori solidi ed è attualmente in studio in trial di fase I/II [144].
- Oprozomib (ONX-0912, PR-047), inibitore irreversibile orale del proteasoma, ha mostrato un'attività simile a quella di carfilzomib in vitro. I primi studi clinici sono stati interrotti per una grave tossicità gastrointestinale. È stata sviluppata quindi una nuova formulazione, attualmente in studio in diverse malattie neoplastiche, tra cui il MM. La dose ottimale non è stata ancora definita [144].
- Marizomib (NPI-0052, salinosporamide A) è un inibitore irreversibile del proteasoma. È in studio in diversi trial di fase I e II in pazienti con MM, tumori solidi, linfomi e leucemie [144].

Un'altra classe di farmaci molto utilizzati in sperimentazione è quella degli anticorpi monoclonali (mAbs), agenti immunomodulanti con azione multifattoriale che sono oggi utilizzati per un numero elevato di patologie, non solamente oncematologiche.

Gli anticorpi monoclonali hanno rivoluzionato la terapia del MM, sia per la loro efficacia che per l'elevata tollerabilità, possibile grazie alla loro spiccata selettività. Questi farmaci vanno a colpire specifici target a livello delle cellule neoplastiche e attivano il sistema immunitario portando a morte la cellula mielomatosi. Generalmente gli anticorpi si legano ad antigeni tumorali presenti sulla superficie delle cellule e inducono l'apoptosi direttamente o innescando la citotossicità cellulare anticorpo-dipendente (ADCC) o la citotossicità complemento-dipendente (CDC) [145,146,147].

La cellula del MM esprime un'ampia varietà di antigeni coinvolti, a vari livelli, nel processo di oncogenesi. Anche il microambiente midollare in cui si sviluppa la cellula tumorale contiene elementi fondamentali per l'evoluzione neoplastica. È proprio contro questi bersagli che sono stati sviluppati i recenti anticorpi monoclonali, oggi testati in diversi studi sperimentali (Figura 1) [147].

Figura 1: Molecole bersaglio e relativi anticorpi monoclonali in corso di sviluppo, a livello di cellula di MM e di microambiente (Modificata da Lonial et al.) [148].



Alcune di queste molecole hanno già raggiunto la fase III di sviluppo clinico, tra loro daratumumab, che si lega alla proteina CD38 (il primo anticorpo monoclonale che ha ottenuto l'autorizzazione dell'FDA per il trattamento del MM) ed elotuzumab, anti-CS1/SLAMF7. Il CD38 è una glicoproteina espressa sulla superficie cellulare, coinvolta nella trasduzione dei segnali di attivazione e proliferazione [148]. Si ipotizza che CD38 contribuisca a favorire la sopravvivenza delle cellule tumorali del MM [149], infatti la sua espressione è maggiore nelle cellule malate rispetto a quelle sane [150]. Per le sue caratteristiche quindi, la proteina CD38 è considerata un bersaglio ideale per gli anticorpi monoclonali.

Daratumumab è il composto più studiato tra gli anticorpi anti-CD38, e si è dimostrato in vivo un potente inibitore della crescita delle cellule tumorali che esprimono questa glicoproteina. Da studi preclinici emerge come daratumumab possa indurre la morte delle plasmacellule malate attraverso quattro meccanismi: citotossicità cellulare anticorpo-dipendente, citotossicità complemento-dipendente, fagocitosi anticorpo-dipendente e apoptosi tramite cross-linking mediato dall'Fc [147,151].

Studi preclinici hanno evidenziato inoltre, che l'attività anti-MM di daratumumab è potenziata dalla sua associazione con altri farmaci utilizzati già per la malattia, come lenalidomide [152].

L'attività antitumorale di daratumumab, sia in monoterapia sia in combinazione con altri trattamenti, è stata confermata da studi di fase I e II [147,151,153] condotti principalmente in pazienti con MM recidivato e refrattario, e in studi di fase III, ancora in corso.

In seguito a questi risultati, in ambito europeo il CHMP ha ultimamente raccomandato l'autorizzazione di questo farmaco (che è stato di *orphan drug*) per il trattamento in monoterapia di quei pazienti con MM recidivato e refrattario che hanno già assunto un inibitore del proteasoma e un immunomodulatore nelle loro terapie precedenti e che siano andati incontro a progressione durante l'ultimo trattamento. L'EMA ha quindi approvato daratumumab nel maggio 2016.

Sono attualmente in corso studi di fase III sull'utilizzo di daratumumab come terapia di prima linea [151-152].

Oltre al daratumumab, altri anticorpi anti-CD38 in fase di sviluppo clinico sono SAR650984 e MOR202, mentre un'altra classe di anticorpi monoclonali è rappresentata dalla famiglia degli anti-CS1/SLAMF7 (signaling lymphocyte activation molecule family 7, SLAMF7), una glicoproteina di superficie presente sia sulle plasmacellule neoplastiche che sulla controparte sana, nonché su altri linfociti, quali i natural killer (NK). Questa proteina è coinvolta nella regolazione della risposta immunitaria e nei processi che regolano la sopravvivenza delle cellule di MM [147].

L'anticorpo monoclonale elotuzumab si lega a CS1, portando a morte cellulare attraverso un meccanismo di tipo ADCC e potenziando l'attività citotossica dei linfociti NK [154,155]. In fase preclinica, questa molecola ha mostrato attività antitumorale in vari modelli di MM [155] e negli studi clinici, si è dimostrato efficace nel trattamento di pazienti con MM recidivato e refrattario solo se utilizzato in associazione ad altri farmaci [156]. L'attività di elotuzumab è stata infatti valutata in combinazione con diversi altri farmaci, soprattutto in associazione a lenalidomide e desametasone, dimostrando efficacia e buona tollerabilità [147,157].

Recentemente elotuzumab è stato approvato (maggio 2016) in Europa, in combinazione con lenalidomide e desametasone, per il trattamento di pazienti affetti da MM che abbiano ricevuto almeno una linea di terapia precedente.

Un ultimo farmaco in studio è il pembrolizumab, anche noto come KEYTRUDA, che è stato approvato negli Stati Uniti e in vari altri paesi ed è disponibile su prescrizione per trattare alcuni tipi di melanoma maligno, tumore a cellule squamose della testa e del collo e tumore polmonare non a piccole cellule che si è diffuso in altre parti del corpo. Pembrolizumab (anche noto come MK-3475) è un anticorpo monoclonale umanizzato potente e altamente selettivo che blocca l'interazione tra il recettore PD-1 e i suoi ligandi PD-L1 e PD-L2.

CAPITOLO 3

Il Trapianto di cellule staminali

Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche: consiste nella raccolta ed infusione di cellule staminali midollari, da sangue periferico oppure cordonali. Esistono due modalità di trapianto di cellule staminali ematopoietiche: autologo, quando il donatore è anche il ricevente (ovvero il paziente dopo opportuna preparazione riceve cellule staminali raccolte dal proprio sangue midollare o periferico); allogenico, quando il donatore è un familiare consanguineo oppure un soggetto iscritto al registro di donatori volontari di precursori emopoietici (nazionale o extra-nazionale).

Il trapianto autologo è una terapia ottimale per i pazienti con MM. Nonostante non sia possibile parlare di guarigione, permette di ottenere un tempo di remissione più lungo (scomparsa dei sintomi e segni della malattia) e una migliore qualità di vita nella maggior parte dei pazienti [158]. Non tutti i pazienti sono candidati a tale procedura. La decisione per avviare un paziente ad una procedura trapiantologica deve tenere conto dei seguenti parametri:

- Condizioni cliniche
- Età
- Funzione del cuore, del rene e del fegato
- Tipo, estensione e aggressività della malattia
- Quando è meglio eseguirlo

3.1 Cenni storici

A metà degli anni Ottanta, sulla base degli studi di citotossicità dose-dipendente e sulla mielotossicità elettiva di melphalan, furono eseguite le prime procedure di terapia ad alte dosi seguite da reinfusione dei progenitori emopoietici di origine midollare. I primi trapianti effettuati con successo si ottennero fra gemelli identici (trapianto singenico); successivamente, le procedure trapiantologiche sono state estese ad altri pazienti utilizzando cellule staminali ottenute e da donatore sano HLA compatibile (trapianto allogenico) e dal paziente stesso (trapianto autologo) [159]. A partire da metà degli anni Novanta, l'autotrapianto divenne la terapia di elezione per tutti i

pazienti di nuova diagnosi di età ≤ 65 anni, dopo una terapia di induzione non mielotossica con 3-4 cicli VAD (vincristina, adriplastina, desametasone) e la raccolta di progenitori di sangue periferico atti ad accelerare il recupero ematologico. L'autotrapianto quindi si dimostrò statisticamente superiore alla chemioterapia convenzionale negli studi randomizzati; tuttavia le curve di sopravvivenza non presentavano alcun plateau e i pazienti erano destinati a ricadere e morire per mieloma, dimostrando l'impossibilità di eradicare la malattia. Da qui la necessità di apportare modifiche a tale procedura proprio per cercare di ottenere risultati sempre migliori.

A partire dal 2000, la chemioterapia convenzionale utilizzata come terapia di induzione pretrapianto è stata sostituita prima dalla talidomide e successivamente dagli inibitori del proteasoma e dai farmaci immunomodulanti di seconda generazione. Due studi prospettici randomizzati hanno dimostrato che la chemioterapia ad alte dosi seguita da singolo autotrapianto come trattamento di prima linea in pazienti di età inferiore ai 60-65 anni è superiore rispetto alla chemioterapia convenzionale in termini di remissione completa (circa il 20-40%), sopravvivenza libera da malattia e sopravvivenza globale (12-15 mesi) [160,161]. Sulla base di questi dati fu proposto dall'università di Arkansas (USA) un programma, denominato Total Therapy, che prevedeva due somministrazioni di chemioterapia ad alte dosi e due autotrapianti [161]. Più del 70% dei pazienti riusciva a completare il programma terapeutico con percentuali di remissione complete che vanno dal 26%, dopo le prime alte dosi, al 41% dopo il secondo trapianto, con una mortalità dell'1% e 4% dopo le prime e le seconde alte dosi rispettivamente. Dopo questi risultati, diversi studi clinici hanno indagato l'effettivo vantaggio del doppio autotrapianto con risultati contrastanti rispetto agli effettivi vantaggi che ne possono scaturire [163,164].

Le linee guida attuali, proposte dall'International Myeloma Foundation e dalla Società Italiana di Ematologia prevedono come trattamento di scelta per i pazienti con MM di nuova diagnosi e di età inferiore ai 65 anni la chemioterapia ad alte dosi seguita da un singolo o doppio autotrapianto, in un programma sequenziale che comprende più fasi che impegnano il paziente per almeno 12-18 mesi [165]. Ancora molto dibattuta è la necessità di eseguire uno o due trapianti.

3.2 Terapia di induzione

La terapia ad alte dosi non viene mai effettuata come terapia iniziale, ma viene sempre preceduta da un trattamento pretrapianto detto di induzione che ha come scopo la riduzione della massa tumorale e dell'infiltrazione plasmacellulare midollare prima della raccolta delle cellule staminali. La terapia di induzione veniva in passato eseguita con chemioterapia convenzionale. All'epoca del "vecchio

autotrapianto” un farmaco cardine del trattamento è stato il desametasone, in grado sia di risparmiare la staminalità midollare sia di avere un'importante e immediata attività citolitica. Utilizzato inizialmente da solo nei pazienti con insufficienza renale, in attesa di decidere per la terapia successiva, e in associazione con vincristina e adriblastina (VAD), schema che si dimostrò meno tossico per le cellule staminali, che venivano raccolte in quantità sufficienti anche dopo diversi cicli. Originariamente la vincristina e la doxorubicina venivano somministrate in infusione continua per 4 giorni attraverso un catetere venoso centrale con le seguenti dosi:

- Vincristina $0.4 \text{ mg/m}^2/\text{die}$ x 4 gg infusione continua
- Adriblastina $9 \text{ mg/m}^2/\text{die}$ x 4 gg infusione continua
- Desametasone 40 mg/die x gg; gg 1-4, 9-12, 17-20

In seguito fu dimostrata l'efficacia di un VAD modificato, DAV, che prevedeva la rapida infusione della vincristina e della doxorubicina [166] permettendo di evitare il ricovero in ambiente ospedaliero e l'impianto del catetere venoso centrale. Questo trattamento veniva eseguito ambulatorialmente, ogni 28 giorni, in genere per 3 cicli, compatibilmente con la crasi ematica. Inoltre, i farmaci che facevano parte di questo programma non essendo eliminati dal rene, venivano utilizzati, a dose piena, anche in pazienti con insufficienza renale.

L'arrivo dei nuovi farmaci ha determinato l'inizio di una nuova era terapeutica. I nuovi farmaci sono stati introdotti nella terapia di induzione, comportando l'abbandono dello schema VAD o DAV, con lo scopo di incrementare la qualità della risposta pre e post trapianto, di ottenere rapidamente una risposta per effettuare il trapianto in fase precoce, di ridurre il rischio di ricaduta e di migliorare l'outcome post-trapianto. Oggi numerosi studi clinici hanno dimostrato la superiorità di combinazioni contenenti i nuovi farmaci non chemioterapici (bortezomib, talidomide, lenalidomide) associati a desametasone, a chemioterapia o combinati tra loro. Nella Tabella 1 sono riportati gli schemi di induzione utilizzati che si sono dimostrati più efficaci.

Tabella 1. Trattamento di induzione in prima linea per pazienti candidabili all'autotrapianto (tratto da *"Il Mieloma Multiplo Guida per i pazienti"* di Dr. Luca De Rosa, Unità Operativa di Ematologia e Centro Trapianti di Cellule Staminali, Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini)

TERAPIA DI PRIMA LINEA	COMMENTI	VANTAGGI	SVANTAGGI
VELCADE	- Eccellente opzione approvata in prima linea - Di solito utilizzata in associazione a desametasone	- Ha dimostrato benefici significativi - Molte combinazioni disponibili	- Neuropatia periferica parzialmente o completamente reversibile
VD (Velcade, Desametasone)	- La più semplice opzione con Velcade nella terapia di prima linea	- Tassi di risposta eccellenti - Approvato per l'induzione in prima linea	- Per via endovenosa - Possibilità di effetti collaterali: neuropatia periferica
VTD (Velcade, Talidomide, Desametasone)	- L'associazione più efficace - Effetti collaterali da discutere con il proprio medico	- Tassi di risposta molto alti - Eccellenti tassi di risposta dopo trapianto - Approvato per il trattamento di prima linea	- Associazioni per via endovenosa - Potenziale per effetti collaterali
ASSOCIAZIONI DI VELCADE più complesse (con Revlimid, Doxil, altri agenti)	- Molte combinazioni altamente efficaci - Necessaria discussione attenta con il medico per quanto riguarda l'associazione di agenti contro l'uso sequenziale di agenti nel tempo	- Eccellenti tassi di risposta - Alcune combinazioni permettono un trattamento privo di steroidi	- Associazioni per via endovenosa - Tossicità aggiunte con incertezza sui benefici
TD (Talidomide, Desametasone)	- Semplice opzione di prima linea - Valore ed effetti collaterali comparati all'RD o al Rd (vedi sotto)	- Un approccio orale che induce alla remissione nel 70% dei pazienti - Approvato per il trattamento di prima linea	- Neuropatia e trombosi venosa profonda sono potenziali rischi
R o RD o Rd (Revlimid da solo o in associazione con desametasone ad alte o basse dosi)	- Alternativa molto efficace a TD - Spesso preferito sia dai medici che dai pazienti	- Assunto per via orale - Eccellenti tassi di risposta - Generalmente ben tollerato	- Revlimid da solo può produrre una risposta meno efficace - Rischio di trombosi venosa, richiede utilizzo di anticoagulanti - Può avere tossicità midollare

TERAPIA DI PRIMA LINEA	COMMENTI	VANTAGGI	SVANTAGGI
DESAMETASONE	- Una soluzione semplice per la gestione delle prime fasi della malattia	- Fornisce una percentuale di risposta simile al VAD	- Può essere poco tollerato
VAD (Vincristina, adriamicina, desametasone)	- E' stata la prima opzione fino all'avvento dei nuovi agenti	- Induce remissione nel 70% - Non danneggia le cellule staminali	- Ha bisogno di accesso venoso (catetere) e può essere fonte di infezioni - La vincristina può indurre neuropatia

L'impiego di una terapia di induzione contenente una tripletta con un PI e un IMID, si traduce in un tasso di risposta superiore e una migliore PFS [167]. Quindi è la terapia attualmente preferita, quando possibile per la condizione del paziente, soprattutto in considerazione della sinergia tra queste due classi di farmaci. Per esempio un recente studio [168] ha dimostrato che la tripletta bortezomib, lenalidomide e desametasone (VRD) porta un OS superiore in confronto con RD. In aggiunta, la tripletta bortezomib, talidomide e desametasone (VTD) ha dimostrato tassi di risposta superiori rispetto talidomide e desametasone (TD) e bortezomib-desametasone (VD) in studi randomizzati [169]. Infine è stato recentemente dimostrato che la tripletta bortezomib, ciclofosfamide e desametasone (VCD) ha tassi di risposta più bassi rispetto la tripletta VTD [170]. Anche carfilzomib, PI di seconda generazione, in combinazione con lenalidomide e desametasone (CRD) ha dimostrato tassi di risposta eccellenti in studi clinici di fase 2 [171]. Al contrario, triplette basate su lenalidomide non hanno dimostrato beneficio in termini di PFS o OS rispetto le doppie basate su lenalidomide [170]. Quindi in generale le triplette sono terapie che, quando vengono confrontate con le doppie, dimostrano un aumento della tossicità e una più lunga PFS, ma non necessariamente una migliore OS.

Dal 2010 l'agenzia regolatoria italiana ha approvato VTD e VD come trattamento di prima linea nel paziente con MM candidabile al trapianto autologo. Tutte le altre associazioni terapeutiche come VRD, VCD, PAD (bortezomib, antraciclina, desametasone) e RD sono al momento off-label. Lo schema della terapia di induzione VTD utilizzato nella pratica clinica è quello dello studio Cavo et al [172] riportato in Tabella 2.

Tabella 2. Schema della terapia di induzione VTD (*modificata da Cavo et al. Lancet 2010 [16]*)

FARMACI	DOSE	FREQUENZA	DURATA DEL CICLO (gg)	CICLI	SOMMINISTRAZIONE
Bortezomib	1,3 mg/m ²	1,4,8,11	21	3-4	SC
Talidomide	200 mg	continuativa	-	-	OS
Desametasone	40 mg	1,2,4,5,8,9,11,12	21	3-4	OS

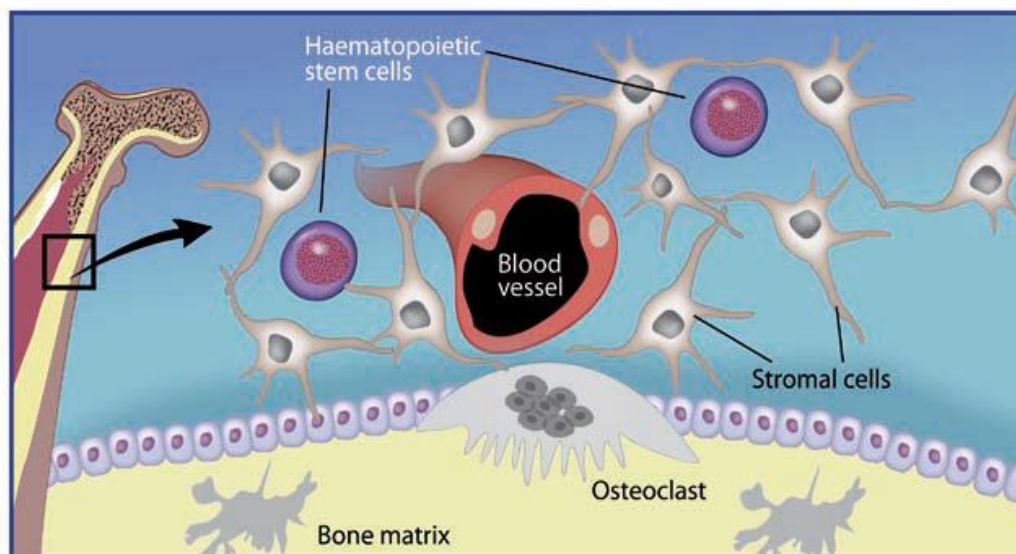
3.3 Raccolta di cellule staminali emopoietiche

Per anni il midollo osseo ha rappresentato la principale sorgente di cellule staminali. Attualmente, l'uso di cellule di origine diversa da quella midollare è pratica comune, grazie alla possibilità di prelevare le cellule progenitrici emopoietiche dal sangue venoso periferico. Oggi infatti in ambito autotrapiantologico, le cellule staminali prelevate dal sangue periferico rappresentano la sola fonte in quanto attecchiscono rapidamente nel midollo permettendone una veloce rigenerazione e si ritrovano in circolo in grandi quantità dopo stimolazione con fattori di crescita e/o chemioterapia. La loro reinfusione, dopo trattamento ad alte dosi, permette di abbreviare drasticamente la fase di aplasia che ne consegue.

3.4 Mobilizzazione

Il termine emopoiesi o ematopoiesi si riferisce alla formazione di componenti cellulari del sangue. Si tratta di un processo continuo necessario per garantire la normale funzione del sistema immunitario e dell'emostasi. Nei soggetti adulti l'ematopoiesi si verifica principalmente nel midollo osseo contenuto nella pelvi, nello sterno, nella colonna vertebrale e nel cranio. In particolare, la produzione di cellule del sangue mature avviene nel microambiente del midollo osseo (Figura 1).

Figura 1. Microambiente del midollo osseo



Le cellule staminali ematopoietiche vengono prelevate da sangue venoso periferico mediante una o più procedure aferetiche, previa terapia di mobilizzazione, che viene eseguita in regime ambulatoriale, e non richiede anestesie generali come invece è necessario per il prelievo delle cellule staminali del midollo osseo. L'aferesi viene eseguita mediante un catetere (Figura 2).

Uno dei due accessi venosi viene utilizzato per prelevare sangue dal paziente ed immetterlo nella macchina, dove viene centrifugato ad alte velocità in un'apposita camera alloggiata nel separatore cellulare.

La raccolta delle cellule staminali prosegue per l'intera procedura, a cicli o in modo continuo, mentre gli emocomponenti restanti vengono restituiti al paziente attraverso il secondo lume del catetere. Questo secondo lume potrà essere usato anche per somministrare al paziente liquidi per via endovenosa, integratori elettrolitici e farmaci. Ogni seduta di aferesi dura all'incirca 2-5 ore durante le quali vengono processati fino a 30 litri di sangue o 6 volte il volume medio di tutto il sangue di un individuo. Le sedute di raccolta possono avvenire su base giornaliera finché non sono raggiunti i livelli target di CD34+. La procedura di aferesi può protrarsi anche per 4 giorni in base alle caratteristiche del paziente e al regime di mobilizzazione utilizzato.

Figura 2. Esempio di un macchinario per aferesi



Il farmaco maggiormente utilizzato ai fini della mobilizzazione delle cellule staminali è la ciclofosfamide a dosi medio-alte ($2-4 \text{ g/m}^2$) in combinazione alla somministrazione del fattore di crescita granulocitario G-CSF alla dose di $10 \text{ } \mu\text{g/kg/die}$. Filgastrim, lenogastrim, e il G-CSF biosimilare sono tutti farmaci approvati per la mobilizzazione dei progenitori emopoietici autologhi. Oltre all'utilizzo del solo fattore di crescita emopoietico, in letteratura sono riportati altri regimi di mobilizzazione, quali citosina arabinoside, etoposide, e diversi schemi di polichemioterapia [173].

Il picco di CD34+ compare precocemente, a circa 5-6 giorni dopo mobilizzazione con il solo fattore di crescita e a 20 giorni dopo la sola chemioterapia, ma è anticipato al settimo giorno quando si combina la chemioterapia con il G-CSF. Il quantitativo minimo di cellule CD34+ necessarie per effettuare la procedura trapiantologica è pari a $2 \times 10^6/\text{kg}$.

Esiste la possibilità di conservare per anni, in azoto liquido in vapore, i progenitori ematopoietici. Le cellule staminali vengono addizionate, lentamente e in bagno freddo, con plasma autologo e con Dimetilsolfossido (DMSO), un crioprotettore al 10% del volume totale. La sospensione cellulare viene suddivisa in sacche apposite per la criopreservazione. Esse vengono completamente svuotate dall'aria per evitare rotture allo scongelamento. Vengono quindi saldate e schiacciate in appositi contenitori che consentono il congelamento in uno strato sottile e uniforme. La criopreservazione

viene effettuata mediante apparecchi computerizzati con discesa della temperatura graduale e programmata fino anche $< -140^{\circ}\text{C}$ a seconda di quanto consente il programmatore. Tenendo conto che il numero minimo di cellule CD34+ necessarie per effettuare la procedura trapiantologica è pari a $2 \times 10^6/\text{kg}$, e che la criopreservazione può associarsi a una certa quota di mortalità cellulare, è preferibile raccogliere almeno $3 \times 10^6/\text{kg}$ per ogni procedura di autotrapianto programmata. Al momento dell'uso il prodotto viene scongelato per immersione a bagnomaria a 40°C e quindi infuso rapidamente al paziente.

3.5 Condizionamento

Prima della reinfusione delle cellule staminali, il paziente viene sottoposto ad un regime chemioterapico con Melphalan che rappresenta un fattore importante nell'efficacia del trapianto poiché l'effetto anti-mielomatoso dipende principalmente dalla terapia mieloablativa. Il condizionamento infatti ha come obiettivo quello di eradicare le cellule neoplastiche, ancora eventualmente presenti e, all'interno delle cavità midollari, crea spazio consentendo l'attecchimento delle cellule staminali reinfuse. In realtà l'autotrapianto, nei pazienti con MM viene proposto per consolidare e/o migliorare il risultato terapeutico già ottenuto con la chemioterapia precedente.

All'inizio degli anni '80 McElwain et al hanno esplorato l'utilizzo di tale farmaco ad alte dosi ($140 \text{ mg}/\text{m}^2$ endovena) in pazienti con MM resistenti o non trattati ad alto rischio [174]. Successivamente altri autori hanno dimostrato l'effetto dose-risposta [175]; essa si traduceva in una percentuale di risposta completa del 30% anche nei pazienti resistenti, tuttavia la mortalità, legata alla mielotossicità del farmaco, era alta. L'utilizzo delle cellule staminali come terapia di supporto ha permesso di ridurre la tossicità ematologica del farmaco e di testare incrementi di dose sempre maggiori. Anche se in passato alcuni studi hanno dimostrato la tollerabilità di melphalan al dosaggio di $220 \text{ mg}/\text{m}^2$ [176], attualmente la dose di $200 \text{ mg}/\text{m}^2$ rappresenta il regime standard di condizionamento. Questo dosaggio è generalmente ben tollerato dai pazienti ma può essere ridotto a $140 \text{ mg}/\text{m}^2$ in pazienti con età superiore ai 65 anni o che presentano insufficienza renale, con lo scopo di diminuire le tossicità del farmaco senza inficiare i risultati clinici.

In passato un ruolo chiave aveva la combinazione radio-chemioterapica con irradiazione corporea totale (Total Body Irradiation, TBI) ma è stata abbandonata considerando l'alta tossicità, non accompagnata da un incremento delle risposte cliniche rispetto all'utilizzo della sola chemioterapia. Oltre al melphalan, altri regimi di condizionamento sono stati utilizzati in vari protocolli. Questi trattamenti contengono il busulfano (Bu) [177], da solo o in associazione con ciclofosfamide (Cy) o

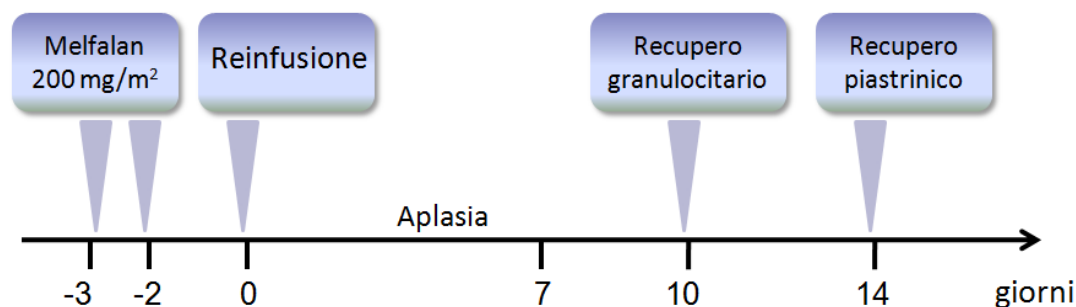
M [178], o anche combinazioni contenenti altri farmaci quali il thiotepa, l'etoposide, la carmustina, e la dacarbazina [179]. A tale proposito il gruppo spagnolo PHETEMA ha pubblicato i dati su uno studio retrospettivo con l'intento di mettere a confronto diversi regimi di condizionamento. Sono stati valutati risultati su 472 pazienti trattati con M 200 mg/m², 135 casi condizionati con M 140 mg/m² associati a TBI, 186 casi condizionati con Bu 12 mg/m² più M 140 mg/m² (Bu+M) e 28 pazienti con Bu 14 mg/m² più Cy120 mg/m² (Bu+Cy). I risultati di questa esperienza indipendentemente dall'utilizzo dei fattori di crescita, non hanno dimostrato differenze significative in termini di mortalità trapianto-correlata e di attecchimento ematopoietico. Inoltre tale studio non ha dimostrato vantaggi in termini di sopravvivenza libera da eventi o sopravvivenza globale, per nessuno dei 4 regimi di condizionamento, ma l'utilizzo di Bu+M determina una più alta percentuale di remissione complete.

Possiamo dire che, sulla base dei dati pubblicati in letteratura, non esiste un chiaro vantaggio antineoplastico da parte di nessuno dei regimi sopraddetti, pertanto il regime di condizionamento standard per pazienti sottoposti ad autotrapianto rimane il melphalan ad alte dosi (M 200 mg/m²), la cui somministrazione deve essere programmata a 4-6 settimane dalla ciclofosfamida nei pazienti che mantengano un performance status (PS) secondo WHO 0-2, una frazione di eiezione nella norma dell'ecocardiogramma e assenza di severe patologie epatiche, polmonari e neurologiche.

3.6 Infusione

Il paziente viene in genere ricoverato in isolamento preventivo in un reparto trapianti. Il regime di condizionamento è seguito da una completa aplasia midollare e la ripresa della funzione emopoietica (l'attecchimento) si verifica in genere entro 2-3 settimane dalla reinfusione delle cellule staminali (Figura 1). Il ricovero si conclude dopo circa 20 giorni, quando il paziente ha raggiunto un recupero granulocitario e piastrinico stabile, senza necessità di trasfusioni, e ha risolto eventuali complicanze febbrili/infettive e non presenta più mucosite del cavo orale.

Figura 1. Principali tappe del ricovero per l'autotrapianto (*modificata da "Manuale Pratico per la gestione del paziente con Mieloma Multiplo", Corso A., Offidani M., Patriarca F., Tosi P. Novembre 2014, EDRA*)



Sono stati sperimentati con successo anche programmi di trapianto outpatient in cui il paziente viene dimesso a domicilio al giorno +1, valutato due volte alla settimana per emotrasfusioni e controllo clinico e ricoverato in caso di complicanze cliniche severe [180]. Tali programmi hanno successo, con tasso di ospedalizzazione contenuto e senza mortalità trapiantologica, a condizione di selezionare i candidati ideali, che devono essere pazienti in buone condizioni generali, con assistenza a tempo pieno di un care-giver a domicilio e con possibilità di raggiungere in breve tempo il centro trapianti. Inoltre, l'organizzazione di quest'ultimo deve permettere un ricovero urgente del paziente con complicanze 24 ore su 24.

Quando viene effettuata una seconda procedura di condizionamento entro 6 mesi dalla prima si parla di doppio trapianto, anche detto "tandem".

