

## Mieloma multiplo: di che cosa si tratta?

Il mieloma multiplo è un tumore che colpisce un tipo particolare di cellule del midollo osseo, le plasmacellule, ovvero quegli elementi del sistema immunitario che hanno il compito di produrre gli anticorpi (chiamati anche immunoglobuline) per combattere le infezioni.

Le cellule di mieloma si accumulano nel midollo osseo producendo grandi quantità di un solo anticorpo (componente monoclonale, non funzionale) che si accumula nel sangue e nei tessuti ed interferiscono con la crescita di altre cellule prodotte nel tessuto (midollo osseo) da cui hanno origine le componenti cellulari del sangue e del sistema immunitario.

### Epidemiologia

Il mieloma multiplo rappresenta circa il 10% delle neoplasie ematologiche<sup>1</sup> e quasi seimila italiani ogni anno scoprono di soffrire di questa patologia<sup>2</sup>, che rappresenta l'1,3% di tutti i tumori diagnosticati nella donna, e l'1,2% di quelli diagnosticati nell'uomo<sup>1</sup>.

A livello globale, si registrano circa 160.000 nuovi casi e 106.000 decessi all'anno attribuiti al mieloma multiplo<sup>3</sup>.

È significativo notare, inoltre, come la prevalenza della malattia sia in aumento<sup>4</sup> (oggi si stima che nel nostro Paese vivano oltre trentamila persone affette da mieloma multiplo), inevitabile effetto del progressivo invecchiamento della popolazione.

### Fattori di rischio per lo sviluppo del mieloma multiplo

✓ **Età**

Il rischio di mieloma multiplo aumenta con l'età. L'età mediana alla diagnosi è di circa 70 anni. Il 30% dei pazienti ha più di 75 anni alla diagnosi, e meno del 10% ha invece un'età compresa tra 20 e 40 anni<sup>5</sup>.

✓ **Sesso**

Il mieloma multiplo è lievemente più comune nei soggetti di sesso maschile, che femminile, con una incidenza di 9,5 casi (ogni 100mila abitanti) all'anno per l'uomo, e di 8,9 casi (ogni 100mila abitanti) per la donna<sup>6</sup>.

✓ **Etnia**

L'incidenza del mieloma multiplo è due volte più elevata in soggetti afroamericani, rispetto ai caucasici<sup>7</sup>.

✓ **Familiarità**

Avere un genitore/fratello/sorella affetto da mieloma multiplo, aumenta il rischio di sviluppare la malattia<sup>8</sup>.

✓ **MGUS**

La quasi totalità dei casi di mieloma multiplo è preceduta dalla gammopatia monoclonale di incerto significato (MGUS), una condizione asintomatica la cui incidenza, nella popolazione generale, è pari a circa il 3%. Il tasso di evoluzione da MGUS a mieloma multiplo sintomatico si mantiene costante nel tempo, ed è pari a circa l'1% annuo.

Si definisce MGUS la presenza di una componente monoclonale sierica (IgA o IgG) inferiore a 3 g/dl o urinaria (proteinuria di Bence-Jones) inferiore a 0,5 g/die in associazione a una percentuale di plasmacellule monoclonali midollari inferiore al 10%.

La diagnosi di MM, invece, si basa sull'evidenza di almeno il 10% di plasmacellule monoclonali a livello midollare. La presenza o meno di segni o sintomi evocativi di un danno d'organo correlato alla proliferazione delle plasmacellule midollari costituisce la discriminante per definire il MM asintomatico o sintomatico.

Quest'ultimo rappresenta una condizione intermedia tra MGUS e mieloma multiplo sintomatico; in questo caso la probabilità di evoluzione al mieloma multiplo sintomatico diminuisce nel tempo: è pari al 5% annuo nei primi 5 anni dalla diagnosi, per diminuire poi al 3% nei 5 anni successivi e ridursi quindi all'1,5% dopo 10 anni<sup>5</sup>.

Alcune condizioni, inoltre, sono associate allo sviluppo di mieloma multiplo, tra queste alcune infezioni e malattie autoimmuni e l'esposizione professionale a particolari sostanze (esposizione medio/elevata a benzene, esposizione a lungo termine ai pesticidi, esposizione alle radiazioni ionizzanti)<sup>5</sup>.

