



MENO MALE!



**GUIDA SUL DOLORE OSSEO PER
IL PAZIENTE CON MIELOMA MULTIPLO**

“

**PRENDI IL CONTROLLO
DEL DOLORE OSSEO
NEL MIELOMA MULTIPLO**

”

CONTENUTI

COS'È IL MIDOLLO OSSEO **4**

COS'È IL MIELOMA MULTIPLO **6**

Quali persone sono più colpite dal MM? **7**

Quali sono le cause e quali i fattori di rischio? **7**

Con quali sintomi si manifesta il MM? **8**

Come viene diagnosticato il MM? **9**

Perché il MM aggredisce le ossa? **14**

Terapie di supporto per gli eventi scheletrici (SRE)..... **16**

Quali sono le terapie per i pazienti con MM..... **17**

Con quali esami si può valutare la salute delle ossa?..... **20**

Quali strategie per la salute delle ossa?..... **20**

L'esercizio fisico può aiutare il malato di MM?..... **22**

FOCUS

I NUMERI IN ITALIA **12**

IL DOLORE OSSEO **19**

I BENEFICI DELL'ESERCIZIO FISICO SUI
PAZIENTI **23**

COS'È IL MIDOLLO OSSEO

Il midollo osseo è il tessuto “spugnoso” presente nella parte centrale delle ossa lunghe (femori, omeri) e delle ossa piatte (sterno, coste, vertebre). Il midollo osseo contiene le cellule staminali o “progenitrici” da cui prendono origine globuli rossi, globuli bianchi e piastrine.

Le cellule staminali sono dotate di due fondamentali proprietà rappresentate dalla capacità di auto-mantenimento e dalla capacità di differenziazione. Grazie a queste caratteristiche, il midollo osseo è in grado di sostituire continuamente le cellule del sangue che hanno vita relativamente breve e vanno incontro a senescenza.



COS'È IL MIELOMA MULTIPLO?

Il **Mieloma Multiplo (MM)** è una neoplasia ematologica che consiste nella proliferazione incontrollata delle plasmacellule, cellule del sistema immunitario appartenenti alla famiglia dei globuli bianchi e originate nel midollo osseo. Le plasmacellule hanno il compito di produrre gli anticorpi per proteggerci dalle malattie; ma quando vanno incontro a danno del DNA e diventano mielomatose, si moltiplicano in maniera incontrollata all'interno del midollo osseo e producono eccessive quantità di anticorpi anomali, detti monoclonali (noti come componente monoclonale o CM) che vengono riversati nel sangue, nelle urine, e che possono accumularsi nei tessuti e negli organi alterandone la funzionalità.

La presenza di plasmacellule patologiche e la produzione da parte di queste della componente monoclonale e di particolari sostanze, chiamate citochine, capaci di determinare stimolazione o blocco di differenti elementi cellulari, possono essere responsabili di una serie di manifestazioni cliniche quali la patologia scheletrica per aumentata distruzione di sostanza ossea (e ridotta neoformazione), l'anemia per ridotta produzione di globuli rossi da "infiltrazione" del midollo osseo, il danno renale determinato dalla componente monoclonale in eccesso, e l'ipercalcemia.

Il MM può insorgere "de novo" o, come accade nella pressoché

totalità dei casi, può rappresentare una evoluzione di una gammopatia monoclonale di incerto significato (MGUS), condizione benigna caratterizzata dall'accumulo di plasmacellule dentro il midollo osseo e produzione di componente monoclonale in quantità limitate, in assenza di segni e sintomi di danno d'organi e in assenza di biomarcatori di malignità.

Quali persone sono più colpite dal MM?

Dal punto di vista epidemiologico, il MM è per lo più una patologia dell'età avanzata e l'età mediana alla diagnosi è tra i 65 e i 70 anni. Si tratta di una patologia rara che rappresenta l'1% circa di tutte le patologie neoplastiche ed il 13% delle neoplasie ematologiche. L'incidenza stimata in Italia è di **circa 9,5 casi su 100.000 individui per anno tra gli uomini e 8,1 casi su 100.000 per le donne, con un rischio stimato di sviluppo della patologia nell'arco temporale di una vita media pari allo 0,7%.**

Quali sono le cause e quali i fattori di rischio?

