



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PISA

Dipartimento di ricerca traslazionale e delle nuove tecnologie in
Medicina e Chirurgia

Corso di Laurea in *Medicina e Chirurgia*

Il percorso diagnostico-terapeutico ortopedico nel
Myeloma Bone Disease:
dall'analisi istopatologica alla chirurgia.

RELATORE:

Chiar.mo Prof. Michele LISANTI

Candidato:

Claudio GIANNINI

Anno Accademico 2015/2016

SOMMARIO

1. EPIDEMIOLOGIA E MECCANISMI PATOGENETICI.....	4
1.1 Epidemiologia	4
1.2 Eziopatogenesi.....	5
1.3 Meccanismi patogenetici delle metastasi ossee	6
1.4 Controllo del turn-over osseo e i tipi di metastasi.....	7
1.5 Marker di riassorbimento osseo.....	10
1.6 Caratteristiche cliniche delle metastasi.....	11
2. TRATTAMENTO DELLE METASTASI OSSEE.....	12
2.1 Generalità	12
2.2 Diagnosi.....	16
2.3 Trattamento chirurgico delle metastasi ossee	17
2.4 Chirurgia delle metastasi dello scheletro appendicolare	24
2.5 Osteosintesi semplice o osteosintesi con curettage e cemento.....	25
2.6 Adjuvanti locali.....	26
2.7 Chiodo o placca	29
2.8 Osteosintesi e rischio di disseminazione locale e a distanza del tumore	31
2.9 Impianti protesici e resezioni.....	32
2.10 Le tecniche mininvasive.....	33
2.11 Algoritmo di trattamento per le metastasi dello scheletro appendicolare	37
2.12 Chirurgia delle metastasi al bacino.....	38
2.13 Chirurgia delle metastasi vertebrali.....	39
2.14 Approccio al paziente con metastasi vertebrali	43
2.15 Algoritmo per il trattamento multidisciplinare delle metastasi vertebrali....	45
2.16 Follow-up del paziente con metastasi ossee	46
3. IL MIELOMA MULTIPLO	47
3.1 Introduzione	47
3.2 Epidemiologia	47
3.3 Eziopatogenesi.....	47
3.4 Caratteristiche cliniche	53
3.5 Tecniche di Imaging	57
3.6 Diagnosi.....	58
3.7 Prognosi e Stadiazione	60
3.8 Trattamento non chirurgico del <i>Myeloma Bone Disease (MBD)</i>	62
4. MATERIALI E METODI.....	66
5. RISULTATI	67
6. CONCLUSIONI	70
7. CASI CLINICI.....	72
8. BIBLIOGRAFIA	82

1. EPIDEMIOLOGIA E MECCANISMI PATOGENETICI

1.1 Epidemiologia

Le neoplasie rappresentano la seconda causa di morte nel nostro paese. Secondo i "Numeri del cancro in Italia" promosso dall'AIOM (Associazione italiana di oncologia medica), nel 2011 in Italia si sono registrati un numero complessivo di circa 360.000 nuovi casi di tumore e un numero di decessi pari a 174.000 casi. Lo stesso anno è stata stimata una prevalenza di metastasi ossee in Italia pari a 76.268 casi e una incidenza di circa 35.000 nuovi casi/ anno.

Si tratta di un fenomeno che colpisce un numero sempre maggiore di pazienti a causa del miglioramento delle terapie integrate delle neoplasie primitive e della maggiore sopravvivenza dei pazienti oncologici. Ciò induce l'aumento del numero dei pazienti metastatici. ¹ L'ACS (American Cancer Society) ha stimato un aumento medio della sopravvivenza a 5 anni dei pazienti oncologici (tutte le diagnosi) dal 49% nei pazienti osservati nel periodo 1975-1977 al 68% nei pazienti osservati nel periodo 2002-2008. ²

Lo scheletro rappresenta la terza sede più frequente di metastasi da carcinoma, dopo polmone e fegato. ³

I tumori primitivi che più spesso danno metastasi ossee sono, nell'ordine di incidenza: carcinoma della prostata, della mammella, del rene, del polmone e della tiroide e ciò è dovuto sostanzialmente all'elevato tropismo di questi tumori per il tessuto osseo. In aggiunta, bisogna considerare anche i tumori ematologici che, pur non essendo carcinomi, danno localizzazioni ossee simili alle metastasi. Ad esempio, nei pazienti affetti da mieloma le localizzazioni ossee sono presenti nel 70-95% dei casi. ⁴

Tuttavia, stabilire la reale incidenza di tali lesioni in corso di neoplasie primitive non è sempre possibile ed il loro riscontro è talora solo di tipo autoptico, poiché la dimostrazione clinica della presenza di metastasi non è sempre evidente. Basti pensare che circa il 25% dei pazienti con metastasi ossee è asintomatico e che la diagnosi viene effettuata durante la stadiazione delle neoplasie primitive o durante gli esami eseguiti per altri motivi. ¹

E' dimostrato come la diagnosi di metastasi modifichi profondamente la sopravvivenza del paziente affetto da carcinoma. Secondo i dati dell'ACS, la

sopravvivenza a 5 anni dei carcinomi non metastatici ed a basso rischio di recidiva trattati dal 2002 al 2008 era del 100% nel carcinoma della prostata e della tiroide, del 98% nella mammella, del 91% nel rene e del 52% nel polmone. Nello stesso periodo, nei tumori metastatici all'esordio la sopravvivenza a 5 anni era del 54% nel tumore della tiroide, del 28% nel carcinoma prostatico, del 24% nel carcinoma mammario, del 12% in quello renale e del 4% nel tumore polmonare.⁵

1.2 Eziopatogenesi

L'osso rappresenta una sede comune di metastasi per diversi motivi: a causa dell'elevato flusso di sangue nel midollo osseo; grazie alla presenza di molecole di adesione che permettono alle cellule tumorali di legarsi alle cellule stromali del midollo osseo. Per queste interazioni, le cellule tumorali aumentano poi la produzione di fattori neoangiogenetici e di fattori che stimolano il riassorbimento osseo; questi, a loro volta, permettono la crescita della metastasi all'interno del tessuto osseo.

L'osso, a sua volta, è un riserva di fattori di crescita (TGF- β , IGFs 1 e 2, FGF, PDGF) che, durante il riassorbimento osseo, sono rilasciati ed attivati, fornendo così un substrato idoneo per le cellule tumorali che sono stimulate a crescere.⁶

La neoplasia può metastatizzare all'osso attraverso diverse vie di propagazione: la più frequente è sicuramente quella ematogena, in particolare arteriosa per quella dei cingoli prima prossimali (spalla e bacino) poi distali (gomito e ginocchio), venosa per le lesioni della colonna vertebrale. Le metastasi ai cingoli prossimali sono quindi espressione di una malattia in fase più precoce di quella con interessamento dei cingoli distali, motivo per cui le acrometastasi sono considerate manifestazioni di malattia molto avanzata.

L'interessamento della colonna è favorito dall'esistenza del Plesso venoso di Batson: una rete di vasi privi di valvole, extra-vertebrali, vertebrali e intrarachidei, che costituisce la principale via di connessione tra i territori della vena cava superiore e quelli della vena cava inferiore. I cambiamenti di direzione del flusso sono frequenti proprio per l'assenza delle valvole che rende la pressione del sistema venoso strettamente dipendente dalle variazioni di pressione a livello endotoracico ed endoaddominale. Qualunque modificazione pressoria che induca una chiusura della via cavale, come un colpo di tosse, spinge il sangue nel sistema vertebrale e ciò può

essere sfruttato dagli emboli neoplastici che così possono facilmente localizzarsi a livello del rachide.

Meno frequenti sono le vie di propagazione per contiguità e per diffusione linfatica.¹

1.3 Meccanismi patogenetici delle metastasi ossee

Durante lo sviluppo di una neoplasia primaria, le cellule tumorali possono andare incontro ad una serie di mutazioni genomiche e di modificazioni epigenetiche che permettono loro di “allontanarsi” dalla sede del tumore primitivo. Questo fenomeno è facilitato dalla produzione, da parte delle cellule neoplastiche, di enzimi come proteasi e collagenasi, che permettono loro di invadere i tessuti circostanti. Successivamente, per diaporesi, le cellule neoplastiche possono entrare nei capillari sanguigni, immettendosi nella circolazione sistemica, che consente loro di arrivare a distanza. Le cellule cancerose devono quindi sopravvivere all'interno del circolo sanguigno e, in questa fase, un ruolo cruciale sembrerebbe essere svolto dalle piastrine che, aderendo alle cellule tumorali, permetterebbe loro di evitare l'eliminazione da parte del sistema immunitario; sembrerebbe inoltre che dall'interazione tra cellule tumorali e piastrine possano essere prodotti fattori in grado di stimolare la neoangiogenesi e il riassorbimento osseo.

Le cellule cancerose che sopravvivono alla circolazione invadono i sinusoidi situati nelle cavità del midollo osseo, ma, affinché diventino vere e proprie metastasi, c'è bisogno di specifiche caratteristiche fenotipiche che permettano loro di superare la parete dei sinusoidi, di invadere lo stroma del midollo osseo e di stimolare un autonomo supporto vascolare.

Le cellule stromali presenti all'interno del midollo osseo, come le cellule staminali mesenchimali (precursori di fibroblasti, condrociti, osteoblasti) supportano la proliferazione e la differenziazione delle cellule ematopoietiche e allo stesso modo si comportano con le cellule metastatiche.

Nel caso specifico del mieloma multiplo, la produzione di Attivina A da parte delle cellule stromali del midollo osseo stimola l'osteolisi e inibisce l'osteogenesi.⁶

Per questo motivo, le lesioni metastatiche si localizzano a livello delle aree ricche di midollo osseo come cranio, scheletro assiale o la porzione dello scheletro appendicolare contenente il midollo osseo. Meno comunemente possono localizzarsi prima a livello della superficie corticale: se questo succede, tende a manifestarsi

maggiormente a livello delle ossa appendicolari, piuttosto che di quelle assili. All'interno della colonna vertebrale, la porzione lombare è quella più frequentemente coinvolta, seguita da quella toracica e infine dal tratto cervicale.⁷

La complessità della cascata metastatica e la complessa interazione che ci deve essere fra la cellula neoplastica e l'organo metastatizzato, spiegato nella "Seed and Soil Hypothesis" introdotta per la prima volta da Stephan Paget nel 1889⁸, rendono ragione del fatto che solo una minima parte degli emboli neoplastici, inferiore allo 0.1%, è in grado di determinare metastasi a distanza.

1.4 Controllo del turn-over osseo e i tipi di metastasi

L'osso è un tessuto dinamico, soggetto a continui processi di riassorbimento, rinnovamento e rimodellamento. Il continuo turnover che caratterizza lo scheletro dell'adulto prevede prima l'attivazione degli osteoclasti (cellule derivanti dalla linea monociti-macrofagi) che determinano il riassorbimento osseo e poi l'attivazione degli osteoblasti (derivanti dalle cellule staminali mesenchimali) che determina la neoformazione ossea. Sia fattori sistemici che fattori locali modificano l'equilibrio tra riassorbimento osseo e neoformazione a seconda delle esigenze dell'organismo. Ormoni sistemici come l'ormone paratiroideo, il calcitriolo, la tiroxina stimolano la formazione di osteoclasti inducendo l'espressione di RANKL (*Receptor Activator of Nuclear Factor κ B Ligand*) a livello delle cellule del midollo osseo e degli osteoblasti, più che agendo direttamente a livello degli osteoclasti. RANKL lega il recettore RANK presente sulla superficie dei precursori degli osteoclasti inducendone la proliferazione e la differenziazione attraverso un signaling intracellulare mediato da il fattore nucleare κ B e Jun. Inoltre, gli osteoblasti producono IL-6, IL-1, prostaglandine, CSFs che inducono un'ulteriore attivazione osteoclastica. Al contrario, cellule accessorie come i linfociti T possono produrre citochine come IL-4, IL-18 e IFN- γ che inibiscono l'attivazione osteoclastica. Una volta attivati, gli osteoclasti inducono il riassorbimento dell'osso producendo proteasi che dissolvono la matrice.

Fattori sistemici e fattori locali influenzano anche la proliferazione e differenziazione osteoblastica. Ormoni sistemici come l'ormone paratiroideo, le prostaglandine e le citochine, insieme a fattori locali come il PDGF, prodotto dai linfociti T, stimolano l'attivazione osteoblastica.

Determinante per l'osteolisi è anche il riassorbimento osseo dovuto alle stesse cellule neoplastiche attraverso il rilascio di enzimi osteolitici. Tali enzimi possono essere prodotti anche da monociti attirati dalla necrosi ossea conseguente all'ischemia dei vasi intra-ossei dovuta alla compressione da parte delle cellule tumorali.⁸

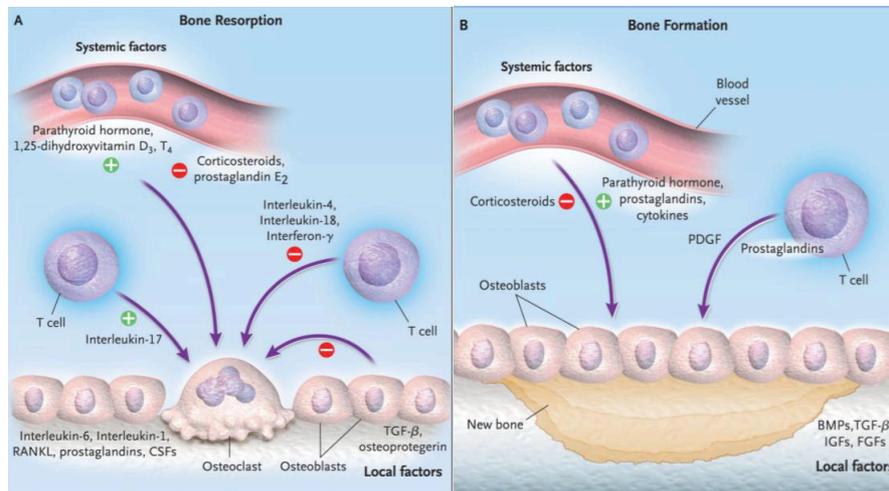


Figura 1. Controllo sistemico e locale del normale turn-over osseo.