Anche i soggetti obesi o in sovrappeso hanno un rischio maggiore di ammalarsi di mieloma multiplo, poiché il rischio aumenta con l'aumentare dell'indice di massa corporea<sup>9</sup>.

## **Sintomatologia**

Il quadro clinico del mieloma multiplo sintomatico è caratterizzato da una serie di segni e sintomi che sono espressione del danno d'organo determinato dalla proliferazione delle plasmacellule, dalla loro interazione con l'ambiente circostante e dalla produzione di immunoglobuline, intere e/o frazionate<sup>5</sup>.

Il segno distintivo del mieloma multiplo è la presenza di almeno uno tra i segni o sintomi di danno d'organo comunemente rappresentati e riassunti, dall'acronimo CRAB<sup>5</sup>: ipercalcemia, insufficienza renale, anemia e lesioni ossee ("Bone lesions").

Le manifestazioni del mieloma multiplo, inoltre, possono essere sintetizzate in base alla condizione che le determina<sup>10</sup>:

- Sintomi ossei, con dolore osseo, osteoporosi, fratture e compressione spinale.
- Anemia, associata a fatigue, dispnea, debolezza, palpitazioni.
- Trombocitopenia e leucopenia, che possono causare aumentata suscettibilità alle infezioni e sanguinamenti
- Ipercalcemia, caratterizzata da sete eccessiva e minzione frequente, disidratazione, stitichezza, dolore addominale, perdita di appetito, confusione, sonnolenza, debolezza, insufficienza renale.
- Iperviscosità del sangue, associata a confusione, vertigini e sintomi simili a un ictus.
- Sintomi neurologici, come mal di schiena, intorpidimento, debolezza muscolare causati dalla compressione del midollo spinale, danni ai nervi e neuropatia periferica.
- Danno renale, con insufficienza della funzione renale, prurito, edemi periferici.

## **Diagnosi <sup>11</sup>**

La diagnosi precoce del mieloma multiplo può essere difficile, poiché molti pazienti non hanno alcun sintomo fino agli stadi avanzati oppure presentano sintomi generici, come stanchezza e mal di schiena.

L'esame del sangue e delle urine fornisce una prima indicazione sulla presenza di un tumore delle plasmacellule: in caso di malattia, utilizzando una tecnica di laboratorio chiamata elettroforesi delle proteine, si riscontrano elevati livelli di gammaglobuline.

Altri parametri del sangue possono essere importanti per definire la presenza di mieloma, anche se non sono essenziali per la diagnosi. In particolare, in caso di malattia, in alcuni casi, i livelli di emoglobina sono bassi, come basso è il livello di albumina se il tumore è in fase avanzata. Anche alti livelli di beta-2 microglobulina e di calcio nel siero indicano che il mieloma ha raggiunto uno stadio avanzato.

Anche l'insufficienza renale, con clearance della creatinina  $<40$  mL/min o creatinina sierica  $>177$   $\mu\text{mol/L}$  ( $>2$  mg/dL), è un elemento in presenza del quale si può definire il mieloma come sintomatico e pertanto meritevole di trattamento<sup>12</sup>.

Per valutare il grado di proliferazione delle plasmacellule e quindi la loro percentuale nel midollo osseo si eseguono due differenti tipi di prelievi:

l'agoaspirato midollare che permette di aspirare il sangue midollare sia per la ricerca delle cellule tumorali che per eseguire ulteriori analisi biologiche e genetiche

la biopsia del midollo osseo, che consente una ottimale valutazione del grado di infiltrazione midollare da parte delle plasmacellule mielomatose tramite il prelievo di un piccolo frammento di osso a livello della cresta iliaca postero-superiore. Per completare la diagnosi di mieloma vengono utilizzate tecniche di diagnostica per immagini quali tomografia computerizzata dello scheletro e risonanza magnetica.

## Terapia

Il mieloma multiplo, caratterizzato dall'alternanza tra periodi di remissione di malattia e comparsa di recidive, porta questa forma di cancro a essere considerata trattabile, ma non guaribile<sup>13</sup>.