Non sono noti i fattori che predispongono al MM; sembra però che l'esposizione delle cellule ad alcune sostanze chimiche tossiche e alle radiazioni ionizzanti possa aumentare il rischio di sviluppare la malattia.

Un possibile ruolo è stato inoltre imputato al fumo e ad un indebolimento del sistema immunitario.

Si ipotizza infine l'esistenza di fattori genetici ereditari predisponenti, come suggerito dal fatto che persone con parenti di primo grado affetti da MGUS o MM hanno un rischio di sviluppare la malattia lievemente superiore a quello della popolazione generale.



Con quali sintomi si manifesta il MM?

Un terzo dei casi di MM è diagnosticato in maniera occasionale, in assenza di sintomi, a seguito di un normale esame del sangue (elettroforesi) che rivela la presenza dell'anticorpo patologico specifico prodotto dalle plasmacellule.

Nei restanti due terzi, la malattia viene scoperta in relazione alla presenza di uno o più sintomi causati dall'accumulo di cellule mielomatose nel midollo osseo e dalla produzione di componente monoclonale e citochine. Il mieloma interessa i distretti dell'organismo in cui il midollo osseo è attivo e viene per questo detto multiplo.

Il sintomo più diffuso del MM è il dolore osseo, localizzato in particolare al livello della colonna vertebrale, costole, omeri e femori.

Le plasmacellule moltiplicandosi favoriscono la formazione di lesioni litiche, che rappresentano delle sedi di minor resistenza dell'osso, causando fratture patologiche, crolli vertebrali con possibile schiacciamento dei nervi. Il dolore peggiora con il movimento. L'erosione delle ossa fa sì che il calcio in esse presente si disperda nel sangue; quando raggiunge livelli elevati può causare sonnolenza, debolezza muscolare, nausea, alterazioni del ritmo cardiaco e confusione mentale, dovute a una compromissione della trasmissione nervosa in cui il minerale è coinvolto.

L'eccesso di anticorpi prodotto dalle plasmacellule può depositarsi in organi importanti come il cuore, causando ulteriori sintomi come gonfiore alle gambe e difficoltà nella respirazione.

Altri sintomi sono l'insufficienza renale e la carenza di globuli rossi (anemia).

L'anemia è dovuta al fatto che il MM, alterando il midollo, riduce la produzione dei globuli rossi.



Come viene diagnosticato il MM?

Se non ci sono sintomi, il MM può essere sospettato durante esami del sangue di routine:

ELETTROFORESI

l'elettroforesi, che valuta le proteine del sangue, può evidenziare un "picco monoclonale", ovvero un accumulo di anticorpi che merita ulteriori accertamenti.

EMOCROMO

l'emocromo con formula, che serve per controllare le cellule del sangue, permette di evidenziare possibili squilibri nelle funzioni del midollo.

Sono però **sempre** necessari ulteriori accertamenti, perché l'alterazione dell'elettroforesi e dell'emocromo non danno la certezza che si tratti di MM.

BIOPSIA MIDOLLO

la biopsia del midollo è l'esame indispensabile per confermare la diagnosi.

INDAGINI STRUMENTALI

indagini strumentali come i raggi X, la TAC, la Risonanza Magnetica e la PET/TAC permettono di capire quali siano le condizioni delle ossa e quanto sia diffusa la malattia.



“

**PRENDI IL CONTROLLO
DEL DOLORE OSSEO
NEL MIELOMA MULTIPLO**

”

I NUMERI IN ITALIA

FONTE: AIOM,

Associazione Italiana Oncologia Medica, dati riferiti all'anno 2019.





Perché il MM aggredisce le ossa?