Le metastasi si sviluppano all'interno dell'osso alterando i normali meccanismi di controllo. In genere le metastasi ossee possono essere classificate, in base alle caratteristiche anatomo-patologiche e radiografiche, in osteolitiche (distruttive), osteoblastiche (sclerotiche) e miste.

Le lesioni osteolitiche derivano dalla stimolazione degli osteoclasti da parte del tumore, piuttosto che dagli effetti diretti delle cellule tumorali sullo scheletro. Affinché le cellule tumorali possano determinare metastasi ossee, devono possedere una caratteristica fenotipica fondamentale: la capacità di stimolare il riassorbimento osseo. Infatti, in questa maniera, l'osso, che rappresenta un ambiente ostile per la crescita metastatica, diventa un ambiente recettivo che permette alle cellule neoplastiche circolanti di sopravvivere e proliferare. Ciò avviene grazie alla perdita dei confini rigidi imposti dalla struttura mineralizzata.

Le lesioni osteoblastiche, più rare e frequentemente derivanti dal carcinoma della prostata, sono legate all'attivazione delle cellule osteoblastiche che determinano neoformazione ossea, con deposizione di osso sclerotico non mineralizzato che determina comunque l'indebolimento locale dello scheletro.⁶

In generale, parlare di lesioni puramente litiche o puramente blastiche, significa prendere i due estremi di uno "spectrum" continuo; quasi sempre entrambi i fenomeni sono presenti in qualsiasi localizzazione scheletrica colpita da metastasi, ma, poiché le lesioni litiche sono più frequenti, si pensa che la deposizione ossea sia un meccanismo secondario per cercare di riparare l'osso danneggiato⁶. Questo processo di riparazione permette di identificare le lesioni osteolitiche attraverso la scintigrafia ossea, che identifica i siti di attiva neoformazione ossea⁸.

Ci sono tuttavia delle eccezioni al concetto generale secondo il quale le metastasi possiedono generalmente sia la componente litica che quella blastica. Nei pazienti affetti da mieloma multiplo, ad esempio, si trovano lesioni esclusivamente litiche che sono presenti in circa il 60% dei pazienti al momento della diagnosi. ⁹ Infatti il disaccoppiamento tra riassorbimento osseo e neoformazione ossea è una caratteristica tipica del mieloma multiplo che dipende dall'aumento dell'attività osteoclastica nelle ragioni metastatica, con un contemporaneo impoverimento delle cellule osteoblastiche. Si pensa che questo derivi da un blocco nella normale maturazione che porta le cellule progenitrici mesenchimali a diventare osteoblasti maturi.⁶

Diversi fattori osteoclastogenici sono stati implicati nell'incremento di attività degli osteoclasti nel mieloma, come IL-1, IL-6, RANKL, MIP-1 α . In generale, il fattore attivante gli osteoclasti è stato identificato nell'IL-1 prodotta dai linfociti. In verità pare che, nel caso specifico del mieloma multiplo, l'IL-1 abbia solamente un ruolo marginale, mentre MIP-1 α insieme a RANKL rappresentino i mediatori più importanti, in grado di stimolare l'attività osteoclastica. In circa il 70% dei pazienti, le cellule del mieloma producono MIP-1 α .⁸

Inoltre, il fatto che le lesioni nel mieloma siano puramente litiche, spiega come mai, in circa il 50% dei casi, la scintigrafia ossea sia normale nonostante ci siano aree di distruzione ossea severa. Le basi per la carenza di risposta osteoblastica sono in gran parte sconosciute. Sicuramente più di un fattore è coinvolto nell'inibizione osteoblastica, ma recentemente si è scoperto il ruolo di DKK1, un antagonista della via di segnalazione Wnt, che è coinvolto nell'inibizione della differenziazione osteoblastica nel mieloma.⁸

Il meccanismo delle metastasi ossee si riflette nell'aspetto radiografico delle lesioni: quando è predominante il processo di neoformazione ossea, la lesione appare

blastica; se è dominante il processo di riassorbimento, le metastasi appaiono litiche. Rispetto alle metastasi osteoblastiche, le metastasi litiche tendono a manifestarsi più precocemente e determinano più frequentemente complicanze come fratture patologiche.⁷

1.5 Marker di riassorbimento osseo

Durante il processo di rimodellamento, l'attività degli osteoblasti e degli osteoclasti determina un rilascio di proteine e peptidi che riflettono direttamente l'attività cellulare.⁶

I marker di riassorbimento osseo sono numerosi, ad esempio la fosfatasi alcalina specifica dell'osso, l'osteocalcina e il propeptide C del procollagene di tipo I sono indicatori di attività osteoblastica, mentre il telopeptide C-terminale del collagene di tipo I e il TRAP (*Tartrate Resistent Acid Phosphatase*) sono indicatori di attività osteoclastica.⁸ Di recente, però, sono stati identificati markers specifici del riassorbimento osseo: la Piridolina (PID) e la Desossipiridolina (DPD) assieme ai relativi telopeptidi di ancoraggio alla fibre collagene. In particolare il carbossi- (C) ed amino- (N) telopeptide hanno dimostrato una maggiore specificità per il riassorbimento osseo rispetto a PID e DPD. E' stato inoltre dimostrato che un elevato livello ematico ed urinario di N- telopeptide e C-telopeptide, riscontrabile con l'utilizzo di anticorpi monoclonali, è un indice specifico di riassorbimento osseo metastatico, poichè i livelli sono inferiori nelle patologie scheletriche non neoplastiche. Inoltre, il loro dosaggio rappresenta un indice di estensione della malattia scheletrica: livelli più elevati corrispondono a più sedi scheletriche coinvolte. E' opportuno aggiungere che un incremento nel tempo di questi valori può essere indice di una progressione scheletrica di malattia.

I bifosfonati, quando vengono somministrati a pazienti con metastasi ossee, inducono la diminuzione rapida e permanente dei livelli ematici ed urinari dei markers nei pazienti che rispondono alla terapia. Il monitoraggio dei markers può dunque essere utile per valutare l'efficacia della terapia e per modulare il dosaggio dei farmaci.¹

1.6 Caratteristiche cliniche delle metastasi

La maggior parte delle lesioni metastatiche sono asintomatiche o determinano una sintomatologia molto scarsa, per cui sono spesso diagnosticate in maniera del tutto incidentale. Per i pazienti sintomatici, il dolore è il sintomo più frequente e può essere somatico, neuropatico o misto.⁷ Con l'evoluzione della malattia, le localizzazioni ossee determinano, nel 75% dei casi, una serie di complicanze definite "SREs" (*Skeletal Related Events*) come: la frattura patologica, la compressione midollare e l'ipercalcemia maligna. Prima dello sviluppo di una vera e propria frattura patologica, si può osservare la formazione di una cosiddetta "*impending fracture*" che, per definizione, è una: "condizione patologica che indebolisce il segmento osseo fino al punto che questo rischia di fratturarsi sotto carichi fisiologici". La frequenza degli SREs dipende comunque dalla natura osteolitica o addensante, dalla sede, dal numero delle lesioni e dal trattamento. Gli SREs sono causa frequente di ospedalizzazione, con relative implicazioni socio-economiche.

2. TRATTAMENTO DELLE METASTASI OSSEE

2.1 Generalità

L'evoluzione delle conoscenze mediche e delle possibilità terapeutiche negli ultimi anni, ha permesso un miglioramento della prognosi aumentando la sopravvivenza media dei pazienti metastatici, divenuti dei *long survivors*, con precisi bisogni assistenziali. Il trattamento delle metastasi ossee richiede un approccio multidisciplinare da parte del chirurgo ortopedico, dell'oncologo medico e del radioterapista, ma i ruoli dei diversi specialisti dovrebbero essere coordinati allo scopo di definire quando la chirurgia deve avere la priorità rispetto alle scelte terapeutiche non chirurgiche. Un trattamento chirurgico appropriato, nei tempi e nelle tecniche, può allora offrire, in seno ad un approccio interdisciplinare, una valida opportunità per il mantenimento dell'autonomia e della qualità di vita della persona malata. ¹ L'approccio multidisciplinare diventa fondamentale anche per avere una visione omnicomprensiva della malattia e proporre al paziente il miglior percorso terapeutico possibile.⁴

Lo scopo del chirurgo ortopedico è quello di provvedere ad una risoluzione della sintomatologia dolorosa, ad una ripresa funzionale compatibile con il quadro clinico espresso dalla malattia di base, alla ripresa, ove possibile, di una autonomia, elementi che mirano insieme a migliorare ed aumentare la qualità di vita. ⁴

Diversi sono, ad oggi, gli studi effettuati sul ruolo della chirurgia ortopedica nella gestione della malattia metastatica ossea e sull'impatto della chirurgia sulla qualità di vita del paziente metastatico; per fare ciò si utilizzano strumenti validati come la Scala di Karnofsky, il MSTS (*Musculoskeletal Tumor Society Rating*) ed il TESS (*Toronto Extremity Salvage Score*). Dai dati disponibili emerge un diffuso consenso sul ruolo della chirurgia ortopedica nel miglior controllo del dolore nella maggioranza dei pazienti trattati, rispetto a quelli sottoposti al solo trattamento conservativo. Il sollievo del dolore risulta inoltre maggiore nei pazienti trattati "preventivamente" rispetto a quelli con frattura patologica. Inoltre, in merito all'impatto della chirurgia sulla ripresa funzionale e/o livello di disabilità, i dati in letteratura suggeriscono un miglioramento della funzionalità e quindi dell'autonomia del paziente nel condurre le attività quotidiane, assicurandone un'adeguata qualità di vita.⁴

Particolare difficoltà sorge soprattutto in relazione alla decisione d'intervenire a scopo preventivo, dato che, nonostante la disponibilità di vari sistemi per valutare il rischio di frattura, l'incertezza rimane elevata. Trattare chirurgicamente un paziente a severo rischio di frattura, prima che l'evento accada, consente di migliorare il beneficio atteso, riducendo la sofferenza del malato. Tuttavia deve essere evitato un intervento inappropriato: per questo, pur esistendo differenti ed utili sistemi per predire la possibilità di frattura, solo una valutazione clinica multidisciplinare delle condizioni complessive del singolo paziente può consentire una corretta decisione in tal senso.⁴

Passo fondamentale per la scelta del trattamento, sia esso chirurgico o meno, è rappresentato dalla valutazione delle caratteristiche del tumore primitivo, del numero, della sede delle metastasi, delle condizioni cliniche del paziente. Risulta perciò evidente l'importanza di indentificare i principali fattori prognostici capaci di indicare i pazienti che potrebbero sopravvivere più a lungo, e quindi che necessitano di un trattamento chirurgico più aggressivo e complesso, rispetto ai pazienti con prognosi infausta, in cui il trattamento da scegliere sarà di tipo palliativo.¹

Il protocollo di trattamento delle metastasi ossee prende in considerazione i principali fattori prognostici della malattia metastatica che, negli anni, diversi studi hanno cercato di individuare. I principali studi condotti al riguardo sono quelli di Tokuhashi et al.¹⁰, Tomita et al.¹¹, Hosono et al.¹² Bohm et al.¹³, Katagiri et al.¹⁴, Hansen et al.¹⁵.

I fattori prognostici riportati nelle principali casistiche sono riassunti in tabella 1.¹

Comunque, i fattori più importanti che sono stati descritti da tutti gli autori sono due: il tipo di tumore primitivo e la presenza di metastasi viscerali. In particolare il tipo di tumore primitivo rappresenta il fattore più importante in assoluto, in quanto determina l'aggressività biologica della malattia. Di recente, Forsberg et al.¹⁶ hanno proposto una classificazione che distingue:

- Tumori a crescita lenta: mammella, prostata, rene, tiroide, mieloma e linfoma;
- Tumori a crescita moderata: sarcomi, altri carcinomi;
- Tumori a crescita rapida: fegato, pancreas, stomaco, polmone, melanoma.

Altri due fattori che sono molto importanti, anche se non citati da tutti gli autori, sono: il numero di localizzazioni scheletriche (metastasi solitaria o multipla) e le condizioni generali del paziente (*Performance Status*).¹ In particolare, per quanto

riguarda le metastasi scheletriche solitarie, ci sono evidenze che la chirurgia escissionale può portare ad un vantaggio prognostico nel carcinoma renale e tiroideo (istotipi a prognosi favorevole) mentre non è stato dimostrato un miglioramento prognostico per il carcinoma mammario e prostatico.⁵

Considerando i vari fattori che caratterizzano la malattia metastatica, si può cercare di predire l'andamento della malattia stessa, in modo da individuare i pazienti che necessitano di una terapia "curativa della metastasi".¹

Autore	Fattori prognostici
Tokuashi et al. 10	Performance status (Karnofsky) Numero di metastasi ossee Presenza e numero di metastasi viscerali Tipo di tumore primitivo Sintomi neurologici
Tomita et al. 11	Tipo di tumore primitivo (rapida, media, lenta crescita) Presenza di metastasi viscerali Numero di metastasi ossee
Hosono et al. 12	Tipo di tumore primitivo Deficit neurologici preoperatori Dolore preoperatorio
Bohm et al. 13	Tipo di tumore primitivo Presenza di metastasi viscerali Presenza di frattura patologica Intervallo libero (tumore prim.- metastasi) > 3 anni
Katagiri et al. 14	Tipo di tumore primitivo Performance status (E.O.C.G.) Presenza di metastasi viscerali e/o cerebrali Lesione scheletrica isolata o multipla Precedente chemioterapia
Hansen et al. 15	Tipo di tumore primitivo Presenza di frattura patologica Presenza di metastasi viscerali Valore di emoglobina preoperatorio < 7 g/dl Performance status (Karnofsky)

Tabella 1. *Fattori prognostici del paziente metastatico*

Il sistema di valutazione di rischio più noto, per quanto riguarda le ossa appendicolari, è quello proposto da Mirels nel 1989 ¹⁷ con un sistema a punti che tiene conto di quattro caratteristiche: (1) sede anatomica, (2) grado del dolore, (3) aspetto radiografico (litico, misto, addensante) e (4) dimensione della lesione rispetto al diametro del segmento osseo.