Prima del 2000 sono stati condotti vari studi randomizzati che non includevano nuovi farmaci nella terapia di induzione e nel trattamento post-trapianto. I risultati evidenziarono l'utilità di un secondo autotrapianto vista la superiorità di esso sul singolo trapianto in termini di tasso di risposta e PFS ma non di OS [181].

Nello studio IFM94 del 2003 [182], 389 pazienti alla diagnosi venivano randomizzati a ricevere singolo (MEL 140+TBI) o doppio autologo (MEL 140 - MEL 140+TBI). Gli autori hanno dimostrato un aumento di OS stimata a 7 anni per il doppio autotrapianto e in un'analisi di sottogruppi hanno riscontrato che i pazienti che beneficiavano maggiormente del doppio autologo erano quelli che non ottenevano almeno una VGPR entro tre mesi dalla prima procedura.

Anche lo studio di Cavo del 2007 dimostrò che i pazienti che beneficiano maggiormente del secondo trapianto sono quelli che con il primo trapianto non ottengono almeno una VGPR [183]. Anche uno studio del 2010 conferma una superiorità a lungo termine del doppio autotrapianto rispetto al singolo [184].

In seguito nel 2012 viene pubblicata una revisione sistematica di 5 studi clinici randomizzati che stabilisce il vantaggio di un doppio trapianto autologo rispetto al singolo, concludendo che tuttavia non vi erano dati sufficienti per una conferma definitiva, considerando che erano stati riscontrati bias negli studi pubblicati e che ancora non comprendevano Lenalidomide, Bortezomib e gli altri nuovi farmaci [185].

Con l'arrivo dei nuovi farmaci si sta esplorando maggiormente il ruolo del secondo autotrapianto tramite studi randomizzati in corso. Nel frattempo l'IMWG suggerisce che il secondo trapianto dovrebbe essere offerto ai pazienti che non hanno ottenuto una risposta completa dopo il primo trapianto.

Un recente studio del 2016 propone per i pazienti che hanno raggiunto una risposta completa di non eseguire un tandem, ma consigliano la raccolta e la crioconservazione delle cellule staminali ematopoietiche per garantire l'opzione terapeutica di un secondo trapianto al momento dell'eventuale recidiva di malattia [186].

CAPITOLO 4

Decorso e complicazioni legate al Trapianto

Le cellule staminali, dopo essere state reinfuse, raggiungono il midollo osseo dove iniziano a produrre nuovi globuli bianchi, globuli rossi e piastrine in un processo noto come attecchimento, che si verifica entro 2-3 settimane dal trapianto. Il paziente viene monitorato, tenendo sotto controllo l'emocromo con regolarità. La ripresa completa della funzionalità immunitaria, però, richiede molto più tempo, ovvero diversi mesi. Prima dell'attecchimento e della ripresa midollare, possono manifestarsi significativi problemi clinici (anemia, emorragia, sepsi). La fase più critica per il rischio infettivologico è quella compresa fra il termine della terapia di condizionamento e la risalita dei valori leucocitari successiva all'attecchimento delle cellule staminali (fase di aplasia leucocitaria le prime due settimane dopo il trapianto). Successivamente al recupero della funzione emopoietica midollare, ossia alla graduale ripresa dei valori emocromocitometrici (in particolare del numero dei globuli bianchi), il rischio infettivo si riduce in maniera sostanziale anche se sono spesso necessarie molte settimane prima che la funzione emopoietica riprenda in maniera normale. In ogni caso, per assistere ad un pieno recupero delle difese immunitarie, è necessario molto più tempo. La somministrazione di farmaci antibatterici, antifungini e antivirali, associata ad adeguato isolamento del paziente, costituisce un presidio importante al fine di prevenire gli effetti dell'immunosoppressione.

4.1 Tossicità ematologiche

La pancitopenia è conseguente alla terapia di condizionamento, l'anemia e la piastrinopenia vengono adeguatamente controllate mediante la somministrazione di emoderivati.

In caso di tossicità ematologiche importanti sarà necessario effettuare trasfusioni di globuli rossi (valori >8 g/dl) e piastrine (valori $<10.000/\mu\text{l}$ nei pazienti stabili e valori $<20.000/\mu\text{l}$ in pazienti con febbre) per diminuire il rischio emorragico. Inoltre in pazienti che sviluppano febbre $>38^{\circ}\text{C}$ in neutropenia (neutrofili $<500/\text{dl}$), deve essere somministrata terapia antibiotica endovenosa per esempio piperacillina-tazobactam + tigeclina.

4.2 Tossicità non ematologiche

I pazienti che si sottopongono ad autotrapianto possono presentare effetti collaterali a breve termine: si definiscono complicanze **precoci** quelle che intervengono nei primi 100 giorni post-trapianto, come: nausea, vomito, affaticamento, perdita dell'appetito, ulcere del cavo orale, caduta dei capelli, reazioni cutanee. Invece vengono definite **tardive** quelle complicanze che si manifestano dopo 100 giorni dal trapianto. Gli effetti collaterali a lungo termine più comuni, dovuti al regime di condizionamento, sono: infertilità temporanea o permanente e la compromissione della crescita (ambedue di interesse relativo nel caso del MM vista l'età dei pazienti), cataratta, insorgenza dei tumori secondari, danni epatici, renali, polmonari e/o cardiaci, e anoressia a causa dell'irritazione persistente del tratto gastrointestinale.

Tra le più comuni complicanze precoci, non ematologiche, in corso di trapianto autologo si registrano:

Infezioni batteriche

Durante la fase di aplasia le infezioni più frequenti sono quelle di tipo batterico, che si manifestano per lo più con febbre alta, spesso associata a sintomatologia gastrointestinale (nausea, vomito, diarrea), cefalea, e ad astenia; il rischio di contrarre un'infezione opportunistica è molto elevato (55%) [187], per questo motivo viene effettuata profilassi con antibiotici. I rischi di infezione esogena vengono ridotti mantenendo i pazienti in regime di ricovero, assistiti da personale specializzato, limitando le visite. La dieta consigliata per questi pazienti è a bassa carica microbica, escludendo tutti gli alimenti crudi. Il rischio infettivo persiste per molti mesi dopo il trapianto, le infezioni più gravi risultano quelle da *Cytomegalovirus*, *Aspergillus* e *Pneucystis carinii*.

Terapia di profilassi:

Dopo cinque giorni dall'infusione di cellule staminali viene iniziata terapia antibiotica con levofloxacina 500 mg (1 cp al giorno) e amfotericina B collutorio 10 ml/3 volte al giorno, fino alla risalita dei neutrofili a valori normali. L'uso di fattori di crescita emopoietici granulocitari riduce la durata della neutropenia e migliora il controllo delle infezioni.

Riattivazioni virali

Dopo il trapianto possono manifestarsi spesso riattivazioni di virus già presenti nell'organismo in fase "dormiente". Tra queste, le più comuni sono quelle da virus erpetici: *Herpes simplex*, *Citomegalovirus*, *Varicella zoster*, causa del cosiddetto "fuoco di S. Antonio", ed il virus di Epstein- Barr (EBV).

Terapia di profilassi:

La terapia antivirale di profilassi viene effettuata con aciclovir 400 mg al giorno o valaciclovir 500 mg al giorno fino a sei mesi dopo il trapianto.

Infezioni fungine

Nei primi mesi dopo il trapianto sono relativamente frequenti anche le infezioni fungine, favorite dalla terapia immunosoppressiva prolungata. Le più comuni sono quelle causate da lieviti come la *Candida* (ospite frequente delle mucose gastrointestinali e genitali) e quelle causate da muffe come l'*Aspergillus* (ospite frequente dei seni paranasali e del tratto respiratorio). La complicanza più grave è la polmonite da *Pneumocystis carinii*, che è un evento raro dopo l'ASCT ma associato ad una elevata mortalità.

Terapia di profilassi:

I pazienti continuano ad eseguire profilassi a base di trimetoprim-sulfametossazolo 800 mg/160 mg (1 cp due volte al giorno per due giorni a settimana), contro la polmonite da *Pneumocystis carinii*.

Cistite emorragica

La cistite emorragica rappresenta una grave precoce complicanza post-trapianto; ha un'incidenza di circa il 15-25% ed una mediana di manifestazione a circa 20 giorni dal trapianto [188]. Può essere determinata da:

1. effetto tossico dei farmaci impiegati nel ciclo di condizionamento sulle cellule della vescica
2. infezioni provocate da virus che interessano il tratto urinario

La cistite emorragica da farmaci appare precocemente dopo il trapianto in caso di impiego di ciclofosfamide nel regime di condizionamento pre-trapianto [189]; invece, l'insorgenza tardiva (dopo circa trenta giorni dal trapianto) correla con la presenza a livello urinario di papovavirus (BK virus) e adenovirus.

Terapia di profilassi e trattamento:

La profilassi per la cistite emorragica, durante il regime di condizionamento pre-trapianto, si avvale dell'iperdiuresi o del lavaggio endovescicale continuo associato o meno a somministrazione di MESNA.

Il trattamento comprende la terapia di supporto basata sulle trasfusioni di emazie concentrate e piastrine, iperidratazione e irrigazione vescicale e, nelle forme ad eziologia virale, l'impiego di antivirali quali il cidofovir. Recentemente sono stati ottenuti risultati promettenti con l'applicazione diretta in cistoscopia, sulla mucosa endovescicale emorragica, di colla di fibrina, specie nelle forme non rispondenti ai trattamenti convenzionali.

Complicanze gastrointestinali

Le complicanze epatiche e intestinali costituiscono una considerevole causa di morbilità post-trapianto. Gli effetti tossici legati al regime di condizionamento durante il periodo precoce post-trapianto sono rappresentati da nausea, vomito e anoressia. I meccanismi principali che li determinano sono l'effetto della chemioterapia sui centri del vomito, gli elevati livelli di citochine e la presenza di mucosite. Inoltre, possono contribuire all'insorgenza di queste complicanze precoci l'impiego degli antibiotici, della nutrizione parenterale (lipidi e alti livelli di glucosio o aminoacidi) e le infezioni virali.

Terapia di profilassi:

La prevenzione delle tossicità gastrointestinali avviene attraverso infusione di desametasone (8 mg, 1 fiala), palonosetron (Alexi) e ondansetron (Zofran) secondo lo schema sottostante (Tabella 1).

Tabella 1: Schema terapia antiemetica

Farmaco	Dose	Giorno¹
Desametasone	8 mg	-3, -2, -1
6-metil-prednisone	80 mg	0
Palonosetron	250 µg	-3
Ondasetron	8 mg	-3, -2, -1

1) I giorni sono numerati in modo decrescente, contando quelli che mancano all'autotrapianto

Stipsi e Diarrea

Il regime di condizionamento e gli agenti infettivi, favoriscono l'insorgenza di altre due complicanze precoci: la diarrea e/o la stipsi.

Terapia di profilassi e trattamento:

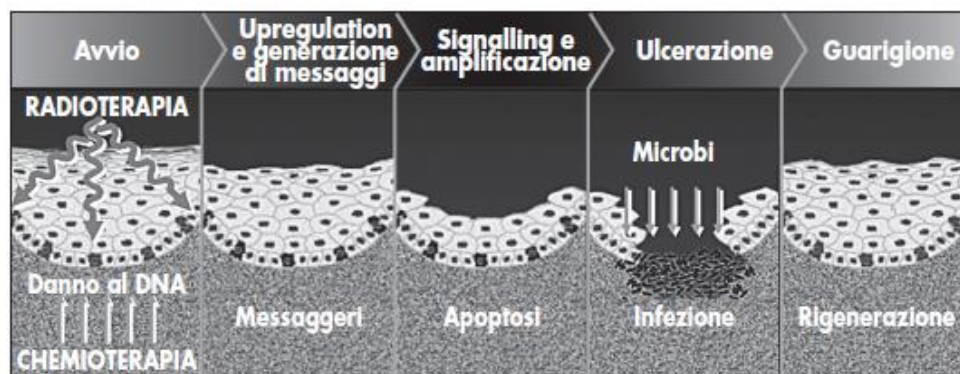
Per la diarrea non è prevista una terapia profilattica, ma in caso di insorgenza si applica una restrizione dietetica ed eventualmente si somministrano farmaci antidiarroici, come loperamide.

La stipsi non richiede una profilassi farmacologica, ma è importante mantenere il paziente idratato per ostacolare l'insorgenza e si può intervenire con lassativi come Laevolac (lattuloso) o Movicol (macrogol 3350, sodio Bicarbonato, sodio Cloruro, potassio Cloruro).

Mucosite

L'infiammazione della mucosa orale, faringea, esofagea, gastrica e intestinale a causa delle alte dosi di chemioterapia viene classificata in 5 gradi (da grado 0, cioè assente, a grado 4 cioè molto grave tale da non permettere la deglutizione; il grado 5 è associato a exitus) e si sviluppa solitamente dopo 7-10 giorni dalla chemioterapia. Il danno all'integrità e la perdita della continuità delle mucose del cavo orofaringeo si produce attraverso una serie di eventi sequenziali schematizzati in cinque distinte fasi (Figura 1) caratterizzate da modificazioni molecolari e da una reazione infiammatoria con atrofia ed ulcerazione della barriera mucosa.

Figura 1. Le fasi della mucosite



Il quadro clinico della mucosite orale si caratterizza per la sovrapposizione di segni e sintomi locali (eritema, ulcerazione, dolore, compromissione funzionale della masticazione, della deglutizione e della fonazione), dovuti alle lesioni della mucosa e ad eventuale presenza di sepsi e ad eventi infiammatori sistemici. Nei pazienti trattati con chemioterapia, i sintomi a carico del cavo orale si sviluppano dopo 5-8 giorni dalla somministrazione e tendono ad attenuarsi fino alla piena risoluzione in 7-14 giorni. Le lesioni interessano principalmente le aree non cheratinizzate che divengono suscettibili alla penetrazione di germi. Le foto da 1 a 5 riproducono esempi di mucosite di differente grado.

Nonostante i notevoli miglioramenti nel campo della CT e RT, le mucositi sono comuni, recano disagio e peggiorano la qualità di vita. L'incidenza della mucosite di grado 3 o 4 è del 20%-60% nei pazienti che si sottopongono all'ASCT, a seconda dell'intensità del regime di condizionamento utilizzato [190,191].

Uno studio nel 2006 ha evidenziato in 361 pazienti affetti da MM, dopo assunzione di melphalan ad alto dosaggio, la comparsa di mucosità nel 75% dei casi e di mucosità grave nel 21% [192].

Le manifestazioni più comuni nel paziente affetto da tale complicanza sono: nausea, vomito, diarrea, diminuzione dell'appetito, difficoltà nel deglutire, malassorbimento a livello gastrointestinale, iperemia delle gengive e lesioni del cavo orale.



Foto 1. Mucosite grado 1: lieve eritema diffuso



Foto 2. Mucosite grado 2: eritema ed ulcerazioni



Foto 3. Mucosite grado 3: eritema ed ulcerazioni
(è possibile ingerire solo cibi liquidi)



Foto 4. Mucosite grado 4: eritema ed ulcerazioni
estese sul margine della lingua (impossibile
deglutire anche liquidi e saliva)



Foto 5. Mucosite grado 4: eritema e
pseudomembrane estese sulla superficie della lingua
(impossibile deglutire anche liquidi e saliva)



Foto 6. Infezione herpetica del cavo orale (in
diagnosi differenziale con mucosite grado 3-4)

La mucosite è una delle principali cause della sospensione della normale alimentazione e dell'inizio di quella parenterale [193]. Lo stato di malnutrizione, causato dalla terapia di condizionamento, richiede l'intervento medico con somministrazione di nutrizione enterale o parenterale, con terapia di supporto, fino al momento della ripresa dell'alimentazione per bocca. Diversi studi [194,195] sottolineano l'importanza di mantenere l'alimentazione per bocca per il maggior tempo possibile e ricorrere al sostegno nutrizionale solo come ultima risorsa.

Alcuni studi hanno riscontrato che la durata della MO è associata alla durata di ricovero in ospedale, e lo sviluppo di MO grave prolunga la degenza dei pazienti di 2-3 giorni rispetto la media. Febbre e infezioni sono cofattori che prolungano il ricovero in ospedale. Tuttavia, la MO può essere un fattore causale della febbre e delle infezioni, quindi considerare queste covariate (senza dare il giusto peso alla MO) può portare a una sottostima dell'effetto della MO grave sulla durata del ricovero [196].

Terapia di profilassi e trattamento:

La MO è la tossicità più comune nei pazienti affetti da MM che si sottopongono all'ASCT [197,198]. La somministrazione di colluttori a base di benzidamina cloridrato e bicarbonato di sodio e il Mycostatin sospensione orale riducono l'insorgenza di mucosite. In caso di comparsa il trattamento è effettuato con fluconazolo (antimicotico), assunto come sospensione orale, alla dose di 200 mg per os o ev per mucosite di grado elevato che non permetta al paziente di ingerire il farmaco. Inoltre, nei pazienti con mucosite di grado III o IV si associa terapia analgesica (morfina) e nutrizione parenterale.

Infine la crioterapia orale si è rivelata una terapia di profilassi molto efficace, a basso costo e senza effetti collaterali. La somministrazione di cubetti di ghiaccio posti a contatto con la superficie del cavo orale determinano vasocostrizione dei vasi della mucosa orale e ciò riduce la distribuzione del chemioterapico, diminuendone la tossicità e l'esposizione delle mucose all'agente mucotossico. Vi sono evidenze [199] sull'utilizzo della profilassi con crioterapia solo in caso di chemioterapici somministrati in bolo, se invece la somministrazione dei chemioterapici avvenisse per perfusione continua, la crioterapia non sembra recare benefici in quanto il farmaco è costantemente presente in circolo.

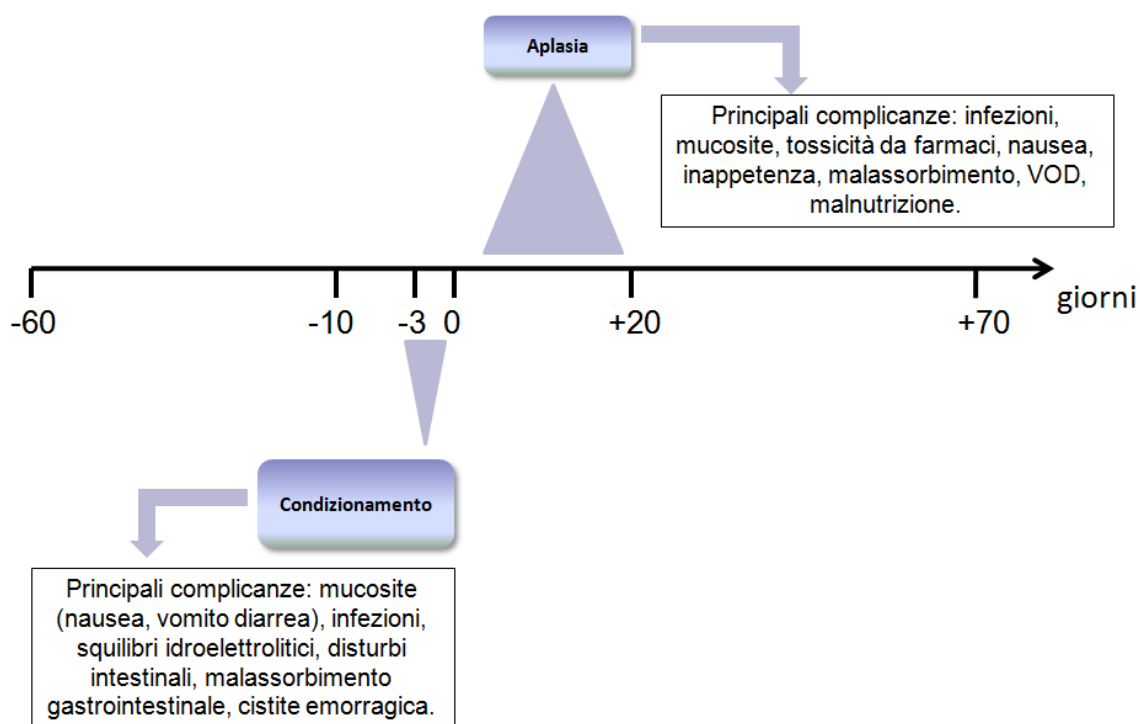
I risultati di un recente studio del 2017 dimostrano l'efficacia della crioterapia locale nel prevenire la comparsa di MO in pazienti adulti affetti da MM trattati con alte dosi di melphalan prima dell'ASCT [200].

Disgeusia e xerostomia

Questi due eventi avversi non determinano un aumento del tasso di morbilità e mortalità dei pazienti, ma certamente incidono sulla loro qualità di vita; questi due fenomeni si manifestano a causa della chemioterapia, perdurano per alcuni mesi ed aumentano le difficoltà alimentari del paziente, che non avverte differenza di sapore tra i diversi cibi, inoltre la sensazione di “bocca secca” diminuisce la voglia di alimentarsi. Alcuni studi suggeriscono che l’assunzione di vitamina D può avere effetti benefici in caso di disgeusia [201].

Le complicanze precoci non ematologiche in corso di trapianto autologo, appena descritte, sono riassunte in Figura 2 (tratta da un lavoro di Akubult del 2013 [194]).

Figura 2. Linea temporale che illustra le principali complicanze legate ad ogni fase del trapianto di cellule staminali emopoietiche, che equivale al giorno 0.



CAPITOLO 5

Parte Sperimentale

5.1 Scopo dello studio

La chemioterapia ad alte dosi seguita dal trapianto di cellule staminali autologhe (ASCT) è attualmente il trattamento standard per pazienti con MM di età inferiore ai 65 anni, non viene raccomandato per i pazienti di età superiore a 70 anni e valutato caso per caso per quelli tra i 65 e 70 anni. La superiorità dell'ASCT, in termini di risposta completa (CR), sopravvivenza globale (OS) e sopravvivenza libera da malattia rispetto alla chemioterapia standard è stata dimostrata in numerosi studi [202-204]. Tale trattamento però, non è scevro da effetti collaterali, il 40% dei pazienti trattati con chemioterapia convenzionale seguita dal trapianto sviluppano una grave mucosite orale (MO) associata a dolori invalidanti e ulteriori tossicità gastrointestinali, problematica poco affrontata in letteratura. Scopo del mio lavoro è riportare i risultati di uno studio monocentrico, osservazionale, retrospettivo, che ha interessato una coorte di pazienti osservati dall'esordio di malattia fino al follow-up post ASCT, per valutare l'incidenza dei casi di eventi avversi soprattutto gastrointestinali, comparsi nei tre mesi successivi al trapianto.

5.2 Pazienti e Metodi

5.2.1 Pazienti, Criteri diagnostici e stadiazione

Lo studio ha interessato una coorte di 284 pazienti con diagnosi di MM eseguita tra Agosto 1989 e Maggio 2014. Tutti i pazienti sono stati osservati nel tempo a partire dall'esordio della malattia fino ad un ultimo follow-up post trapianto aggiornato al 26 Gennaio 2015. Il lavoro di raccolta dati, durato due anni e mezzo ha permesso di ottenere un campione di pazienti trattati con combinazioni di vecchi o nuovi farmaci in terapia di induzione seguiti da singolo o doppio trapianto autologo. Il lavoro di analisi dei dati ha riguardato 258 pazienti che sono stati sottoposti a ASCT in prima linea di terapia, escludendo quindi 26 pazienti che hanno eseguito il trapianto in seconda o in terza linea. Le caratteristiche dei pazienti di questo studio sono riassunte in Tab 1.

L'età mediana è di 54 anni, 137 di sesso maschile e 121 di sesso femminile. Nessuna differenza significativa è presente tra i 258 pazienti osservati per quanto riguarda le caratteristiche cliniche alla diagnosi. L'età alla diagnosi è compresa tra i 37 e i 69 anni.

La diagnosi di MM è stata definita in base ai nuovi criteri diagnostici elaborati dall'International Myeloma Working Group (IMWG) nel 2014. La diagnosi di MM è stata eseguita sull'evidenza di tre elementi: una componente monoclonale a livello sierico e/o urinario, un aumento delle plasmacellule a livello midollare e il danno d'organo correlato alla proliferazione plasmacellulare.

Tabella 1. Caratteristiche all'esordio

<i>Pazienti totali</i>	<i>Pazienti sottoposti a Trapianto in I linea</i>	
284	258	
	<i>N</i>	<i>%</i>
Sesso		
<i>F</i>	121	46.90
<i>M</i>	137	53.10
nuovi farmaci		
<i>No</i>	173	67.05
<i>Si</i>	85	32.95
tipo catena pesante		
<i>0</i>	34	13.18
<i>IgA</i>	59	22.87
<i>IgD</i>	6	2.33
<i>IgG</i>	159	61.63
tipo catena leggera		
<i>k</i>	168	65.12
λ	90	34.88
Osteolisi		
<i>0=NO</i>	73	28.29
<i>1=1</i>	32	12.40
<i>2=1-3</i>	25	9.69
<i>3=>3</i>	128	49.61
Plasmocitoma SI/NO		
<i>1=si</i>	38	14.73
<i>2=no</i>	220	85.27

	N	%
tipo farmaci		
VAD	166	64.34
MP	6	2.32
Lena/Tali based	18	21.18
Velcade based	67	78.82
Tandem		
No	149	57.75
Si	109	42.25
Stadio ISS		
I	100	58.48
II	49	28.65
III	22	12.87
n.d.	87	33.72

La catena pesante monoclonale IgG è presente nel 61.63% dei casi, in linea con i dati riportati in letteratura; la frequenza di paraproteina di tipo IgA e IgD risulta invece essere più bassa, rispettivamente del 22,87% e 2,33%. L'espressione di catene Kappa è più frequente delle Lambda (65.12% vs 34,88%). Inoltre in 38 (14,73%) pazienti è stata evidenziata la presenza di plasmocitoma extramidollare al momento della diagnosi.

La stadiazione della malattia secondo il sistema ISS ha riguardato 171 pazienti in quanto per 87 di loro, quelli diagnosticati tra il 1989 e il 2004, il dato della β_2 -Microglobulina non era disponibile. Per questa ragione la stadiazione della malattia è stata valutata anche secondo i criteri di Durie-Salmon. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad esami di chimica clinica ed alle procedure diagnostiche strumentali richieste dalla stadiazione. La maggior parte dei pazienti sono stati classificati in stadio IIIA (n=122, 47,28%). I dati sono riportati in Tab 2.

Tabella 2. Stadiazione alla diagnosi secondo i criteri di Durie-Salmon

	n	%
Stadio DS		
IA	80	31.00
IIA	38	14.73
IB	2	0.77
IIB	4	1.55
IIIA	122	47.28
IIIB	12	4.65
n.d.	2	0.77

5.2.2 Caratteristiche demografiche

Tutti i pazienti, prima di essere avviati alla procedura trapiantologica, sono stati sottoposti a chemioterapia di induzione. Nel trattamento di induzione, 173 pazienti osservati da Ottobre 1988 a Ottobre 2008, hanno ricevuto combinazioni di “vecchi” farmaci, ovvero Vincristina, Adriamicina, Desametasone (VAD; n=166) oppure Melphalan e Prednisone (MP; n=7), mentre 85 pazienti osservati da Febbraio 2005 a Novembre 2013, sono stati trattati con associazioni di nuovi farmaci, che comprendevano l’inibitore del proteosoma bortezomib (Velcade; V; n=67) oppure basati su regimi immunomodulanti (IMiD; n=18). Tutti i 258 pazienti hanno ricevuto alte dosi di Melphalan, come condizionamento, utilizzato da solo in 157 pazienti, in associazione a Busulphan in 62 pazienti, a Busulphan e Idarubicina in 38 pazienti, infine un solo paziente ha ricevuto Melphalan più TBI (Total Body Irradiation) (Tab 3).

Tabella 3. Condizionamento pre-infusione

Condizionamento		Data Trapianto
Tipologia	n=258	
M+TBI	1	1989
M	157	1999-2014
BM	62	1991-2003
BMI	38	1997-2002

Il tempo di osservazione di ogni singolo paziente sottoposto ad autotrapianto è dal momento del ricovero fino a 3 mesi successivi al trapianto.

Successivamente al primo autotrapianto, 28 pazienti hanno ricevuto una terapia di consolidamento di questi 17 hanno proseguito con terapia di mantenimento con Lenalidomide o Desametasone, in accordo con i protocolli in cui i pazienti sono stati arruolati (come rappresentato in Tabella 4). Invece, 118 pazienti hanno ricevuto, dopo il primo autotrapianto, una terapia di mantenimento, di cui 97 pazienti hanno ricevuto Interferone, 2 hanno ricevuto Desametasone, 18 Lenalidomide e 1 paziente è stato trattato con Talidomide più Desametasone, come rappresentato in Tabella 5.

Tabella 4. Consolidamento (n=28/258) post-trapianto

Data Trapianto	Consolidamento		Mantenimento	
	Tipologia	n=28	Tipologia	n=17
2008	LD	1	D	1
2008	L	1		
2005	M	1		
2007-2009	TD	6	D	3
2007-2010	TVD	8	D	5
2012-2014	VLD	11	L	8
1991-2014	assente	230		

Tabella 5. Mantenimento (n=118/258) post-trapianto

Data Trapianto	Mantenimento	
	Tipologia	n=118
1991-2004	IFN	97
2003-2011	D	2
2008	TD	1
2009-2014	L	18

5.2.3 Esami di laboratorio ed esami strumentali

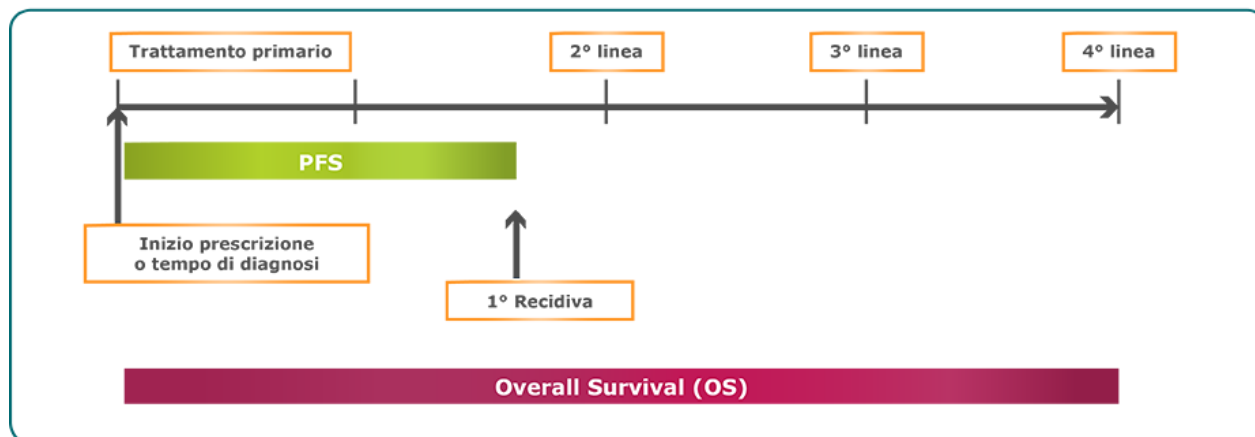
I pazienti sono stati sottoposti al momento della diagnosi ai seguenti esami di laboratorio: esame emocromocitometrico, elettroforesi delle sieroproteine con immunoelettroforesi o immunofissazione del siero, azotemia, creatinemia, calcemia, VES, LDH, β_2 -Microglobulina, ricerca della proteinuria di Bence-Jones su urine delle 24 ore, esami strumentali: RX dello scheletro in toto, TAC e/o RMN della colonna vertebrale e aspirato midollare. E' stata eseguita anche biopsia ossea ove possibile.

5.2.4 Analisi statistica

Sono state valutate la sopravvivenza globale/Overall Survival (OS) e la sopravvivenza libera da progressione di malattia/Progression Free Survival (PFS), mediante le curve calcolate secondo il

metodo di Kaplan-Meyer. La differenza tra le curve è stata calcolata utilizzando i “Long-rank test” per le curve attuariali.