Nel corso della malattia **8 pazienti su 10 sviluppano danni ossei** che possono causare dolore, aumentando il rischio di fratture e disabilità motorie. Le cellule del mieloma alterano le funzioni del midollo e causano la distruzione delle cellule dell'osso, rendendolo esposto a fratture. Spesso durante gli accertamenti ai raggi X si possono trovare microfratture e danni alle vertebre, che rendono necessari l'uso di busti rigidi o di interventi chirurgici per stabilizzare le lesioni della colonna vertebrale.

I danni ossei si verificano perché le cellule del MM (plasmacellule mielomatose) **attivano cellule che erodono l'osso** (osteoclasti) **e al contempo inibiscono invece la funzione delle cellule che costruiscono il nuovo osso** (osteoblasti). Ne deriva un'alterazione del fisiologico processo di rimodellamento osseo, a favore del riassorbimento osseo non bilanciato da un'adeguata attività osteosintetica.

Il rischio di problemi ossei viene ridotto innanzitutto attraverso la terapia della malattia, associata ad una dieta adeguata, corretto esercizio fisico (evitando però sforzi eccessivi e sollevamento di pesi) e a farmaci specifici in grado di ridurre il riassorbimento osseo.

Nei pazienti con MM **il rischio di una limitata capacità di movimento o di cadute è accresciuto per diversi fattori**, tra cui le lesioni scheletriche, il dolore, la debolezza e la neuropatia periferica. Anche **alcuni farmaci possono** avere come effetto la sedazione e la neuropatia che possono **contribuire a disequilibrio e incertezza nei movimenti**.

Il tuo medico valuterà il rischio e ti fornirà alcune raccomandazioni per gestire al meglio questa importante problematica.





Terapie di supporto per gli eventi scheletrici (SRE)

L'eccessivo riassorbimento osseo che deriva dalle lesioni ossee associate a MM determina un concreto aumento del rischio di incorrere in una serie di complicanze scheletriche come le fratture o la compressione del midollo spinale, la necessità di effettuare radioterapia o chirurgia ossea.

Per ridurre questo rischio, oltre a mantenere buoni livelli di vitamina D (vedi di seguito), vengono somministrati i bifosfonati, che sono farmaci con elevata affinità per l'osso e che sono in grado di inibire l'attività degli osteoclasti; tra questi, uno dei più comunemente utilizzati è l'acido zoledronico. In alternativa, può essere adottato anche un altro approccio terapeutico che utilizza un anticorpo monoclonale in grado di bloccare l'attivazione degli osteoclasti (tramite l'inibizione della via del RANK ligando), riducendo in tal modo l'eccessivo riassorbimento osseo e proteggendo dal rischio di incorrere in eventi scheletrici. Tale approccio ha dimostrato avere una efficacia paragonabile a quella di acido zoledronico ma con minori effetti collaterali rispetto a quest'ultimo a livello renale.

I pazienti trattati con questi farmaci possono presentare come raro effetto collaterale (<10% dei casi) un deterioramento delle ossa della mandibola e della mascella (osteonecrosi delle ossa mascellari/mandibolari) che può manifestarsi con diversi sintomi che possono andare dal semplice dolore, intorpidimento o formicolio fino a forme più gravi come perforazioni del tessuto della bocca o perdita di denti. Per questo motivo, prima e durante il trattamento è necessario effettuare regolari controlli odontoiatrici, e mantenere una buona igiene orale. E' inoltre necessario informare sia il medico che il dentista in caso di comparsa di problemi a bocca, denti o gengive o nel caso in cui ci si debba sottoporre a interventi odontoiatrici in corso di terapia.



Quali sono le terapie per i pazienti con MM

Vi sono diverse terapie disponibili per il trattamento del mieloma multiplo:

- INIBITORI DEL PROTEASOMA
di prima e seconda generazione che agiscono interferendo sulla principale via di crescita delle plasmacellule tumorali.
- IMMUNOMODULANTI
di prima, seconda e terza generazione che inibiscono la crescita delle plasmacellule e stimolano la risposta immunitaria.
- ANTICORPI MONOCLONALI
che agiscono con un meccanismo definito "immunoterapia", in grado di ostacolare la proliferazione delle cellule tumorali sia direttamente che mediante attivazione di componenti del sistema immunitario. Il vantaggio di queste terapie è che hanno "bersaglio" cellule specifiche e hanno meno effetti collaterali sulle cellule sane.