	1	2	3
Sede	Arto superiore	Arto inferiore	Zona peritrocanterica
Dolore	Lieve	Severo	Moderato
Lesione	Osteoblastica	Mista	Osteolitica
Estensione	< 1/3 della corticale	1/3 - 2/3 della corticale	> 2/3 della corticale

Tabella 2. *Mirels Scoring System*

In base al punteggio, si stabilisce il tipo di trattamento da effettuare:

- Punteggio ≤ 7 : è raccomandata l'osservazione e l'eventuale terapia farmacologica o radioterapia;
- Punteggio = 8: basarsi sul giudizio clinico, poiché la probabilità di frattura è solo del 15%;
- Punteggio ≥ 9 : è indicata la fissazione profilattica.

Nonostante studi come quello condotto da Damron et al. ¹⁸ evidenzino la validità, la riproducibilità e la netta superiorità dei risultati dopo l'utilizzo dello score rispetto al solo giudizio clinico, è importante sottolineare come, tutt'oggi, non abbiamo elementi di valutazione oggettiva del rischio di frattura di una singola lesione. Altri autori hanno proposto l'aggiunta di ulteriori parametri a quelli indicati da Mirels, suggerendo come criteri di rischio aggiuntivo: la localizzazione al femore sopra il piccolo trocantere e sulla metà prossimale dell'omero, l'istotipo mammella, il fatto che il paziente non sia trattato con bifosfonati, la presenza di osteoporosi primaria e secondaria.

Van Der Linden et al. nel 2004 hanno presentato uno studio in cui è stata valutata la correlazione tra frattura e presenza dei fattori di rischio indicati negli anni dagli autori precedenti. In particolare non sono risultati significativi i seguenti parametri: dolore ingravescente dopo radioterapia, dimensioni > 2.5 cm, aspetto litico. L'unico

criterio risultato statisticamente significativo è l'estensione della lesione corticale assiale > 30 mm e circonferenziale > 50%. Gli autori hanno così concluso che la classificazione di Mirels sovrastimava il rischio di frattura patologica.⁵

2.2 Diagnosi

L'individuazione delle metastasi ossee è essenziale per uno staging accurato della malattia e per effettuare un trattamento ottimale. L'obiettivo delle tecniche di imaging è quello di identificare le sedi delle metastasi e di valutare la compromissione del tratto osseo interessato. Questo, infatti, può andare incontro allo sviluppo di complicanze come fratture patologiche e compressione del midollo spinale. Se la primitività è già nota, il protocollo diagnostico da seguire sarà:

1. **Esame radiografico standard** del segmento scheletrico coinvolto: le metastasi osteoaddensanti appariranno come aree intraossee di opacità fortemente aumentata ed aspetto "cotonoso"; mentre quelle osteolitiche appaiono come aree di radiotrasparenza intraossea;
2. **Scintigrafia scheletrica globale** per valutare il numero delle lesioni scheletriche;
3. **TC computerizzata total body con mezzo di contrasto** per la determinazione di eventuali metastasi viscerali: nel caso in cui il centro ne sia dotato, questo esame può essere sostituito con la PET;
4. **RMN con mezzo di contrasto** della lesione per studiare i rapporti con le parti molli circostanti; nel caso di lesioni vertebrali la RMN deve riguardare il rachide "in toto", perché sono frequenti le lesioni vertebrali multiple contestuali, anche non necessariamente captanti alla scintigrafia;
5. **Tomografia assiale computerizzata** del segmento scheletrico coinvolto per studiare l'entità del danno corticale.

L'RX, la scintigrafia e la TC total body sono gli esami imprescindibili per verificare tutte le lesioni metastatiche, in quanto è fondamentale conoscere la sede della lesione, il numero di metastasi ossee ed il numero di metastasi viscerali. La RMN e la TC del segmento coinvolto servono per la scelta terapeutica. Si raccomanda comunque, in presenza di qualsiasi dubbio diagnostico, di eseguire una biopsia della lesione ossea. E' opportuno, inoltre, evitare l'agoaspirato: infatti, di solito, sull'osso non è in grado di fornire materiale sufficiente al patologo per una corretta diagnosi.¹

Aspetto fondamentale da non trascurare è il rischio di frattura in sede di lesione metastatica; i parametri più significativi che possono aiutare nella valutazione oggettiva del rischio sono: l'estensione dell'osteolisi > 50% del diametro osseo, una sua estensione longitudinale > 25-30 mm e il dolore, soprattutto sotto carico. L'esame TC del segmento interessato è pertanto l'esame più utile per eseguire tali valutazioni, poiché consente un accurato studio dell'interessamento corticale. La sua esecuzione è da riservare solo ai pazienti che possono essere sottoposti a trattamento chirurgico.

2.3 Trattamento chirurgico delle metastasi ossee

Per prima cosa è importante differenziare le metastasi della colonna vertebrale, da quelle dello scheletro degli arti e della pelvi. Questo perché le metastasi degli arti inferiori, per il carico meccanico a cui sono sottoposte, sono suscettibili di trattamenti chirurgici più frequentemente rispetto a quelle dell'arto superiore. Infatti, il segmento osseo più a rischio di frattura patologica è il femore ed in particolare il collo del femore, la regione sottotrocanterica e sovracondiloidea. La complicanza principale delle metastasi dell'arto inferiore è l'allettamento con le conseguenze spesso catastrofiche che comporta. La limitazione funzionale dell'arto superiore, invece, si limita alla difficoltà di attendere alle normali funzioni quotidiane.

I pazienti con metastasi da carcinoma degli arti e del cingolo pelvico e scapolare sono assegnati ad una delle seguenti quattro classi:

- **CLASSE 1** - Pazienti con metastasi scheletrica solitaria da tumore primitivo a buona prognosi (mammella, prostata, rene, tiroide) e con prolungato intervallo libero da malattia (> 3 anni) dal tumore primitivo alle metastasi.
- **CLASSE 2** - Pazienti con frattura patologica nelle ossa lunghe principali (omero, radio, ulna, femore, tibia).
- **CLASSE 3** - Paziente con una lesione a rischio di frattura patologica nelle ossa lunghe principali valutata in base ai seguenti parametri: lesione litica della corticale ≥ 2.5 cm, distruzione della corticale $\geq 50\%$ del diametro e dolore persistente o progressione della lesione dopo radioterapia e/o chemioterapia.
- **CLASSE 4** - E' la classe più numerosa e comprende tutti i pazienti con lesioni metastatiche osteoblastiche, lesioni osteolitiche o miste in ossa non sottoposte a carico (ulna distale, coste, perone, clavicola); lesioni non a rischio di frattura nelle principali ossa lunghe; lesioni per le quali l'unico intervento possibile

sarebbe l'amputazione dell'arto; lesioni nell'ala iliaca, arco pelvico anteriore e scapola (eccetto i pazienti inclusi nella classe 1).

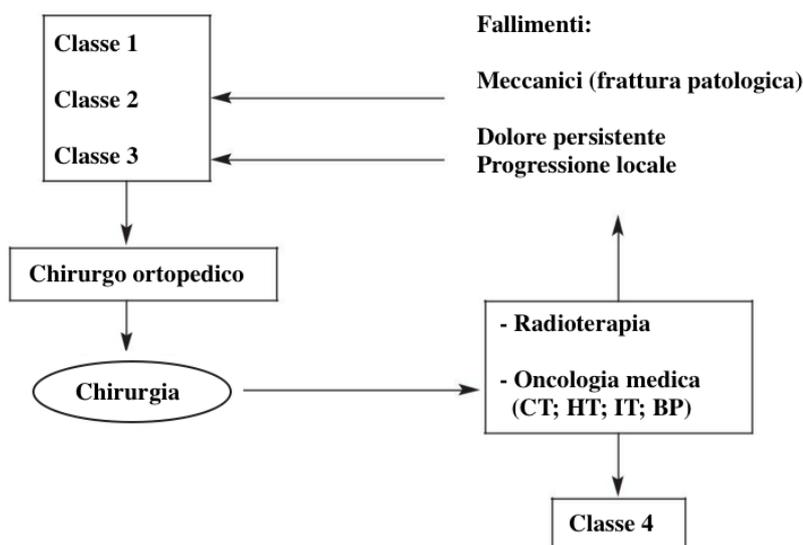


Figura 2. Indicazioni al trattamento chirurgico e conservativo secondo la classe di appartenenza (CT: chemioterapia; HT: ormonoterapia; IT: immunoterapia; BP: bifosfonati).

I pazienti delle classi 1, 2, 3 devono essere inviati in prima battuta al chirurgo ortopedico per il trattamento chirurgico ed in seguito all'oncologo medico e/o al radioterapista per le terapie adiuvanti. I pazienti della classe 4, invece, devono essere trattati in prima istanza con terapie non chirurgiche (chemioterapia, radioterapia, terapia ormonale). Solo in caso di fallimento (frattura patologica o progressione di malattia con lesione a rischio di frattura) o di dolore persistente dopo le terapie, questi pazienti rientrano nelle classi 2 e 3 e vengono trattati chirurgicamente. In alcuni pazienti della classe 4 possono essere adottate misure mini-invasive.

Il tipo di trattamento chirurgico e di ricostruzione viene deciso considerando diversi parametri e, nelle lesioni diafisarie, un sistema a punteggio permette di identificare la ricostruzione più appropriata per ogni singolo paziente. Bisogna prendere in considerazione sia parametri biologici (l'aspettativa di sopravvivenza, il tipo di tumore primitivo, il numero di metastasi scheletriche, la presenza di metastasi viscerali, l'intervallo libero da malattia e le condizioni generali del paziente) sia parametri biomeccanici (la sede e le dimensioni della lesione, l'aspetto radiografico e la prevista sensibilità alle terapie non chirurgiche).

2.3.1 Classe 1

Si tratta di pazienti con una metastasi solitaria scheletrica da tumore primitivo a buona prognosi con un lungo intervallo libero da malattia. Sono pazienti che sopravvivono a lungo. La metastasi viene trattata come un tumore primitivo: il trattamento chirurgico prevede in questi casi l'asportazione della lesione metastatica (possibilmente con margini ampi) e la successiva ricostruzione che deve durare nel tempo. Una resezione articolare o intercalare in questi casi viene ricostruita con sistemi protesici modulari cementati e spaziatori intercalari. Le lesioni metastatiche solitarie delle ossa spendibili (perone, costa, clavicola, ulna distale) possono essere facilmente resecate senza alcun residuo funzionale. Nelle lesioni di classe 1 della scapola, è indicato eseguire una scapulectomia totale che determina perdita della funzione di abduzione ed elevazione della spalla. La resezione dell'ala iliaca e dell'arco pelvico può essere eseguita senza importanti deficit funzionali residui. In questi casi, la ricostruzione scheletrica di solito non è necessaria e una rete sintetica può essere utilizzata per evitare ernie viscerali. Al contrario, la resezione delle lesioni che coinvolgono l'acetabolo richiede ricostruzioni complesse che possono essere eseguite con protesi a sella o con anelli acetabolari cementati e barre o chiodi di rinforzo cementati.

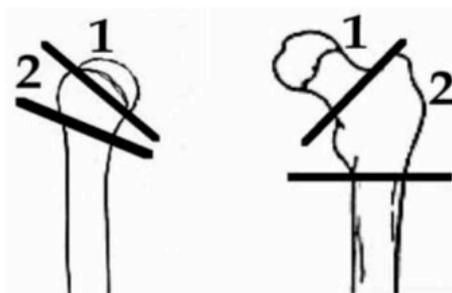
2.3.2 Classe 2 e 3

Metaepifisi: il trattamento chirurgico indicato in queste sedi è descritto nella Tabella 3 dove l'area 1 (epifisi) e l'area 2 (metafisi) sono considerate separatamente. A livello dell'omero e del femore prossimale il rischio di frattura patologica e di cedimento meccanico è elevato a causa delle importanti forze in torsione all'omero e flessione sotto carico al femore. Per questo motivo, in entrambi i casi, è indicato un trattamento chirurgico più aggressivo che comprende la resezione e la ricostruzione con protesi modulari cementate al fine di ottenere un recupero funzionale precoce e di evitare il fallimento meccanico dell'impianto nel tempo, causato dall'eventuale progressione di malattia. Nelle lesioni metastatiche fratturative o a rischio di frattura del femore prossimale, lo studio di Steensma et al. dimostra come l'osteosintesi con placca risulti fallimentare e che la ricostruzione protesica sia decisamente consigliata in quanto si associa ad un minor numero di reinterventi e di revisioni con sostituzioni dell'impianto. Nelle fratture metaepifisarie dell'arto superiore, a livello dell'omero

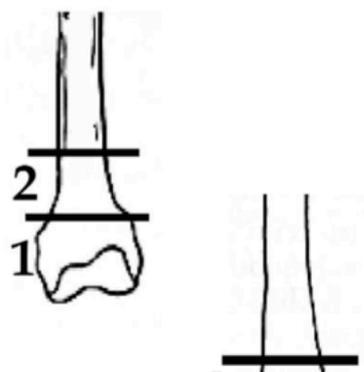
prossimale, la ricostruzione protesica è sicuramente più affidabile a lungo termine, considerate le elevate sollecitazioni meccaniche in torsione, mentre nell'omero distale la sostituzione protesica è preferibile alla luce delle difficoltà di ottenere una osteosintesi stabile. In caso di margini chirurgici ampi, la radioterapia postoperatoria può essere evitata, mentre rimane indicata dopo resezione marginale o intralesionale o quando è presente una frattura patologica. Quando eseguita, la radioterapia deve essere a dosi piene di almeno 30 Gy e non a scopo palliativo e di controllo del dolore. Nelle lesioni epifisarie, la ricostruzione può essere eseguita con protesi convenzionali a stelo lungo cementato, mentre nelle resezioni metafisarie devono essere usati sistemi protesici modulari. Il rischio di fallimento meccanico è minore a livello del gomito, del ginocchio e della tibio-tarsica. In queste sedi, quando meno della metà delle metaepifisi è coinvolta dalla lesione, è indicato eseguire una asportazione intralesionale del tumore (curettage), riempire la cavità con cemento acrilico ed eseguire un'osteosintesi di rinforzo con la placca. Durante il curettage delle lesione è consigliabile utilizzare tecniche adjuvanti locali come la crioterapia o l'impiego di fenolo per migliorare il controllo locale. In questi casi, la radioterapia postoperatoria è sempre indicata. L'estensione tumorale a più della metà delle metaepifisi o il coinvolgimento articolare richiede la resezione intra-articolare del segmento interessato e la ricostruzione con sistemi protesici modulari cementati dell'omero distale, del femore distale e della tibia prossimale o l'artrodesi della tibiotarsica.