Figura 1. Il grado di correlazione tra PFS e OS [205]



La sopravvivenza globale (OS) è l'obiettivo principale degli studi oncologici e rimane il parametro più importante per valutare la bontà di un nuovo trattamento. L'OS richiede molto tempo per essere analizzata ed è influenzata da tutti i trattamenti eseguiti dal paziente dopo la progressione tumorale e anche dalle altre malattie concomitanti (cause competitive di morte). Ha i vantaggi di non essere soggetto a bias e non richiede alcun intervento diverso da un follow-up periodico [206].

La durata di sopravvivenza è calcolata dalla data della diagnosi fino alla morte del paziente o al suo ultimo follow-up.

La sopravvivenza libera da progressione di malattia è il migliore “*primary end-point*” perché permette una determinazione veloce dell'outcome primario. Viene utilizzata soprattutto per malattie tumorali a decorso lento oppure negli studi adiuvanti con basso tasso di recidiva, in cui i dati di sopravvivenza sono disponibili solo dopo molti anni. La PFS è un obiettivo importante anche nella gestione di tumori, come il MM, che progrediscono a dispetto delle cure stesse. Nel nostro studio tra i numerosi criteri che vengono utilizzati per valutare e interpretare l'efficacia dei risultati di una ricerca clinica, è stata scelta la PFS, in quanto secondo alcuni autori [207,208] è un indice non soltanto di un prolungamento della sopravvivenza, ma anche di una migliore qualità di vita del paziente.

La durata di sopravvivenza libera da progressione è stata calcolata dall'inizio della terapia al primo evento (prima recidiva, morte per qualunque causa o trasformazione in una patologia più aggressiva).

5.3 Raccolta Dati

La raccolta dati è stata eseguita manualmente revisionando più di 550 cartelle cliniche cartacee e trasferendo i dati, in parallelo, sia in un file excel sia in un software simile a un Case Report Form (CRF). Il software per la raccolta dati è sviluppato in asp e asp.net e poggia su un database (Db) in formato access, accessibile via web dal dominio www.studysupport.it (Figura 2), ospitato su server Aruba. Il software viene utilizzato a livello regionale, da tutti i centri di Ematologia del Lazio. Per custodire la privacy le tabelle del Db sono conservate in sicurezza. I dati clinici di ogni paziente sono associati a un numero identificativo (ID anonimo), in ottemperanza alle normative vigenti, sono state implementate le opportune misure di sicurezza: accesso protetto tramite autenticazione nome utente/password, backup giornaliero dei dati e utilizzo di un sistema di dati completamente disconnesso.

Figura 2. Database gruppo di lavoro Mieloma Lazio



La CRF di inserimento dati (Figura 3), è realizzata sulla base di principi ritenuti strategici:

- Possibilità di compilazione dei dati da qualsiasi postazione informatica purché connessa ad internet;
- Layout chiaro dei form di inserimento dati per un flusso informativo ottimale e di immediata comprensione;
- Singole pagine con un numero di campi mai eccessivo, per consentire rapidità e facilità dell'inserimento dei dati;
- Massima chiarezza nel testo descrittivo del campo, per evitare errori di inserimento causati da un'errata interpretazione della richiesta del dato;
- Limitato utilizzo dei campi a testo libero perché difficilmente utilizzabili nell'analisi statistica e fonti di errori di battitura, inserendo al loro posto, caselle a discesa con una scelta pre-ordinata.

Figura 3. Inserimento dati tramite Database

... 111 112 113 114 115 116 117 118 119 120 ...	
utente	09
idPaziente	120
Diagnosi MGUS gg	25
Diagnosi MGUS mese	06
Diagnosi MGUS anno	1994
Diagnosi di Mieloma smoldering gg	13
Diagnosi di Mieloma smoldering mese	12
Diagnosi di Mieloma smoldering anno	2003
Diagnosi di Mieloma gg	21
Diagnosi di Mieloma mese	01
Diagnosi di Mieloma anno	2005
Amiloidosi associata	no
Fratture associate	si
Osteolisi	0
Componente monoclonale nel siero	IgG
Componente monoclonale nel siero Kappa / Lambda	Lambda
Componente monoclonale nel siero Valore in gr/dl	3.46
Componente monoclonale nelle urine Kappa / Lambda	
Componente monoclonale nelle urine Valore in gr / 24 ore	0
Componente biconale	no
Free Light Chain nel siero Kappa Valore in mcg/L	
Free Light Chain nel siero Lambda Valore in mcg/L	
Creatinina sierica	0.8
Creatinina clearance	75.23
Emoglobina	10.5

<< ... 348 349 350 351 352 353 354 355 356 357 358 359 360 361 362 363 364 365 366 367	
utente	09
idPaziente	512
Trapianto autologo numero	1
Mobilizzazione Ciclofosfamide	CTX
Mobilizzazione Mozobil	
Mobilizzazione G-CSF	G-CSF
Mobilizzazione Altro	
Mobilizzazione Specifica Altro	
Condizionamento Idarubicina	
Condizionamento Busulfano	
Condizionamento Melphalan	melphalan
Condizionamento Altro	
Condizionamento Altro Specificare	
Data trapianto Giorno	10
Data trapianto Mese	01
Data trapianto Anno	2013
Trapianto successivo alla linea terapeutica Nr	1
Tipo di risposta	PR
Data best response Giorno	9
Data best response Mese	04
Data best response Anno	2013
Note	
dataInserimento	09/04/2014

Essendo sorte criticità sul metodo di raccolta appena descritto, i risultati ottenuti sono stati estrapolati preferendo l'utilizzo del file excel e non sfruttando le tabelle del Db (Figura 4). L'utilità del software è risultata, invece, estremamente efficace e risolutiva per altri tipi d'indagini affrontate su diverse tipologie di target e obiettivi, rispetto a quelli richiesti per questa specifica attività di ricerca. Durante il lavoro di raccolta dati è emersa l'indispensabile necessità di consultare oltre le cartelle cliniche cartacee ambulatoriali anche le cartelle cliniche cartacee di ricovero, per identificare tutti gli eventi avversi (tossicità ematologiche e non ematologiche) comparse durante i giorni di ricovero fino a tre mesi successivi al trapianto. Le tossicità sono state valutate suddividendole in base al Common Terminology Criteria for adverse events (CTCAE) ver 4.0, linee guida internazionali definite dal Dipartimento della Salute del National Cancer Institute, che stratificano le tossicità in classi che vanno da 1 a 5.

Figura 4. Inserimento dati tramite programma Excel

esordio MM																		
Numero pz	data nascita	sexo	data diagnosi	tipo catena pesante	tipo catena leggera	CM gr/dl	BJ gr/24ore	%Plasm MO	Citogenetica SI/NO	Tipo Citogenetica	Hb	Calcio	Creat	osteolisi	Plasmocitoma SI/NO	Tipo plasmocitoma	stadio DS	Stadio ISS
1	04/11/1939	m	10/04/2001	IgG	1	3,6	0	20	no		13	8,7	1	3=>3	2=no		IIa	nd
3	26/06/1944	f	01/06/1992	IgG	1	3,95	0	35	no		12,6	2,2	1,08	1=1	1=si	L3	IIa	nd
5	25/06/1946	m	20/03/1992	IgG	2	4,09	ND	65	no		13,6	8,8	1,2	1=1	2=no		IIa	I
7	18/08/1946	f	22/02/1993	IgA	2	1,81	0	42	no		10,1	9,5	0,7	3=>3	2=no		IIIa	nd
8	13/03/1941	m	15/03/1993	IgD	1	1,1	0	70	no		15	10,9	1	2=1-3	1=si	L5	IIa	nd
9	20/04/1954	m	18/10/1993	IgD	1	1,53	0	8	no		13,8	10,2	0,8	2=1-3	1=si	C6	IIa	nd
10	19/03/1959	f	01/09/1991	IgG	2	2,12	nd	72	si	NV	14,2	9,6	0,7	1=1	1=si	D10	IIa	I
11	18/01/1946	m	06/09/1993	IgG	1	4,3	0	19	no		13,07	9	1,1	1=1	2=no		IIa	I
12	09/01/1939	m	15/11/1993	0	1	0	0,5	50	no		16	nd	0,9	0=NO	2=no		IIa	nd
13	07/05/1955	m	27/08/1991	IgG	1	1,3	0	5	no		14,3	10,8	1	2=1-3	1=si	D4	IIa	nd
16	19/10/1943	m	21/06/1991	IgG	1	2,4	0	30	no		11,7	9,3	1,3	3=>3	2=no		IIIa	nd
17	01/02/1951	f	27/03/1996	IgA	2	3,03	0	23	no		10,6	9,4	1,1	1=1	2=no		IIa	nd
18	16/04/1956	m	18/05/1996	IgA	2	1,26	0,8	50	no		16,3	11	1,2	1=1	2=no		IIa	nd
19	20/05/1951	f	18/04/1996	IgA	2	4,1	0	60	no		11	9,5	0,6	0=NO	2=no		IIa	nd
20	13/01/1985	m	17/09/1996	IgA	1	2	0,2	40	no		14,4	9,2	0,8	0=NO	2=no		IIa	I
21	27/05/1958	f	03/01/1996	IgA	2	2,5	1,04	40	no		10,4	10	1	0=NO	2=no		IIa	nd
22	21/04/1931	m	01/03/1994	0	1	0	11	30	no		ND	ND	ND	3=>3	2=no		IIIa	I
23	17/03/1939	m	10/02/1997	IgA	1	4,1	3,1	30	no		9,2	9,9	1	2=1-3	2=no		IIIa	nd
24	19/07/1954	f	11/03/1997	IgA	2	3,3	0	83	no		7,3	8,6	0,9	3=>3	2=no		IIIa	nd
25	08/11/1942	m	20/02/1997	IgG	1	5,28	1	14	no		13,1	9,1	1,2	2=1-3	1=si	D8	IIa	nd
26	16/05/1963	f	04/07/1995	IgG	1	3,74	0	25	no		11,2	9,4	1,3	3=>3	2=no		IIIa	III
27	28/05/1944	f	26/07/1996	IgG	1	2,95	0	42	no		10	10,2	0,8	1=1	2=no		IIa	nd
28	16/05/1961	f	14/04/1997	IgA	2	3,5	0,7	70	no		10,3	9,1	0,57	0=NO	2=no		IIa	II
29	18/09/1938	m	12/07/1995	IgG	1	1,27	nd	10	no		13,4	8,8	1,2	0=NO	1=si	sterno	IIa	nd
30	11/02/1949	f	23/08/1997	IgA	1	3	nd	48	no		10	9,5	0,7	3=>3	2=no		IIIa	nd
31	01/01/1948	m	31/10/1997	0	2	0	7,3	70	si	de(13,q14)	9,1	9,8	1,5	0=NO	2=no		IIa	nd
32	12/03/1947	m	23/09/1997	0	1	0	0,68	nd	no		12,2	9,3	0,8	3=>3	1=si	L3, Femore dx	IIIa	nd
33	08/03/1950	f	03/11/1997	IgA	1	2,76	0	70	no		11,2	10	0,8	0=NO	2=no		IIa	nd
34	03/01/1950	m	20/04/1995	IgG	2	4,3	0	30	no		11,4	12,7	1,4	3=>3	2=no		IIIa	nd
35	21/06/1944	m	25/11/1997	IgG	1	1,4	0	1	no		15,8	10,3	1,5	3=>3	2=no		IIIa	nd
36	22/01/1942	m	28/01/1998	IgA	1	4,16	0	73	no		12,2	9,5	0,98	3=>3	2=no		IIIa	nd
37	04/10/1938	m	09/06/1997	IgG	1	5,14	0	41	no		10,8	9,9	1,7	3=>3	2=no		IIIa	nd
38	15/04/1941	f	10/01/1996	IgG	1	0	8,1	55	no		11	nd	nd	3=>3	2=no		IIIa	II
39	15/10/1944	f	22/07/1997	IgG	2	nd	nd	40	no		10,6	10,6	0,8	3=>3	2=no		IIIa	nd
40	04/07/1938	m	11/01/1996	0	2	0	3,7	53	no		11,7	9	1,2	3=>3	1=si	D7,D8	IIIa	nd
41	04/01/1949	f	21/08/1998	IgA	2	5,25	0	55	no		11,1	12,3	0,7	3=>3	2=no		IIa	nd
42	20/03/1943	m	18/06/1998	IgA	2	4,12	5,23	25	no		13,2	4,03	1,28	0=NO	2=no		IIa	nd
43	07/08/1955	f	24/04/1998	IgA	1	0,79	1,2	60	no		11	9,4	0,73	3=>3	2=no		IIIa	nd
44	19/11/1950	m	21/06/1995	IgA	1	2,15	pos	67	no		12	10,9	1,1	3=>3	2=no		IIIa	nd
45	26/04/1944	m	19/10/1998	IgG	1	6,49	pos	36	no		6,7	10,7	1,5	3=>3	2=no		IIIa	nd
46	06/10/1935	f	25/09/1998	IgG	2	3,04	nd	35	no		13	9,8	0,8	0=NO	2=no		IIa	nd
47	03/08/1939	m	28/12/1998	IgG	1	2,15	0	20	no		14,5	9,9	1,2	2=1-3	1=si		IIa	nd
48	02/12/1934	m	15/03/1999	IgA	1	4,2	0	51	no		9,5	9,4	1,16	0=NO	2=no		IIa	I
49	11/02/1939	f	12/12/1998	IgA	1	4,53	0	48	no		10	9,2	0,76	3=>3	2=no		IIIa	nd

5.4 Risultati

5.4.1 Valutazioni della risposta

Complessivamente nel campione di 258 pazienti abbiamo osservato che 67 pazienti (25.97%) hanno raggiunto una buona risposta dopo l'induzione (CR: complete response; nCR: near complete response; VGPR: very good partial response). Sono state valutate le associazioni tra le caratteristiche all'esordio e la risposta alla terapia di induzione elencate in Tabella 6. Riguardo il campione di 67 pazienti che hanno raggiunto una buona risposta dopo l'induzione, l'età mediana al momento della diagnosi è di 55,73 anni e la mediana della componente monoclonale alla diagnosi è di 2.95 gr/dl.

Tabella 6. Caratteristiche all'esordio e la risposta alla terapia di induzione

	<i>CR/NCR/VGPR</i>		<i>other</i>		<i>Tot Pazienti</i>	<i>p-value</i>
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	
Tot Pazienti	67	25.97	191	74.03	258	
Sesso						0.49
<i>F</i>	29	23.97	92	76.03	121	
<i>M</i>	38	27.74	99	72.26	137	
nuovi farmaci						<.0001
<i>No</i>	31	17.92	142	82.08	173	
<i>Si</i>	36	42.35	49	57.65	85	
tipo catena pesante						0.05
<i>0</i>	15	44.12	19	55.88	34	
<i>IgA</i>	11	18.64	48	81.36	59	
<i>IgD</i>	1	16.67	5	83.33	6	
<i>IgG</i>	40	25.16	119	74.84	159	
tipo catena leggera						0.85
<i>k</i>	43	25.60	125	74.40	168	
<i>λ</i>	24	26.67	66	73.33	90	
Osteolisi						0.10
<3	28	21.54	102	78.46	130	
>3	39	30.47	89	69.53	128	
Plasmocitoma SI/NO						0.21
<i>1=si</i>	13	34.21	25	65.79	38	
<i>2=no</i>	54	24.55	166	75.45	220	

		CR/NCR/VGPR		other		Tot Pazienti	
		n	%	n	%	n	p-value
Tandem							0.71
	<i>No</i>	40	26.85	109	73.15	149	
	<i>Si</i>	27	24.77	82	75.23	109	

		Risposta		Tot Pazienti	
		CR/NCR/VGPR	other		p-value
Age	<i>Median</i>	55.73	54.75	54.98	0.23
	<i>Min</i>	37.35	18.92	18.92	
	<i>Max</i>	69.43	68.77	69.43	
CM gr/dl	<i>Median</i>	2.95	3.60	3.50	0.27
	<i>Min</i>	0.00	0.00	0.00	
	<i>Max</i>	12.50	12.85	12.85	
BJ gr/24ore	<i>Median</i>	0.25	0.36	0.32	0.89
	<i>Min</i>	0.00	0.00	0.00	
	<i>Max</i>	11.20	20.40	20.40	
%Plasm MO	<i>Median</i>	48.00	44.50	46.00	0.27
	<i>Min</i>	5.00	1.00	1.00	
	<i>Max</i>	91.00	95.00	95.00	
Hb	<i>Median</i>	11.45	11.20	11.25	0.98
	<i>Min</i>	4.60	6.60	4.60	
	<i>Max</i>	16.30	15.90	16.30	
Calcio	<i>Median</i>	9.38	9.45	9.43	0.61
	<i>Min</i>	7.50	2.20	2.20	
	<i>Max</i>	15.20	15.20	15.20	
Creat	<i>Median</i>	1.00	1.00	1.00	0.07
	<i>Min</i>	0.50	0.30	0.30	
	<i>Max</i>	15.00	10.40	15.00	

Più in dettaglio, tra i pazienti trattati con i nuovi farmaci, una CR/nCR/VGPR è stata osservata in 36/85 pazienti (42.35%) dopo la sola induzione, in 35/85 pazienti (41.18%) dopo il singolo ASCT e in 27/50 pazienti (54%) dopo il doppio trapianto (tandem).

Invece, per i pazienti trattati con i vecchi farmaci, una CR/nCR/VGPR è stata raggiunta in 31/173 pazienti (17.92%) dopo l'induzione, in 50/173 pazienti (28.90%) dopo il singolo ASCT e in 19/55 pazienti (34.55%) dopo il tandem (Tab 7).

Tabella 7. Risposta alla terapia (Induzione, Auto 1, Auto 2) stratificata per vecchi e nuovi farmaci

	INDUZIONE				AUTO 1				Tot pazienti
	CR/NCR/VGPR		other		CR/NCR/VGPR		other		n
	N	%	n	%	n	%	n	%	
Vecchi Farmaci	31	17.92	142	82.08	50	28.90	123	71.10	173
Nuovi Farmaci	36	42.35	49	57.65	35	41.18	50	58.82	85

	AUTO 2				Tot pazienti
	CR/NCR/VGPR		other		n
	n	%	n	%	
Vecchi Farmaci	19	34.55	36	65.45	55
Nuovi Farmaci	27	54.00	23	46.00	50

Tra i pazienti (n=85), osservati da Febbraio 2005 a Novembre 2013, che hanno ricevuto i Nuovi farmaci, 67 pazienti sono stati trattati con i nuovi farmaci basati su Bortezomib nello specifico Bortezomib con Desametasone e/o Talidomide o Ciclofosfamide, e invece 18 pazienti sono stati trattati con i nuovi farmaci basati su regimi contenenti immunomodulanti, nello specifico Lenalidomide senza o con Desametasone, e Talidomide senza o con Desametasone (Tab 8).

Più in dettaglio, tra i pazienti trattati con regimi terapeutici contenenti Bortezomib, una CR/nCR/VGPR è stata osservata in 29/67 pazienti (42.28%) dopo la sola induzione, in 27/67 pazienti (40.30%) dopo il singolo trapianto di cellule staminali autologhe e in 21/39 pazienti (53.85%) dopo il doppio trapianto.

Invece, per i pazienti trattati con IMiDs, una CR/nCR/VGPR è stata raggiunta in 7/18 pazienti (38.89%) dopo l'induzione, in 8/18 pazienti (44.44%) dopo il singolo ASCT e in 6/11 pazienti (54.55%) dopo il tandem.

Tabella 8. Risultati dei pazienti che hanno ricevuto i nuovi farmaci (n=85)

	INDUZIONE				AUTO 1				Tot pazienti
	CR/NCR/VGPR		other		CR/NCR/VGPR		other		n
	N	%	n	%	n	%	n	%	
IMIDs based	7	38.89	11	61.11	8	44.44	10	55.56	18
Velcade based	29	43.28	38	56.72	27	40.30	40	59.70	67

	AUTO 2				Tot pazienti
	CR/NCR/VGPR		other		n
	n	%	n	%	
IMIDs based	6	54.55	5	45.45	11
Velcadebased	21	53.85	18	46.15	39

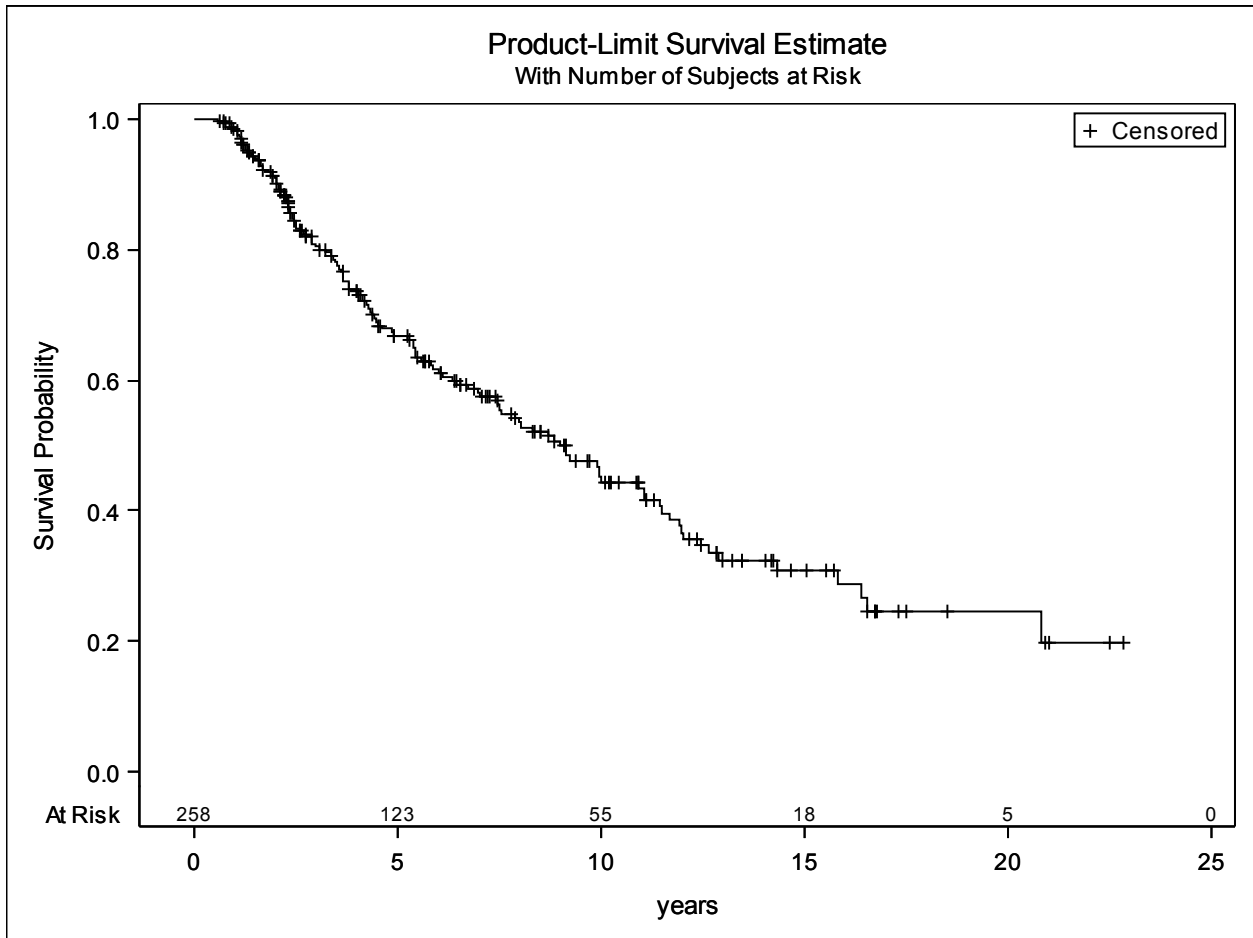
L' Overall Survival (OS) e la Progression-Free Survival (PFS) a 10 anni, per tutti i 258 pazienti è del 44.4% e del 22.5% rispettivamente (Figura 1).

I pazienti che hanno ottenuto una CR/nCR/VGPR dopo terapia di induzione hanno presentato un vantaggio in termini di OS e PFS rispetto a quelli con PR/SD (Figura 2: OS: 62.1% vs 40.7% p=0.06 e PFS: 36.2% vs 17.2% p=0.06).

Inoltre possiamo dire che l'OS e PFS mostrano migliori risultati nei pazienti trattati con i nuovi farmaci rispetto a quelli trattati con i vecchi farmaci (Figura 3: OS: 66.1% vs 51.5% p=0.09 e la PFS: 55.0% vs 25.3% p=0.0039).

Figura 1. Overall Survival (a) e Progression-Free Survival (b)

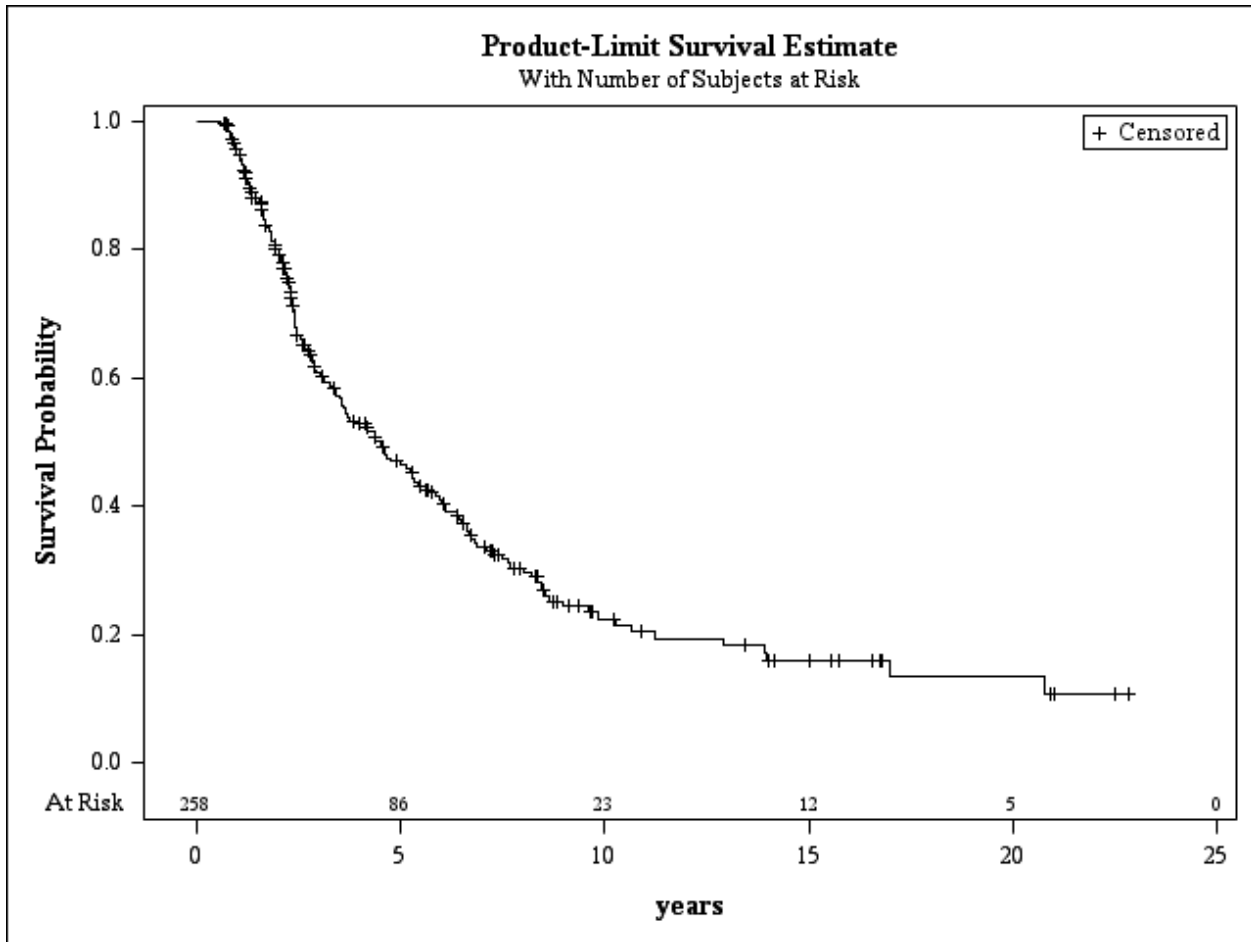
1a) Overall Survival



<i>years</i>	<i>Survival Distribution Function Estimate</i>	<i>SDF Lower 95.00% Confidence Limit</i>	<i>SDF Upper 95.00% Confidence Limit</i>
10	44.4	37.4	52.6

Median: 8.9 years

1b) Progression-Free Survival

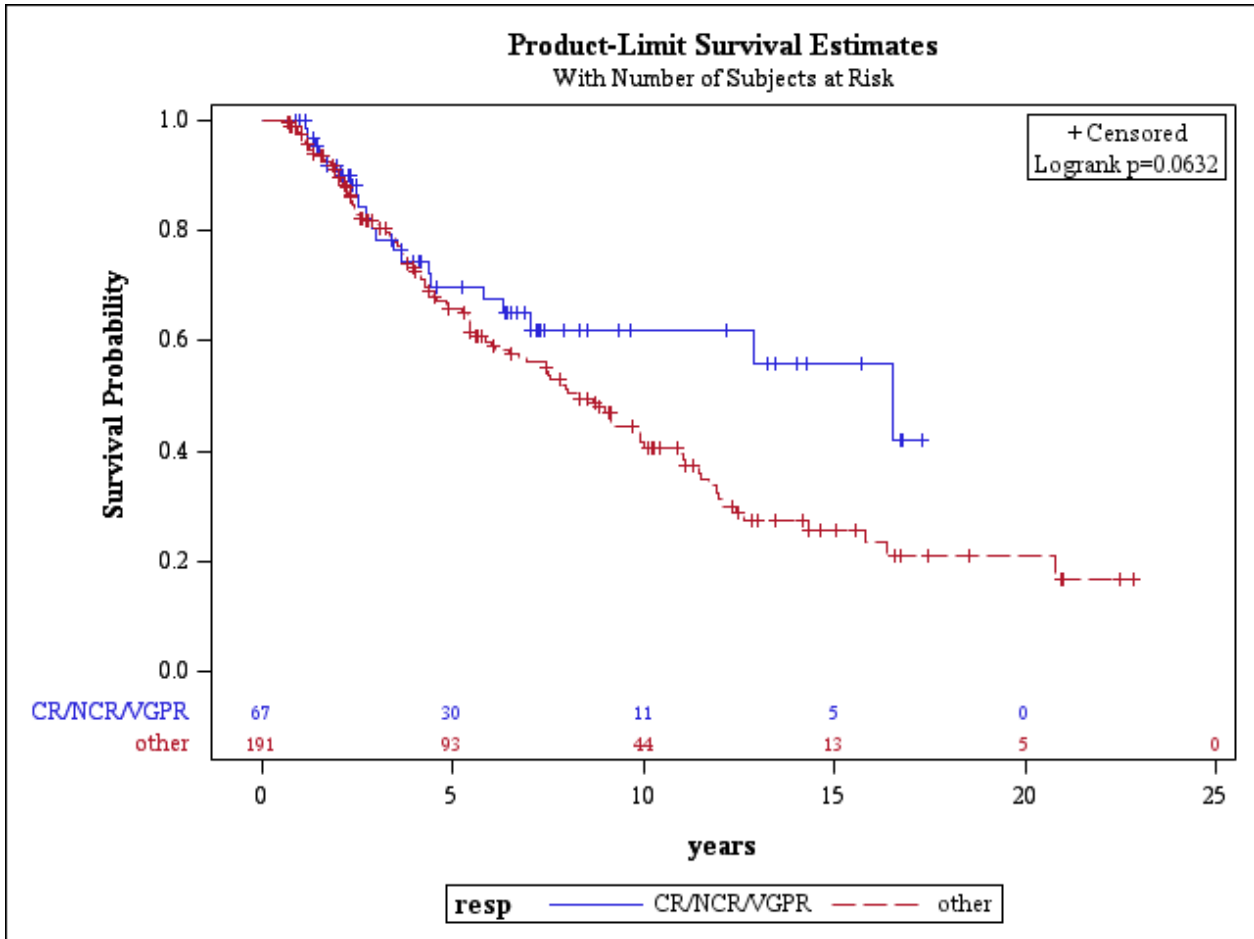


years	Survival Function Estimate	SDF Lower 95.00% Confidence Limit	SDF Upper 95.00% Confidence Limit
10	22.5	16.8	30.1