Lo scenario è cambiato con una migliore conoscenza della biologia del tumore e la definizione di nuove terapie mirate (fino all'immunoterapia, con gli anticorpi bispecifici e le Car-T<sup>14</sup>), capaci di colpire in maniera selettiva le plasmacellule. Così sono nati nuovi farmaci<sup>15</sup> che, oltre a offrire nuove speranze ai pazienti, hanno posto diverse sfide sul tavolo per gli specialisti.

La tipologia di terapia utilizzata per il mieloma multiplo<sup>16</sup> dipende dalla fase del trattamento – iniziale o con malattia recidivante o refrattaria – in cui ci si trova. Oltre alla chemioterapia e al trapianto di cellule staminali autologhe, sono disponibili diversi agenti biologici diretti contro le plasmacellule neoplastiche e contro il microambiente midollare.

Tra questi rientrano le tre categorie storiche di farmaci utilizzati contro il mieloma multiplo, con meccanismi d'azione distinti: inibitori del proteasoma (PI), agenti immunomodulanti (IMiD) e anticorpi monoclonali (MoAb), cui si affiancheranno nuove terapie e nuovi target, come il BCMA). Essendo una malattia ad andamento cronico che tende a recidivare in maniera ricorrente con un tempo sempre più breve al trattamento successivo (time to next treatment), è importante scegliere accuratamente la terapia di salvataggio per raggiungere risposte profonde.

Questo spiega perché il tema del corretto "sequencing"<sup>17</sup> sia tra i più attuali nella comunità ematologica. Così come la ricerca di ulteriori opzioni di cura da offrire in risposta alle frequenti ricadute di malattia soprattutto dei pazienti recidivati/refrattari già esposti alle tre sopra citate classi di farmaci, la cui cura rappresenta uno dei principali bisogni terapeutici insoddisfatti a cui si punta a dare risposta (anche) con gli anticorpi bispecifici e le Car-T<sup>18</sup>.

1. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2022 Aug;97(8):1086-1107. doi: 10.1002/ajh.26590.
2. [https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2023/12/2023\\_AIOM\\_NDC\\_def.pdf](https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2023/12/2023_AIOM_NDC_def.pdf)
3. Freddie Bray et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *A cancer Journal for clinicians*. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
4. <https://www.nature.com/articles/leu2016380>
5. *Ematologia in Progress* - <https://www.ematologiainprogress.it/mieloma-multiplo/> (data ultimo accesso: 27/11/2023)
6. AIOM. Linee Guida Mieloma. 2017
7. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2022 Aug;97(8):1086-1107. doi: 10.1002/ajh.26590.
8. IRCCS Ospedale San Raffaele. Mieloma multiplo. <https://www.hsr.it/cancer-center/tumori/mieloma-multiplo> (data ultimo accesso: 27/11/2023)
9. Marinac CR et al. Body mass index throughout adulthood, physical activity, and risk of multiple myeloma: a prospective analysis in three large cohorts. *Br J Cancer*. 2018 Apr;118(7):1013-1019. doi: 10.1038/s41416-018-0010-4
10. American Cancer Society. Signs and Symptoms of Multiple Myeloma. <https://www.cancer.org/cancer/types/multiple-myeloma/detection-diagnosis-staging/signs-symptoms.html> (data ultimo accesso: 27/11/2023)
11. <https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/guida-ai-tumori/mieloma-multiplo#:~:text=Se%20le%20plasmacellule%20tumoral%20superano,mieloma%20multiplo%20vero%20e%20proprio>.
12. Rajkumar SV et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014; 15: e538–48. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70442-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70442-5)
13. <https://www.mdpi.com/2072-6694/11/12/2015>
14. [https://journals.lww.com/cooncology/abstract/2017/11000/advances\\_in\\_immunotherapy\\_in\\_multiple\\_myeloma.9.aspx](https://journals.lww.com/cooncology/abstract/2017/11000/advances_in_immunotherapy_in_multiple_myeloma.9.aspx)
15. <https://jnccn.org/view/journals/jnccn/15/2/article-p230.xml>
16. [https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(17\)30028-9/fulltext](https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(17)30028-9/fulltext)
17. <https://ashpublications.org/hematology/article/2020/1/248/474335/Sequencing-multiple-myeloma-therapies-with-and>
18. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1040842816302529?via%3Dihub>