A: OSTEOSINTESI	
A1: Semplice	Chiodo endomidollare bloccato; Placca e cemento
A2: rinforzata	Chiodo endomidollare bloccato e cementato; Placca doppia e cemento.
B: PROTESI	
B0	Protesi standard a stelo lungo endomidollare
B1	Protesi da resezione modulare
B2	Spaziatore intercalare intermodulare

Tabella 3. *Tipi di ricostruzione nelle ossa lunghe*



Area 1: B0 (protesi convenzionale a stelo lungo)
Area 2 o 1 + 2: B1 (megaprotesi cementata)



Area 1 o 2 (estensione <_): A1 (curettage + placca e cemento)
Area 1 o 2 (estensione >_): B1 (megaprotesi cementata o artrodesi di tibiotarsica)
Area 1 + 2: B1 (megaprotesi cementata o artrodesi di tibiotarsica)

Figura 3. *Trattamento consigliato per le lesioni metaepifisarie nei pz in classe 2 e 3.*

Diafisi: per le metastasi diafisarie nei pazienti di classe 2 e 3 è stato proposto un sistema a punteggio (Tabella 4) tenendo conto di 4 diversi parametri: aspettativa di vita, sede della lesione, dimensioni della lesione, la risposta prevista alle terapie adiuvanti non chirurgiche. Come risposta prevista alle terapie adiuvanti viene considerata la potenzialità della lesione a riparare e a ossificare dopo trattamento locale (radioterapia, chemioterapia, terapia ormonale, immunoterapia). Il punteggio è variabile da 3 a 15 punti per ogni paziente. Un'osteosintesi semplice (chiodo endomidollare bloccato o placca e cemento) è indicata nei pazienti con un punteggio basso (< 5 punti); una osteosintesi rinforzata (chiodo endomidollare e cemento) è indicata nei pazienti con un punteggio intermedio (da 6 a 10 punti); la resezione della lesione e la ricostruzione con sistemi protesici modulari cementati è indicata nei pazienti con punteggio elevato (da 11 a 15 punti). Il punteggio viene corretto considerando le condizioni generali del paziente secondo Karnofsky. Un punteggio del *Performance Status* inferiore a 50 punti determina il declassamento della ricostruzione consigliata da osteosintesi rinforzata a osteosintesi semplice, mentre un punteggio maggiore di 50 punti permette di mantenere l'indicazione all'intervento assegnato.

A livello dell'arto inferiore (femore e tibia) i chiodi bloccati sono da preferire alle placche e viti, per la loro migliore resistenza meccanica e per l'affidabilità anche in caso di progressione locale della malattia. Nell'omero possono essere utilizzati chiodi bloccati, utilizzando un secondo accesso chirurgico per eseguire il curettage ed il riempimento con cemento, o può essere utilizzato lo stesso accesso per eseguire una osteosintesi con placca. A livello di radio e ulna deve essere utilizzata l'osteosintesi con placca.

Sopravvivenza	Sede della lesione		Dimensioni della lesione		Sensibilità alle terapie adiuvanti		
< 1 anno	1	Tibia	1	Piccola (1/3)	1	Si	0
Da 1 a 2 anni	2	Femore, omero	2	Grande (1/2)	2	No	3
> 2 anni	3	Sottotrocanterica e sovracondiloidea	3	Completa o frattura patologica	3		
Fino a 5 punti	Osteosintesi semplice: chiodo endomidollare bloccato o placca e cemento (A1)						
Da 6 a 10 punti	Osteosintesi rinforzata: chiodo endomidollare e cemento o doppia placca e cemento (A2)						
Da 11 a 15 punti	Megaprotesi o spaziatore intercalare modulare (B1;B2)						

Tabella 4. Sistema a punteggio per la definizione del trattamento chirurgico delle lesioni diafisarie nei pz in classe 2 e 3. In neretto il punteggio assegnato.

Regione periacetabolare: nella regione periacetabolare, un trattamento conservativo non chirurgico è indicato nelle lesioni osteoblastiche e miste dove è prevista una buona risposta alle terapie adiuvanti. Durante la radioterapia è consigliabile evitare il carico sull'arto interessato. Il trattamento chirurgico, comunque gravato di elevata incidenza di complicanze maggiori per il paziente, è indicato per i pazienti di classe 1, come descritto in precedenza, nei pazienti di classe 2 con una protrusione acetabolare e nelle lesioni osteolitiche con una scarsa risposta prevista alle terapie adiuvanti (classe 3).

L'angiografia preoperatoria con embolizzazione selettiva è consigliata nelle lesioni molto vascolarizzate come il carcinoma renale a cellule chiare ed il carcinoma tiroideo. Quando l'osso subcondrale dell'acetabolo rimane integro, può essere eseguita l'asportazione intralesionale (*curettage*) della lesione con riempimento della cavità con cemento acrilico, mantenendo integra la funzione articolare dell'anca. Questa procedura può essere eseguita anche in maniera percutanea secondo la tecnica dell'*acetabuloplastica*, anche se con questa metodica il *curettage* può essere solo parziale con conseguente residuo macroscopico di malattia tumorale in sede; tale metodica trova in realtà specifica indicazione nelle lesioni acetabolari in pazienti con metastasi multiple ossee e/o viscerali e con aspettativa di vita di solito non superiore a un anno. Per rinforzare la ricostruzione del tetto acetabolare, fili e barre

metalliche possono essere inseriti nell'osso sano ed immersi nel cemento secondo la metodica descritta da Harrington et al. La distruzione dell'osso subcondrale e la protrusione acetabolare rendono necessaria la sostituzione protesica che deve essere eseguita utilizzando speciali componenti di rinforzo (fili o barre metallici; anelli avvitati e cementati; componenti acetabolari cementati a ritenzione totale o a doppia motilità) o protesi modulari a sella.

2.4 Chirurgia delle metastasi dello scheletro appendicolare

I principi generali del trattamento chirurgico di una lesione metastatica sono riassunti nei quattro punti esposti da Sherry et al.:

- La prima procedura è quella che ha la migliore prognosi. Bisogna cercare quanto più possibile di evitare al paziente un secondo intervento, quindi è meglio cercare di fare "di più" piuttosto che "di meno", aumentando così il rischio di recidiva.
- Si deve ricostituire quanto più possibile del difetto osseo; per questo la sostituzione protesica, nonostante maggiormente invasiva, è spesso un'opzione migliore della riduzione e della sintesi;
- Tenendo presente la ridotta aspettativa di vita del paziente, bisogna cercare sempre di ridurre l'ospedalizzazione a meno tempo possibile;
- Si deve mirare al più rapido ritorno ad uno stato funzionale, eliminando lunghi periodi di immobilizzazione.

Basandosi su queste indicazioni, di fatto, l'unico trattamento possibile per il paziente metastatico dovrebbe essere la resezione ampia e la ricostruzione con protesi: ovviamente così non è, sia perché i pazienti sono spesso plurimetastatici e quindi l'asportazione ampia di una sola metastasi ossea non permette di risolvere il problema, sia perché il paziente spesso non è in condizione di affrontare un intervento aggressivo.

Nonostante questo, l'osteosintesi continua ancora oggi ad essere il trattamento principe per molti pazienti metastatici, in particolare se associata ad altri trattamenti locali (curettage, cementoplastica) e a terapie adiuvanti locali o sistemiche (radioterapia, chemioterapia, ormonoterapia, immunoterapia).

Da ricordare, inoltre, che la finalità del trattamento delle fratture patologiche (da metastasi) non è, come per la fratture non patologiche, ottenere la consolidazione

ossea, bensì convertire un difetto osseo a segmento aperto in uno a segmento chiuso e ristabilire la resistenza del segmento sia in flessione che in torsione per permettere immediatamente il carico. Una consolidazione di frattura patologica è tuttavia possibile. Gli studi che indagavano riguardo le percentuali di guarigione, come quello di Poitout et al., hanno evidenziato percentuali di guarigione completa della frattura diverse a seconda essenzialmente del tipo di tumore primitivo: nel caso di mieloma multiplo si arriva a guarigione nel 67% dei casi, nel 37% per il carcinoma mammario e allo 0% per il tumore polmonare. Lo studio di Gainor e Buchert indica come il mieloma, la mammella e il tumore renale, siano gli istotipi con maggior probabilità di consolidamento dopo frattura patologica. La bassa percentuale di guarigione delle fratture metastatiche nonostante le terapie adiuvanti mette in evidenza l'importanza di eseguire una sintesi stabile e resistente nel tempo e, laddove si ipotizzi una lunga sopravvivenza del paziente, scegliere se possibile la resezione e ricostruzione protesica per evitare il cedimento a distanza dei mezzi di sintesi.

2.5 Osteosintesi semplice o osteosintesi con curettage e cemento.

L'escissione del tessuto tumorale nel trattamento delle metastasi può, in molti casi, portare ad un miglioramento significativo della prognosi locale. A differenza delle lesioni primitive dell'osso, tale escissione può spesso essere eseguita in modo intralesionale con un curettage e con l'utilizzo di adiuvanti locali tra i quali, particolarmente utile, è il polimetilmetacrilato (PMMA), utilizzato per riempire il difetto post-curettage e ristabilire la continuità meccanica del segmento osseo. Altri adiuvanti locali utilizzati a completamento del curettage meccanico sono il fenolo, l'azoto liquido e il laser. E' importante sottolineare come qualsiasi agente fisico o chimico usato come adiuvante non sia in grado di correggere o risolvere un curettage mal eseguito. Esso deve essere aggressivo, utilizzando frese monitorizzate ed eliminando accuratamente i residui della fresatura. Tutto ciò è cruciale per il successo oncologico della procedura chirurgica.

L'osteosintesi semplice, senza curettage né cementoplastica, invece, dovrebbe essere limitata ai casi in cui la sola osteosintesi associata ad adiuvanti esterni (radioterapia, chemioterapia, ormonoterapia) può consentire la guarigione locale (per esempio nel mieloma multiplo) oppure nei casi in cui la prognosi del paziente faccia ritenere che il tempo di durata dell'osteosintesi semplice sia sufficiente a coprirne la breve

aspettativa di vita. L'esecuzione di curettage e borraggio ha una duplice funzione, sia meccanica che oncologica: il cemento, oltre a conferire stabilità al mezzo di sintesi, sviluppa calore per polimerizzazione esotermica determinando così la necrosi tissutale perilesionale. La cementazione segue l'accurato curettage delle metastasi e precede la stabilizzazione con mezzo di sintesi, sia esso un chiodo o una placca.

2.6 Adjuvanti locali

2.6.1 Cemento acrilico (PMMA)

Il rationale dell'utilizzo di questa metodica sta nella preservazione del segmento scheletrico; nell'efficacia del controllo locale; nella precoce ripresa del carico; nella facilità di riconoscere una recidiva locale e nella possibilità di avere ancora altre opportunità terapeutiche.¹

Il polimetilmetacrilato è fornito in due componenti separate, un polimero di metilmetacrilato in polvere ed un monomero di metilmetacrilato liquido. Una volta combinati, si verifica una reazione di polimerizzazione esotermica ed il composto risultante passa da uno stato liquido ad uno solido. Il momento ideale per l'iniezione è quando il polimero ha la consistenza della pasta dentifricia. Non è chiaro il meccanismo con cui il PMMA agisca, ma possibili meccanismi proposti comprendono la stabilizzazione meccanica della sede di frattura e la necrosi termica neurale conseguente al calore generato durante il processo di indurimento del cemento.¹⁹ Il raggio di azione del cemento è 1.5-2 mm per l'osso spongioso e 0.5 mm per l'osso corticale. E' importante anche sottolineare come il cemento, oltre ad avere azione riempitiva, sia utilizzato anche per rinforzare una sintesi endomidollare come un chiodo bloccato. In questi casi è utile scegliere il chiodo del maggior calibro possibile, alesare almeno 2 mm oltre il diametro scelto e provare la riduzione prima dell'introduzione del cemento. Dopo la cementazione del canale, si inserisce il mezzo di sintesi endomidollare che va bloccato sia prossimalmente che distalmente in posizione statica. Nelle lesioni localizzate, invece, il cemento deve riempire lo spazio lasciato dal curettage e su di esso vanno fissati i mezzi di osteosintesi.

A disposizione c'è anche il cemento acrilico addizionato ad antibiotici ed antiblastici. Il rationale dell'impiego degli antibiotici si basa sull'elevato rischio infettivo di pazienti solitamente immunodepressi per le prolungate chemio- e radioterapie che spesso hanno sostenuto prima dell'intervento. Le preparazioni con gentamicina e

tobramicina, già utilizzate in chirurgia protesica, sono quelle più utilizzate. Diverso è il discorso riguardante gli antiblastici: teoricamente l'aggiunta di specifici antiblastici, efficaci su ogni istotipo, dismessi dal cemento, costituisce una grande opportunità terapeutica. I farmaci più utilizzati sono il metotrexate, in via aspecifica, il cisplatino per i tumori polmonari e la doxorubicina per il tumore della mammella. Tuttavia il problema principale è rappresentato dalla biodisponibilità nel tempo degli antiblastici; ad esempio il metotrexate (aspecifico) è gravemente nefrotossico e tossico sulla crasi ematica e, spesso i pazienti anziani, non possono tollerare rapide dismissioni di elevate concentrazioni di questo farmaco nonostante l'idratazione nelle urine nelle 24 ore precedenti e l'utilizzo rapido di inibitori competitivi (acido folico).