Median: 4.5 years

Figura 2. OS e PFS secondo risposta di malattia dopo l'induzione

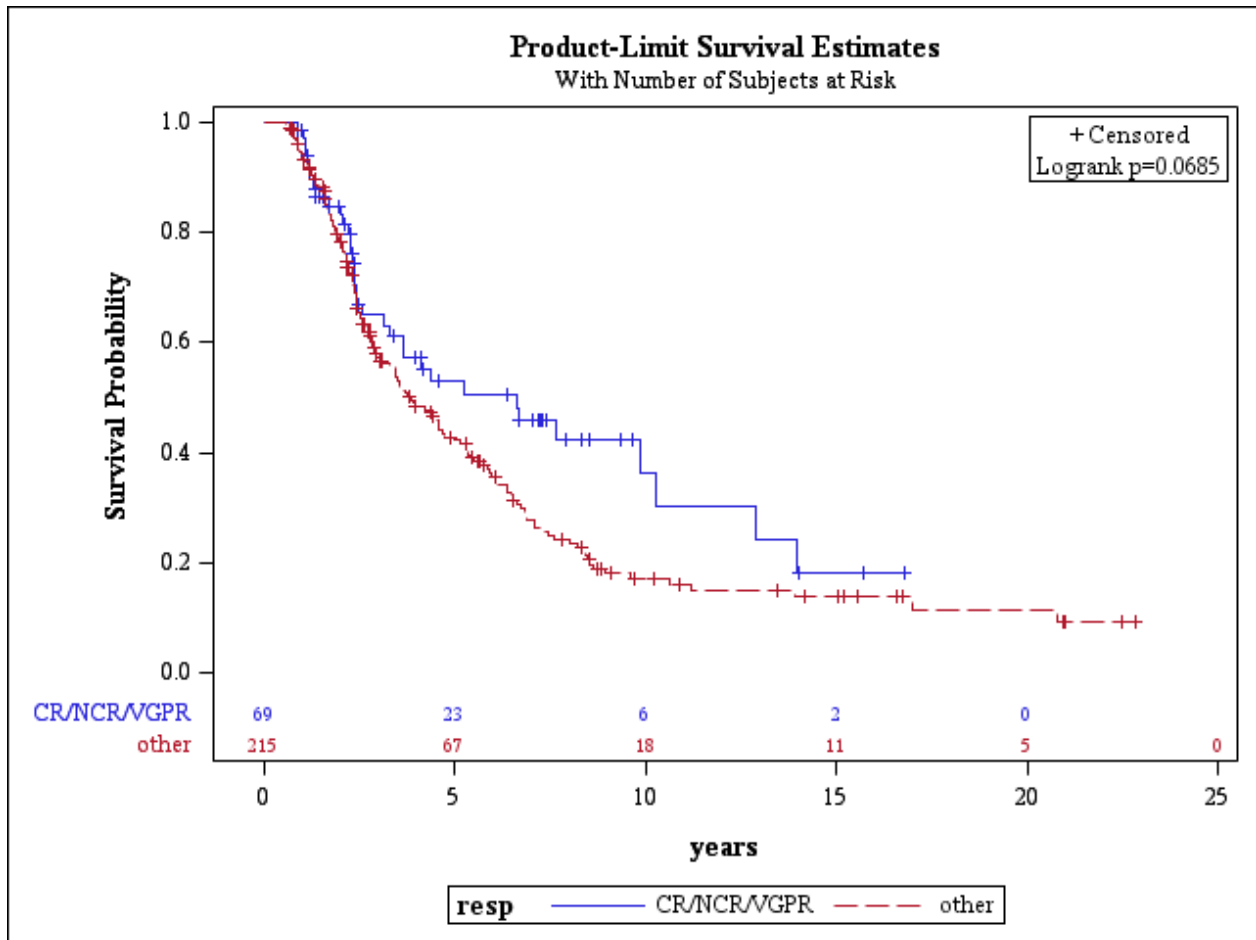
2a) Overall Survival secondo la risposta di malattia



	years	Survival Distribution Function Estimate	SDF Lower 95.00% Confidence Limit	SDF Upper 95.00% Confidence Limit
CR/NCR/VGPR	10	62.1	49.6	77.7
PR/SD	10	40.7	33.1	50.0

Median (years): 16.5 vs 8.3

2b) Progression-Free Survival secondo la risposta di malattia

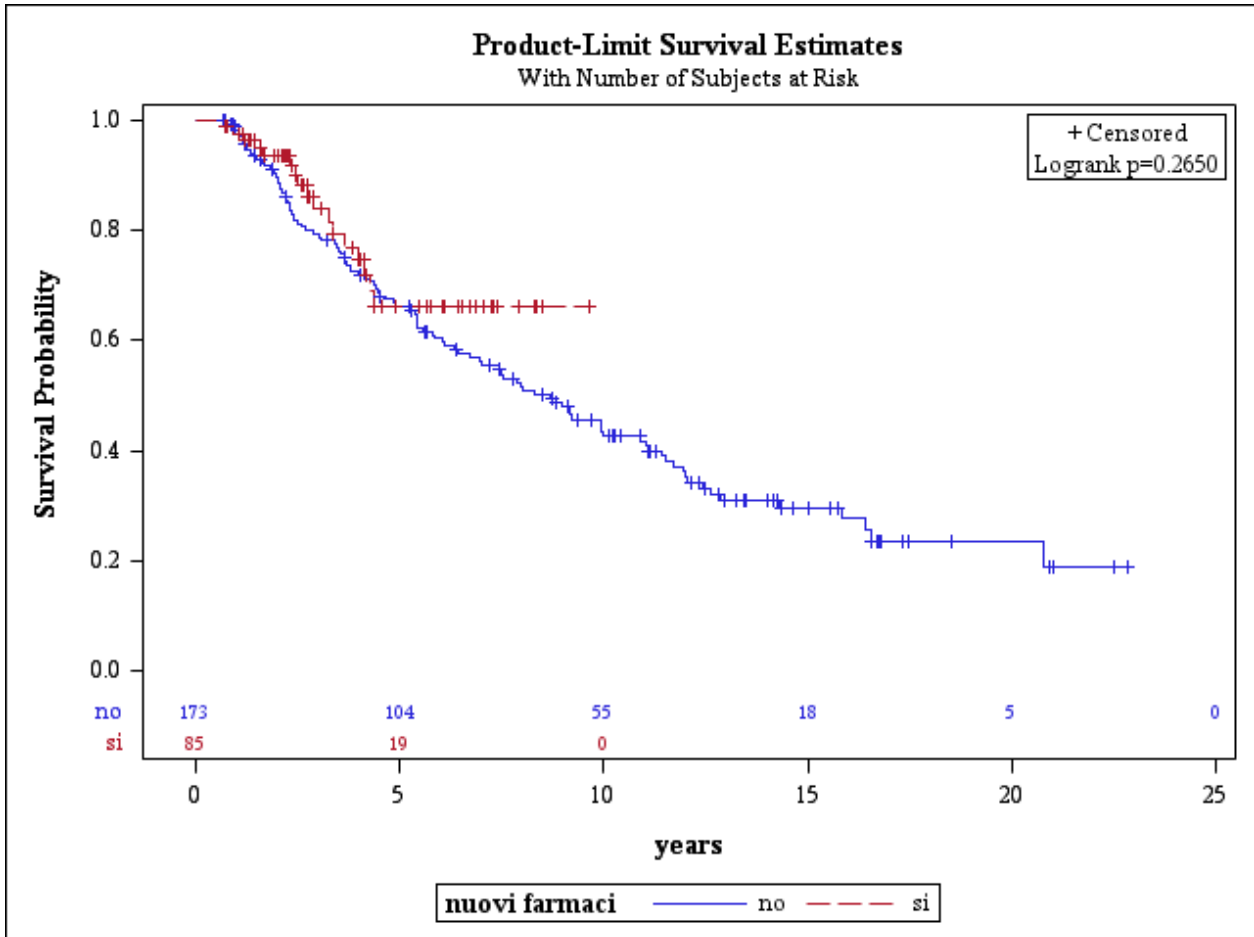


Resp	years	Survival Distribution Function Estimate	SDF Lower 95.00% Confidence Limit	SDF Upper 95.00% Confidence Limit
CR/NCR/VGPR	10	36.2	23	57.0
Other	10	17.2	12	24.6

Median (years): 6.6 vs 3.8

Figura 3.

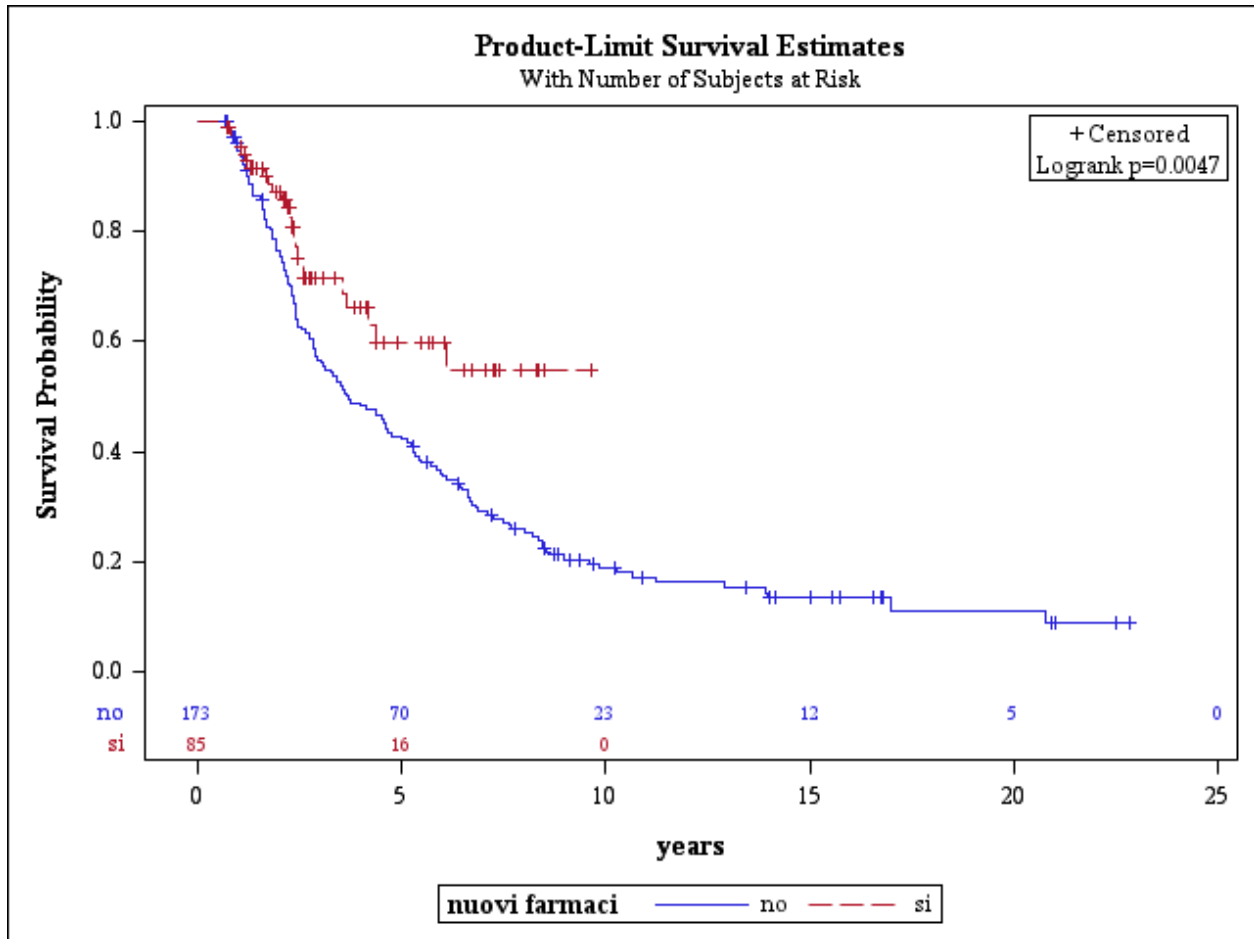
3a) Overall Survival per Vecchi vs Nuovi farmaci



nuovi farmaci	years	Survival Distribution Function Estimate	SDF Lower 95.00% Confidence Limit	SDF Upper 95.00% Confidence Limit
No	8	51.5	44.3	60.0
No	10	42.7	35.4	51.4
Si	8	66.1	53.5	81.7
Si	10	.	.	.

Median (years): 8.7 vs not reached

3b) Progression-Free Survival per Vecchi vs Nuovi farmaci



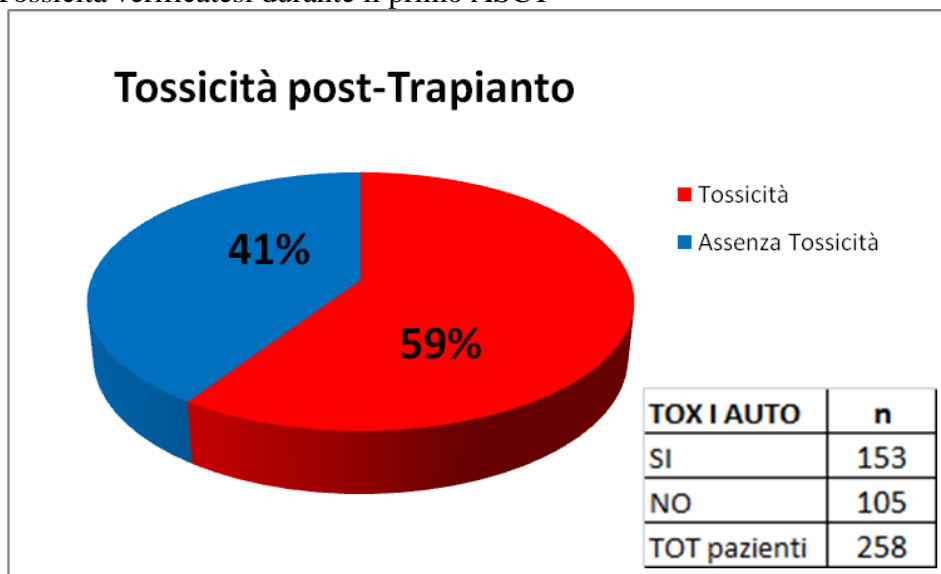
Nuovi farmaci	years	Survival Distribution Function Estimate	SDF Lower 95.00% Confidence Limit	SDF Upper 95.00% Confidence Limit
No	8	25.3	19.4	33.0
No	10	18.9	13.6	26.2
Si	8	55.0	41.2	73.4
Si	10	.	.	.

Median (years): 3.7 vs not reached

5.4.2 Incidenza tossicità

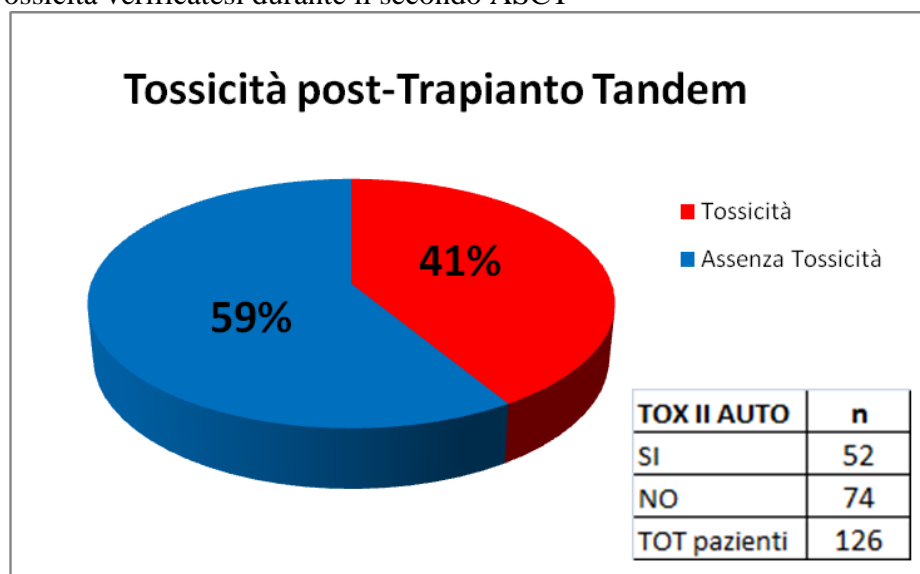
Studiando le tossicità non ematologiche nella coorte di pazienti osservati, è emerso che il 59% dei pazienti presenta complicazioni durante il decorso del trapianto, mentre il 41% non presenta tossicità (Grafico 1).

Grafico 1. Tossicità verificatesi durante il primo ASCT



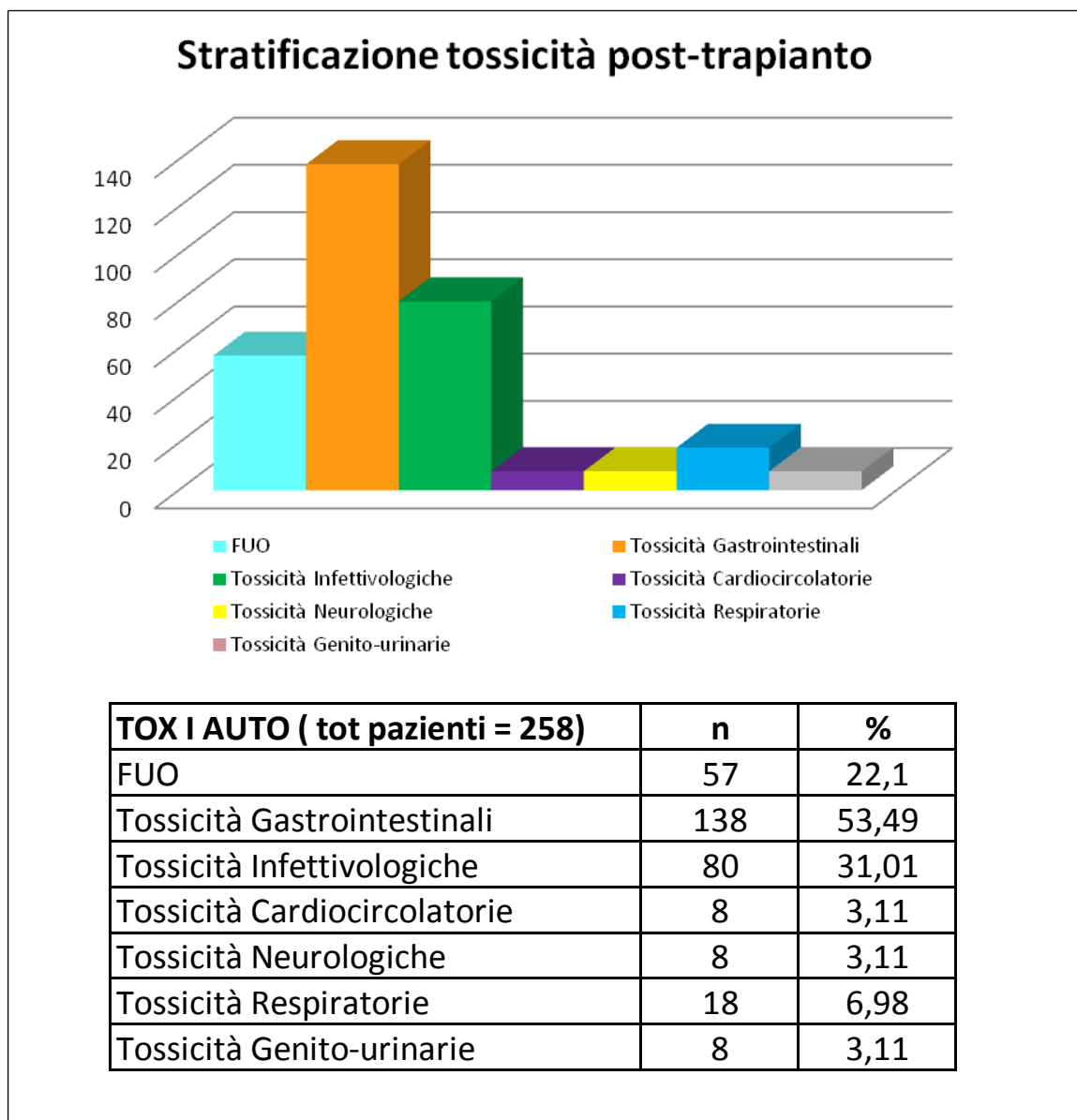
Tra i 258 pazienti che si sono sottoposti ad autotrapianto, un campione di 126 pazienti ha eseguito il secondo trapianto in tandem. Le tossicità si sono presentate nel 41% dei soggetti esaminati (Grafico 2).

Grafico 2. Tossicità verificatesi durante il secondo ASCT



E' stato quindi deciso di approfondire la tipologia degli eventi avversi emersi andandoli a stratificare in diverse classi di tossicità. Si è scelto di non includere le tossicità ematologiche in quanto si presentano quasi costantemente nel decorso del trapianto. Pertanto ci si è focalizzati sullo studio delle tossicità non ematologiche.

Grafico 3a. Stratificazione tossicità verificatesi durante il primo ASCT

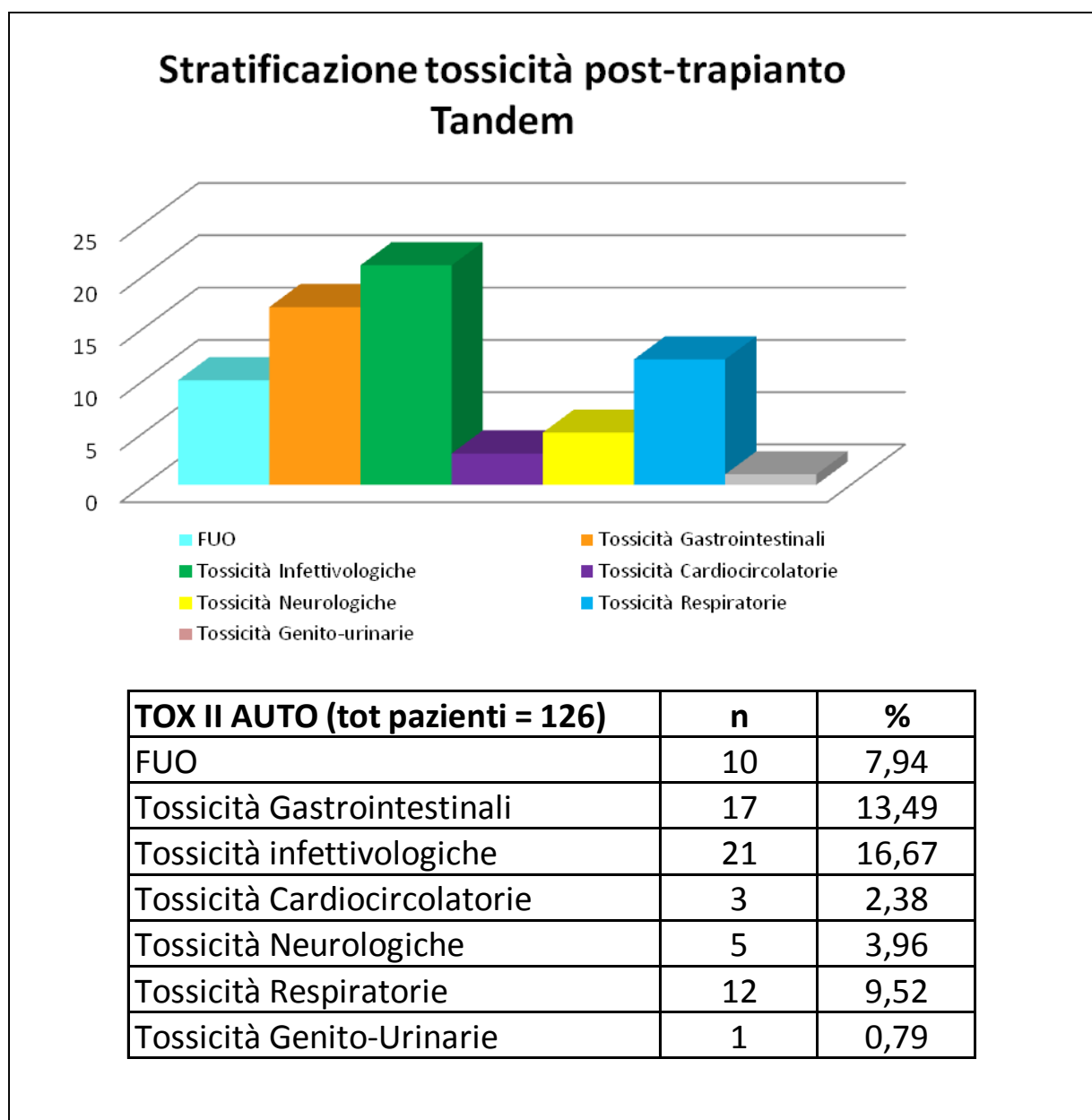


Dai risultati finali, riguardanti il primo autotrapianto (Grafico 3a), emerge che l'incidenza delle tossicità gastrointestinali (53.49%) è la più alta, seguite dalle tossicità infettivologiche (31.01%) e dalla febbre di origine sconosciuta (FUO; 22.1%).

Invece, rivolgendo l'attenzione ai 126 pazienti che hanno eseguito il doppio autotrapianto (grafico 3b) risultano come più frequenti le tossicità infettivologiche (16.67%), seguite subito dopo dalle tossicità gastrointestinali (13.49%).

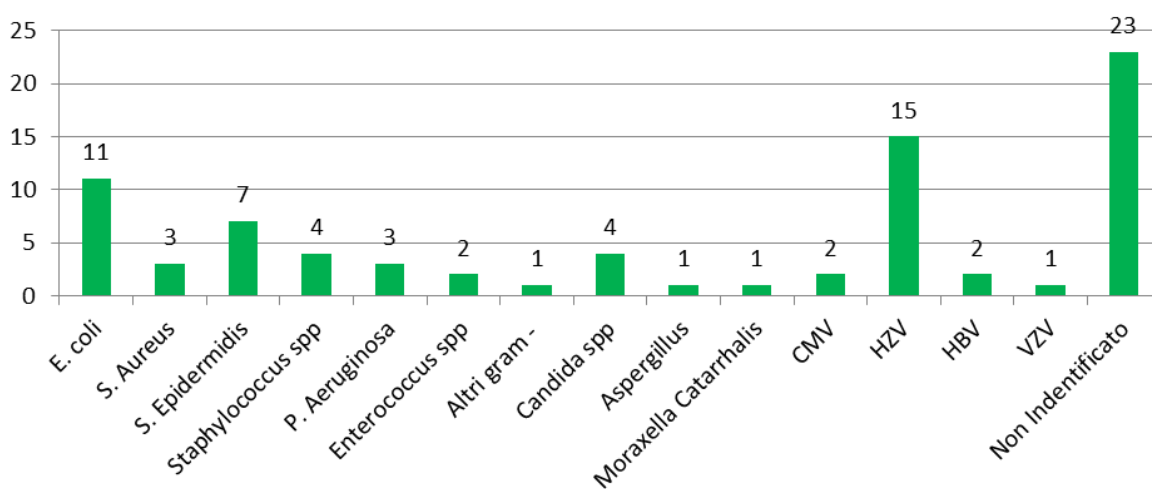
Si evidenzia una notevole riduzione dell'incidenza della FUO rispetto al primo autotrapianto (22.1% vs 7.94%) e dell'incidenza delle tossicità genito-urinarie (3.11% vs 0.79%). Non risultano differenze significative per quanto riguarda le complicazioni di tipo cardiocircolatorio e neurologico tra primo e secondo auto.

Grafico 3b. Stratificazione tossicità verificatesi durante il secondo ASCT



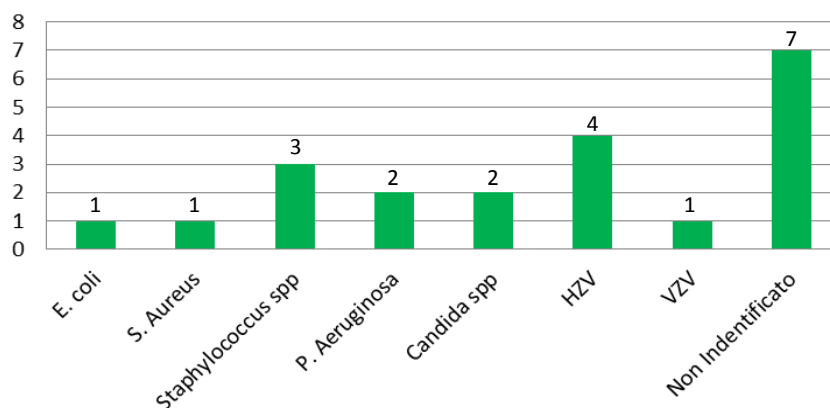
Per quanto riguarda le tossicità infettive del primo autotrapianto (Grafico 3), sono stati ricercati gli agenti eziologici che le hanno causate, ed è stato evidenziato che il patogeno più coinvolto è il virus Herpes zoster (HZV) che causa 15 delle 80 infezioni, seguito subito dopo da Escherichia coli che ne causa 11. Compaiono 16 infezioni dovute a batteri Gram + e si verifica una ridotta incidenza di batteri Gram - (Pseudomonas aeruginosa e Moraxella catarrhalis) che compaiono in 4 pazienti. Infine oltre il virus HZV si evidenziano altre 5 infezioni virali (CMV, HBV, VZV) e 5 infezioni fungine dovute a Candida e Aspegillus. In 23 casi non è stato isolato l'agente causale.

Grafico 4a. Agenti Eziologici Tossicità Infettive durante il **primo** ASCT



Durante il secondo ASCT vengono documentate 7 infezioni batteriche, 5 virali e 2 infezioni fungine da Candida. Anche in questo caso il patogeno più coinvolto è lo HZV, presente in 4 pazienti su 21, mentre in 7 casi non è stato isolato l'agente causale.

Grafico 4b. Agenti Eziologici Tossicità Infettive durante il **secondo** ASCT



Allo scopo di approfondire gli eventi avversi di tipo gastrointestinale, poco affrontato in letteratura, sono state analizzate in dettaglio le singole tossicità gastrointestinali sia per il primo autotrapianto che per il tandem. Si evidenzia che nella coorte dei 258 pazienti esaminati, la Mucosite Orale (MO) è la tossicità che emerge come la più frequente tra tutti gli eventi avversi insorti, come rappresentato nelle Tabella 1 e 2.