■ CHEMIOTERAPIA.

La chemioterapia è un trattamento con farmaci molto potenti che sono in grado di distruggere le plasmacellule presenti nel midollo osseo, bloccando la loro capacità di moltiplicarsi. I farmaci chemioterapici possono attaccare anche le cellule sane e per questo possono dare effetti collaterali. I chemioterapici possono essere somministrati per via endovenosa o per via orale.

■ TERAPIA STEROIDEA (cortisonici)

è tossica sulle plasmacellule. I cortisonici vengono spesso abbinati alle altre terapie sopra indicate

■ TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI

per rigenerare il midollo. Ci sono due tipi di trapianti possibili: autologo, quando vengono utilizzate cellule staminali della persona ammalata, prelevate e conservate durante i trattamenti chemioterapici; oppure allogenico quando le cellule staminali provengono da un donatore. Quest'ultima modalità ha una applicazione molto limitata nella terapia del MM.

■ RADIOTERAPIA

che colpisce le cellule tumorali con radiazioni ad alta frequenza.

Bisogna precisare che per ciascun paziente viene effettuata una valutazione della terapia più indicata a seconda dell'età, delle condizioni generali, della presenza di altre malattie correlate, e non, al mieloma.

IL DOLORE OSSEO

Il dolore osseo è uno dei più difficili da attenuare, per questo spesso è la terapia del dolore ad avere un ruolo primario, anche per offrire al malato una migliore qualità della vita.

Se il dolore ha origine ossea si possono usare:

- **analgesici non oppioidi**, il paracetamolo, per esempio;
- **analgesici oppioidi**, la morfina e derivati, per esempio.

Il dolore causato invece dal tumore che comprime il midollo spinale o le terminazioni nervose periferiche, può essere affrontato con:

- **farmaci che agiscono sul sistema nervoso** come, per esempio, gli antidepressivi o gli antiepilettici.
- sono ancora in fase di studio i **cannabinoidi** per l'azione antidolorifica.
- **radioterapia** può essere effettuata sulle lesioni ossee: ha lo scopo di ridurre il dolore, soprattutto quando il tumore è presente in ossa sottoposte a un grande carico, come per esempio i femori o le vertebre.
- **chirurgia per le fratture vertebrali** che rischiano di comprimere il midollo spinale;
- **vertebroplastica** (iniezione di cemento nel corpo vertebrale) o **cifoplastica** (con correzione della deformità del corpo vertebrale) come metodiche mini-invasive per trattare le fratture vertebrali.



Con quali esami si può valutare la salute delle ossa?

Gli esami sul sangue che possono dare indicazioni sullo stato di salute delle ossa sono il dosaggio della vitamina D (25-OH), del paratormone, che regola il metabolismo del calcio e del TSH (ormone tiroideo) anch'esso interessato nel metabolismo osseo.

Gli esami strumentali, come già accennato, sono rappresentati dalla Radiografia standard, dalla TAC, dalla Risonanza Magnetica e la PET/TAC. Di una certa utilità è anche la Mineralometria Ossea Computerizzata (MOC).

Quali strategie per la salute delle ossa?

Per mantenere le ossa in salute ci sono due strategie fondamentali: alimentazione corretta con cibi ricchi di calcio e di vitamina D, ed esercizio fisico adeguato, meglio se praticato all'aperto così da usufruire del sole che concorre alla sintesi di Vitamina D.