2.6.2 Azoto liquido

La crioterapia è l'uso del freddo (azoto liquido a $-197\text{ }^{\circ}\text{C}$) per indurre la necrosi tissutale con intenti ablativi. I vantaggi di questa metodica sono rappresentati da un alto tasso di efficacia, dalla preservazione delle articolazioni adiacenti, dalla possibilità di evitare ricostruzioni eccessive con sostituzione protesiche o trapianti. I rischi sono rappresentati dalla possibile necrosi dei tessuti molli circostanti, da neuroaprassia delle strutture nervose vicine e dal rischio di frattura (5-25%). Il razionale della metodica risiede negli eventi che colpiscono una cellula a temperature così basse: shock termico, disidratazione e squilibrio elettrico tossico intracellulare, formazione di cristalli di ghiaccio (che avvengono a velocità di raffreddamento elevate e che sono responsabili della morte cellulare diretta), rottura delle membrane cellulari e alterazioni microvascolari (che avvengono a velocità di raffreddamento lente e che sono responsabili della morte cellulare secondaria e progressiva). Anche il disgelo che segue l'applicazione del freddo determina la coalescenza dei cristalli e la rottura meccanica della membrana cellulare, causando la morte cellulare. Le temperature necessarie per ottenere la necrosi cellulare variano da $-21\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, oltre ai quali non si ottiene nessun incremento della percentuale di necrosi.

Non tutti i tessuti rispondono in maniera uguale alla crioterapia, la cui efficacia dipende da: tipologia cellulare, densità, vascolarizzazione tissutale, presenza di molecole crioprotettive, dal numero di cicli gelo-disgelo, dalla temperatura assoluta ottenuta e dalla durata del congelamento.

L'efficienza citotossica della crioterapia ha un raggio di azione di 7-12 mm senza effetti sulla cartilagine articolare.

2.6.3 Fenolo (Acido Fenolico)

Il suo impiego è selettivamente indicato nei tumori della cartilagine ad una concentrazione del 5% a temperatura ambiente.

Esso agisce tramite denaturazione delle proteine cellulari che determinano la permeabilità cellulare fino alla distruzione delle cellule. Può distruggere circa 1-1.5 mm di tessuto tumorale tramite un processo di necrosi coagulativa. Possiede effetti nocivi a carico del cuore, dei polmoni, del rene e del sistema nervoso. Viene direttamente versato nella cavità o applicato sulla superficie della cavità con un tampone, facendo attenzione a non danneggiare e/o irrigare i tessuti molli perischeletrici. La procedura deve essere ripetuta 3 volte puntando ad una copertura omogenea della parete cavitaria. La necessaria quantità di fenolo deve essere lasciata in situ per 60 sec., poi rimossa con un lavaggio di soluzione fisiologica. Può essere utilizzato in associazione con PMMA. Uno studio di Capanna et al. descrive un tasso di recidiva del 41% nei casi trattati senza fenolo contro il 7% di quelli trattati con fenolo, in una popolazione di 165 tumori benigni differenti con potenzialità di recidivare.

2.6.4 Corrente elettrica

La cauterizzazione mediante elettrobisturi ha un effetto aspecifico citotossico con una penetranza di circa 1 mm; la profondità del campo di azione media descritta in studi sperimentali è 2.4 mm, mentre il tempo di applicazione è di 10 secondi per ogni porzione ossea da trattare con potenza regolata a 100 W. Viene applicata una corrente elettrica a radiofrequenza direttamente al tessuto per cauterizzare e controllare il sanguinamento. L'efficacia di questa metodica aumenta se viene eseguita con l'utilizzo di Argon che crea, a livello tissutale, vaporizzazione, carbonizzazione e necrosi coagulativa con ampiezza, potenza e tempo dipendenti. L'azione di essiccazione tissutale crea la carbonizzazione dei tessuti e la cavità assume un aspetto "colorato di nero" caratteristico.

2.6.5 Embolizzazione selettiva preoperatoria

Particolarmente indicata nei tumori ad alta vascolarizzazione (come il tumore renale a cellule chiare e il carcinoma tiroideo). Il meccanismo di azione è la necrosi ischemica indotta dall'occlusione dell'albero vascolare della lesione. L'occlusione vascolare è provocata da materiale che blocca il flusso ematico e facilita la trombogenesi. Il materiale embolizzante è introdotto selettivamente mediante cateterismo dei vasi arteriosi afferenti la neoplasia. Abbiamo a disposizione sia materiali embolizzanti liquidi come, ad esempio, l'N-Butil(2)Cianoacrilato, sia solidi come, ad esempio, le microsfero o le spirali metalliche. Le complicanze sono essenzialmente rappresentate dall'embolizzazione dei territori non lesionali.

2.7 Chiodo o placca

Nella maggior parte delle sedi, per quanto riguarda l'arto inferiore, i mezzi di sintesi endomidollari sono oggi la prima scelta. I principali vantaggi offerti dal chiodo endomidollare sono:

- Una sintesi più lunga e comprensiva della quasi totalità del segmento osseo. Ciò permette una migliore distribuzione degli stress e inoltre assicura una minore incidenza di ulteriori fratture patologiche distalmente o prossimalmente alla sintesi effettuata.
- Una situazione biomeccanica più favorevole per la trasmissione del carico, elemento di particolare importanza in una frattura patologica destinata spesso a non guarire e quindi a determinare uno stress cronico sul mezzo di sintesi. Tale caratteristica è fondamentale per assicurare una maggior durata meccanica della sintesi.

L'utilizzo di placche nell'arto inferiore trova le seguenti indicazioni:

- Nelle lesioni metafisarie, dove non vi sia sufficiente spazio per la fissazione del chiodo endomidollare;
- In casi selezionati di lesioni epifisarie laddove siano conservati una superficie articolare intatta, un sufficiente bone stock residuo che renda stabile la fissazione ed un adeguato ed indolore range di movimento;
- In caso di presenza di preesistenti mezzo di sintesi o protesi che impediscano l'utilizzo di un chiodo endomidollare.

Per quanto riguarda l'arto superiore, considerata la minore importanza delle sollecitazioni di carico, l'osteosintesi con placca ricopre ancora un ruolo prevalente. Questa considerazione riguarda non solo l'avambraccio e la mano (sedi peraltro rare di metastatizzazione), ma anche l'omero, nel quale l'osteosintesi endomidollare trova come unica indicazione la stabilizzazione semplice senza curettage, in patologie responsive agli adiuvanti (come il mieloma). Nei casi invece in cui si debba eseguire un curettage e borraggio a cielo aperto, un'osteosintesi con placca risulta meno invasiva per il paziente, evita un ulteriore accesso per il chiodo, diminuisce i tempi operatori e l'esposizione alle radiazioni ionizzanti ed evita il possibile danno iatrogeno dei chiodi omerali anterogradi, pur consentendo una pari efficacia nei risultati. Al di là del segmento interessato, se si decide per una sintesi con placca, essa va associata in tutti i casi a curettage e cementoplastica, poiché il cemento permette di ottenere un maggior sostegno ed una maggiore continuità meccanica del segmento osseo ed, inoltre, aumenta la tenuta delle viti e migliora la rigidità della sintesi. Nel caso in cui si ritenga particolarmente a rischio la stabilità della ricostruzione, si possono utilizzare anche 2 placche, poste parallelamente a 90 °C una rispetto all'altra sulla circonferenza della diafisi. E' stato dimostrato che un sistema simile permette di ottenere una stabilità maggiore rispetto al chiodo endomidollare.

Una procedura che dovrebbe sempre essere eseguita, indipendentemente dal fatto che si pratichi una osteosintesi semplice o associata a curettage e cemento, è l'alesaggio del canale. Nel primo caso, infatti, la fresatura del canale permette una migliore aderenza del chiodo nel segmento osseo con una più controllata scelta della sua misura e una conseguente maggiore stabilità del sistema; un montaggio non alesato, invece, in particolare in un osso patologico, può portare a sottodimensionare prudenzialmente il chiodo. Inoltre, permette di eseguire un esame istologico dai residui della fresatura del canale che può essere utile per conferma istologica ed eventualmente per la ricerca di specifici markers utili per la scelta delle terapie mediche oncologiche. Nel caso di osteosintesi associata a curettage e borraggio, l'alesaggio permette l'adeguata penetrazione del cemento in profondità nel canale stesso e assicura che non vi siano difficoltà nell'inserimento finale del chiodo, complicanza che deve essere assolutamente evitata quando si inserisce un chiodo sul cemento in fase di consolidazione.

Per quanto riguarda la fissazione esterna, essa è sempre da evitare nelle fratture patologiche, poiché è una metodica di stabilizzazione temporanea, mentre nel caso delle lesioni patologiche vi è necessità di un mezzo di sintesi che possa svolgere un ruolo a lungo termine, considerando che, nella maggior parte dei casi, la frattura non arriverà a guarigione. Il fissatore esterno, inoltre, non assicura una sufficiente rigidità della sintesi e spesso espone il paziente ad un elevato rischio di infezione, soprattutto considerando che si tratta di un paziente immunodepresso per le condizioni generali o per le terapie sostenute.

2.8 Osteosintesi e rischio di disseminazione locale e a distanza del tumore

L'alesaggio e l'inchiodamento può determinare un rischio di disseminazione meccanica lungo il canale e una possibile embolizzazione a distanza tramite il circolo ematico, favorita dalle alte pressioni endocanalari determinate dall'inserimento del chiodo, in particolare durante la fresatura preliminare.

C'è anche un rischio di complicanze polmonari, legate sia alla possibile embolizzazione adiposa che tumorale, che determina una controindicazione di tale metodica nei pazienti con problematiche polmonari in corso e che ha portato alla proposta di procedure aggiuntive per ridurre la pressione endocanalare come il *venting* del femore, cioè la creazione di un foro distale o prossimale corticale di decompressione. Tuttavia, uno studio sperimentale ha dimostrato come tale metodica riesca a ridurre significativamente la pressione endocanalare, senza però portarla al di sotto della soglia di pressione che permette l'entrata in circolo degli emboli. Allo stesso tempo il *venting* faciliterebbe la migrazione locale del tessuto tumorale lungo il canale e anche nei tessuti perischeletrici attraverso il foro corticale eseguito.

Complessivamente si deve considerare che la disseminazione metastatica locale e a distanza può essere una conseguenza del nostro atto chirurgico, ma è stabilito che, quando c'è indicazione al trattamento chirurgico, i vantaggi dell'intervento di osteosintesi superano ampiamente i rischi di diffusione del tumore.

2.9 Impianti protesici e resezioni

L'indicazione alla chirurgia di resezione e sostituzione con protesi, sia essa a stelo lungo cementata o megaprotesi tumorale modulare, riguarda le lesioni epifisarie e metaepifisarie dell'omero prossimale e distale, del femore, della tibia prossimale e, molto raramente, del bacino.

La valutazione preoperatoria dei malati candidati ad una di queste procedure deve essere attenta, poiché si tratta di un intervento da considerare tra le tecniche di chirurgia maggiore (specie in caso di lesioni a carico del bacino).

E' fondamentale che l'oncologo stabilisca con la massima precisione possibile la prognosi del paziente, poiché in genere è considerato appropriato un intervento di osteosintesi per pazienti con prognosi di almeno 2 mesi di vita e di almeno 6 mesi per gli interventi di ricostruzione protesica maggiore. Bisogna ricordare infatti che l'indicazione alla chirurgia protesica, soprattutto quando effettuata a livello omerale e femorale, è rendere autonomo quanto più precocemente possibile il paziente.

E' bene acquisire una immagine dell'intero segmento da operare per escludere la presenza di malattia a livello distale della resezione. La RMN appare oggi come la metodica migliore per tale scopo. Un'accurata pianificazione preoperatoria eviterà di impiantare lo stelo protesico all'interno dell'area affetta dalla metastasi, perché, in caso di progressione locale, ciò comporterebbe una rapida mobilitazione dell'impianto.

La chirurgia di resezione e ricostruzione con "megaprotesi" è da considerare come una procedura di chirurgia maggiore e rappresenta l'indicazione elettiva nei pazienti con tumori primitivi dello scheletro. Nei pazienti affetti da metastasi, invece, viene riservata solo in casi selezionati, perché comporta un elevato rischio di sanguinamento sia intra- che postoperatorio, di infezione e di ritardo nella guarigione della ferita. Questi rischi devono sempre essere valutati perché lo scopo dell'intervento è rendere rapidamente autonomo il paziente e liberarlo dal dolore e una complicazione chirurgica importante si traduce in un allungamento del tempo di degenza che è esattamente l'opposto di quanto il chirurgo voleva ottenere.

2.10 Le tecniche mininvasive

La chirurgia delle metastasi ossee non trova sempre indicazione ed esempi sono pazienti: plurimetastatici con aspettativa di vita < 1 anno, con lesioni non a rischio di frattura o in zone non portanti dello scheletro assile o appendicolare. Se però le lesioni in queste zone sono sintomatiche, causando dolore sia biologico (da infiltrazione neoplastica), sia meccanico (da insufficienza ossea), possono rientrare nel protocollo del trattamento mini-invasivo, specie quando la radioterapia non è in grado di risolvere da sola entrambe le funzioni.¹ Queste metodiche hanno la finalità di distruggere con mezzi fisici la lesione tumorale, di diminuirne la sintomatologia e di rallentarne la progressione.²⁰ L'effetto antalgico è probabilmente frutto della sinergia di diversi fenomeni: la distruzione delle terminazioni nervose ossee e periostee, la diminuzione del volume tumorale, la necrosi delle cellule secernenti citochine, l'inibizione dell'attività degli osteoclasti.