Tabella 1

TOSSICITA' GASTROINTESTINALI 1° AUTO	n
Tot pazienti = 258	
Scialorrea	0
Ispessimento anse intestinale	1
Meteorismo	1
Colecisti distesa	1
Ileotiflide	1
Dispepsia	1
Scialoadenite	1
Melena	1
Alterazione del gusto	1
Colecistite	1
Iperbilirubinemia	1
Enterocolite	1
Alvo irregolare	2
Epatomegalia	2
Ispessimento colecisti	2
Emoroidi non sanguinanti	2
Faringodinia	5
Epigastralgia	8
Stipsi	11
Nausea	12
Vomito	14
Diarrea	24
Mucosite orale	45
	138

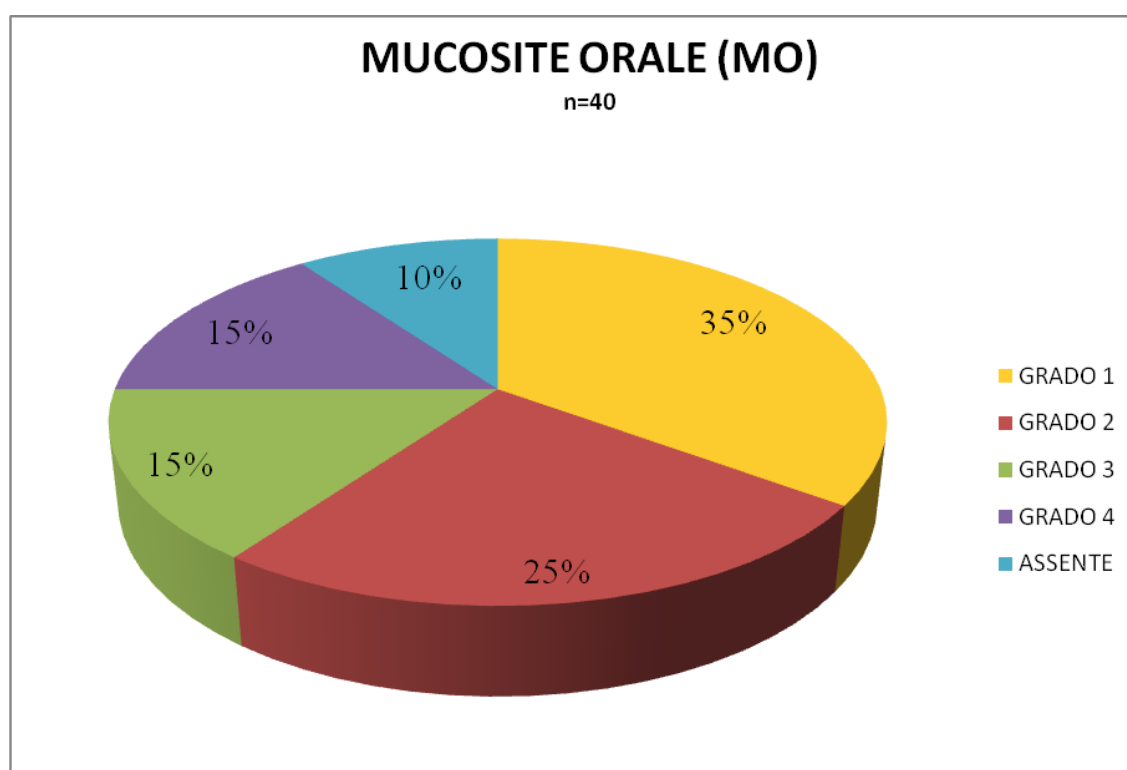
Tabella 2

TOSSICITA' GASTROINTESTINALI 2° AUTO	n
Tot pazienti = 126	
Scialorrea	1
Ispessimento anse intestinale	2
Meteorismo	0
Colecisti distesa	0
Ileotiflide	0
Dispepsia	0
Scialoadenite	0
Melena	0
Alterazione del gusto	0
Colecistite	0
Iperbilirubinemia	0
Enterocolite	0
Alvo irregolare	0
Epatomegalia	0
Ispessimento colecisti	0
Emoroidi non sanguinanti	0
Faringodinia	0
Epigastralgia	0
Stipsi	0
Nausea	1
Vomito	2
Diarrea	5
Mucosite orale	6
	17

Alla luce di questo importante e notevole risultato, si è scelto di proseguire la ricerca concentrandosi sullo studio della MO. La nostra raccolta dati ha interessato una coorte di 284 pazienti con diagnosi di MM che parte da Agosto 1989. In tale osservazione retrospettiva è sorta l'evidenza che le cartelle cliniche dei pazienti che hanno eseguito trapianto prima del 2012 riportavano dati mancanti riguardo la MO, quindi per completezza dei dati abbiamo considerato 40 pazienti che hanno eseguito trapianto dopo il 2012.

La MO è stata registrata nel 90% dei 40 pazienti esaminati, con quadri clinici di aggressività diversa che variano a seconda del grado con cui si manifesta (grafico 5). La MO di grado 1 ha l'incidenza maggiore (35%) seguita da quella di grado 2 (25%). Come già esposto nel precedente paragrafo 5.2 (Pazienti e Metodi), tutte le tossicità esaminate sono state valutate suddividendole in base al Common Terminology Criteria for adverse events (CTCAE) ver 4.0, linee guida internazionali definite dal Dipartimento della Salute del National Cancer Institute, che suddividono le tossicità in classi che vanno da 1 a 5. Non è stato considerato il grado 5 in quanto equivale e coincide al decesso e non si è mai verificato nella coorte di pazienti studiati.

Grafico 5. Incidenza e grado della Mucosite Orale



Per ogni singolo paziente, sono state registrate la data di ricovero e la data di uscita (Tab 4). La mediana dei giorni di ospedalizzazione dei pazienti studiati è di 20 giorni, con un minimo di 7 giorni fino a un massimo di 48 giorni di degenza. Durante questo periodo si è registrata una riduzione di peso in 37 pazienti, con una mediana di $3 \text{ kg} \pm 2.15$. In un paziente si è verificato un calo ponderale di 11 kg su un totale di 18 giorni di ricovero.

Tabella 4. Raccolta dati durante l'ospedalizzazione per trapianto autologo

Paziente	Entrata Ricovero	Peso entrata (kg)	MUCOSITE ORALE	Uscita Ricovero	Peso uscita (kg)	GIORNI DEGENZA	PERDITA DI PESO (Kg)
1	18/01/2014	66	mucosite gr 2	06/02/2014	64	19	2
2	30/9/2013	66	mucosite gr 3	21/10/2013	62	21	4
3	05/7/2013	73	mucosite gr 1	23/07/2015	72	18	1
4	27/12/2013	75	mucosite gr 2	15/01/2014	71	19	4
5	28/01/2012	54	mucosite gr 3	19/02/2013	50	22	4
6	03/01/2013	63	mucosite gr 2	02/01/2013	59	30	4
7	22/03/2013	87	assente	06/05/2013	88	45	- 1
8	6/12/2013	65	mucosite gr 3	26/12/2013	64	20	1
9	28/01/2014	71	mucosite gr 1	10/02/2014	69	13	2
10	15/02/2014	67	mucosite gr 2	10/03/2014	63	23	4
11	27/03/2013	73	mucosite gr 3	19/03/2013	69	23	4
12	08/01/2013	66	mucosite gr 4	01/02/2013	64	24	2
13	03/01/2013	63	mucosite gr 2	23/01/2013	60	20	3
14	13/05/2013	58	mucosite gr 2	31/05/2013	55	18	3
15	07/03/2014	54	mucosite gr 4	01/04/2014	52	25	2
16	10/02/2013	63	mucosite gr 1	28/02/2013	61	18	2
17	08/05/2013	52	mucosite gr 1	24/05/2013	49	16	3
18	14/11/2013	77	mucosite gr 1	05/12/2013	75	21	2
19	26/05/2014	73	mucosite gr 1	11/06/2014	67	16	6
20	19/2/2013	86	mucosite gr 2	07/03/2013	84	16	2
21	02/05/2014	60	mucosite gr 4	26/05/2014	55	24	5
22	12/10/2015	95	mucosite gr 2	30/10/2015	84	18	11
23	02/08/2016	86	mucosite gr 3	18/08/2016	80	16	6
24	17/11/2015	89	mucosite gr 1	03/12/2015	84,5	16	4,5
25	15/01/2016	96,8	mucosite gr 2	01/02/2016	91	17	5,8
26	03/02/2016	92	mucosite gr 2	22/03/2016	98,5	48	-6,5
27	22/01/2016	64,2	mucosite gr 1	10/02/2016	60	19	4,2
28	02/04/2015	62	mucosite gr 1	11/05/2015	59,8	39	2,2
29	27/10/2015	63,5	mucosite gr 1	10/11/2015	60	14	3,5
30	05/05/2016	63,9	mucosite gr 4	27/05/2016	58,4	22	5,5
31	15/04/2016	58,7	mucosite gr 3	05/05/2016	56,4	20	2,3
32	13/10/2015	62,3	mucosite gr 1	21/11/2015	60,5	39	1,8
33	19/04/2016	64,3	mucosite gr 4	25/05/2016	62	36	2,3
34	01/02/2016	59,6	assente	24/02/2016	56,7	23	2,9
35	10/02/2016	69,8	mucosite gr 1	11/03/2016	63,9	30	5,9
36	20/11/2015	63,5	mucosite gr 1	09/12/2015	60,69	19	2,81
37	04/07/2016	66	mucosite gr 1	11/07/2016	63	7	3
38	18/12/2014	88,6	mucosite gr 4	12/01/2015	79,1	25	9,5
39	01/08/2015	91,5	assente	18/08/2015	85,5	17	6
40	03/12/2013	78	assente	20/12/2013	NA	17	NA

Per studiare la correlazione tra l'aggressività della MO, la perdita di peso e i giorni di ricovero del paziente, abbiamo calcolato l'indice di Pearson e il test di Student. I pazienti con MO di grado 1 e grado 2 sono stati identificati come gruppo *Mucosite Orale Lieve* e i pazienti con MO di grado 3 e di grado 4 come gruppo *Mucosite Orale Grave*.

Tabella 5a. Ricovero e perdita di peso in pazienti che presentano MO

MO	PERDITA DI PESO (kg)		GIORNI RICOVERO (gg)	
	Mediana	Dev Stand	Mediana	Dev Stand
Lieve	3	2,92528405	18,5	9,366046449
Grave	4	2,340681072	22,5	4,783177592

Tabella 5b. Indice di Pearson e il test di Student

Pearson Mucosite-Degenza	0.082922314
Pearson Mucosite-Peso	0.131090655
Pearson Degenza-Peso	-0.09481129
Student Mucosite-Degenza	1.78316E ⁻¹⁹
Student Mucosite-Peso	4.78028E ⁻⁰⁵
Student Degenza-Peso	1.00147E ⁻¹⁶

L'indice di Pearson è l'indice di correlazione (correlazione totale 1 o -1). Le correlazioni non sono forti (intorno allo 0.1), quindi apparentemente non ci sono correlazioni significative tra la mucosite e la perdita di peso, e tra la mucosite e i giorni di ricovero del paziente.

Invece, il test di Student ci indica quanto è alta la probabilità che queste correlazioni siano dovute al caso. Dai risultati (Tab 5b) si evince che la probabilità che le correlazioni esaminate siano dovute al caso è bassissima, praticamente zero, quindi in realtà esiste una debole ma evidente correlazione tra la mucosite e la perdita di peso, e tra la mucosite e i giorni di ricovero del paziente.

Allo scopo di approfondire l'analisi di correlazione, abbiamo applicato anche il MANN WHITNEY U TEST, che ci conferma che esiste una correlazione debole ma statisticamente significativa ($p=0.03$) tra il tipo di mucosite (Lieve/MO1 o Grave/MO2) e la perdita di peso (Tab 5c).

Tabella 5c. Mann Whitney U Test: MO vs Weight loss

Table Analyzed	Weight loss
	1
Column B	MO2
vs.	vs.
Column A	MO1
Mann Whitney test	
P value	0.0374
Exact or approximate P value?	Exact
P value summary	*
Significantly different ($P < 0.05$)?	Yes
One- or two-tailed P value?	Two-tailed
Sum of ranks in column A,B	634 , 447
Mann-Whitney U	171
Difference between medians	
Median of column A	3, n=23
Median of column B	2, n=23

Invece dall'analisi del secondo quesito non risulta correlazione significativa tra il tipo di mucosite e i giorni di ricovero (Tab 5d).

Tabella 5d. Mann Whitney U Test MO vs Hospitalization

Table Analyzed	Hospitalization
Column B	MO2
vs.	vs.
Column A	MO1
Mann Whitney test	
P value	0.4683
Exact or approximate P value?	Exact
P value summary	ns
Significantly different ($P < 0.05$)?	No
One- or two-tailed P value?	Two-tailed
Sum of ranks in column A,B	1079, 632.5
Mann-Whitney U	356.5
Difference between medians	
Median of column A	16, n=35
Median of column B	16, n=23

Per indagare nel dettaglio le cause della perdita di peso dei pazienti ricoverati, si è deciso di studiare le ulteriori complicazioni comparse successivamente al trapianto, ovvero astenia, vomito, nausea, dolore e diarrea. Come già esposto nel precedente paragrafo 5.2 (Pazienti e Metodi), tutte le tossicità esaminate sono state valutate suddividendole in base al Common Terminology Criteria for adverse events (CTCAE) versione 4.0, linee guida internazionali definite dal Dipartimento della Salute del National Cancer Institute, che suddividono le tossicità in classi che vanno da 1 a 5. I criteri di stratificazione per le categorie degli eventi avversi osservati vengono descritti in Tabella 6.a (Astenia/Fatigue, Vomito/Vomiting, Nausea/Nausea, Dolore/Pain e Diarrea/Diarrhea).

Tabella 6.a. Criteri di stratificazioni tratti dal CTCAE v 4.0

Adverse Event	Fatigue	Vomiting	Nausea	Pain	Diarrhea
Definition	A disorder characterized by a state of generalized weakness with a pronounced inability to summon sufficient energy to accomplish daily activities	A disorder characterized by the reflexive act of ejecting the contents of the stomach through the mouth	A disorder characterized by a queasy sensation and/or the urge to vomit.	A disorder characterized by the sensation of marked discomfort, distress or agony	A disorder characterized by frequent and watery bowel movements
Grade 1	Fatigue relieved by rest	1 - 2 episodes (separated by 5 minutes) in 24 hrs	Loss of appetite without alteration in eating habits	Mild pain	Increase of <4 stools per day over baseline; mild increase in ostomy output compared to baseline
Grade 2	Fatigue not relieved by rest; limiting instrumental ADL	3 - 5 episodes (separated by 5 minutes) in 24 hrs	Oral intake decreased without significant weight loss, dehydration or malnutrition	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Increase of 4 - 6 stools per day over baseline; moderate increase in ostomy output compared to baseline
Grade 3	Fatigue not relieved by rest, limiting self care ADL	>=6 episodes (separated by 5 minutes) in 24 hrs; tube feeding, TPN or hospitalization indicated	Inadequate oral caloric or fluid intake; tube feeding, TPN, or hospitalization indicated	Severe pain; limiting self care ADL	Increase of >=7 stools per day over baseline; incontinence; hospitalization indicated; severe increase in ostomy output compared to baseline; limiting self care ADL

Grade 4	-	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	-	-	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated
Grade 5	-	Death	-	-	Death

E' stato registrato in cartella clinica qualunque evento avverso riportandone la descrizione, l'intensità, e la frequenza. Questo ha permesso di raccogliere i dati metodologicamente.

I pazienti osservati hanno manifestato diverse tossicità, stratificati dal grado 1 al grado 4. Non si è mai verificato nella coorte di pazienti studiati, una tossicità di grado 5 (che equivale e coincide al decesso) per il vomito e la diarrea.

Le tossicità più diffuse sono diarrea con incidenza del 72,5% e nausea con incidenza del 60%. Astenia e vomito presentano un'incidenza del 37,5%. Infine nel 32,5% dei pazienti si è registrato dolore associato ai disordini gastrointestinali, più specificatamente: epigastralgia, pirosi e dolore dell'ipocondrio destro (Tab 6.b).

Tabella 6. b. Incidenza e grado dei disordini gastrointestinali e conseguenze legate

DISORDINI GASTROINTESTINALI	ASTENIA		VOMITO		NAUSEA		DOLORE		DIARREA	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Tot pazienti = 40										
Assente	25	62,5	25	62,5	16	40	27	67,5	11	27,5
Presente	15	37,5	15	37,5	24	60	13	32,5	29	72,5
Grado 1	8	20	7	17,5	12	30	8	20	19	47,5
Grado 2	2	5	7	17,5	9	22,5	2	5	7	17,5
Grado 3	5	12,5	1	2,5	3	7,5	3	7,5	3	7,5
Grado 4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Pertanto, dato che la tossicità con incidenza più elevata è la diarrea, abbiamo studiato se la sua comparsa sia causata dalla MO oppure da agenti infettivi. Per ogni paziente è stato eseguito il tampone rettale e 17 su 40 pazienti sono risultati positivi per i seguenti agenti infettivi: Escherichia coli (25%), Candida albicans (15%), Klebsiella pneumoniae (2.5%).

Tabella 7. Correlazione tra diarrea e mucosite orale

Diarrea	MO	Tampone positivo	Pazienti	%
si	si	si	9	22,5
si	si	no	19	47,5
si	no	si	1	2,5
no	si	si	3	7,5
no	no	no	3	7,5
no	si	no	5	12,5

Abbiamo calcolato che il 22.5% dei 40 pazienti ha presentato diarrea causata da agenti infettivi, invece il 47,5% dei pazienti ha presentato tampone rettale negativo, dimostrando quindi che la diarrea è correlata alla MO in 19 su 40 dei pazienti osservati.

Infine, abbiamo valutato per ogni evento avverso gastrointestinale il trattamento utilizzato come induzione prima dell'autotrapianto (Tab 7).

Tabella 7. Tossicità e Terapia di Induzione

Terapia di induzione in pazienti che presentano Tossicità Gastrointestinali dopo 1° autotrapianto			
Totale tox = 138		n	%
Vecchi farmaci	VAD	42	30,43
	MP	3	2,17
Nuovi farmaci	LD	2	1,45
	TD	3	2,17
	VD	0	0,00
	VTD	27	19,57
	VCD	61	44,20

I risultati dimostrano che lo sviluppo di tossicità gastrointestinali avviene soprattutto nei pazienti trattati in induzione con triplette di terapia, ovvero VAD (30,43%), VTD (19,57%) e soprattutto VCD (44,20%). I pazienti trattati in induzione con regimi immunomodulanti (TD e LD) presentano meno frequentemente la comparsa di tossicità gastrointestinali, rispetto invece a VAD e alle associazioni terapeutiche che comprendevano l'inibitore del proteosoma bortezomib (V).

5.5 Discussioni e Conclusioni

Inizialmente la valutazione dei dati si è concentrata sullo studio dell'andamento di risposta post ASCT per verificare e accertare che i risultati fossero in linea con quanto emerso in letteratura. Dai primi risultati ottenuti si è osservato che l'uso dei nuovi farmaci, come trattamento di induzione in prima linea, permette di ottenere risposte migliori sia dopo l'induzione, sia dopo il primo trapianto che dopo il tandem (Tab 8). Nessuna differenza è stata osservata in termini di risposta e sopravvivenza tra la terapia con IMiDs e i regimi contenenti Velcade.

Tabella 8. Risposta alla terapia stratificata per **vecchi** e **nuovi** farmaci

	Vecchi Farmaci CR/nCR/VGPR %	Nuovi Farmaci CR/nCR/VGPR %
Dopo Induzione	17,92	42,35
Dopo I ASCT	28,90	41,18
Dopo II ASCT	34,55	54,00

Inoltre possiamo dire che l'OS e la PFS sono migliori nei pazienti trattati con i nuovi farmaci rispetto a quelli trattati con i vecchi farmaci. Particolare attenzione è rivolta ai dati che mostrano che le risposte ottenute dopo un doppio trapianto autologo sono migliori sia che nell'induzione si siano utilizzati i vecchi farmaci che i nuovi, con un aumento della PFS. Questi risultati indicano che, nonostante l'attuale era dei nuovi farmaci, il trapianto autologo di cellule staminali rimane, ad oggi, la terapia standard e la strategia più efficace per il trattamento del MM, nel paziente con età inferiore a 65 anni e in assenza di comorbidità. L'ASCT è oggi una procedura relativamente sicura se eseguita in centri specializzati. Il miglioramento della terapia di supporto e della conoscenza dei principali effetti collaterali dei regimi di condizionamento, ha permesso negli ultimi anni di ridurre notevolmente le complicanze e la mortalità legata alla procedura (nota come Transplant Related

Mortality, TRM). Tuttavia, l'autotrapianto rimane gravato da una certa tossicità e una TRM legate principalmente alle possibili complicanze infettive [209].

Studiando le tossicità non ematologiche nella coorte di pazienti osservati, è emerso che il 59% dei pazienti presenta complicazioni durante il decorso del primo trapianto, mentre il 41% non presenta tossicità. Invece, i pazienti mostrano meno complicanze (41%) a seguito del secondo trapianto in tandem.

Il nostro studio ha evidenziato che le tossicità con maggiore incidenza sono quelle gastrointestinali (53,49% dopo il primo auto e 13,49% dopo il secondo auto) seguite da quelle infettive (31,01% dopo il primo auto e 16,67% dopo il secondo auto). Tra le tossicità infettivologiche il patogeno più coinvolto è il virus Herpes zoster in entrambe le procedure, mentre la meno rappresentata è l'infezione fungina.

Inoltre, allo scopo di approfondire l'aspetto degli eventi avversi di tipo gastrointestinale, poco affrontato in letteratura, abbiamo analizzato in dettaglio le singole tossicità gastrointestinali (sia per il primo autotrapianto che per il tandem). Dal nostro studio si evince come la MO continua ad essere tuttora un importante problema clinico e la MO è la più frequente tossicità non ematologica associata al trapianto autologo. In letteratura, l'incidenza della MO di grado 3 o 4 risulta essere del 20-60% in pazienti che si sottopongono all'ASCT, dipendentemente dal regime di condizionamento usato [210]. I pazienti da noi esaminati hanno ricevuto lo stesso condizionamento con MEL 200.

Nella nostra casistica la perdita di peso è maggiore nei pazienti affetti da MO Grave che presentano infatti una riduzione mediana del peso di $4 \text{ kg} \pm 2.34$, rispetto ai pazienti affetti da MO Lieve che presentano una riduzione mediana del peso di $3 \text{ kg} \pm 2.92$ (Tab 5a). Inoltre, i pazienti affetti da MO Grave sono stati ricoverati più a lungo con una mediana di $22,5 \pm 4.78$ giorni di degenza, rispetto ai pazienti affetti da MO Lieve che hanno una mediana di 18.5 ± 9.36 giorni di degenza. Siamo andati a verificare se ci fosse correlazione tra la comparsa di MO e la perdita di peso, e la comparsa di MO e i giorni di ospedalizzazione. Dai risultati emerge che la probabilità che le correlazioni esaminate siano dovute al caso è bassissima, praticamente zero (Tab 5b). Il Mann Whitney U Test conferma che esiste una debole ma significativa correlazione tra la mucosite e la perdita di peso.

La successiva verifica è stata quella di analizzare se ci fosse correlazione tra la comparsa di MO, la perdita di peso e la diarrea. Dai risultati finali si evince che nel 47.5% dei pazienti la perdita di peso è legata alla MO e non alla diarrea.

Come prospettiva futura è auspicabile ampliare i dati, individuando i giorni in cui compare il massimo grado di MO dopo la chemioterapia di condizionamento e dopo la data di infusione, seguendo l'esempio dello studio condotto da Blijlevens nel 2008 [211] che ha riportato come il grado più severo di MO è raggiunto al tredicesimo giorno dopo il condizionamento.

La MO rimane uno degli effetti collaterali più comuni e preoccupanti, comunque nel decorso del trapianto emergono anche ulteriori complicanze. Per esempio colpisce il risultato dello studio di meta-analisi di Ramsenthaler et al. di Luglio 2016, in cui sono stati riportati 27 diversi sintomi nei pazienti affetti da MM (Tabella 8) [212].

Tabella 8. Prevalenza di sintomi e problemi sulla qualità di vita (tratto da Ramsenthaler et al, Luglio 2016)

Symptom	Number of studies	Number of subjects	Pooled prevalence (%)	95% CI	I ² (%)
Pain	15	1882	58.6	8.8–95.2	12.0
Severe pain	10	1136	44.7	2.2–96.7	24.7
Bone aches	4	572	41.0	0.0–100.0	100.0
Fatigue	13	1204	98.8	98.1–99.2	0.2
Severe fatigue	7	620	59.7	12.9–93.7	11.2
Weakness	3	264	21.6	0.1–99.7	100.0
Tiredness	3	318	46.9	0.2–99.7	100.0
Sleep problems	11	1075	34.5	3.8–87.4	100.0
Severe sleep problems	4	245	32.1	1.9–92.1	36.6
Feeling sick	2	254	13.5	0.0–100.0	37.9
Dizziness	3	428	36.8	0.2–99.5	100.0
Drowsiness	3	308	40.6	0.3–99.4	9.8
Appetite loss	8	770	42.7	5.3–90.8	23.4
Severe appetite loss	4	245	32.8	2.0–92.2	26.6
Nausea	4	541	16.9	0.1–99.0	50.7
Vomiting	2	109	9.5	0.1–99.4	12.0
Nausea/vomiting	10	981	17.7	1.1–80.5	21.4
Severe nausea/vomiting	4	245	2.7	0.1–59.7	2.2
Diarrhoea	8	805	40.7	4.8–90.4	6.8
Severe diarrhoea	4	245	21.1	0.8–89.9	5.7
Constipation	7	639	66.5	23.5–92.8	13.2
Severe constipation	4	245	45.2	4.6–93.4	17.9
Breathlessness	7	540	36.6	3.3–90.7	36.3
Severe breathlessness	4	245	33.0	1.8–92.2	17.0
Cough ¹	1	253	42.0	23.9–60.0	–
Mouth problems	7	1047	21.4	0.1–98.3	43.6
Severe mouth problems ¹	1	154	17.1	1.4–35.6	–
Problems remembering	3	281	42.6	0.1–99.9	100.0

Symptom	Number of studies	Number of subjects	Pooled prevalence (%)	95% CI	P (%)
Difficulty paying attention ¹	1	100	8.0	1.3–29.1	–
Tingling in hands/feet	4	481	53.4	0.4–99.7	98.3
Severe tingling ¹	1	154	32.0	10.8–53.1	–
Distress	4	379	27.8	0.0–100.0	100.0
Anxiety	10	835	35.7	1.0–96.9	46.1
Case of anxiety	8	720	26.7	0.2–98.4	100.0
Depression	11	1028	22.3	0.3–96.2	86.4
Case of depression	9	774	23.6	0.3–97.3	73.5
Sexual problems	3	115	23.5	0.2–98.1	51.5
Muscle cramps	2	176	6.9	0.0–99.5	21.0
Peripheral oedema	2	176	6.5	0.0–99.5	29.0
Quality-of-life problems					
Decreased physical functioning	13	1424	98.9	98.2–99.3	0.5
Severely decreased physical functioning	4	245	27.3	1.4–91.1	12.5
Decreased role functioning	9	941	67.0	21.2–93.9	17.3
Severely decreased role functioning	4	245	46.7	5.0–93.6	28.4
Decreased emotional functioning	9	1005	57.7	12.5–92.9	10.4
Severely decreased emotional functioning	4	245	26.3	1.3–90.8	10.5
Decreased cognitive functioning	5	577	80.2	40.0–96.1	3.3
Severely decreased cognitive functioning	4	245	14.1	0.4–87.2	20.3
Decreased social functioning	8	855	58.0	12.2–93.2	6.8
Severely decreased social functioning	4	245	28.6	1.5–91.5	23.5
Most severe disease symptoms	2	187	1.5	0.0–100.0	100.0
Most severe side effects	3	219	15.1	0.0–99.5	7.4
Worry about dying/future	6	569	49.7	1.1–98.9	16.4
Severe worry about dying	3	341	11.9	0.0–100.0	43.6
Problems with body image	3	228	41.3	0.1–99.7	13.5
Financial difficulties	7	673	78.4	39.1–95.4	5.0
Severe financial difficulties	4	245	43.3	4.2–93.1	6.9

¹No pooled prevalence (only one study).

Questi risultati indicano che c'è un gran numero di sintomi che avvengono frequentemente in un alto numero di pazienti. I sintomi più comuni sono stati dolore (75%), affaticamento (53,1%), e neuropatia periferica, presente tra il 53,4% a quasi il 100% dei pazienti. Ulteriori sintomi fastidiosi sono dispnea e disturbi del sonno. Circa il 25% dei pazienti ha disfunzione sessuale. Quasi l'80% dei pazienti riferisce difficoltà finanziarie, di cui il 43,3% difficoltà gravi. Inoltre lo studio di meta-analisi di Ramsenthale rileva che quasi la metà dei pazienti (49.7%) esprime seria preoccupazione e paura di morire. I pazienti sono impauriti, provano rabbia e frustrazione, si sentono depressi o ansiosi presentando disturbi del sonno. Questi sentimenti sono comuni e fanno parte del processo di accettazione della diagnosi. Imparare a conoscere meglio il MM, le opzioni terapeutiche disponibili e come sarà la vita dopo il trattamento della malattia, può contribuire ad attenuare tali sentimenti. Le complicanze psicologiche possono essere curate con il supporto di un servizio di consulenza di uno psicoterapeuta.

Infine, l'importanza dello studio delle complicanze post trapianto non solo aiuta a migliorare la qualità di vita del paziente ma anche le conseguenze economiche che suddette complicanze comportano. A tal proposito in uno studio condotto negli USA, in pazienti affetti da tumore della testa e del collo, il costo delle mucositi è di 17.000 \$ [213]. Sarebbe quindi di notevole interesse una ricerca sull'impatto della MO, in pazienti che eseguono ASCT, sulle risorse economiche del sistema sanitario nazionale.

In conclusione possiamo dire che anche se il MM è sempre considerato inguaribile, è possibile che una frazione significativa di pazienti attualmente sottoposti a terapia può essere curata. La scelta del trattamento è importante per la sopravvivenza e per la qualità di vita. Il MM è un esempio di un tumore ematologico inguaribile ma, grazie ai miglioramenti nella terapia, i pazienti possono convivere con la malattia fino a un tempo di 5-10 anni [214]. È chiaro che una migliore comprensione della biologia della malattia ci conduce vicini al raggiungimento di una cura duratura [215]. Ciò nonostante molte domande rimangono senza risposta. Una migliore comprensione della biologia del mieloma guiderà l'intensità del trattamento? Ed in questo caso potrebbe essere necessario ricorrere a terapie più aggressive? Nonostante la produzione di un numero crescente nuovi farmaci, ad oggi la migliore combinazione delle terapie e il raggiungimento di una riduzione della comparsa di tossicità a breve o a lungo termine, sono ancora questioni in gran parte irrisolte.

Bibliografia

1. Palumbo A, Anderson K. Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2011; 364:1046-1060.
2. Corradini P, Foà R: Mieloma Multiplo da “Manuale di Ematologia” di Boccadoro M, Gay F, Larocca A, Magarotto V, Palumbo A; edizioni Minerva Medica, 2008: p. 183-194.
3. Avvisati G, Petrucci MT: Malattia mielomatosa da “Ematologia di Mandelli” di Avvisati G; editore Piccin, 2014: p. 521-547.
4. Kristinsson SY, Landgren O, Dickman PW, et al. Patterns of survival in multiple myeloma: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2003. *J Clin Oncol* 2007; 25:1993-9.
5. Alexander DD, Mink PJ, Adami HO, et al. Multiple myeloma: a review of the epidemiologic literature. *Int J Cancer* 2007; 120 Suppl 12:40-61.
6. Kaushansky K : “Education M-H”; editore Williams Hematology; 2010: p. 1645-73.
7. Ichimaru M. Multiple myeloma among atomic bomb survivors in Hiroshima e Nagasaki, 1950-1976: relationship to radiation dose absorbed by the bone marrow. *J Nat Cancer Inst* 1982; 69:323-8.
8. Rajkumar SV, et al. Haematological cancer: redefining myeloma. *Nat Rev Clin Oncol* 2012; 9:494-6.
9. Harada H, Kawano MM, Huang N, et al. Phenotypic difference of normal plasma cells from mature myeloma cells. *Blood* 1993; 81:2658-63.
10. Rasmussen T, Kuehl M, Lodahl M, et al. Possible roles for activating RAS mutations in the MGUS to MM transition and in the intramedullary to extramedullary transition in some plasma cell tumors. *Blood* 2005; 105:317-323.
11. Neri, et al. p53 Gene Mutations in multiple myeloma are associated with advanced malignancy. *Blood* 1993; 81:128-35.
12. Hideshima T, Chauhan D, Schlossman R, et al. The role of Tumor Necrosis Factor Alpha in the pathophysiology of human multiple myeloma: therapeutic applications. *Oncogene* 2001; 20:4519-27.
13. Klein B, Zhang XG, Jourdan M, et al. Interleukin-6 is the central tumor growth factor in vitro and in vivo in multiple myeloma. *Eur cytokine Netw* 1990; 1:193-201.
14. Urischima M, Ogata A, Chauhan D, et al. IL-6 promotes multiple myeloma cellular growth via phosphorylation of retinoblastoma protein. *Blood* 1996; 88:2219-27.
15. Fairfield H, Falank C, Avery L, et al. Multiple myeloma in the bone marrow: pathogenesis and treatments. *Ann NY Acad Sci* 2016; 1364:32-51.