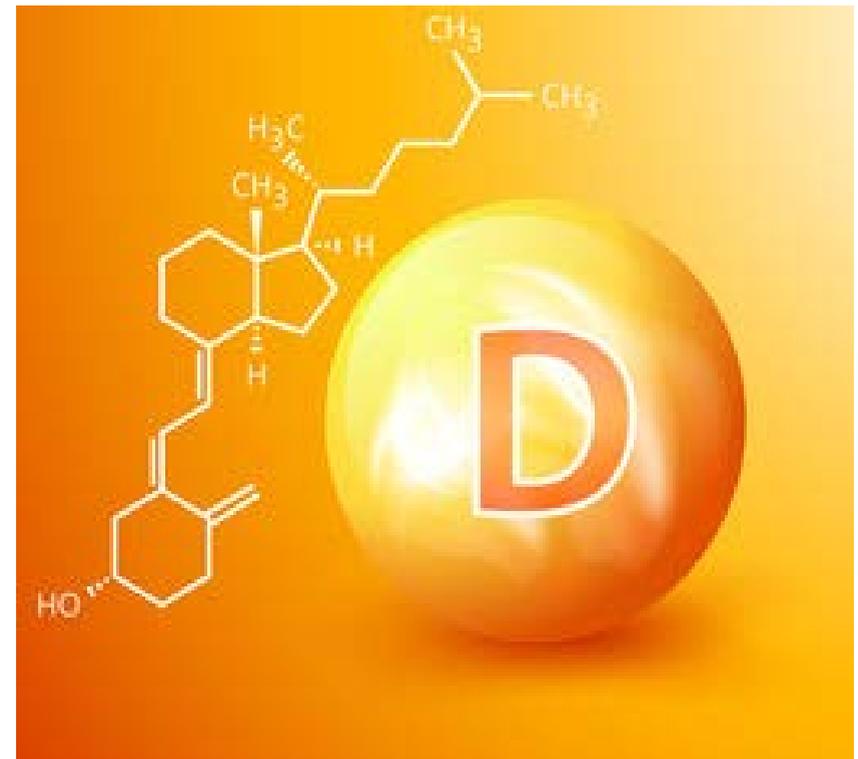
L'importanza della vitamina D

È una vitamina che l'organismo non riesce a sintetizzare, per cui è necessario assumerla con gli alimenti. Gli alimenti ricchi di vitamina D sono il pesce grasso (salmone, sgombro, aringa), le uova, i latticini, il fegato bovino, i funghi. Il sole è un grande alleato per la sintesi di questa vitamina: l'esposizione ai raggi UV permette di sintetizzarne circa l'80% del fabbisogno.



La funzione con cui è più nota la Vitamina D è la sua capacità di fissare il calcio e il fosforo nelle ossa, ma nell'organismo si comporta anche da ormone intervenendo nella regolazione di diverse funzioni metaboliche.

Dosaggio: è sufficiente fare un prelievo di sangue per dosare la vitamina D (dosaggio 25(OH)). Di solito l'intervallo di normalità è compreso fra 30 e 100 nanogrammi per millilitro(ng/ml).





L'esercizio fisico può aiutare il malato di MM?

L'esercizio fisico è importante per mantenere non solo una buona qualità del tessuto osseo ma anche per mantenere l'elasticità dell'apparato scheletrico in generale. L'attività fisica inoltre ha una influenza positiva sull'umore, migliorando così la percezione della qualità della vita. Ovviamente bisogna eseguire una attività fisica tenendo conto dello stato generale di salute dell'individuo, quindi rispettando le diverse fragilità.

I BENEFICI DELL'ESERCIZIO FISICO SUI PAZIENTI

L'attività fisica non è solo un ottimo aiuto per la prevenzione oncologica, ma è anche un'efficace strategia per mantenere una buona qualità di vita dei pazienti

I benefici dello sport sui pazienti oncologici si fondano sull'ipotesi che, praticando attività all'aperto, siano maggiormente esposti ai raggi solari che favoriscono la sintesi di Vitamina D.

L'esercizio fisico migliora anche la funzionalità cardiovascolare dei malati, dà benefici all'umore, e favorisce le reazioni sociali. Va precisato che nonostante il sole sia benefico, non si deve fare attività fisica nelle ore più calde e soleggiate della giornata.

“

Fonti

AIOM, Associazione Italiana Oncologia Medica, 2019
AIRC Associazione Italiana Ricerca sul Cancro, 2017

Testi a cura del Dott. Renato Zambello

Dipartimento di Medicina dell'Università di Padova
Ematologia e Immunologia Clinica

”