Queste tecniche possono essere associate alle terapia sistemiche (chemioterapia, terapie ormonali e biologiche, radioterapia), all'uso di bifosfonati, del Denosumab ed alla terapia del dolore.

Tutte queste metodiche presentano controindicazioni simili, in particolare la vicinanza (< 1 cm) della lesione da trattare a strutture vascolari-nervose o viscerali e la scarsa efficacia sulle lesioni osteoaddensanti (ad eccezione della crioablazione).

2.10.1 Termoablazione in radiofrequenza (RFA)

È la metodica di ablazione mini-invasiva più diffusa e utilizza l'effetto termico legato al passaggio di onde radio attraverso i tessuti con lo scopo di distruggere quelli malati tramite riscaldamento termico, senza danneggiare le strutture adiacenti sane. La RFA viene eseguita in anestesia periferica (spinale o del plesso periferico). La lesione viene identificata mediante TC, centrata con filo di Kirschner che viene introdotto a mano libera fino ad apprezzare la consistenza ossea e fissato con leggera pressione manuale. A questo punto si introduce una cannula di protezione dei tessuti molli che ricopre anche il ruolo di isolante; il filo di Kirschner viene quindi introdotto col trapano a batteria per la lunghezza prefissata, monitorandolo, quando necessario, con nuove scansioni TC. Una volta raggiunta la localizzazione desiderata, mantenendo fissa la cannula, il filo viene rimosso e sostituito con uno o più elettrodi. Le onde radio trasmesse generano calore elevato in un'area sferica nella zona circostante la punta

dell'elettrodo. L'obiettivo è quello di raggiungere una temperatura tra i 60 ed i 100 °C in tutto il volume da trattare per indurre la necrosi coagulativa.

La RFA presenta un limite importante: la finalità di questo trattamento è ottenere una necrosi del tessuto tumorale, ma non è in grado di conferire al sistema quella resistenza meccanica che spesso le lesioni ossee metastatiche richiedono, pertanto questa metodica trova indicazione solo nelle lesioni che non hanno implicazioni meccaniche.¹

2.10.2 Termoablazione con microonde (MW)

L'emissione di onde elettromagnetiche a frequenza minore rispetto alla radiofrequenze (microonde) comporta comunque un effetto termico, grazie alla generazione di oscillazioni nelle molecole di acqua contenute nei tessuti. L'ablazione con microonde, rispetto alla RFA, permette di ottenere temperature maggiori in minore tempo e con minore dispersione di calore da parte delle strutture vascolari.⁵

2.10.3 Crioablazione

Il trattamento di crioablazione utilizza l'effetto necrotizzante delle basse temperature sui tessuti sia per la citolisi diretta causata dal congelamento del citoplasma con conseguente rottura delle membrane, sia per l'effetto ischemico e disidratante che si sviluppa nei tessuti circostanti l'area congelata. E' l'unica metodica mini-invasiva efficace anche sulle lesioni osteoaddensanti. Si utilizzano sonde isolate caricate con Argon: il gas, espandendosi, causa un rapido abbassamento focale della temperatura fino a - 100 °C in pochi secondi. All'apice della sonda si forma una sfera di ghiaccio di circa 3-4 cm di diametro. Successivamente viene immerso nel sistema elio, che permette il distacco della sfera di ghiaccio dalla sonda. La sfera di ghiaccio è visibile alla TC, per cui è possibile evidenziare, in tempo reale, la morfologia dell'area di necrosi ottenuta e può essere seguita da cementoplastica. Utilizzando più sonde si possono anche coprire volumi molto grandi. Lo svantaggio della metodica è rappresentato dal maggiore diametro delle sonde utilizzate rispetto a quelle richieste da RFA e MW, oltre che il costo maggiore.

2.10.4 Chirurgia focalizzata ad ultrasuoni RM guidati (*MRI Guided Focused Ultrasound Surgery- MRIGFUS*)

È una metodica ablativa di recente sviluppo che utilizza il calore generato nel punto di concentrazione di un fascio di ultrasuoni ad alta intensità. La RMN è utilizzata sia per la pianificazione del trattamento che per il monitoraggio in tempo reale. Si tratta di una metodica non invasiva, in quanto non viene creata alcuna lesione di continuo a livello cutaneo. E' efficace sia sulle lesioni litiche che su quelle addensanti. Il trattamento, inoltre, è ripetibile. Tuttavia la metodica necessita di una linea diretta tra la lesione da trattare ed il trasduttore di ultrasuoni, senza che vi siano interposte aria o strutture vitali. Non è applicabile ad oggi sulla colonna vertebrale, in presenza di mezzi di sintesi metallici o in pazienti portatori di elettrostimolatori o pacemakers. Inoltre aumenta il rischio di fratture delle ossa lunghe post-trattamento.

2.10.5 Embolizzazione

È una metodica di radiologia interventistica il cui scopo è quello di sopprimere l'apporto vascolare di una neoformazione provocando l'occlusione dei vasi afferenti, con conseguente necrosi ischemica della lesione. L'occlusione, ottenuta mediante l'immissione di materiale embolizzante introdotto tramite cateterismo, deve avvenire il più distalmente possibile (arteriole terminali prive di rami collaterali, unica fonte di apporto ematico al territorio da ischemizzare). Viene utilizzata prevalentemente come procedura neoadiuvante prima degli interventi chirurgici, ma può essere utilizzata anche come unica procedura con finalità palliative nel caso di lesioni metastatiche molto vascolarizzate e radioresistenti non trattabili diversamente (come il carcinoma renale a cellule chiare).

2.10.6 Alcolizzazione

Consiste nell'iniezione di alcool al 95%, in maniera TC guidata (viene iniettato anche mdc iodato), all'interno di una lesione metastatica che porta alla necrosi cellulare per disidratazione. Rispetto alle metodiche di termo/crioablazione è una metodica meno efficace, ma sicuramente più economica.

2.10.7 Elettrochemioterapia (ECT)

La ECT è un trattamento combinato, in cui la somministrazione di un farmaco chemioterapico è seguita dall'applicazione locale di impulsi elettrici che provocano il fenomeno di elettroporazione. L'elettroporazione è un transitorio aumento della permeabilità di membrana delle cellule tumorali che consente la maggior diffusione di un farmaco chemioterapico (bleomicina o cisplatino) dentro le cellule, aumentandone quindi l'effetto citotossico (fino a cento volte). Gli impulsi elettrici, infatti, destabilizzano transitoriamente la membrana cellulare, creando strutture permeabili, come difetti della membrana o pori.

2.10.8 Cementoplastica percutanea

Si tratta di una metodica che si basa sull'introduzione di cemento per via percutanea che deriva direttamente dall'intervento vertebroplastica. Negli anni '90 tale tecnica è stata estesa al trattamento delle lesioni acetabolari ("acetaboloplastica"). L'indicazione al trattamento si pone quando vi sia una lesione di tipo osteolitico in un paziente plurimetastatico con ridotta aspettativa di vita, con interessamento della zona direttamente sopra-acetabolare o della colonna anteriore o posteriore, ma sia mantenuta una continuità dell'osso subcondrale o della cartilagine articolare quando visualizzabile. Tale metodica viene eseguita in anestesia periferica e può anche essere bilaterale sotto controllo fluoroscopico o TAC. L'integrità della corticale periferica è necessaria per evitare spandimenti del cemento a livello articolare. La principale complicanza dell'acetaboloplastica è lo spandimento del mezzo iniettato (cemento acrilico) peri o intra-articolare.

In confronto alla RFA, è una metodica con sicura validità meccanica che non rischia di danneggiare anche il tessuto osseo sano, ma, allo stesso tempo, è priva di effetti citoreducenti sul tessuto tumorale, essendo quest'ultimo, affidato alla sola reazione esotermica del cemento.

L'esecuzione delle 2 metodiche associate non viene effettuato, perché la combinazione è correlata ad un elevato numero di complicazioni.

2.11 Algoritmo di trattamento per le metastasi dello scheletro appendicolare

I parametri presi in considerazione sono: la presenza di una frattura patologica o di una lesione a rischio di frattura, la metastasi solitaria da carcinoma renale o tiroideo, la sede della lesione (metaepifisi o diafisi), la sensibilità alle terapie non chirurgiche e l'aspettativa di sopravvivenza.

L'algoritmo non si applica nel caso di:

- Metastasi solitarie di tumori a buona prognosi (mammella, rene, tiroide etc.) che compaiono dopo > 3 anni dall'asportazione del tumore primitivo, poiché meritano un exeresi quanto più radicale possibile indipendentemente dalla loro sede, estensione e rischio di frattura patologica;
- Metastasi osteolitiche con frattura o rischio di frattura patologica di ossa lunghe o corte non portanti;
- Metastasi osteoaddensanti pure.

La valutazione dell'operabilità rappresenta il primo fattore determinante e discriminante sul tipo di trattamento da eseguire. La valutazione viene effettuata dall'anestesista con assegnazione dell'ASA Score con un punteggio che va da 1 a 5. Solitamente un paziente è operabile quando ha un ASA Score minore o uguale a 3.

Gli "output" di trattamento dell'algoritmo sono: la chirurgia escissionale (intesa come resezione e protesi o osteosintesi rinforzata con cemento), l'osteosintesi semplice, le terapie adiuvanti, le terapie mininvasive e/o la terapia del dolore.

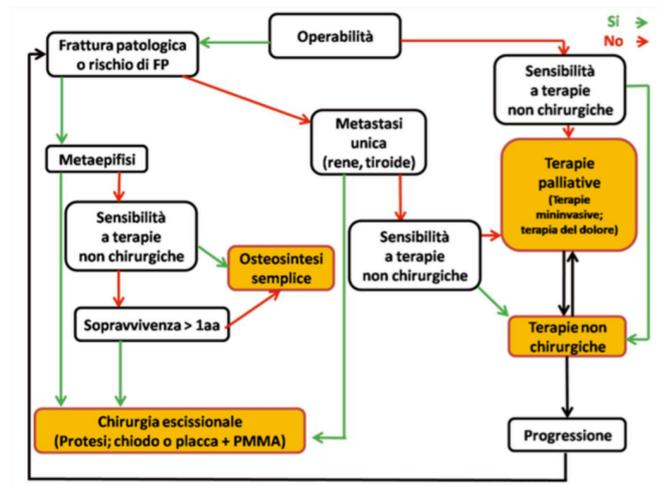


Figura 4. Algoritmo di trattamento delle metastasi osteolitiche o miste delle ossa lunghe sottoposte a carico.

2.12 Chirurgia delle metastasi al bacino

Il ruolo della chirurgia nel trattamento delle lesioni secondarie a livello del bacino, salvo rare eccezioni, è essenzialmente di tipo palliativo ed è limitato alle lesioni dell'area peri-acetabolare che possono compromettere la funzione deambulatoria. Non hanno pertanto indicazioni chirurgiche le lesioni osteoblastiche e/o litiche, sensibili ai trattamenti non chirurgici (radioterapia, chemioterapia, ormonoterapia), che interessano la regione otturatoria o l'ala iliaca. La chirurgia ricostruttiva pelvica è una tecnica maggiore con elevate complicanze e una mortalità elevata entro 12 mesi dall'intervento; l'avvento delle tecniche percutanee ha di molto ridotto le indicazioni alla chirurgia maggiore.

Sono candidati all'intervento i pazienti:

- Lesione peri-cotiloidea di Classe 2;
- Con completa erosione dell'osso subcondrale;
- Protrusione degli acetaboli patologica;
- Fallimento di tecniche alternative (rare).

Le lesioni di classe 2, cioè quelle che determinano una insufficienza della struttura acetabolare, sono state classificate da Harrington in 3 tipi a seconda dell'estensione del tumore e del grado di compromissione ossea:

- Tipo 1: la corticale laterale e la parete superiore/mediale dell'acetabolo sono intatte;
- Tipo 2: presentano insufficienza della parete mediale;
- Tipo 3: insufficienza di entrambe le pareti, mediale e laterale.

Le tipo 1 possono essere trattate con un' artroprotesi d'anca convenzionale, cementata. Per le lesioni di tipo 2 si rende necessario il ricorso ad anelli di sostegno. Le lesioni di tipo 3 richiedono una procedura più complessa che prevede la ricostruzione della colonna mediale/laterale con infibuli metallici e cemento per consentire il supporto alla componente protesica acetabolare.

In casi selezionati, come nei tumori primitivi dell'osso, il trattamento chirurgico si propone come curativo e mira ad ottenere il controllo locale della malattia; ciò vale per i pazienti che rientrano nella classe 1 secondo Capanna.

In generale, nella chirurgia delle metastasi ossee, raramente si ricorre ad interventi demolitivi. Tali tecniche sono raccomandate per lo più nei tumori primitivi, quando non c'è spazio per una ricostruzione biologica o protesica dopo resezione, con finalità

comunque di salvataggio della vita del paziente. Se un paziente è metastatico, l'amputazione, la disarticolazione, l'emipelvectomy non dovrebbero essere eseguite, fatta eccezione per casi veramente selezionati caratterizzati dalla presenza di complicanze come infezioni, ulcerazioni, coinvolgimenti di fasci vascolo-nervosi.

Esistono anche tecniche di chirurgia mini-invasiva come la termoablazione a radiofrequenza e la cementoplastica percutanea che possono risultare utili nelle lesioni singole, in sedi facilmente aggredibili, impending fractures o pazienti con bassa aspettativa di vita. La cementoplastica percutanea, invece, utilizza cemento per riempire il difetto osseo così da conferire all'osso indebolito nuova stabilità e resistenza alle sollecitazioni meccaniche.

Particolare importanza ricopre la "acetaboloplastica" che risulta essere indicata in presenza di una lesione di tipo osteolitico in un paziente plurimetastatico con ridotta aspettativa di vita, con interessamento della zona direttamente sopra-acetabolare o della colonna anteriore o posteriore, ma sia mantenuta una continuità dell'osso subcondrale o della cartilagine articolare quando visualizzabile.