16. Zhang XG , Bataille R, Jourdan M, et al. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor synergizes with IL-6 in supporting the proliferation of human myeloma cells. *Blood* 1990; 76:2599-605.
17. Toshimi M, et al. Cell contact between marrow stromal cell and myeloma cell via VCAM-1 and $\alpha 4\beta 1$ integrine enhances production of osteoclast-stimulating activity. *Blood* 2000; 96:1953.
18. Heyerdahl F, Kildahl-Andersen O. Myelomatosis and low level of vitamin B12. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1999 30;119:4321-2.
19. Paradisi F, Corti G, Cinelli R. Infections in multiple myeloma. *Infect dis Clin North Am* 2001; 15:373-384.
20. Dumas G, Merceron S, Zafrani L, et al. Hyperviscosity syndrome. *Rev Med Interne* 2015; 36:588-95.
21. Eda H, Santo L, David Roodman G et al. Bone Disease in Multiple Myeloma. *Cancer Treat Res* 2016; 169:251-270.
22. Ram RL, Kumar VS. Osteosclerotic and osteolytic lesions in multiple myeloma. *Indian J Med Res* 2014; 140:441-2.
23. Terpos E, Politou M, Viniou N, et al. Significance of macrophage inflammatory protein-1 alpha (MIP-1alpha) in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2005; 46:1699-707.
24. Sezer O, Heider U, Zavrski, et al. RANK ligand and osteoprogesterin in myeloma bone disease. *Blood* 2003; 101:214-240.
25. Giuliani N, Colla S, Sala R. Human myeloma cells stimulate the receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL) in T lymphocytes: a potential role in multiple myeloma bone disease. *Blood* 2002; 100:4615-4621.
26. Oyajobi BO, Franchin G, Williams PJ, et al. Dual effects of macrophage inflammatory protein-1 alpha in isreolysis ad tumor burden in the murina 5TGM1 model of myeloma bone disease. *Blood* 2003; 102:311-9.
27. Gavriatopoulou M1, Terpos E1, Kastritis E, et al. Current treatments for renal failure due to multiple myeloma. *Expert Opin Pharmacother* 2016; 17:2165-2177.
28. Yussim E1, Schwartz E, Sidi Y, et al. Acute renal failure precipitated by non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in multiple myeloma. *Am J Hemato* 1998; 58:142-4.
29. Durie BG. Staging and kinetics of multiple myeloma. *Semin Oncol* 1986; 13:300-9.
30. 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; 121:749-57.

31. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. *Cancer* 1975; 36:842-845.
32. Oliva S, Boccadoro M. Mieloma Multiplo :“La Malattia Oncologica: Diagnosi, Terapia e gestione clinica” di Labianca R, Cascinu S; editore Edra, 2013; p. 611-628.
33. Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives, risk factors for progression, and guidelines for monitoring and management. *Leukemia* 2010; 24:1121-1127.
34. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International Staging System for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23:3412-20
35. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014; 15:538-548.
36. a) Rajkumar SV, Shaji Kumar. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc* SYMPOSIUM ON NEOPLASTIC HEMATOLOGY AND MEDICAL ONCOLOGY. January 2016 Volume 91, Issue 1, Pages 101–119. b) Anna Caldini, Maria Stella Graziani et al. L'aggiornamento dei criteri per la diagnosi di mieloma multiplo da parte dell' "International Myeloma Working Group" *Biochimica Clinica* 2015; vol 39, n.4.
37. Anderson KC, Alsina M, Bensinger W, et al. Multiple Myeloma Clinical Practice Guidelines in Oncology. *JNCCN* 2011; 9:1146-1183.
38. Rajkumar SV, Dispenzieri A, Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance, Waldenström macroglobulinemia, AL amyloidosis, and related plasma cell disorders: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2006; 81:693-703
39. Katodritou E1, Terpos E, Symeonidis AS, et al. Clinical features, outcome, and prognostic factors for survival and evolution to multiple myeloma of solitary plasmacytomas: a report of the Greek myeloma study group in 97 patients. *Am J Hematol* 2014; 89:803-8.
40. Soutar R, Lucraft H, Jackson G, et al. Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone and solitary extramedullary plasmacytoma. *Br J Haematol* 2004; 124:717-726.
41. Bladé J, Fernandez de Larrea C, Rosinol L, et al. Soft-Tissue Plasmacytomas in multiple myeloma: Incidence, Mechanism of extramedullary Spread and Treatment approach. *J Clin Oncol* 2011; 29:3805-3812.
42. Galièni P, Cavo M, Avvisati G, et al. Solitary plasmacytoma of bone and extramedullary plasmacytoma: two different entities? *Ann Oncol* 1995;6:687–691.

43. Grover S, Selhi PK, Sood N et al. Non-Secretory Myeloma, Diagnosed on Renal Biopsy as Cast Nephropathy. *J Clin Diagn Res* 2016; 10:ED04-5.
44. Richardson PG1, Laubach J, Paba-Prada C, et al. IgD and IgE Variants of Myeloma: Valuable Insights and Therapeutic Opportunities. *Oncology* 2013; 27:803-4.
45. Baehring JM, Hochberg EP, Raje N, et al. Neurological manifestations of Waldenström macroglobulinemia. *Nature Clinical Practice Neurology* 2008; 4:547–556.
46. Chattopadhyay M1, Rytina E, Dada M, et al. Immunobullous dermatosis associated with Waldenström macroglobulinaemia treated with rituximab. *Clin Exp Dermatol* 2013; 38:866-9.
47. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006; 20(9):1467-73.
48. Alexanian R, Haut A, Khan AU, et al. Treatment for multiple myeloma. Combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *JAMA* 1969; 208:1680-1685.
49. Blokhin N, Larionov L, Perevodchikova N, et al. Clinical experience with sarcolisin in neoplastic disease. *Ann NY AcadSci* 1958; 68:1128-32.
50. Rajkumar SV, et al. Approach to the treatment of multiple myeloma: a class of philosophies. *Blood* 2011; 118:3205.
51. Palumbo A, et al. Thalidomide for treatment of multiple myeloma: 10 years later. *Blood* 2008; 111:3968.
52. Palumbo A, et al. Melphalan, prednisone and lenalidomide treatment for newly diagnosed myeloma: a report from the GIMEMA- Italian Multiple Myeloma Network. *J ClinOncol* 2007; 25:4459; 2008; 111:3968.
53. Brenner H, Gondos A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. *Blood* 2008; 111:2521-6.
54. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008; 111:2516-20.
55. Bang SM, Kyle RA, Rajkumar SV, et al. Treatment patterns and outcomes in elderly patients with multiple myeloma. *Leukemia* 2013; 27:971-4.
56. Bayraktar UD, Bashir Q, Qazilbash M, et al. Fifty years of melphalan use in hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19:344-56.
57. Hideshima T, Richardson P, Chauhan, et al. The proteasome inhibitor PS-341 inhibits growth, induces apoptosis, and overcomes drug resistance in human multiple myeloma cells. *Cancer Res* 2001; 61:3071-6.

58. San Miguel JF, Schlang R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Eng J Med* 2008; 359:906-17.
59. San Miguel JF, Schlang R, Khuageva NK, et al. Persistent overall survival benefit and no increased risk of second malignancies with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in patients with untreated multiple myeloma. *J ClinOncol* 2013; 3:448-55.
60. Ciechanover A. The ubiquitin-proteasome proteolytic pathway. *Cell* 1994; 79:13-21.
61. Almond JB, Cohen GM. The proteasome: a novel target for cancer chemotherapy. *Leukemia* 2002; 16:433-43.
62. Zangari M, Terpos E, Zhan F, et al. Impact of bortezomib on bone health in myeloma: a review of current evidence. *Cancer Treat Rev* 2012; 38:968-80.
63. Richardson PG, Sonneveld O, Schuster MW, et al. Reversibility of symptomatic peripheral neuropathy with bortezomib in the phase III APEX trial in relapsed multiple myeloma: Impact of a dose-modification guideline. *Br J Haematol* 2009; 144:895-903.
64. Moreau P, Phylipenko H, Grosicki S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol* 2011; 12:431-40.
65. Haslett PA, Corral LG, Albert M, et al. Thalidomide costimulates primary human T Lymphocytes, preferentially inducing proliferation, cytokine production, and cytotoxic responses in the CD8+ subset. *J Exp Med* 1998; 187:1885-92.
66. Davies FE, Raje N, Hideshima T, et al. Thalidomide and immunomodulatory derivatives augment natural killer cell cytotoxicity in multiple myeloma. *Blood* 2001; 98:210-16.
67. Quach H, Ritchie D, Stewart AK, et al. mechanism of action of immunomodulatory drugs (IMiDs) in multiple myeloma. *Leukemia* 2010; 24: 22-32.
68. Galustian C, Meyer B, Labarthe MC, et al. The anti-cancer agents lenalidomide and pomalidomide inhibit the proliferation and function of T regulatory cells. *Cancer Immunol Immunother* 2009; 58:1033-45.
69. Gupta D, Treon SP, Shima Y, et al. Adherence of multiple myeloma cells to bone marrow stromal cells upregulates vascular endothelial growth factor secretion: therapeutic applications. *Leukemia* 2001; 15:1950-61.
70. Corral LG, Haslett PA, Muller GW, et al. Differential cytokine modulation and T activation by two distinct classes of thalidomide analogues that are potent inhibitors of TNF-alpha. *J Immunol* 1999; 163:380-6.

71. Keifer JA, Guttridge DC, Ashburner BP, et al. Inhibition of NF-kappa B activity by thalidomide through suppression of IkappaB kinase activity. *J BiolChem* 2001; 276:22382-7.
72. Thakurta A, Gandhi AK, Waldman M, et al. Absence of mutation in cereblon (CRBN) and DNA Damage Binding Protein 1 (DDB1) genes in myeloma cells and patients and its clinical significance. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2013; abstract 3139.
73. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. International Myeloma Working Group. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008; 22:414-23.
74. Dimopoulos MA, Chen C, Spencer A, et al. Long-term follow-up on overall survival from the MM 009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2009; 23:2147-52.
75. San Miguel J, Weisel K, Moreau P, et al. Pomalidomide plus dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomized, open label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14:1055-66.
76. Palumbo A, Facon T, Sonneveld P, et al. Thalidomide for treatment of multiple myeloma: 10 years later. *Blood* 2008; 111:3968-77.
77. Barley K, He W, Agarwal S, et al. Outcomes and management of lenalidomide-associated rash in patients with multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2016; 4:1-6.
78. Chen C, Reece DE, Siegel D, et al. Expanded safety experience with lenalidomide plus dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma. *Br J Haematol* 2009; 146:164-70.
79. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 367:825-31.
80. Palumbo A, Bringhen S, Liberati AM, et al. Oral melphalan, prednisone and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: update results of a randomized controlled trial. *Blood* 2008; 112:3107-14.
81. Facon T, Mary J, Hulin C, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma. *Lancet* 2007; 370:1209-18.

82. Hulin C, Facon T, Rodon P, et al. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with new diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. *J Clin Oncol* 2009; 27:3664-70.
83. Wijermans P, Schaafsma M, Termorshulzer F, et al. Phase III study of the value of thalidomide added to melphalan and prednisone in elderly patients with new diagnosed multiple myeloma: the HOVON 49 study. *J Clin Oncol* 2010; 28:3160-6.
84. Waage A, Gimsing P, Fayers P, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide or placebo in elderly patients with multiple myeloma. *Blood* 2010; 116:1405-12.
85. Beksac M, Haznedar R, Firatti-Tuglilar T, et al. Addition of thalidomide to oral melphalan/prednisone in patients with multiple myeloma not eligible for transplantation: results of a randomized trial from Turkish Myeloma Study Group. *Eur J Hematol* 2011; 86:16-22.
86. Facon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Initial phase III results for the FIRST (Frontline Investigation Of Lenalidomide + Desametasone Versus Standard Thalidomide) Trial (MM-020/IFM/07 01) in newly diagnosed multiple myeloma patients ineligible for stem cell transplantation. *ASH annual Meeting Abstracts* 2013; abstracts 2.
87. Balfour JA, Goa KL. Bendamustine. *Drugs* 2001; 61:631-8.
88. Leoni LM, Hartley JA. Mechanism of action: the unique pattern of bendamustine-induced cytotoxicity. *Semin Hematol* 2011; 48 Suppl 1:S12-23.
89. Leoni LM, Bailey B, Reifert J, et al. Bendamustine (Treanda) displays a distinct pattern of cytotoxicity and unique mechanistic features compared with other alkylating agents. *Clin Cancer Res* 2008; 14:309-17.
90. Cives M, Ciavarella S, Rizzo FM, et al. Bendamustine overcomes resistance to melphalan in myeloma cell lines by inducing cell death through mitotic catastrophe. *Cell Signal* 2013; 25:1108-17.
91. Gentile M, Vigna E, Recchia AG, et al. Bendamustine in multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2015; 95:377-88.
92. Pönisch W, Mitrou PS, Merkle K, et al. East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). Treatment of bendamustine and prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to treatment with melphalan and prednisone--a randomized phase III study of the East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). *J Cancer Res Clin Oncol* 2006; 1320:205-12.

93. McElwain TJ, Powels RL. High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukemia and myeloma. *Lancet* 1983; 2:822-4.
94. Selby PJ, McElwain TJ, Nandi AC, et al. Multiple myeloma treated with high dose intravenous melphalan. *Br J Haematol* 1987; 66:55-62.
95. Harousseau JL, Facon L, Maloisel F. G-CSF instead autologous stem cell transplantation after high dose melphalan as front-line therapy in multiple myeloma. *Blood* 1995; 86 (suppl1):184a.
96. Barlogie B, Hall R, Zander A, et al. High dose melphalan with autologous bone marrow transplantation for multiple myeloma. *Blood* 1986; 67:1298-1301.
97. Mill WB, Griffith R. The role of radiation therapy in the management of plasma cell tumors. *Cancer* 1980; 45:647-652.
98. Leigh BR, Kurtts TA, Mack CF, et al. Radiation therapy for the palliation of multiple myeloma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25:801-804.
99. Rades D, Hoskin PJ, Stalpers LJ, et al. Short-course radiotherapy is not optimal for spinal cord compression due to myeloma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64:1452-57.
100. Barlogie B, Alexanian R, Dicke KA, et al. High-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for resistant multiple myeloma. *Blood* 1987; 70:869-72.
101. Mandelli F, Avvisati G, Amadori S, et al. Maintenance treatment with recombination interpheron alpha-2b in patients with multiple myeloma responding to conventional induction chemotherapy. *N Eng J Med* 1990; 322:1430-34.
102. Salmon SE, Crowley JJ, Balcerzak SP, et al. Interpheron versus interpheron plus prednisone remission maintenance therapy for multiple myeloma: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1998; 16:890-6.
103. Lokhorst HM, Van Der Holt B, Zweegman S, et al. A randomized phase 3 study on the effect of thalidomide combined with Adriamicin, desamethasone and high dose mephalan, followed by thalidomide maintenance in patients with multiple myeloma. *Blood* 2010; 115:1113-20.
104. Attal M, Harousseau JL, et al. Maintenance therapy with thalidomide improve survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 2006; 108:3289-94.
105. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al. The role of maintenance thalidomide therapy in multipole myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. *Blood* 2012; 119:7-15.

106. Spencer A, Prince HM, Roberts AW, et al. Consolidation therapy with low-dose thalidomide and prednisone prolongs the survival of multiple myeloma patients undergoing a single autologous stem-cell transplantation procedure. *J Clin Oncol* 2009; 27:1788-93.
107. Stewart AK, Trudel S, Bahlis NJ, et al. A randomized phase 3 trial of thalidomide and prednisone as maintenance therapy following autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma: the NCIC CTG MY 10 trial. *Blood* 2010; 121(9):1517-23.
108. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *N Eng J Med* 2012; 10:1782-91.
109. McCarty PL, OWzar K, Hofmeister CC, et al. Lenalidomide maintenance after stem cell transplantation for multiple myeloma. *N Eng J Med* 2012; 10:1770-81.
110. Garban F, Attal M, Michallet M, et al. Prospective comparison of autologous stem cell transplantation followed by dose-reduced allograft (IFM99-03 trial) with tandem autologous stem cell transplantation (IFM99-04 trial) in high risk de novo multiple myeloma. *Blood* 2006; 107:3474-80.
111. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Majo Clin Proc* 2003; 78:21.
112. Terpos E. International Myeloma Working Group recommendations for the treatment of multiple myeloma-related bone disease. *J Clin Oncol* 2013; 31:2347-57.
113. Fromiguet O, Body JJ. Bisphosphonates influence the proliferation and the maturation of normal human osteoblasts. *J Endocrinol Invest* 2002; 25:539-546.
114. Boivin G, Meunier PJ. Changes in bone remodeling rate influence the degree of mineralization of bone. *Connect Tissue Res* 2002; 43:535-537.
115. Cummings SR, Karpf DB, Harris F, et al. Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. *Am J Med* 2002; 112:281-289.
116. Lahtinen R, Laasko M, Palva I, et al. Randomised, placebo-controlled multicentre trial of clodronate in multiple myeloma. Finnish Leukemia Group. *Lancet* 1992; 340:1049-52.
117. McCloskey EV, MacLennan IC, Drayson MT, et al. A randomized trial of the effect of clodronate on skeletal morbidity in multiple myeloma. MRC Working Party on Leukemia in Adults. *Br J Haematol* 1998; 100:317-25.
118. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in treatment of skeletal complications in patients with

advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized double-blind, multicentre, comparative trial. *Cancer* 2003; 1735-44.

119. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al. Long-term follow up of MRC Myeloma IX trial: Survival outcomes with bisphosphonate and thalidomide treatment. *Clin Cancer Res* 2013; 19:6030-8.
120. Dudeney S, Lieberman IH, Reinhardt MK, et al. Kyphoplasty in the treatment of osteolytic vertebral compression fractures as a result of multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002; 20:2382-7.
121. Burnette BL, Leung N, Rajkumar SV. Renal improvement in myeloma with bortezomib plus plasma exchange. *New Eng J Med* 2011; 364:2365-2366.
122. Hillen HF. Thrombosis in cancer patients. *Ann Oncol* 2000; 3:273-6.
123. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Prevention of thalidomide and lenalidomide associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008; 22:414-23.
124. Chanan-Khan A, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Analysis of herpes zoster events among bortezomib-treated patients in the phase III APEX study. *J Clin Oncol* 2008; 26:4784-90.
125. Robertson JD, Nagaesh K, Jowitt SN, et al. Immunogenicity of vaccination against influenza, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type B in patients with multiple myeloma. *Br J Cancer* 2000; 82:1261-5.
126. Terpos E, Politou M, Rahemtulla A. Tumor lysis in multiple myeloma after bortezomib (VELCADE) administration. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130:623-5.
127. Richardson P, Mitsiades C, Schlossman R, et al. The treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007; 2007:317-23.
128. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Assessment of Proteasome Inhibition for Extending Remissions (APEX) Investigators. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005; 352:2487-98.
129. Orłowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. *J Clin Oncol* 2007; 25:3892-901.
130. Pineda-Roman M1, Zangari M, van Rhee F, et al. VTD combination therapy with bortezomib-thalidomide-dexamethasone is highly effective in advanced and refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2008; 22:1419-27.

131. Richardson PG, Weller E, Lonial S, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2010; 116:679-86.
132. Berenson JR, Yang HH, Sadler K, et al. Phase I/II trial assessing bortezomib and melphalan combination therapy for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2006; 24:937-44.
133. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. Multiple Myeloma (010) Study Investigators. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007; 357:2123-32.
134. San Miguel J, Weisel K, Moreau P, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM.003): a randomised, open label, phase III trial. *Lancet* 2013; 14:1055-66.
135. Fermand JP, Ravaud P, Chevret S, et al. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment? Results of a multicentre sequential randomized clinical trial. *Blood* 1998; 92:3131-6.
136. Cook G, Williams C, Brown JM, et al. High-dose chemotherapy plus autologous stem cell transplantation as consolidation therapy in patients with relapsed multiple myeloma after previous autologous stem cell transplantation (NRCI Myeloma X Relapse Intensive Trial): a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15:874-85.
137. Vij R, Kaufman JL, Jakubow A, et al. Final results from the bortezomib-naive group of PX-171-004, a phase 2 study of single agent carfilzomib in patients with relapsed and/or refractory MM. *Blood* 2011; 118:369-70.
138. Siegel DS, Martin T, Wang M, et al. A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2012; 120:2817-25.
139. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. ASPIRE Investigators. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015; 372:142-52.
140. Jakubowiak AJ, Dytfield D, Griffith KA, et al. A phase 1/2 study of carfilzomib in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone as a frontline treatment for multiple myeloma. *Blood* 2012; 120:1801-9.

141. Korde N, Roschewski M, Zingone A, et al. Treatment with carfilzomib-lenalidomidedexamethasone with lenalidomide extension in patients with smoldering or newly diagnosed multiple myeloma. *JAMA Oncol* 2015; 1:746-54.
142. Richardson PG, Moreau P, Laubach JP, et al. The investigational proteasome inhibitor ixazomib for the treatment of multiple myeloma. *Future Oncol* 2015; 11:1153-68.
143. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. TOURMALINE-MM1 Study Group. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016; 374:1621-34.
144. Teicher BA, Tomaszewski JE. Proteasome inhibitors. *BiochemPharmacol* 2015; 96:1-9.
145. Mori E, Kazuhiro M, Kataoka S. Current status of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand receptor (TRAIL-R) targeting cancer therapy. *Ann Cancer Res* 2005; 13:11-6.
146. Parham P: "Immunologia"; editore Zanichelli, 2001.
147. Goldsby RA, Kindt TJ, Osborne BA: "Kuby Immunologia"; editore UTET Scienze Mediche, 2000.
148. Lonial S, Durie B, Palumbo A, et al. Monoclonal antibodies in the treatment of multiple myeloma: current status and future perspectives. *Leukemia* 2016; 30:526-35.
149. Malavasi F, Deaglio S, Funaro A, et al. Evolution and function of the ADP ribosyl cyclase/CD38 gene family in physiology and pathology. *Physiol Rev* 2008; 88:841-86.
150. Quarona V, Ferri V, Chillemi A, et al. Unraveling the contribution of ectoenzymes to myeloma life and survival in the bone marrow niche. *Ann N Y AcadSci* 2015; 1335:10-22.
151. Lin P, Owens R, Tricot G, et al. Flow cytometric immunophenotypic analysis of 306 cases of multiple myeloma. *Am J Clin Pathol* 2004; 121:482-8.
152. Sanchez L, Wang Y, Siegel DS, et al. Daratumumab: a first-in-class CD38 monoclonal antibody for the treatment of multiple myeloma. *J Hematol Oncol* 2016; 9:51.
153. Van der Veer MS, de Weers M, van Kessel B, et al. Towards effective immunotherapy of myeloma: enhanced elimination of myeloma cells by combination of lenalidomide with the human CD38 monoclonal antibody daratumumab. *Haematologica* 2011; 96:284-90.
154. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2016; 387:1551-60.
155. Hsi ED, Steinle R, Balasa B, et al. CS1, a potential new therapeutic antibody target for the treatment of multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2008; 14:2775-84.

156. Collins SM, Bakan CE, Swartzel GD, et al. Elotuzumab directly enhances NK cell cytotoxicity against myeloma via CS1 ligation: evidence for augmented NK cell function complementing ADCC. *Cancer Immunol Immunother* 2013; 62:1841-9.
157. Zonder JA, Mohrbacher AF, Singhal S, et al. A phase 1, multicenter, open-label, dose escalation study of elotuzumab in patients with advanced multiple myeloma. *Blood* 2012; 120:552-9.
158. Thomas ED, Lochte HL Jr, Cannon JH, et al. Supralethal whole body body lethal irradiation and isologous marrow trasplantation in man. *J Clin Invest* 1959; 38:1709 -16.
159. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myélome. *N Engl J Med* 1996; 335(2):91-7.
160. Child JA, Morgan GJ, Davies F, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 348(19):1875-83.
161. Barlogie B, Jagannath S, Desikan KR, et al. Total therapy with tandem transplants for newly diagnosed multiple myelom. *Blood* 1999; 93(1):55-65.
162. Cavo M, Tosi P, Zamagni E, et al. The Bologna 96 clinical trial of single versus double autotransplants for previously untreated multiple myeloma. *Blood* 2000; 179a.
163. Sonneveld P, Van der Holt B, ergeren CM, et al. Intensive versus double intensive therapy in untreated multiple myeloma: updated analysis of the prospective phase III stuy HOVON 24 MM. *Haematology J* 2003; 4:1-59.
164. Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al. Doble autologous transplantantion improves survival of multiple myeloma patients: final analysis of a prospective randomized study of the “ Intergroup Francaise du Myelome”. *Blood* 2002; 100: 5a.
165. F.Patriarca: “Pazienti eleggibili al trapianto”; editore Edra, 2014.
166. Segeren CM, Sonneveld P, van der HB, et al. Vincristine, Doxorubicin and dexamethasone (VAD) administrered as rapid intravenous infusion for first-line treatment in untreated multiple myeloma. *Br J Haematol Oncol* 1989; 7:139-148.
167. Dhakal B, Girnius S, Hari P. Recent advances in understanding multiple myeloma. *F1000Research* 2016; 5. pii: F1000 Faculty Rev-2053.
168. Durie B, Hoering A, Rajkumar SV, et al. Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone Vs. Lenalidomide and Dexamethasone in Patients (Pts) with Previously Untreated Multiple Myeloma without an Intent for Immediate Autologous Stem Cell Transplant (ASCT): Results of the Randomized Phase III Trial SW. *Blood* 2015; 126(23):25.

169. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3. *Lancet* 2010; 376(9758): 2075–85.
170. Magarotto V, Bringhen S, Offidani M, et al. Triplet vs doublet lenalidomide containing regimens for the treatment of elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2016; 127(9): 1102–8.
171. Jakubowiak AJ, Dytfeld D, Griffith KA, et al. s.l. A phase 1/2 study of carfilzomib in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone as a frontline treatment for multiple myeloma. *Blood* 2012; 120(9): 1801–9.
172. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet* 2010; 376: 2075-85.
173. Sakellari I, Mallouri D, Batsis I, et al. Carmustine, etoposide, cytarabine and melphalan versus a newly designed intravenous busulfan-based Busulfex, etoposide and melphalan conditioning regimen for autologous hematopoietic cell transplant: a retrospective matched-pair analysis in advanced Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. *Leuk Lymphoma* 2015; 56(11):3071-81.
174. McElwain TJ, Powels RL. High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukemia and myeloma. *Lancet* 1983; ii:822-824.
175. Cunningham D, Paz-Ares L, Gore ME, et al. High-dose melphalan for multiple myeloma: long term follow up data. *J Clin Oncol* 1994; 12:764-768.
176. Moreau P, Milpied N, Mahe B, et al. Melphalan 220mg/mq followed by peripheral blood stem cell transplantation in 27 patients with advanced multiple myeloma. *Bone marrow Transplant* 1999; 23:1003-1006.
177. Mansi J, da Costa F, Viner C, et al. High-dose busulfan in patients with myeloma. *J Clin Oncol* 1992; 10:1569-1573.
178. Bensinger WI, Rowley SD, Demirer T, et al. High-dose therapy followed by autologous hematopoietic stem cell infusion for patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol* 1996; 14:1447-1456.

179. Lahuerta JJ, Grande C, Blande J, et al. Myeloablative treatments for Multiple Myeloma: up date of a comparative study of different regimens used in patients from Spanish Registry for Transplantation in multiple myeloma. *Leuk & Lymph* 2002; 4:67-4.
180. F.Patriarca: "Pazienti eleggibili al trapianto"; editore Edra, 2014.
181. Kumar A, Kharfan-Dabaja MA, Glasmacher A, Djulbegovic B. Tandem versus single autologous hematopoietic cell transplantation for the treatment of multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis *J Natl Cancer Inst.* 2009; 101(2): 100-10.
182. Attal Harousseau, J.L., Facon, T. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *New England Journal of Medicine* (2003); 349, 2495–2502.
183. Cavo M, Tosi P, Zamagni E .Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study *J Clin Oncol* 2007;25:2434-2441.
184. Barlogie B, Attal M, Crowley J Long term follow-up of autotransplantation trials for multiple myeloma: update of protocols conducted by the Intergroupe Francophone du Myelome South-west Oncology Group and the University of Arkansas for Medical Sciences *J Clin Oncol* 2010; 28(7):1209-1214.
185. Naumann-Winter, Greb A., Borchmann P et al. First-line tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation versus single high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in multiple myeloma, a systematic review of controlled studies. *Cochrane database Syst Rev* 2012;10:cd 004626
186. S.Vincent Rajkumar, Shaji Kumar. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2016 January; 91(1): 101–119. doi:10.1016/j.mayocp.2015.11.007.
187. Martin-Salces ML, de Paz R, Canales MA, et al. Nutritional recommendations in hematopoietic stem cell transplantation. *Nutrition* 2008; 24(7-8):769-75.
188. Mandelli F, Avvisati G: "Ematologia"; editore EFFE, 1998.
189. Bedi A1, Miller CB, Hanson JL, et al. Association of BK virus with failure of prophylaxis against hemorrhagic cystitis following bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1995; 13(5):1103-9.
190. Krishna SG1, Zhao W, Graziutti ML, et al. Incidence and risk factors for lower alimentary tract mucositis after 1529 courses of chemotherapy in a homogenous population of oncology patients: clinical and research implications. *Cancer* 2011; 117(3):648-55.
191. Vera-Llonch M1, Oster G, Ford CM, et al. Oral mucositis and outcomes of autologous hematopoietic stem-cell transplantation following high-dose melphalan conditioning for multiple myeloma. *J Support Oncol* 2007; 5(5):231-5.

192. Graziutti ML1, Dong L, Miceli MH, et al. Oral mucositis in myeloma patients undergoing melphalan-based autologous stem cell transplantation: incidence, risk factors and a severity predictive model. *Bone Marrow Transplant* 2006; 38(7):501-6.
193. Martin-Salces M1, de Paz R, Canales MA, et al. Nutritional recommendations in hematopoietic stem cell transplantation. *Nutrition* 2008; 24(7-8):769-75.
194. Akubult, G. Medical nutritional therapy in hemstopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Int J of Hematol and Onco* 2013; 23(1):55- 65.
195. So EJ, Lee JS, Kim JY. Nutritional intake and nutritional status by the type of hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Nutr Res* 2012; 1:3-12.
196. McCann S, Schwenkglenks M, Bacon Pet, et al; EBMT Mucositis Advisory Group. The Prospective Oral Mucositis Audit: relationship of severe oral mucositis with clinical and medical resource use outcomes in patients receiving high-dose melphalan or BEAM-conditioning chemotherapy and autologous SCT. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43(2):141-7.
197. Blijlevens N, Schwenkglenks M, Bacon P, et al. Oral Mucositis in Patients Receiving High-Dose Melphalan or BEAM Conditioning Chemotherapy—European Blood and Marrow Transplantation Mucositis Advisory Group. *J Clin Oncol* 2008; 26(9):1519-1525.
198. Fleming S, Simon J, Harrison, et al. The Choice of Multiple Myeloma Induction Therapy Affects the Frequency and Severity of Oral Mucositis After Melphalan-Based Autologous Stem Cell Transplantation. *Clin Lymph Myel Leuk* 2014; 14:4: 291-6.
199. Riley P, Glenny AM, Worthington HV, et al. Highlighted review: Interventions for preventing oral mucositis in patients with cancer receiving treatment: oral cryotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 12:CD011552.
200. Marchesi F, Tendas A, Giannarelli D, Viggiani C, Gumenyuk S, Renzi D, Franceschini L, Caffarella G, Rizzo M, Palombi F, Pisani F, Romano A, Spadea A, Papa E, Canfora M, Pignatelli A, Cantonetti M, Arcese W, Mengarelli A. Cryotherapy reduces oral mucositis and febrile episodes in myeloma patients treated with high-dose melphalan and autologous stem cell transplant: a prospective, randomized study. *Bone Marrow Transplant*. 2017 Jan;52(1):154-156.
201. Mosel DD1, Bauer RL, Lynch DP, et al. Oral complications in the treatment of cancer patients. *Oral Dis* 2011; 17(6):550-9.

202. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A Prospective, Randomized Trial of Autologous Bone Marrow Transplantation and Chemotherapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 1996; 335:91-97.
203. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al. High-Dose Chemotherapy with Hematopoietic Stem-Cell Rescue for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2003; 348:1875-1883.
204. Booth EA, Eisenhauer CM. Progression-Free Survival: Meaningful or Simply Measurable? *J Clin Oncol* 2012; 30(10):1030-3.
205. Tate Thigpen J. Contemporary phase III clinical trial endpoints in advanced ovarian cancer: assessing the pros and cons of objective response rate, progression-free survival, and overall survival. *Gynecol Oncol* 2015; 136(1):121-9.
206. Herzog TJ. Ovarian cancer clinical trial endpoints: Society of Gynecologic Oncology white pape. *Gynecol Oncol* 2014; 132(1):8-17.
207. Gay F, Oliva S, Petrucci MT, et al. s.l. Chemotherapy plus lenalidomide versus autologous transplantation, followed by lenalidomide plus prednisone versus lenalidomide maintenance, in patients with multiple myeloma: a randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(16):1617-29.
208. <http://www.ematologiainprogress.it/il-mieloma-multiplo/>. [Online]
209. <https://www.ail.it/patologie-e-terapie/il-trapianto-autologo>. [Online]
210. Sharma SK, Handoo A, Choudhary D, et al. Severe gastrointestinal mucositis following high dose melphalan therapy for multiple myeloma. *World J Gastroenterol* 2013; 19(5): 784-785.
211. Blijlevens N1, Schwenkglenks M, Bacon P. Prospective Oral Mucositis Audit: Oral Mucositis in Patients Receiving High-Dose Melphalan or BEAM Conditioning Chemotherapy European Blood and Marrow Transplantation Mucositis Advisory Group. *J Clin Onco*. 2008; 26(9):1519-25.
212. Ramsenthaler C, Kane P, Gao W, et al. Prevalence of symptoms in patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J of Haematol* 2016; 97:416–429.
213. Sonis ST. Oral mucositis. *Anticancer Drugs* 2011; 22(7):607-12.
214. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008; 111:2516–20.
215. Dhakal B1, Girnius S2, Hari P. Recent advances in understanding multiple myeloma. *F1000Res* 2016; 5. pii: F1000 Faculty Rev-2053.

Appendice

CANCER AND ITS COMPLEXITY. CARING: ETHICAL ISSUES AND APPROACHES IN PATIENTS' CARE - MEDIC 2014; 22(2): 74-84

Intervista a Sylvie Ménard *Interview with Sylvie Ménard*

Elisabetta Lisi, Paola Binetti*

**Università Campus Bio-Medico di Roma*

Esperienza diretta

1. Sono passati nove anni dalla sua diagnosi di mieloma multiplo. Cosa le ha dato la forza di rinascere e imparare a vivere insieme al cancro?

La diagnosi di cancro è stata molto traumatica. Non pensavo di avere una reazione così terribile dopo aver lavorato molti anni sul cancro. Due cose mi hanno restituito la voglia di ricominciare. La prima è la consapevolezza che siamo tutti mortali e la seconda è scoprire che una malattia come il mieloma in realtà si può curare. "Si può curare" è quello che sto facendo adesso. Il che vuole dire che io posso aggiungere del tempo alla mia vita rispetto a quanto mi era stato diagnosticato.

Non è vero che cancro vuol dire morte immediata, vuol dire che si può ricominciare a vivere con la consapevolezza che un giorno si morirà. Ma il fatto che moriremo tutti un giorno, è una consapevolezza che tutti noi dovremmo avere, non solo l'ammalato. E' la consapevolezza che la nostra morte non è un trauma, così come si potrebbe immaginare.

Quello che è drammatico è la morte degli altri che ci lascia sempre più soli, ma la propria morte non è drammatica, è semplicemente la fine della vita. Solo chi ha vissuto potrà morire. Pensare "non sarò guaribile però perlomeno mi posso curare" aiuta ad andare avanti. Ci sono tante cure e fin quando c'è vita è giusto godersela, viverla al cento per cento. Chiudersi in se stessi, autocommiserarsi dicendo "quanto sono sfortunato, perché è successo a me, non è giusto..." non risolve nulla, anzi si rischia di vivere male il resto della vita che rimane. È inutile che ci rimanga da vivere se poi pensiamo che la vita non vale la pena di essere vissuta.

2. Ci spieghi la differenza tra inguaribile e incurabile. È un messaggio importante per sostenere il coraggio dei pazienti?

Come dicevo prima, inguaribili lo siamo tutti, nel senso che il 100% di chi è nato, non 99,99% periodico, ma il 100% di chi è nato, morirà. Indipendentemente dal tipo di vita, dal tipo di malattia, dal tipo di salute, che avrà avuto per tutta la sua vita. Quindi inguaribili lo siamo tutti.

Incurabile si dice di una malattia grave per la quale non ci sono cure e quindi che porta subito alla morte. Ma la maggioranza dei tumori oggi sono curabili, il che non vuol dire che il paziente guarirà sicuramente ma vuol dire che il

paziente convivrà con il cancro. Il mieloma è una malattia grave, ma come tante altre malattie. Per esempio il diabete è inguaribile ma, curandosi, tanta gente sopravvive. Oppure tante malattie cardiache sono inguaribili (tranne nei casi di trapianto di cuore), però prendendo determinate medicine si sopravvive.

Guaribilità e curabilità sono due parole diverse. Gli inglesi usano la stessa parola e noi abbiamo tendenza a confonderle. Quindi quando si dice a un paziente "il suo tumore è inguaribile" è crudele e inutile. Basta dirgli che è curabile. Sicuramente migliora l'umore del paziente. In fin dei conti che sia di cancro, che sia di cuore, che sia di vecchiaia, che sia altro, comunque moriremo. Io vivo col cancro da nove anni e vivo benissimo. È questa l'unica cosa che conta: riuscire a vivere bene, a capire quali sono le cose più importanti, le priorità, e realizzare che la vita è una cosa meravigliosa, indipendentemente se si guarisce o non si guarisce.

3. Attualmente che ruolo svolge la prevenzione nel nostro paese? È sottolineata l'importanza di fare monitoraggi e controlli periodici?

Quello che chiamiamo prevenzione, nella maggioranza dei casi è sbagliata come parola, perché si tratta di diagnosi precoce. Cioè quando si fa un esame per vedere un eventuale tumore non si previene il tumore, lo vedi quando già è comparso.

E più il tumore è piccolo al momento della diagnosi, più sarà curabile. Se il tumore invece è molto grande al momento della diagnosi, sarà molto più difficile curarlo. Fino a qualche anno fa il tumore era quasi sempre diagnosticato tardi, per questo motivo ancora oggi la parola cancro ha la connotazione di malattia terribile. Ma oggi la diagnosi precoce permette sicuramente di curare meglio. Probabilmente non si guarisce però si può vivere dieci, venti, trent'anni con il cancro e si può vivere benissimo. Prevenzione sarebbe il sistema per non farlo nemmeno venire, cioè per esempio non fumare per non far venire il cancro al polmone. Invece fare una tac spirale per vedere se c'è un nodulo non significa prevenire, vuol dire cercarlo quando è molto piccolo. L'ideale sarebbe di riuscire a prevenire ma è molto difficile. Ci sono ancora tantissimi studi da fare prima di riuscire a impedire al tumore di svilupparsi. La diagnosi precoce è cercare con degli esami il meno invasivi possibili (per esempio l'esame del sangue nelle feci, la mammografia, il Pap-test) un tumore che sia ancora molto piccolo.

4. Che criteri usare per la scelta del centro in cui farsi seguire e iniziare le prime terapie?

Questa è una domanda da cento milioni in realtà, perché chi vive in una grande città come Milano ha la possibilità di fare una scelta tra quattro, cinque, sei istituti molto rinomati. Chi vive in provincia, in un piccolo centro, di solito non ha molte opzioni. L'unica scelta è spesso quella dell'ospedale della zona. Il Ministero della Salute insieme all'associazione dei pazienti italiani malati di cancro AIMaC (Associazione Italiana Malati di Cancro) ha realizzato un programma su internet per poter cercare tutti i centri d'eccellenza per tutte le patologie oncologiche. Quindi una persona si può rendere conto qual'è il centro più vicino nella sua provincia, dove hanno esperienza. È chiaro che un centro dove, per esempio, vengono operati 500 carcinomi alla mammella all'anno, avrà più esperienza riguardo gli effetti e i problemi che possono

nascere da un intervento del genere, rispetto al centro che segue cinque casi all'anno. Quindi basandosi almeno sulle quantità si può fornire un giudizio abbastanza realistico. Chi ha più esperienza di solito è anche più competente a risolvere e sistemare eventuali problemi. In questo sito web è possibile vedere tutti i centri oncologici con un elenco delle caratteristiche, casistiche e attrezzature.

È molto spiacevole quando a metà di una terapia occorre fare una risonanza magnetica, ma ci si sente rispondere che la risonanza non c'è quindi occorre andare in un altro centro. Si dovrebbe fare tutto all'interno dello stesso centro e la stessa squadra di medici deve seguire passo dopo passo il paziente. Per cui la raccomandazione che consiglio è quella di percorrere qualche km in più ma di andare in un centro dove il volume di tumori e di pazienti trattati sia al di sopra della soglia minima necessaria per fare veramente esperienza.

Ricerca Clinica

1. Suggestisce di curare la malattia con un approccio sperimentale oppure con una terapia consolidata?

È chiaro che se esiste una terapia consolidata è sicuramente migliore perché si conoscono tutti gli effetti collaterali e i problemi che possono nascere, perché c'è un'esperienza.

Molti pazienti sono già stati trattati quindi è sicuramente una terapia molto standardizzata e senza sorprese. Ma nel caso in cui si sa che malgrado questo tipo di terapia la prognosi rimane comunque infausta, io sono del parere che il paziente deve poter aver accesso a delle cure anche sperimentali, che abbiano però una buona probabilità di essere attive, avendo già superato studi di fase I e di fase II. Le terapie sperimentali, come per le terapie convenzionali, sono più attive sui tumori piccoli. Se si aspetta troppo, quando il tumore ha ormai invaso tutto l'organismo, neanche queste terapie sono efficaci. Quindi bisogna curare prima per avere il migliore risultato, non aspettare che sia troppo tardi per usare tutti gli strumenti terapeutici disponibili. Quindi io sono favorevole per l'accesso alle terapie sperimentali nel modo più agevole possibile. Nulla scoraggia di più un paziente del sapere che c'è una nuova terapia, ma che in Italia questa terapia non è disponibile, quindi non la può utilizzare, perdendo una potenziale occasione. Il paziente non ha tempo da perdere, per lui si tratta di vita o di morte.

2. Pensa che il Comitato Etico Internazionale abbia un impatto positivo sulla ricerca clinica? Se sì, in che modo?

Io sono molto delusa dall'operato dei comitati etici, perché ho constatato numerose volte la difficoltà di fare alcuni studi per colpa dei comitati etici.

I tumori che vengono rimossi in sala operatoria, o le biopsie come nel caso del mieloma, non possono essere utilizzati dal ricercatore per fare studi, a meno che il paziente non abbia dato il suo consenso. Ma qual è il paziente folle che dice "io non voglio che si faccia ricerca sulla mia malattia"? Come può rifiutare un avanzamento della scienza?

Vuol dire creare al paziente un problema che in realtà non esiste. Il paziente per definizione vuole che si studi, che si trovino altre vie terapeutiche, nel caso ne avesse bisogno, perché il paziente non ha mai la sicurezza di essere guarito. Oggi molti campioni di tumori non sono disponibili per la ricerca perché, non essendo stato chiesto prima, manca il

permesso del paziente. Però non interessa che il paziente possa essere trattato come una cavia. L'aspetto umano del paziente spesso non viene preso in considerazione. Il dover attraversare sale d'attesa, interi reparti con il sedere di fuori perché non si chiude il dietro della vestaglia, questo non viene considerato avvilente per il paziente da nessun comitato etico. Un paziente può essere lasciato per ore in sala d'aspetto ma poi su un prelievo di sangue c'è un'attenzione esagerata. Io vorrei che ci fosse più attenzione sul paziente come essere umano e non sui suoi prelievi che servono alla ricerca. L'unica cosa che serve al paziente è più umanità per lui e più ricerca, più studi possibili per ottenere più farmaci. Inoltre, vorrei che ci fosse, in futuro, un riscontro degli studi fatti con il mio tumore e che i ricercatori trovino, magari, un gene alterato e che ci sia un farmaco per questo gene e vorrei venirmi a conoscenza per potermi curare con questo farmaco. Cosa che oggi non è possibile perché tutti i campioni sono anonimi e al paziente non torna mai l'informazione sui risultati della ricerca. Quindi in realtà il comitato etico, a mio avviso, non ha preso il problema dalla parte giusta, cioè dalla parte del paziente.

3. Spesso i pazienti hanno difficoltà a rispettare il dosaggio delle terapie in alcuni giorni oppure dimenticano l'assunzione di alcuni farmaci. Come sottolineare l'importanza dell'aderenza alla terapia?

Secondo me questo è un falso problema. Un paziente con il cancro ha il cervello che lavora 24 h su 24 h su questo cancro, soprattutto nei primi mesi. Per cui dire che il paziente dimentica la sua terapia vorrebbe dire che il paziente ha dimenticato di avere il cancro e questo sarebbe bellissimo. Il paziente non si dimentica la terapia. Il paziente pensa solo a quello. Se alle ore 10.00 deve prendere un farmaco e sono le 9.45 o le 10.15 il paziente si chiede "Che faccio la prendo o non la prendo?" come se questo avesse assoluta importanza. Secondo me la maggior parte dei pazienti diventano addirittura pignoli sull'aderenza alla terapia. "Mi ha detto mezzo, io devo misurare proprio mezzo e non un pochino di più" perché diventa una ragione di vivere. Io credo che in nove anni non ho mai dimenticato una pillola, ma proprio mai. E quando passa l'ora esatta perché mi sveglio più tardi del solito quasi mi viene un po' d'angoscia.

A mio avviso è una motivazione per far fare le terapie in ambulatorio, invece che a casa. Invece a casa è talmente più comodo, talmente più vivibile, perché basta prendere una pillola poi ci si dimentica del cancro, almeno per una mezzoretta. Se invece devo andare in ambulatorio a fare la flebo, finirò per non dimenticare affatto la giornata in cui devo andare in ospedale per fare la terapia. Quel giorno lì è vissuto male, è un giorno vissuto col cancro con la C maiuscola, in prima persona. Invece non è vero che un paziente si dimentica di fare la terapia a casa. È chiaro che se si pone come esempio un paziente con aterosclerosi, in quel caso il paziente anziano che ha difficoltà a ricordarsi anche le cose elementari della sua vita, dimenticherà tutte le pasticche. Però un paziente con la testa vagamente funzionale, le pillole anticancro non le dimentica proprio per niente. Anche il sovraddosaggio è difficile perché un paziente sta attentissimo.

Io per esempio ho il distributore per ricordare le pillole giorno per giorno, per essere sicura che non dimentico niente (e ci sono anche giorni in cui ne ho prese venti al giorno diverse), ma non ho mai ritardato di cinque minuti.

Il fatto di avere il cancro è una cosa che non si dimentica così facilmente, magari.

4. Durante il percorso delle numerose cure e terapie in ospedale, può capitare che alcuni comportamenti del personale medico suscitano emozioni negative o fastidi. Un atteggiamento eticamente scorretto può incidere sul benessere psicosomatico del paziente?

Absolutamente. Facciamo un esempio del Professor Mandelli, il padre dell'ematologia in Italia, che ha scritto il recente libro "Curare è prendersi cura". In questo libro racconta che anche l'inseriente che pulisce per terra (la persona meno coinvolta nella malattia del paziente) se entra nella stanza di un paziente con un gran sorriso e dice "Salve, sono venuto a pulire per terra" e sorride, il paziente riceverà un certo messaggio. Se invece l'inseriente entra senza salutare, mogio mogio, senza neanche accendere la luce e pulisce per terra senza dir una parola, esce e se ne va, il paziente come messaggio riceve "Guarda che nella stanza 85 c'è uno che sta morendo, cerca di non disturbarlo". Se invece quella persona entra con il sorriso, il paziente pensa "Gli han detto che sto bene". Quindi non solo il personale infermieristico e medico, ma tutti, chiunque abbia una correlazione con il paziente, deve avere un comportamento positivo. Un paziente non è solo un malato, è prima di tutto un essere umano che ha i suoi problemi e si deve cercare di venirgli incontro. Un sorriso non costa e fa un gran piacere. Colui che entra con il volto scuro perché ha appena litigato con la moglie, deve lasciare a casa il suo problema e il suo malumore, quando si rivolge al paziente lo deve fare con un'apertura e un sorriso che gratifica il paziente.

5. Nei questionari sulla qualità di vita, nella sessione degli eventi avversi, oltre le tossicità devono essere presi in considerazione altri aspetti come quello psicosomatico?

Absolutamente. Nella qualità della vita in realtà, secondo me, lo stato fisico c'entra molto poco. Non voglio dire che gli effetti collaterali di certi farmaci non siano importanti. Certamente è meglio il farmaco che non dia effetti collaterali fisici. Ma in realtà quello che danneggia la qualità della vita del paziente e che comporta che per un bel po' di tempo il paziente sarà schiacciato dal peso della malattia è solo l'aspetto psicologico. Il fatto di avere un cancro, cancro con la C maiuscola (che significa intravedere la morte) per un bel po' di tempo fa vivere con il fiato corto e impedisce di respirare bene. Come il paziente ha accettato la sua malattia? Come ha risposto a questa tegola che gli è caduta sulla testa? Ha ripreso la sua attività lavorativa? La sua attività sociale? Ha ripreso a uscire? Ha ripreso a leggere? Per esempio si dovrebbe chiedere al paziente qual è l'ultimo libro che ha letto. Se risponde che ha letto l'ultimo libro della Dott. ssa Ménard, si capisce che non ce la sta facendo. Se invece ha letto un poliziesco o un romanzo d'amore, vuol dire che forse la sua mente non è più dominata dalla tragicità della malattia. Queste sono cose che negli studi clinici non vengono prese in considerazione. Viene chiesto "Fai bene i gradini delle scale?". Se li fai bene vuol dire che va tutto bene, se fai male i gradini vuol dire che va tutto male. Invece io ho fatto benissimo i gradini in un momento in cui stavo malissimo psicologicamente. Poi ho avuto dei momenti in cui mi sono venuti i crampi, per cui i gradini non li ho potuti fare bene ma dentro mi sentivo benissimo. Quindi la parte psicologica è fondamentale, capire se il paziente ha accettato il cancro, come è andato avanti, come non si è fatto schiacciare dalla

malattia, sono queste le cose più importanti. E queste cose non sono correlate con il vomito. In realtà quando ho fatto la chemio (erano già passati sei mesi dalla diagnosi) avevo già attraversato un percorso personale sulla malattia e ho fatto la chemio vomitando con allegria. Non c'era nessun problema nel vomitare. Il concetto per me era: "più vomito più sto male io, e non starà bene nemmeno il cancro. Tanto meglio!". Invece i primi tempi gli effetti collaterali dei farmaci che ho preso erano sicuramente minimi ma li ho vissuti malissimo, stavo male dentro, non riuscivo ad accettare la malattia, ero nella fase "Perché io?".

6. Il giorno del suo primo colloquio con l'ematologo è stata la prima volta in cui si è seduta dall'altra parte della scrivania. Si utilizza abitualmente l'espressione rapporto medico-paziente, ma una riflessione più etica potrebbe essere quella di capovolgere l'attenzione e parlare di rapporto paziente-medico?

Questo rapporto medico-paziente è una cosa che non esiste. Medico-paziente oppure paziente-medico non sono due persone che siedono in equilibrio. Da una parte c'è una persona che sa tutto della malattia e non è malata e dall'altra parte c'è una persona malata che non capisce niente della malattia, una persona cui gli è crollato il mondo addosso e mette la sua vita nelle mani dell'altro. Quindi che equilibrio c'è? Il paziente è completamente succube, al massimo può dire "non mi piace questo medico, vado da un altro".

In uno studio che ha fatto l'A.I.O.M. (Associazione Italiana di Oncologia Medica) negli ambulatori di oncologia, hanno osservato che durante una visita che dura di solito tra i 15 e i 20 minuti, il paziente parla in media un minuto e mezzo. Quando un paziente dice "Buongiorno dottore" all'inizio e "Arrivederci dottore, alla prossima volta" alla fine, ha già usato mezzo minuto, quindi il paziente parla in media un minuto per raccontare i suoi problemi, le sue difficoltà, le sue angosce. Non è un colloquio. Il medico discute gli esami, spiega la prossima terapia da iniziare o proseguire, e scrive al computer. Il paziente se ne torna a casa con un foglio e le sue angosce, esattamente come era entrato. Questo nessuno lo può veramente chiamare rapporto medico-paziente, non esiste, non può esistere perché è un rapporto completamente sbilanciato. Il paziente non sa niente e ha messo la sua vita nelle mani di un medico.

Quando un medico ti chiede "Avrei due linee di terapia, quale preferisce?" sembra uno scherzo che sia possibile che sia il paziente a dover scegliere. Un mio carissimo amico, che adesso è morto, era stato operato. Un anno dopo l'operazione ha avuto una recidiva e il medico (non dico il nome) gli ha chiesto "Se vuole, la posso rioperare." Il mio amico è andato in escandescenze rispondendo "Se voglio? Il medico è lei. Se lei lo ritiene opportuno mi opera, se non lo ritiene opportuno non mi riopera. Io sono ingegnere, cosa vuole che ne sappia?". È vergognoso dire al paziente "Scelga lei". Significa togliersi la responsabilità per poi poter dire al paziente "Guardi lei ha scelto questo, se avesse scelto l'altra opzione forse sarebbe andata meglio". Il medico ha le sue responsabilità ed è lui che sa.

Io chiedo sempre ai medici: "Se fosse tua mamma, che scelta prenderesti? Tu cosa gli faresti?". Anche un paziente è il genitore di qualcuno, che ha commesso l'errore di non iscriversi alla facoltà di Medicina. Perché se l'avesse fatto, allora la cura sarebbe stata scelta e guidata dal figlio. Un medico dovrebbe sempre fare quello che può fare al meglio e tramite le sue conoscenze scegliere il protocollo migliore. Il

paziente si deve fidare perché non ha elementi in mano per potersi difendere. La decisione del medico è molto importante e il paziente bene o male la subisce perché è completamente nelle mani del medico.

Il medico nella maggioranza dei casi ha poco tempo e i tempi di un colloquio sono sempre brevi. Questo per il paziente è difficile da accettare.

Perché tanti pazienti vanno nel privato? Preferiscono fare una visita privata, anche se costosa, perché hanno la sensazione che, siccome si paga, questo medico gli presterà più attenzione, lo seguirà di più. Quindi il rapporto medico paziente andrebbe completamente cambiato, dando al paziente il diritto di un colloquio vero, cioè senza fretta, per esempio dedicandogli un pomeriggio intero. Solo in questo modo il paziente avrà anche il coraggio di chiedere delle informazioni, che con la fretta della visita e sapendo che l'ambulatorio è completamente pieno di gente che aspetta, non si sente di chiedere.

7. Insieme ad alcuni colleghi è nato il progetto di creare un ospedale senza dolore. Che evoluzioni ci sono nella realizzazione del programma?

Nessuna. Il programma si è arenato sul non interesse da parte della Sanità Italiana. L'ospedale senza dolore non esiste e per il momento siamo parecchio distanti dal realizzarlo.

Se un paziente chiede l'anestesia per determinate cure che ritiene dolorose può ricevere anche risposte negative. Io per esempio ho terribilmente paura del dolore, non sopporto di tagliarmi (rischio lo svenimento per un po' di sangue che mi esce da un dito), potete immaginare come ho dovuto affrontare certe cose, come le biopsie ossee. Io non le sopporto, è una reazione psicosomatica che mi entra subito nel cervello, eppure non viene considerato il dolore. Ho chiesto al mio ematologo "Ma tu quante ne hai fatte di biopsie ossee?" Risponde: "Io ne ho fatte tantissime." No, chiedo quante volte tu, ti sei fatto fare una biopsia. Quante volte ti hanno bucato l'osso e hanno aspirato? MAI. Allora come fai a sostenere che non si prova dolore?" Risponde: "Ma molti pazienti lo fanno e sopportano benissimo". Certamente un paziente ha paura davanti al medico di mettersi a urlare. Quindi anche se provano dolore non lo dicono. Ma in realtà è una cosa che può creare dolore. Il dolore è un problema che non è ancora stato risolto completamente. Sono stati fatti numerosi passi avanti, ma siamo lontani da adoperarsi sistematicamente per tutti i pazienti che provano dolore. Anche se esiste una legge che obbligherebbe il medico a trattare il paziente se prova dolore, in realtà non viene applicata dappertutto. Sicuramente non viene applicata in modo uniforme su tutto il territorio italiano.

8. I tempi di attesa per l'esito di un esame sono spesso estenuanti ed estremamente lunghi. Lei ha imparato ad esercitare fin da subito la pazienza. Per risparmiare questa attesa, suggerisce di promuovere l'informatizzazione negli ospedali?

Certo, assolutamente. In un momento in cui possiamo comunicare e vederci anche se siamo a 500 Km di distanza, la comunicazione dei risultati degli esami sono lente come una volta. È chiaro che io non metterei mai sui siti internet i risultati clinici, però una volta che il medico ha ricevuto l'esame, si deve mettere in contatto con il paziente e comunicare l'esito dell'esame. Al medico occorrono cinque

minuti e così facendo magari può risparmiare al paziente quindici giorni di attesa per ricevere un foglio di carta. Per capirlo bisogna aver vissuto con la mano vicino al telefono, in attesa di un risultato che può fare la differenza, perché scopri se sei poco malato, un po' più malato, o molto malato. È un'attesa tremenda, ci si sente come sospesi in una nuvoletta. Il mondo intorno continua a circolare. Anche se io lavoravo, per esempio, rispondevo alle domande dei colleghi che entravano e uscivano, ero attiva, ma in realtà tutto il mio cervello era dirottato su questo telefono che doveva suonare perché aspettavo che l'ematologo mi desse una risposta. Una volta ricevetti la risposta con cinque giorni di ritardo rispetto ai tempi concordati. Si può immaginare come si vivono male questi giorni. Sono cinque giorni di vita non vissuta. È una crudeltà assolutamente inimmaginabile perché da qualche parte c'era già scritto il risultato, ma io che ero l'unica diretta interessata, sono stata l'ultima a ricevere la risposta. È allucinante perché oggi possiamo comunicare in qualsiasi modo, tramite Skype o FaceTime. Una telefonata può sollevare il paziente, quindi farlo aspettare è una sofferenza. Per quanto riguarda l'informatizzazione, è idonea per alcuni esami, per esempio per i risultati degli esami del sangue. Ma altre informazioni devono essere comunicate dal medico altrimenti possono essere interpretate in modo sbagliato. Mi ricordo una mia collega che aveva inviato il risultato di un esame per mail alla sua paziente, perché l'esame era andato bene e c'era scritto "non metastatico". Ma siccome il "non" era su una riga e "metastatico" su un'altra, il paziente ha aperto la mail, ha letto soltanto la parola "metastatico" della riga sotto e il suo cervello è andato completamente in tilt. Quindi anche per l'esame più positivo possibile è meglio ricevere i risultati vis-à-vis. È molto importante che un esame venga spiegato e decodificato da un professionista.

9. Cosa ne pensa delle checklist usate dal personale medico? Ritiene che potrebbero essere utili e applicabili in tutte le strutture sanitarie, a livello globale?

Secondo me sarebbero utilissime dappertutto. Sia per il personale infermieristico sia per il personale medico perché bene o male le checklist obbligano tutti a collegare il cervello in modo sistematico. Quanti errori verrebbero evitati, quante infezioni di meno, se ognuno seguisse sistematicamente le checklist. Nel libro che ho scritto mi riferisco a uno studio sulle infezioni nosocomiali che seguendo le checklist sono diminuite del 95%. Se un paziente con cancro si ammala, mentre è ricoverato in ospedale, di un'altra malattia come un'infezione, genera perfino rabbia. Bisogna evitare il più possibile l'approssimazione. Il personale è approssimativo perché fa la stessa cosa talmente tante volte che finisce con il dimenticare determinati passaggi. Oppure si è disturbati da una telefonata, si sbaglia qualcosa e può succedere che un catetere non sia più sterile. Per esempio in istituto è proibito stringere la mano al medico o al personale quando si va in visita, proprio per evitare che i batteri passino da un paziente all'altro. È facile che un'infezione passi da un visitatore a un medico, che poi va a infettare il paziente successivo. Per cui la checklist che obbliga, per qualsiasi intervento, a riguardare se è stato fatto tutto quello che è richiesto, sarebbe molto consigliabile. Purtroppo molto spesso le cose vengono fatte con troppa approssimazione.

Bioetica

1. Si stanno sviluppando nuove tecnologie avanzate ma in un ambiente sanitario con umanità ridotta. È nato quindi il progetto di umanizzazione della medicina, cui lei ha contribuito. Ci può spiegare in cosa consiste questo progetto e come si sta evolvendo negli ultimi anni?

Il progetto ha lo scopo di far capire che allo sviluppo tecnologico, che è fantastico perché oggi si arriva per esempio alle terapie intelligenti che vanno ad agire su determinate cellule, si deve affiancare uno sviluppo di umanizzazione. Il paziente non guarisce solo con la medicina. Guarisce anche perché qualcuno gli ha curato la sua percezione di essere malato. Deve superare il trauma della malattia e deve poter andare avanti allegramente, con una nuova vita, con una nuova prospettiva grazie alle terapie che ci sono. Questa parte viene molto poco messa in evidenza. Tutti gli ospedali parlano della centralità del paziente ma in realtà la centralità del paziente è solo sulla carta.

È una questione che si può risolvere anche con una semplice organizzazione. Il paziente è centrale quando per fare determinate attività in ospedale viene preso per mano da un infermiere o da uno studente in medicina o da uno studente in psicologia o da qualcuno, che lo accompagni in giro per permettergli di fare tutto quello che deve fare senza tempi di attesa. E se deve fare un prelievo, o una visita o la chemio, tutto questo la deve fare in un unico posto in una comoda poltrona, dove c'è chi fa il prelievo da una parte, il medico che lo visita dall'altra e il terzo che mette l'ago per fare la chemio. Non è umano che sia il paziente a fare "il giro delle sette chiese": prima ad un piano per fare il prelievo, poi ad un altro piano per prendere un appuntamento, poi la fila per prendere l'impegnativa, e così via. Questo non è umano.

Per far capire meglio ai medici cosa intendiamo noi del gruppo per umano si pensi al giro che fanno fare a un loro parente stretto che ha problemi, sembra che tutto d'un colpo, capiscono benissimo cosa sia umano. Si evitano tutte le attese, si evita il giro di tutto l'ospedale e si fa in modo che i tempi vengano ristretti e che non ci siano più attese per avere la risposta della biopsia. Quello che un medico fa per il suo parente più stretto lo dovrebbe fare per tutti i pazienti. Perché tutti i pazienti sono il parente più stretto di qualcuno. Questo però molto spesso si dimentica. L'attesa sulla seggiolina verde di plastica, molto scomoda quando uno ha metastasi alla colonna vertebrale, viene assolutamente evitata a un parente di un medico. Allora perché gli altri invece devono farlo? Cosa hanno fatto di male i pazienti per non aver il diritto allo stesso riguardo? Questo deve far riflettere. Quando un uomo politico si ammala di cancro, io ho visto cosa succede, il trambusto che permette di fare in mezza giornata la biopsia, la lettura della biopsia, la tac e la risonanza. Ma perché? Cosa ha di diverso dal paziente che non conosce nessuno e per finire tutto lo stesso giro ci metterà un mese, stando lunghe ore sulle seggioline di plastica verdi? Perché uno sì e l'altro no? I pazienti, a livello di malattia, dovrebbero essere tutti assolutamente equivalenti ed equiparati.