2.13 Chirurgia delle metastasi vertebrali

Il segmento scheletrico interessato con maggior frequenza dalle metastasi è il rachide, grazie all'esistenza del Plesso di Batson. Si ritiene infatti che oltre il 10% dei pazienti con neoplasia sviluppi una metastasi vertebrale sintomatica. I corpi vertebrali vengono raggiunti prevalentemente per via ematogena e la sostituzione neoplastica del tessuto osseo causa un progressivo sovvertimento strutturale che comporta la perdita di stabilità nel segmento interessato e la compressione delle strutture nervose intracanalari.

Le metastasi vertebrali possono, oltre a causare un deterioramento della qualità di vita, determinare la morte del paziente. Pur esistendo un accordo diffuso in letteratura circa la necessità di curare la metastasi sintomatica, non è altrettanto chiaro quale sia il miglior protocollo di trattamento.

Le indicazioni a trattare una metastasi vertebrale sono: dolore intrattabile, comparsa di deficit neurologici (causati dalla compressione delle strutture mielo-radicolari da parte della massa neoplastica oppure dalla frattura patologica della vertebra) e l'instabilità del tratto spinale interessato che causa dolore meccanico ingravescente

e/o deficit neurologico. Il disturbo più importante e precoce dei pazienti affetti da neoplasia vertebrale è proprio il dolore che può dipendere da diversi motivi:

- La massa tumorale dal corpo della vertebra si espande verso la corticale con stiramento del periostio che stimola i nocicettori;
- Il tessuto tumorale può comprimere ed invadere il midollo e/o le radici nervose, determinando sintomi di tipo mielo-radicolare;
- L'osteolisi vertebrale può indebolire la vertebra fino alla frattura patologica che determina sintomi dolorosi acuti, del tutto simili a quelli provocati da una frattura traumatica. La conseguente alterazione strutturale può determinare una instabilità vertebrale e/o una compressione midollare.

Gli scopi della chirurgia sono la remissione della sintomatologia dolorosa, il miglioramento delle funzioni neurologiche, la stabilizzazione della colonna, il debulking (riduzione della massa tumorale).¹ Le procedure chirurgiche possono avere finalità differenti, in quanto il trattamento può essere di carattere:

- Palliativo: indirizzato ai pazienti a prognosi peggiore. L'obiettivo è il trattamento dei sintomi del paziente e la prevenzione delle eventuali complicanze. Si avvale di diverse tecniche come: embolizzazione, vertebroplastica, termoablazione, sola stabilizzazione, decompressione con stabilizzazione (con metodo classico o mini-invasivo);
- Adjuvante: indicato nei pazienti con prognosi intermedia in cui lo scopo è il trattamento della metastasi come tale. Si esplica nell'asportazione intraliesionale, parziale o completa, della metastasi con stabilizzazione e ricostruzione vertebrale;
- Curativo: indicato solo nei pazienti con prognosi ottima, assenza di malattia sistemica e metastasi non sensibile o scarsamente sensibile a trattamenti oncologici medici o radioterapici. L'obiettivo è l'eradicazione locale della malattia metastatica. Si realizza con una resezione in blocco, ampia o marginale, della lesione con stabilizzazione e ricostruzione delle vertebra asportata.

Le tecniche chirurgiche, impiegate nel trattamento delle metastasi vertebrali, possono essere classificate come segue: vertebroplastica, decompressione e stabilizzazione, escissione intraliesionale (*curettage, debulking*) o resezione in blocco,

seguite da varie procedure ricostruttive. Queste tecniche possono essere eseguite con accesso anteriore, posteriore o combinato.

2.13.1 Vertebroplastica e Cifoplastica

La vertebroplastica (VP) è una procedura percutanea, quindi con minima invasività chirurgica, eseguita col paziente in posizione prona ed in anestesia locale e consiste nell'iniezione, mediante un trocar, attraverso i peduncoli vertebrali, di cemento acrilico all'interno del corpo vertebrale.⁴ In genere è possibile somministrare 5-10 ml di PMMA in ogni corpo vertebrale trattato. Non è chiaro quale volume di cemento sia necessario per produrre in modo affidabile sollievo dal dolore.¹⁹ L'intervento viene eseguito mediante controllo radiologico (amplificatore di brillantezza o TC).⁴

La cifoplastica (KP) è una variante (molto più costosa della vertebroplastica) in cui si inserisce un palloncino osseo gonfiabile nel corpo vertebrale, con cui si tenta di riportare il corpo vertebrale alla sua altezza originale. Così facendo si ritiene che venga creata una cavità a bassa pressione nell'osso che può quindi essere riempita con cemento. L'espansione del corpo vertebrale viene seguita radiograficamente ponendo del mezzo di contrasto nel palloncino.¹⁹

L'indicazione principale di vertebroplastica e cifoplastica è il trattamento del dolore refrattario alle terapie mediche e delle fratture dei corpi vertebrali senza complicanze neurologiche, siano queste fratture traumatiche, osteoporotiche o da tumore.

I vantaggi di VP e KP sono la risoluzione immediata del dolore, il miglioramento delle capacità funzionali del paziente e della qualità di vita, la minimizzazione dei tempi di ricovero e la riduzione delle complicazioni dovute all'allettamento.⁴ Dopo l'intervento i pazienti sono mantenuti in decubito per due ore e viene quindi consentito loro di sedersi e deambulare con assistenza. E' buona norma eseguire una TC postoperatoria per controllare il grado di riempimento della vertebra e per evidenziare eventuali compressioni midollari occulte. I pazienti vengono quindi dimessi con una terapia a base di FANS e miorilassanti, più avanti nel corso della stessa giornata.¹⁹ L'obiettivo di VP e KP è solo meccanico e non oncologico.

Le principali controindicazioni sono la non integrità del muro posteriore della vertebra per il rischio di fuoriuscita del cemento nel canale spinale e la presenza di deficit neurologici da compressione (in questo caso occorre eseguire una decompressione con successiva stabilizzazione con viti e barre).⁴ La principali

complicazioni sono lo stravasamento di cemento nel canale spinale e l'embolizzazione di un vaso ematico. La fuoriuscita di cemento, nel caso di vertebroplastica utilizzata per il trattamento di lesioni litiche, è stata segnalata in una percentuale di casi compresa tra il 30 ed il 70%; per fortuna, la maggior parte di queste evenienze risulta asintomatica.

2.13.2 Decompressione e stabilizzazione

E' la più breve e meno aggressiva tecnica di chirurgia aperta e si propone di decomprimere circonferenzialmente il midollo spinale e stabilizzare la colonna vertebrale. E' la procedura di scelta nei pazienti che devono essere operati in urgenza, ma è anche indicata nei pazienti a prognosi infausta a breve termine, nei casi di danno neurologico legati ad una frattura patologica in atto, in condizioni di radiosensibilità o responsività alla chemioterapia e/o alla terapia ormonale. Una embolizzazione preoperatoria delle afferenze vascolari alla lesione rende la procedura più semplice e sicura.¹

La stabilizzazione chirurgica può essere eseguita per via mini-invasiva (*Minimal Invasive Stabilization Surgery – MISS*) che ha il vantaggio di essere meno aggressiva nei confronti dei tessuti molli; implica una minor perdita ematica; riduce i tempi di ricovero e permette al paziente neoplastico di sottoporsi in tempi brevi alle terapie oncologiche mediche e radioterapiche. Inoltre permette una immediata mobilitazione senza l'utilizzo di busti ortopedici. La tecnica prevede l'impianto di viti peduncolari e barre attraverso piccoli accessi sotto controllo radiologico (ampioscopio o amplificatore di brillantezza è il nome dell'apparecchio a questo scopo impiegato in sala operatoria). La principale controindicazione alla MISS è la presenza di una compressione neurologica ingravescente. In questi casi si rende necessario una decompressione e stabilizzazione a cielo aperto.

Se il tumore non è sensibile alle terapie oncologiche mediche e radioterapiche occorre valutarne bene l'indicazione poiché la malattia locale continuerebbe a svilupparsi rendendo vano l'intervento.

2.13.3 Escissione intralesionale “debulking”

La massa tumorale è aggredita direttamente ed escissa nella misura maggiore possibile al fine di eseguire non solo una decompressione circonferenziale del midollo spinale, ma soprattutto una consistente riduzione della massa tumorale. E' un

intervento indicato in presenza di metastasi radioresistenti con frattura patologica e/o segni di compressione midollare, oppure quando la riduzione della massa è richiesta per poter effettuare le terapie adiuvanti. In altre parole, è un intervento indicato quando l'asportazione della massa tumorale facilita o migliora l'effetto locale delle altre terapie intraprese. L'accesso chirurgico può essere anteriore, posteriore o combinato anteriore e posteriore. E' un intervento generalmente preceduto da embolizzazione pre-operatoria che permette sia di ridurre il sanguinamento, sia di evitare, ad esempio in caso di metastasi da carcinoma tiroideo, l'improvvisa liberazione di ormoni, evitando così i rischi intraoperatori che potrebbero verificarsi.

2.13.4 Resezione in blocco (corpectomia + laminectomia)

E' la procedura elettiva nel caso di tumori primitivi, ma può essere indicata anche nei casi di metastasi vertebrale solitaria di tumori resistenti a trattamenti oncologici medici e radioterapici, con assenza di malattia nella sede primitiva e in organi vitali e quindi con buona aspettativa di vita a medio-lungo termine. E' l' intervento che più di ogni altro si associa ad una bassa probabilità di recidiva locale, ma la morbilità è elevata, anche in relazione alla durata che, in media, va dalle 8 alle 16 ore. Tuttavia è opportuno considerare la minore morbilità della resezione in blocco nei confronti dell'escissione intralesionale in tumori estremamente vascolarizzati (soprattutto metastasi da carcinoma del rene).

Può essere eseguita attraverso un solo approccio posteriore oppure mediante doppio approccio.

2.14 Approccio al paziente con metastasi vertebrali

Prima di intraprendere qualsiasi forma di trattamento è fondamentale essere sicuri della diagnosi, per questo la maggior parte delle neoformazioni necessitano di una valutazione anatomo-patologica. A livello del rachide, la procedura ideale è l'agobiopsia sotto-controllo TC che viene effettuata con un passaggio transpeduncolare fino al corpo vertebrale, senza invadere lo spazio epidurale; questa è la soluzione migliore per evitare la disseminazione delle cellule tumorali.

Per quanto riguarda il trattamento delle metastasi ossee, soprattutto vertebrali, non ci sono linee guida universalmente accettate. Bisogna sempre considerare che una frattura patologica vertebrale, soprattutto se provoca una compressione midollare, è

fonte di dolore e grave limitazione funzionale non controllabile farmacologicamente; è quindi da ritenere erronea la convinzione di alcuni medici di considerare come terminale, quindi non di interesse ortopedico, un paziente con localizzazioni scheletriche secondarie. Questo rende spesso necessario un intervento chirurgico in urgenza con ovvi disagi per il paziente, i familiari e i sanitari.

La scelta tra curettage, debulking o resezione in blocco deve essere presa tenendo conto di molti fattori: condizioni generali del paziente, istotipo del tumore primitivo e la sua responsività alle terapie adiuvanti, la disseminazione della malattia, il quadro neurologico in atto. Schematicamente si può dire che un paziente con malattia neoplastica disseminata, condizioni generali compromesse ed incipiente deficit neurologico verrà trattato con un intervento palliativo di decompressione e stabilizzazione, seguito da radioterapia che potrà consentire un miglioramento sensibile della sua qualità di vita; all'opposto, in un paziente in buone condizioni generali, affetto da una neoplasia primitiva a prognosi relativamente buona, che presenta una metastasi vertebrale sintomatica, sarà giustificato un trattamento più aggressivo, analogo a quello del tumore primitivo.¹

Siotus et al. hanno analizzato statisticamente i fattori che influiscono sull'incidenza di complicazioni e sulla durata della sopravvivenza dopo il trattamento chirurgico delle metastasi vertebrali ed hanno dimostrato che questa è influenzata da: stato neurologico preoperatorio, istotipo del tumore primitivo, dal numero di vertebre coinvolte, ma non dal grado di disseminazione della malattia e dall'età del paziente.¹⁹

Alla scuola italiana del Dott. Boriani si deve la creazione di un algoritmo terapeutico delle metastasi vertebrali nel quale i parametri presi in considerazione, a differenza di molti score preoperatori proposti, assumono una diversa rilevanza in base al momento in cui vengono considerati. Ogni paziente segue un proprio iter sequenziale in cui non necessariamente, di volta in volta, si prende in considerazione tutti i parametri, poiché alcuni possono risultare irrilevanti ai fini ultimi della scelta del trattamento. I parametri utilizzati sono: le condizioni generali del paziente secondo l'ASA Score; la sensibilità dell'istotipo ai trattamenti adiuvanti; l'entità del danno neurologico; l'instabilità del rachide e il rischio di frattura patologica; la diffusione scheletrica e viscerale della malattia. Un paziente con ASA elevato non è candidato al trattamento chirurgico, indipendentemente dall'istotipo di tumore primitivo o dal numero delle localizzazioni secondarie ed è avviato alle terapie adiuvanti. Un

paziente con un danno midollare acuto sarà operato in urgenza con un intervento di decompressione e stabilizzazione; un paziente giovane, in buone condizioni generali, senza danno neurologico e con lesione ossea unica e istotipo non sensibile alla chemio e/o radioterapia e buona aspettativa di sopravvivenza (rene, tiroide) è candidato alla resezione in blocco delle metastasi.

2.15 Algoritmo per il trattamento multidisciplinare delle metastasi vertebrali.

La prima valutazione che deve essere fatta è ad opera dell'anestesista che deve poter dire se il paziente è operabile: se non è operabile, per un ASA score elevato, si prenderanno in considerazione le opzioni non chirurgiche. Si considera quindi la sensibilità dell'istotipo tumorale alle terapie oncologiche mediche e radioterapiche. In caso positivo, tale sarà la scelta terapeutica. Nel caso il tumore non sia sensibile ad alcuna terapia, al paziente rimane solo la terapia del dolore ed eventuali trattamenti palliativi come la vertebroplastica e l'embolizzazione.