A chi sostiene che oggi gli ospedali sono molto umanizzati, rispondo che fin quando ci sarà una corsia preferenziale per i parenti vuol dire che non è così. Vorrei che tutti avessero la corsia preferenziale. A questo punto non sarebbe più una corsia preferenziale ma una corsia sola uguale per tutti.

2. Colpisce molto l'affermazione "si comincia a vivere solo quando si accetta la morte". Cos'è la morte per Sylvie Ménard?

La diagnosi di cancro è così traumatica perché si pensa subito alla morte. Io avevo una paura folle della morte perché ho visto morire mio padre, ho visto morire amici, ho visto morire delle persone molto care, per cui ho sempre vissuto la morte come una tragedia. Ma alla fine la tragedia qual'è? È la morte degli altri che ci lasciano sempre più soli al mondo, persone che non rivedremo più. È tragico pensare che determinati affetti scompaiano, ma la propria morte non può essere traumatica. Io non soffrirò il giorno della mia morte. Io non mi lascerò sola. Io non ci sarò più. Quindi al massimo uno può dire è traumatico pensare che i miei parenti rimarranno da soli, ma alla fine non è vero. La morte per quello che è, è un fatto fisiologico. Morirò soltanto perché ho vissuto. È da lì che la vita prende tutta la sua eccezionalità. Il fatto di dire "io morirò" è fantastico, perché vuol dire che in quel momento sei vivo e quindi accetti la vita anche se diventa un pochino più difficile. E una vita in cui hai enormemente guadagnato in bellezza per il fatto stesso di sapere che non è infinita, come tutti i beni che sono in quantità limitata. È chiaro che se sono in quantità limitata ne godiamo molto di più che se sono infiniti. Faccio spesso l'esempio dell'acqua. S'innaffiano le piante in giardino, si lava la macchina, si fanno docce a non finire, perché l'acqua sembra una cosa infinita e quindi non ha valore. Pensiamo alla stessa acqua nel deserto, sicuramente il mio litro d'acqua diventa una cosa preziosissima. La vita è un po' così. Prima della malattia credevo che la vita fosse infinita e per cui potevo anche sprecarne un po'. Anche se l'oggi non l'ho vissuto bene o mi sono un po' arrabbiata va bene lo stesso perché tanto è un giorno come tanti altri. Quando uno sa che invece la vita è finita, cioè che alla fine c'è la morte, e la morte c'è alla fine per tutti, la vita diventa più preziosa perché sappiamo che l'abbiamo in quantità limitata, non è infinita. Quel che rimane, non è importante che sia soltanto un mese, un anno o dieci anni, ma è importante che deve essere vissuta al meglio, perché sappiamo che poi non ci sarà più. Ma non è traumatico, anzi è molto bello, perché vuol dire io godo molto di più della vita oggi.

3. Cosa ne pensa del testamento biologico e che opinione ha sul tema dell'eutanasia?

Ero convinta che il testamento biologico fosse una cosa intelligentissima. Quando l'ha lanciato Veronesi io avevo anche cominciato a scrivere il mio testamento biologico. Poi quando mi sono ammalata ho capito che in realtà, a mio avviso, è una stupidaggine perché nessuno, da sano, può sapere come reagirà davanti a una malattia.

Ho incontrato alcuni pazienti con la SLA (che forse è una delle malattie più terribili che ci sia, perché fa rimanere paralizzati con una paralisi progressiva) sono pazienti che hanno una voglia di vivere incredibile. Nessuno da sano può dire che piacerebbe rimanere paralizzato su un letto. È chiaro che da sano ti direi "se devo rimanere paralizzato su un letto, fatemi fuori subito, perché io questo non lo vorrei mai". Ma tutti i pazienti che hanno la SLA non chiedono di morire, quindi vuol dire che l'uomo davanti alla vita, ha voglia di vivere anche in condizioni fisicamente e estremamente difficili. La vita è più forte, per cui il fatto di scrivere un testamento biologico da sano non ha alcun senso. Nessuno può dirmi come reagirà davanti a una menomazione grave. È inutile che uno mi venga a dire che Eluana aveva detto che lei non voleva rimanere paralizzato a letto, ma lei lo pensava quando era sana, magari quando non lo era più aveva

cambiato idea. Quindi il testamento biologico scritto da sano non ha senso, scritto da malato non ha senso nemmeno quello, perché un malato può colloquiare con il medico e dire, al limite, non voglio più essere curato. Questo credo che sia l'unico diritto che ha il paziente. Dire "in questo momento io sono depresso, non voglio più fare nessuna cura". Però si dovrebbe andare a capire se la depressione si può curare e dopo aver curato la depressione, vedere se il paziente continua a non avere voglia di farsi curare.

Il testamento biologico così com'è, è innanzi tutto talmente ambiguo che il medico può anche non tenerne conto, alla fine diventa tutto molto inutile e anche un po' pericoloso. Ripeto l'esempio che ho fatto a Milano (dove hanno raccolto una collezione di testamenti biologici): quando un paziente arriva d'urgenza al pronto soccorso, non si va prima a vedere se ha lasciato un testamento biologico in cui dice che non vuol essere intubato. È chiaro che la prima cosa che il rianimatore fa è intubare il paziente che ne ha bisogno. Se poi nel suo testamento biologico c'era scritto che non voleva, cosa facciamo? Togliamo il tubo e gli impediamo di respirare? Sono situazioni alquanto allucinanti. Bisognerebbe farsi tatuare sul petto il nostro testamento biologico per essere sicuri che nessuno ci infilerà mai un tubo per l'ossigeno. D'altra parte, tantissime persone dopo essere state intubate con il tubo per l'ossigeno, riprendono poi la loro vita normale. Bisognerebbe anche fare una valutazione sulle probabilità di sopravvivenza e sulla futura qualità di vita. Siamo sicuri che un paziente non accetterebbe di vivere con una paralisi? Chi ha mai detto che la vita da paralizzato sia impossibile? Stiamo dicendo che tutte le persone affette da paralisi farebbero meglio a chiedere l'eutanasia? Che messaggio diamo? "Io vivere come loro mai", ma perché? Io chi sono rispetto a quello che è nato con la distrofia muscolare e non ha mai potuto camminare in vita sua? Io sono migliore di lui? Io posso scrivere "se fossi come lui vorrei morire"? Bel messaggio che diamo a questa gente! Gli stiamo semplicemente dicendo che hanno una vita schifosa e che sarebbe giusto chiedere di morire. Io penso che in uno stato civile, considerando che viviamo in un paese civilizzato, dovremmo dare un'assistenza PERFETTA a questa gente, invece di esternare affermazioni del tipo "sarebbe meglio..." o "se io fossi come te preferirei morire". Non è un bel messaggio. Esattamente come la storia di Eluana Englaro, io sono scandalizzata perché ho conosciuto tanta gente che è a casa (non in un istituto, ma a casa!), con un parente caro in condizioni di stato vegetativo e non si sognano ma neanche un secondo di farli morire. Invece con la storia di Eluana abbiamo comunicato che sono ignoranti ed illusi perché stanno dando assistenza a delle persone che sono già morte. È orribile questo messaggio. Invece queste persone con grande coraggio affrontano tutti i giorni, la quotidianità di avere un peso, perché un paziente che è in stato vegetativo è molto impegnativo, lo devi lavare, lo devi nutrire, lo devi vestire, lo devi far muovere. È un grosso peso, ma lo fanno con AMORE. E noi tramite Eluana siamo andati a dare come messaggio a tutte queste persone "siete dei poveri illusi perché quella persona che curate è già morta". Vi sembra un bel messaggio? E quanta gente che aveva preso a cuore la situazione di Eluana per farla morire. Ma lei non aveva mai chiesto niente, non poteva avere detto "io se sono così vorrei morire". Perché quando davvero sei così non puoi dare un tuo parere. Soffriva Eluana? No! Chi siamo noi per decidere che queste persone non devono vivere? Siamo noi il Padre Eterno? Bè, è un po' difficile da sostenere.

Giovani ricercatori

1. Da biologa a biologa, le chiedo, quanto è importante investire sulla ricerca? Che consigli rivolge agli scienziati che sono seduti tutti i giorni davanti al bancone di laboratorio, con le mani dentro la cappa chimica e gli occhi rivolti al microscopio?

Il messaggio è che solo la ricerca potrà dare soluzioni. Se oggi io sono qui, è perché in qualche laboratorio, in qualche parte nel mondo, ci sono biologi, medici, biochimici, chimici, che si sono messi a studiare nuovi farmaci o nuove terapie per il tumore. Il problema è che in un paese come l'Italia, dove si risparmia su tutto, fare il ricercatore oggi è diventato quasi impossibile, perché stanno proprio tagliando l'erba sotto i piedi ai ricercatori. Se la ricerca si ferma, noi saremo sempre succubi dei paesi in cui invece la ricerca è andata avanti, e faranno loro il bello e il brutto tempo, per quanto riguarda le loro scoperte. Ed è un peccato perché gli Italiani hanno un'immaginazione, un'inventiva, che consentono di diventare tra i migliori ricercatori nel mondo. Però una ricerca senza soldi è una ricerca inutile. È chiaro che arriva un momento in cui uno deve avere la possibilità di poter investire, e se questa possibilità non viene data, è quasi meglio lasciar perdere. Infatti stanno chiudendo un laboratorio dietro l'altro, e molti ricercatori fanno parte dei milioni di disoccupati che ci sono in Italia. Ed è una visione del futuro completamente ceca, perché significa che stanno tagliando completamente il futuro.

Ai giovani che vogliono lanciarsi nella ricerca dico: "Fate la valigia e andate un po' di anni negli Stati Uniti, o in Germania, in Inghilterra o in Francia. Quando avete fatto un po' di esperienza, guardate se l'Italia esiste ancora, per tornare". Ogni giorno la situazione è sempre più tragica.

2. I ricercatori di oggi vivono la rincorsa alle citazioni. La carriera è proporzionale alle pubblicazioni scientifiche realizzate. Esiste un incremento esponenziale del numero di articoli pubblicati ogni anno, ma una diminuzione della qualità dei contenuti. Cosa suggerisce per una ricerca scientificamente valida e realmente utile?

Questa è una domanda da cento milioni. È difficilissimo perché è chiaro che senza una contro prova che il ricercatore abbia effettivamente cercato con un metodo rigorosamente scientifico, non si può dire se ha trovato qualcosa. Leggendo una pubblicazione non so se il ricercatore obiettivamente ha cercato bene o ha cercato male, o se quello che ha trovato sia buono oppure no. Il problema è nelle riviste. Perché esiste una mafia italiana, ma esiste anche una mafia nelle riviste scientifiche internazionali. Tanti lavori che sembrano aver portato passi avanti incredibili in realtà non sono corretti, per non dire falsi, e uno scienziato pur di far carriera, tende a pubblicare risultati magari non veri al 100%. All'*Impact Factor* che rappresenta l'importanza delle riviste sulle quali i lavori vengono pubblicati, viene spesso affiancato anche il *Citation Index*, cioè quanto questo lavoro è stato utile per altri ricercatori, quindi quante volte il lavoro è stato citato in lavori altrui. Questo indice già serve a dare un'idea se questa ricerca è stata veramente utile e se ha dato un vero impatto alla scienza. L'*H-index* è un altro indice che mette in relazione l'impatto di un giornale o di una rivista e le citazioni. Quindi andando a considerare l'*Impact Factor*, il *Citation Index* e l'*H-index*, si ha un'idea della validità della

persona e di quanto ha lavorato. È chiaro che non dice che questo sia l'unico bravo. Magari ci sono ricercatori con bassissimo impatto che sono bravissimi ma si sono trovati in un campo dove non c'è stato sviluppo, non c'è stata molta possibilità di pubblicare e quindi non sono riusciti a dimostrare la loro bravura. Il contrario invece è più difficile. Cioè per un ricercatore che ha pubblicato tanto, su importanti riviste, e viene citato da molti altri ricercatori, è molto probabile dedurre che sia una persona valida, cioè che ha fatto qualcosa per far avanzare la scienza. L'*Impact Factor* da solo non valuta un ricercatore in modo completo. Magari si pubblica sulla rivista più prestigiosa, come "Nature", però se questo lavoro non viene citato nei lavori di altri ricercatori, significa che non era poi così importante. Quindi è necessario unire più parametri insieme per avere un'idea di quello che un ricercatore ha prodotto a livello scientifico.

3. Come comunicare la necessità di farsi domande prima dello studio? Come spiegare l'importanza di chiedersi qual'è il vero quesito scientifico prima e non dopo gli esperimenti?

È molto difficile. Andrebbe fatta la domanda al rovescio. Prima di fare una ricerca voglio capire quale problema affrontare e bisogna chiedersi quanto questo problema sia importante nel mondo della medicina. Prima di cominciare bisogna porsi la domanda "A che cosa serve quello che voglio cercare?" Magari non serve assolutamente a niente ed è lì che la collaborazione tra clinica e scienza sperimentale deve proprio andare a braccetto. La domanda scientifica in qualche modo deve provenire da un'esperienza clinica. Un clinico non riesce a capire un certo fenomeno. Lo sottopone ai ricercatori che quindi cercano di risolvere questo problema. Se invece il ricercatore va per conto suo, rischia che alla fine scopre perché sul guscio dell'uovo non ci sono i peli, però il risultato di questa ricerca non serve a niente. In mancanza di soldi si dovrebbe andare a dare spazio ai quesiti veramente più importanti. Solo quando ci saranno più possibilità, si potrà anche studiare perché non ci sono peli sul guscio dell'uovo. Purtroppo c'è spesso un divario tra i due mondi, per cui il ricercatore cerca qualcosa e poi la sottopone al clinico al quale può anche non interessare perché per lui il problema è invece un altro, che magari non viene studiato da nessun ricercatore. Viene creata una frattura, un muro, perché molto spesso la carriera di ricercatore e la carriera del clinico sono completamente diverse. Il ricercatore non può fare anche il clinico e il clinico non riesce a fare a tempo pieno il ricercatore proprio perché fa il clinico. Per cui sono due mondi che non comunicano insieme e si rischia di fare delle ricerche utili nel piano della conoscenza ma inutili per la clinica di tutti i giorni. Ed è un peccato perché i soldi sono già pochi, questi pochi soldi dovrebbero essere impiegati per raggiungere direttamente il *goal* finale, che è quello di far vivere meglio le persone.

4. Quali devono essere le qualità di un giovane ricercatore dei nostri giorni? Talenti e virtù.

Essere pronto a rimettere sempre in discussione tutto quello che ha studiato sui libri. Quando uno pensa: "È così perché l'ho letto su un libro di testo", già ha sbagliato tutto in partenza. I libri di testo sono pieni di cose da rimettere ogni giorno in discussione. Come secondo consiglio imparare a sfruttare tutto quello che è negativo. Magari si fa un'ipotesi, si fanno dei test e ci si accorge che l'ipotesi non viene

verificata, però si ottengono comunque dei risultati. Non si deve buttare tutto in pattumiera perché l'ipotesi era sbagliata, ma si deve immediatamente prendere atto di quello che si è trovato per cercare di riutilizzarlo per fare una nuova ipotesi. Se invece ci si ferma al fatto di aver sbagliato non se ne uscirà mai. Bisogna essere testardi sicuramente e immaginativi, cioè essere capaci di creare anche le ipotesi più folli, perché chiaramente ci sono dei punti dove fin'ora abbiamo sbagliato tutto, dove stiamo sbagliando tutto, quindi abbiamo bisogno di giovani che pensano in un modo completamente diverso da quello dei loro Professori. Se continuiamo ad andare tutti nella stessa direzione, e questa direzione è una direzione fondamentalmente sbagliata, non otterremo mai la soluzione.

Nel caso del cancro, in questo momento la ricerca cerca farmaci per uccidere le cellule tumorali, forse questo potrebbe essere completamente sbagliato. La strada potrebbe essere per esempio far differenziare queste cellule affinché non siano più tumorali. Siccome non si riuscirà mai ad ammazzare tutte le cellule tumorali, si potrebbe cercare un altro sistema per renderle inoffensive, non necessariamente uccidendole ma magari rendendole sempre più benigne, sempre più differenziate, sempre meno propense ad espandersi dappertutto. Questa potrebbe essere una strada ma per adesso viene molto poco seguita. Ce ne potrebbero essere ovviamente tante altre. I giovani sono proprio ideali per inventare nuove strade che non siano state mai percorse in precedenza.

5. Ci sono casi in cui è possibile sbagliare nella ricerca, anche nel caso di grandi pubblicazioni. È possibile recuperare? Che atteggiamento può servire per rettificare e ricominciare?

Innanzitutto vorrei eliminare l'idea della frode. In generale il ricercatore che ha sbagliato lo ha fatto in buona fede. Però bisogna avere il coraggio di dire "Ho sbagliato. Ho fatto questo esperimento, è venuto così, l'ho interpretato in un determinato modo. In realtà era un'interpretazione sbagliata, c'era un'altra spiegazione. Questa non è quella giusta quindi ammetto di aver sbagliato e torno indietro per riprendere tutto il mio lavoro e per ripartire da zero". Per sostenere questo ci vuole coraggio, bisogna rischiare la carriera ed eventualmente sentirsi tagliati fuori. Onestà nel riconoscerlo e fare marcia indietro, piuttosto che affondare sempre di più sostenendo a tutti i costi di aver ragione. Non è sempre facile perché spesso questo vuol dire giocarsi la carriera, giocarsi il posto di lavoro, giocarsi tutto, e questo uno non lo fa non perché non è onesto, ma perché non vuole rimettere in ballo la propria vita. Però è un peccato perché andrebbe assolutamente lasciata al ricercatore l'opportunità di tornare sui propri passi e di percorrere nuove strade diverse da quella iniziale. Di solito le persone che lo fanno sono state accusate di frode e la loro carriera procede in discesa in un modo spaventoso.

6. Per i medici e i ricercatori che rimangono in Italia e sono spesso demotivati per la notevole differenza tra impegno nel lavoro e prestazione, come motivare di più i giovani professionisti di oggi?

Il medico ricercatore è uno dei mestieri più belli del mondo. Però facendogli fare ambulatorio o altra attività clinica per dodici ore al giorno è chiaro che poi non rimane tanto tempo

per fare ricerca. La motivazione maggiore che vedo nei giovani è quando vanno ai congressi. Andare a un congresso internazionale a presentare i propri risultati, poter dialogare con altri che hanno gli stessi problemi, in generale, fornisce una specie di iniezione di voglia di lavorare dieci volte più di prima. Questo l'ho sperimentato in tutti i giovani che sono stati mandati per una settimana, un mese, negli Stati Uniti, e sono tornati con un entusiasmo e una voglia che poi ovviamente bisogna mantenere e non è facile. Viene chiesto uno sforzo terribile ai giovani di oggi di lavorare. Vedo anche in altri campi, per esempio mio figlio, che si occupa di personale e lavora facilmente 13/14 ore al giorno. Quindi non è solo il medico che viene oggi sfruttato in un modo spaventoso. Sono i giovani in generale. Direi che la pubblicazione di un lavoro, andare a presentarlo a un congresso, fornisce questa voglia di andare avanti, di fare di più, di intraprendere la carriera del ricercatore, di non finire da soli in un ambulatorio.

7. Suggestisce ai giovani scienziati di oggi qualche Maestro da prendere come modello?

L'ideale sarebbe avere come maestro il proprio capo. Che ogni capo facesse da maestro per tutti i giovani che sono sotto di lui. Cosa che non accade sempre perché spesso il capo è una persona anziana che è altrettanto demotivata con i giovani, perché prima guadagnava di più, faceva un orario più ridotto, e quindi è più difficile che sia un capo ancora estremamente motivato. Noi in Italia come grande maestro di clinico ricercatore ne abbiamo uno, che è il Professor Veronesi, che passa dalla filosofia alla scienza, alla clinica come se tutto fosse ovvio. Lui è sicuramente un grande personaggio. L'esempio maggiore per i giovani è cercare, nel mondo, chi è il più bravo in un determinato campo di interesse, chi sta pubblicando meglio, colui/colei che ha fatto più scoperte in quel settore. E l'ideale è di chiedere di andare a fare un piccolo soggiorno da lui/lei. Così facendo un giovane comincia a sognare, perché conoscere e vedere come lavora la persona che in quel momento è la più competente nel proprio campo, fa venire una voglia terribile di, non dico superarlo, ma per lo meno arrivare al suo stesso livello.

Commento all'intervista di Sylvie Ménard di Paola Binetti

Ciò che colpisce subito in questa intervista è il coinvolgimento diretto con cui Sylvie Ménard (SM) affronta le domande: vita personale ed esperienza professionale appaiono come le due facce di un'unica medaglia, diventando un modello esemplare di quella medicina narrativa che si sta imponendo ogni giorno di più alla nostra attenzione.

Le prime quattro domande ruotano tutte intorno al vissuto del malato, alle sue emozioni profonde, alle sue paure e alle sue angosce, ma rivelano anche la fragilità di un rapporto con il medico che non sa infondere speranza e che confonde ancora termini come quello di cura e di guarigione. Con sano realismo e con una buona dose di ironia, che tende a sdrammatizzare le affermazioni contundenti che sta per fare, SM afferma che tutti, ma proprio tutti! siamo inguaribili: non il 99,9%! Ma tutti proprio tutti, in quanto uomini siamo destinati a morire e quindi è la stessa condizione umana che è inguaribile. La morte ne è il naturale epilogo e vale la pena non dimenticarlo, proprio per godere meglio della vita, per

apprezzarne la bellezza, la gioia che spesso l'accompagna, e ridimensionare le inevitabili contrarietà. Vivere pensando alla morte non è un modo lugubre per farsi sopraffare da emozioni negative, è piuttosto la percezione della precarietà in cui viviamo, che dovrebbe farci apprezzare il valore delle cose belle che sono alla nostra portata e che possiamo sperimentare se siamo attenti a non farcele sfuggire.

Una cura è sempre possibile e può rendere più sopportabile una sintomatologia fastidiosa e non raramente dolorosa.

Al dolore oggi si può dire di no: sono i miracoli ordinari della scienza e della tecnica, quelli che la ricerca clinica rende disponibili per tutti noi e che il medico deve far apprezzare ai suoi pazienti, per farli sintonizzare su di un rinnovato gusto della vita. Si può amare ancora e di più! la vita se si riesce a scoprire sempre nuovi modi per darle significato. Un significato generoso come quello di cui parla SM, quando riferisce del nuovo servizio messo sul Web a disposizione di tutti malati, per poter scegliere il luogo migliore in cui farsi curare, avendo a disposizione dati oggettivi su cui basare le proprie scelte. L'AIMaC (Associazione Italiana Malati di Cancro) in collaborazione con il Ministero ha tracciato una mappa in cui si puntualizza, aggiornandoli, quali siano i luoghi in cui è possibile farsi curare e per quali tipo di tumore è meglio rivolgersi ad uno piuttosto che ad un altro. Ci sono fotografie, descrizioni complete, dati di riferimento per contattare le persone, statistiche con i risultati ottenuti nei diversi campi: tutto a disposizione dei malati e delle loro famiglie; tutto creato da altri malati che non si sono rinchiusi nella loro sofferenza personale, ma hanno saputo fare il salto per trasformare la malattia in opportunità. SM, non lo dice apertamente, ma lo lascia intendere chiaramente: la malattia, ogni malattia!, è solo un nuovo inizio, una nuova opportunità con cui si può ricominciare a vivere accantonando il proprio egocentrismo e aprendosi ad una relazione più matura con tante altre persone, forse più fragili, che stanno solo aspettando qualcuno che tenda loro la mano. Anche per lei la malattia è stata un'inattesa scudisciata, che ha cambiato una serie di parametri a cui si era sempre attenuta, ma ha saputo individuarne degli altri, senza irrigidirsi in vecchi schemi che l'avrebbero fatta sentire malata anche nell'animo. E mentre ci si dedica ad ascoltare persone che vivono le stesse ansie e le stesse angosce, pur senza avere le difese immunitarie che la speranza offre a chi crede che valga sempre la pena vivere, anche quando la vita è resa più fragile dalla malattia, il paziente si scopre capace di una straordinaria empatia, fino ad allora insospettata. Ascolta e comprende, condivide e consola; racconta e spiega come affrontare quelle difficoltà minute del quotidiano, che inutilmente appesantiscono la vita del malato. Inutilmente, perché potrebbero essere affrontate in una chiave diversa, che le rende diversamente tollerabili. Il segreto è non rinchiusersi in se stessi, aprirsi agli altri e coltivare una benevola speranza nei confronti della ricerca clinica, sempre al lavoro, ma dai tempi non sempre prevedibili. Però SM riconosce con un'equilibrata gratitudine che la ricerca le ha allungato la vita, le ha regalato nuovi anni. Come diceva l'antico slogan dell'OMS elaborato ad Alma Ata: aggiungere anni alla vita e vita agli anni. Questo ha fatto la ricerca clinica e ognuno può spendere come meglio crede questo tempo, che lei ha investito in un diverso tipo di servizio ai malati, senza stravolgere il proprio punto di osservazione sul suo lavoro, semplicemente adattandolo. Con una precisione che nasce dall'esperienza SM sottolinea con chiarezza la differenza che c'è tra prevenzione e diagnosi precoce. La prevenzione è questione che riguarda gli stili di vita, i determinanti di salute, come l'alimentazione, il

movimento, l'astensione dal fumo e dalle droghe, una lotta precisa all'inquinamento atmosferico, un intervento serio nella gestione dei rifiuti. Tutte questioni di sanità pubblica che coinvolgono la sicurezza sui posti di lavoro e la medicina del lavoro. Da un lato ci sono medici fortemente impegnati a migliorare la possibilità di fare diagnosi sempre più accurate e sempre più precoci, dall'altra ci sono professionisti di ambiti diversi che lavorano su di un'ecologia ambientale che altro non è che la faccia profonda dell'ecologia umana. La salute è un bene di tutti, interesse della collettività, e al ricercatore compete questa delicata e incessante opera di sensibilizzazione, cui non può sottrarsi e che apre ogni giorno nuovi campi di indagine e di intervento. Ma per SM la ricerca oggi è ancora troppo condizionata da fattori molto diversi e non solo dall'ovvia mancanza di risorse, come accade in tempi di crisi. Soprattutto quando la crisi si protrae da tanto tempo e non permette investimenti coraggiosi su fronti realmente innovativi. Uno degli ostacoli, paradossalmente, sembra venire anche dai Comitati etici che, volendo in buona fede tutelare gli interessi del paziente e la sua stessa dignità, bloccano molti protocolli di ricerca, senza cogliere realmente la portata della posta in gioco, ancorati a burocrazie che rallentano studi che potrebbero favorire acquisizioni importanti per la qualità di vita del paziente. Ne dà conferma la diversità di valutazione tra i diversi comitati etici, il contrasto tra di loro appare a volte inesplicabile, ma tra consensi e divieti degli uni e degli altri spesso si stenta a far partire studi multicentrici, rendendo farraginoso tutto l'iter della ricerca. Altre volte, anche qui in maniera sorprendente per l'evidente contraddizione, si crea un'inspiegabile battuta d'arresto davanti a progetti come quello dell'Ospedale senza dolore, che sono anche esplicitamente previsti da disegni di legge approvati da più di una legislatura. Basta pensare alla legge sulle cure palliative che su questo punto è chiarissima, ma di cui SM denuncia la mancata applicazione. Eppure questo disegno di legge ha come fondamento un principio di enorme rilievo per affrontare questioni delicatissime come l'eutanasia: molto spesso la richiesta in tal senso viene dall'esperienza del dolore che sembra farsi insopportabile o si teme che diventi tale. Sancire per legge il principio che il dolore va tolto ampliando i mezzi disponibili e semplificando le norme, significa spuntare una delle argomentazioni più forti a cui ricorrono i sostenitori dell'eutanasia.

Ma la risposta di SM in questo passaggio delicato della sua intervista è contundente e merita di essere sottolineata proprio per la schiettezza e la lucidità con cui afferma che la vicenda Eluana è stato un pesante boomerang per tutti coloro che si occupano di assistenza e ai quali è stata rimandata un'immagine pesantemente negativa del loro lavoro. Un lavoro inutile, rivolto ad una persona già morta, un lavoro per cui non vale la pena quindi investire né le risorse proprie della professionalità, né quelle che scaturiscono da una profonda relazione affettiva, né – a questo punto – quelle che definiscono un costo, sia pure contenuto, ma concreto e reale per il SSN. Tutto inutile quindi? Ma SM non esita a denunciare l'equivoco su cui si regge questo costrutto: nessuno ha mai chiesto ad Eluana cosa avrebbe desiderato, nessuno ha tenuto conto delle persone disposte a continuare a prendersene cura come le suore misericordie. È prevalsa l'ideologia, la voglia di dimostrare una tesi contro tutto e contro tutti, sfidando il senso della pietas fino a ribaltarla completamente: Non ha pietà chi si prende cura di una persona gravemente disabile, ma ha vera pietà solo chi ne

procura la morte per cancellare con un unico colpo di spugna la sua e la propria sofferenza.

Se SM non avesse guardato negli occhi la morte proprio a ragione della sua malattia tutto ciò potrebbe apparire velleitario e dettato da pseudo-pregiudizi di natura religiosa, ma la Ménard pone in gioco tutta la sua esperienza di donna, di donna che è stata malata e ha lottato con tenacia senza mai rinunciare al suo attaccamento alla vita e lo ha fatto senza mai perdere di vista la sua condizione di scienziata. Ma verrebbe proprio voglia di affermare che, dopo il frastuono dei giorni che hanno accompagnato la morte di Eluana e le tragiche circostanze che hanno spaccato l'opinione pubblica italiana, oggi a distanza di qualche anno si coglie sempre meglio la faziosità di quei giorni e la strumentalizzazione che si fece della vicenda. Eluana non era attaccata a nessuna macchina, per vivere aveva bisogno come tutti noi, di nutrizione e idratazione e per morire è bastato interrompere questo elementare ciclo vitale, con una crudeltà di cui il tempo sta dando ragione. Per SM l'attaccamento alla vita è ancora più visibile nei pazienti di SLA: è logico e naturale che nessuno quando è in buona salute riesca ad immaginare di poter passare tutto il resto della vita in una condizione di progressiva dipendenza dagli altri, ma nessuno può neppure immaginare come reagirà davanti a una menomazione grave! Eppure la vita è più forte, per cui, secondo lei, il fatto di scrivere un testamento biologico da sano non ha alcun senso. Dire "ora per allora" cosa vorrò è una semplificazione che non tiene conto di come l'uomo sappia adattarsi a situazioni diverse e mobilitare energie nuove per affrontarle. Ciò non toglie, ribadisce ancora la Ménard, che non si possa e non si debba rallentare l'impegno per la ricerca, per una ricerca esigente, coraggiosa che non scivoli in una superficiale "clonazione" degli articoli scientifici con l'unico obiettivo di moltiplicare il proprio Impact Factor o il Citation Index. È l'ultima parte dell'intervista e mentre l'autrice rivolge un caldo incoraggiamento ai giovani ricercatori perché sappiano essere tenaci e creativi, umili e rigorosi, appare durissima verso i sotterfugi con cui si strumentalizza il far ricerca non per acquisire nuove conoscenze, ma per costruirsi il proprio curriculum senza vero rispetto per la difficile ma appassionante e autentica! ricerca scientifica. Tutto appare legato ad un meccanismo autoreferenziale e ben poco orientato alla ricerca di soluzioni nuove per problemi che non hanno ancora risposta. Ma per superare questa tendenza all'egocentrismo servono capi che sappiano anche essere dei maestri e la nostra società oggi ne ha un urgente bisogno, ma stenta a trovarne di autentici. E SM ne indica uno, il suo: Umberto Veronesi, grande clinico, scienziato apprezzato sul piano internazionale, ma a mio avviso un maestro discutibile. Ai giovani ricercatori segnalerei piuttosto maestri con un più forte spessore umanistico, perché la scienza da sola non basta e neppure l'eccellenza clinica.

Bibliografia

Ménard S, Vozza L. "Si può curare. La mia storia di oncologa malata di cancro" Mondadori, Milano 2009.