Se il paziente è operabile, la prima cosa da valutare è il quadro neurologico. Se è presente compressione midollare sintomatica si dovrà giudicare, in base al tempo intercorso e alla modalità di comparsa del danno, se vi è possibilità di recupero. Se questa possibilità esiste e il danno midollare è acuto e ingravescente, il paziente dovrebbe essere sottoposto in urgenza a decompressione e stabilizzazione.

Viceversa, se si decide che il paziente non può recuperare il danno neurologico (ad esempio per una paraplegia insorta 7 giorni prima) si ritorna a valutare la sensibilità alla terapia oncologica medica e radioterapica.

Se il paziente non presenta alcun sintomo neurologico, si valuta la sensibilità alle terapie adiuvanti. Se l'istotipo tumorale non è sensibile, si valuta l'estensione della malattia ossea. Se la metastasi è solitaria si propone una escissione della massa neoplastica (debulking o resezione), mentre se le metastasi sono multiple si può considerare di eseguire una laminectomia preventiva e/o una stabilizzazione dei segmenti più a rischio di complicanze neurologiche o la vertebroplastica.

Nel caso in cui non vi sia deficit neurologico e il tumore sia sensibile a trattamenti oncologici medici o radioterapici, prima dell'invio al centro di oncologia, va considerata la presenza di una frattura patologica o il rischio che si possa verificare.

Se vi è alto rischio di frattura, il paziente dovrà essere sottoposto a stabilizzazione e/o decompressione.

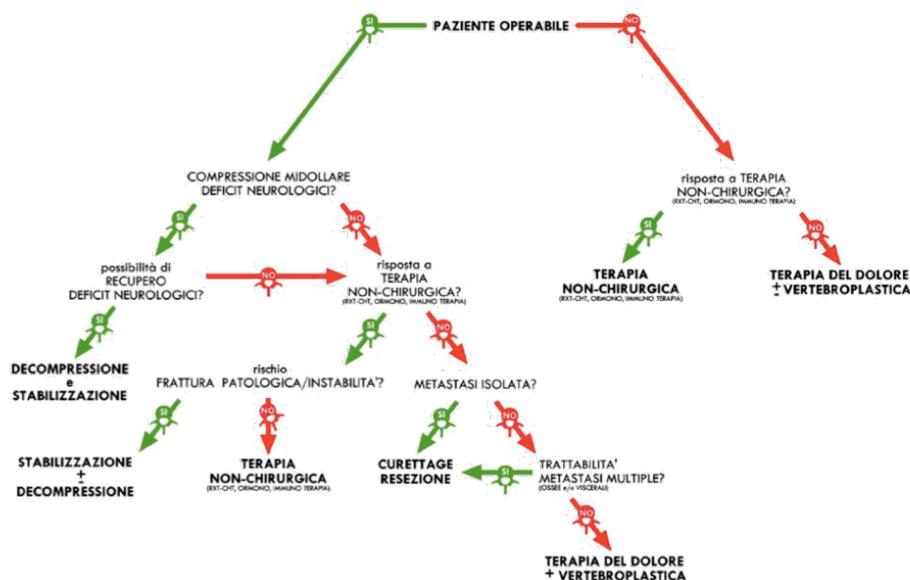


Figura 5. Algoritmo di trattamento delle metastasi vertebrali.

2.16 Follow-up del paziente con metastasi ossee

Il follow-up è un insieme di visite ed esami diagnostici specifici a cui il paziente oncologico, soprattutto se già metastatico, deve sottoporsi periodicamente. Il follow-up è fondamentale per individuare precocemente nuovi secondarismi in fase iniziale, quando sono più suscettibili a trattamenti meno invasivi sia chirurgici che non chirurgici. Il protocollo più indicato per un paziente con metastasi ossee trattato chirurgicamente, oltre agli esami clinico-diagnostici che variano a seconda della neoplasia primitiva, si avvale di:

- RX standard degli arti superiori ed inferiori ogni anno;
- RMN del bacino + rachide *in toto* (soprattutto se già presenti localizzazioni vertebrali) a 3 mesi e 6 mesi dopo l'intervento chirurgico e poi ogni anno;
- Scintigrafia ossea total-body con fosfati marcati con ^{99m}Tc ogni anno.

In caso di diagnosi occasionale di metastasi ossea asintomatica o priva di indicazione chirurgica, è necessario un follow-up più ristretto con RMN mirata ogni 3 mesi per il primo anno e ogni 6 mesi per i successivi, fino a nuova indicazione in caso di progressione della malattia.

3. IL MIELOMA MULTIPLO

3.1 Introduzione

Il Mieloma Multiplo è una neoplasia caratterizzata dalla proliferazione neoplastica di un singolo clone plasmacellulare che, nella maggior parte dei casi, si accompagna all'iperproduzione di una immunoglobulina monoclonale. E' inoltre caratterizzata dall'interessamento multifocale dello scheletro: le plasmacellule, proliferando all'interno del midollo osseo, determinano un danno a causa dello sviluppo di lesioni osteolitiche e/o fratture patologiche. Sebbene la patologia ossea sia dominante, la neoplasia può diffondere, nelle sue fasi avanzate, ai linfonodi e a sedi extranodali come la cute e gli organi viscerali.^{21, 22}

3.2 Epidemiologia

Il Mieloma Multiplo rappresenta la neoplasia che più frequentemente determina un coinvolgimento osseo tra tutte le neoplasie maligne: quadri radiografici patologici sono ritrovati in circa l'80% dei pazienti con una nuova diagnosi di mieloma multiplo.²³

Il MM costituisce circa l'1% di tutte le neoplasie maligne e circa il 10% di tutti i tumori ematologici, rappresentando la seconda neoplasia ematologica più frequente negli USA. L'incidenza stimata in Italia è di circa 5000 casi/anno. La sua incidenza è più elevata negli uomini, con un rapporto di 1.4:1 ed è più elevata nelle persone di discendenza africana. E' principalmente una malattia dell'anziano, con un picco di incidenza intorno a 66 anni: solo il 10% dei pazienti lo sviluppa sotto i 50 anni e solo il 2% dei pazienti lo sviluppa sotto i 40 anni. Rispetto alla popolazione generale, il rischio di sviluppare la neoplasia è circa 3.7 volte più alto nelle persone che hanno un parente di primo grado affetto.²²

3.3 Eziopatogenesi

Nella patogenesi della malattia partecipa sia la predisposizione genetica che l'esposizione ambientale. Il modo in cui la predisposizione genetica agisce sulla patogenesi della malattia è in gran parte sconosciuto, ma l'importanza del suo ruolo è sostenuto dal fatto che, ad esempio, ci sono notevoli differenze razziali con tassi maggiori registrati nella popolazione nera, rispetto ai soggetti di discendenza

europea, ma soprattutto rispetto ai soggetti di discendenza giapponese e ispanica. L'esposizione ambientale a radiazioni ionizzanti e ad agenti chimici è stata associata ad un evidente incremento dell'incidenza di mieloma; tuttavia, anche in questo caso, la correlazione non è chiara. Studi condotti sui sopravvissuti esposti a radiazioni atomiche hanno mostrato un aumento dell'incidenza di mieloma anche dopo 20 anni dall'esposizione; inoltre, studi epidemiologici mostrano un aumento dell'incidenza nei pazienti affetti da patologie autoimmuni, patologie infiammatorie croniche o con malattie infettive: questi tre fattori sembrerebbero avere un ruolo di trigger nell'insorgenza della malattia.²⁴

Le plasmacellule maligne possono produrre immunoglobuline complete, solo catene leggere o nessuna delle due. Nel 99% dei pazienti con MM, le analisi di laboratorio mostrano aumentati livelli di Ig nel sangue e/o di catene leggere (proteine di Bence-Jones) nelle urine. In circa il 70% di tutti i pazienti affetti da mieloma si riscontrano sia la proteina M sierica che la proteinuria di Bence-Jones. Tuttavia, in circa il 20% dei pazienti la proteinuria di Bence-Jones è presente come reperto isolato. Circa l'1% dei mielomi non è secernente. Quindi l'assenza di proteine M nel siero e/o nelle urine non permette di escludere una diagnosi di mieloma.

Le immunoglobuline monoclonali sono dapprima evidenziate come picchi proteici anomali all'elettroforesi sierica o urinaria e successivamente caratterizzate dall'immunofissazione che ne conferma la presenza e determina il tipo di immunoglobulina. Raramente possono essere presenti 2 proteine M: in tal caso si parla di gammopatia biclonale, che si verifica nel 2% dei pazienti affetti da MM.

Nella maggior parte dei pazienti affetti si ritrovano livelli di Ig sieriche superiori a 3 g/dl e/o livelli di proteina di Bence-Jones urinaria maggiori di 6 g/dl. In circa il 5% dei casi, il mieloma multiplo può essere oligosecernente, cioè con concentrazione di proteina M sierica < 1g/dl e proteina M urinaria < 200 mg/24 ore.

La più frequente Ig monoclonale (proteina M) è una IgG (circa 55% dei pazienti), seguita da IgA (25%). I mielomi che esprimono IgM, IgD, IgE sono rari. L'eccessiva produzione e aggregazione di proteine M porta a sintomi da iperviscosità ematica in circa il 7% dei pazienti.

La catena leggera Kappa è prodotta maggiormente rispetto a quella Lambda, con un rapporto di 2:1. La catena leggera Lambda viene prodotta maggiormente nell' mieloma IgD secernente e nel mieloma associato ad amiloidosi.

La concentrazione di una o entrambe le classi principali di immunoglobuline non coinvolte nell'ipersecrezione monoclonale (ad esempio, IgM ed IgA nel caso di mieloma secernente IgG) è ridotta in oltre il 90% dei casi; entrambe sono ridotte in circa il 70% dei casi. Un'analisi retrospettiva ha dimostrato come livelli normali delle immunoglobuline non coinvolte nell'ipersecrezione si associno ad una tasso di sopravvivenza maggiore, indipendentemente dal trattamento ricevuto.²⁵

Nella maggior parte dei casi di mieloma sintomatico, la malattia evolve da una condizione precedente, benigna, detta Gammopatia Monoclonale Essenziale o di Significato Incerto (MGUS). La MGUS è la più frequente discrasia plasmacellulare, riscontrata in circa il 3% delle persone al di sopra dei 50 anni di età e in circa il 5% delle persone al di sopra dei 70 anni di età. Per definizione questi pazienti sono asintomatici e il livello sierico di proteina M è inferiore a 3 g/dl. Ogni anno circa l'1% dei pazienti affetti da MGUS sviluppa una neoplasia plasmacellulare sintomatica, generalmente un mieloma multiplo. Infatti, anche da un punto di vista patogenetico, nelle plasmacellule clonali che caratterizzano la MGUS spesso si ritrovano le stesse traslocazioni e delezioni che si riscontrano nel mieloma multiplo conclamato, supportando l'ipotesi che l'MGUS sia uno stadio iniziale del MM. Infatti è dimostrato come l'80% dei pazienti con MM abbia sviluppato, negli 8 anni precedenti, l' MGUS. La gammopatia monoclonale essenziale può evolvere anche in linfoma e amiloidosi. Il rischio per la progressione da MGUS a MM include:

1. Elevati livelli sierici di proteina M;
2. Tipo di proteina M (IgG, IgM, IgA);
3. Rapporto anormale tra le catene leggere Kappa e Lambda (<0.26 o > 1.26);
4. Presenza di $> 95\%$ di plasmacellule monoclonali all'interno del midollo osseo;
5. Presenza di plasmacellule circolanti monoclonali.

Nel paziente con MGUS, la presenza di 3 o più fattori di rischio conferisce una probabilità di progressione del 58% a 20 anni; con 2 fattori di rischio del 37%; con 1 fattore di rischio del 21%; in assenza di fattori di rischio del 5%. Nonostante il paziente con MGUS sia asintomatico, è dimostrato statisticamente come esso abbia comunque un rischio aumentato di frattura. Secondo una recente teoria, pare che, trattando la perdita ossea nella fase di MGUS, non solo si diminuisca il rischio di

frattura, ma si possa anche ritardare l'insorgenza del mieloma multiplo. Spesso, nel passaggio tra MGUS e MM conclamato, si attraversa una fase di indolenza, in cui la malattia prende il nome di Mieloma Smoldering. Le plasmacellule costituiscono dal 10 al 30% della cellularità midollare e il livello di proteina M sierica è maggiore di 3 g/dl, ma i pazienti sono asintomatici. Circa il 75% di questi pazienti progredisce verso il mieloma multiplo nell'arco di 15 anni.

Si pensa inoltre che le cellule mielomatose, inizialmente, determinino la formazione di un plasmocitoma (un tumore singolo) e che successivamente determinino la formazione di lesioni multiple le quali caratterizzeranno, per l'appunto, il mieloma multiplo. In fase terminale, il MM può progredire verso una malattia aggressiva, indipendente dal midollo osseo, conosciuta come Leucemia Plasmacellulare (PCL). In questa fase, le cellule mielomatose proliferano e si riversano all'interno del circolo sistemico, determinando un incremento delle plasmacellule circolanti > 20% e spesso inducendo la formazione di plasmocitomi extramidollari che possono localizzarsi in qualsiasi parte del corpo.²⁴

3.3.1 Patogenesi molecolare

I geni delle immunoglobuline nelle cellule del mieloma mostrano sempre evidenza di ipermutazione somatica. Partendo da tale presupposto, la cellula di origine del mieloma viene considerata una cellula B post-centro germinativo che si localizza nel midollo osseo e che si è differenziata in plasmacellula.²¹

Una delle caratteristiche distintive del mieloma multiplo è la presenza di molteplici aberrazioni cromosomiche e di numerose mutazioni geniche, che in parte spiegano la notevole resistenza della malattia alle terapie. Infatti è ormai chiaro come il MM sia spesso caratterizzato dalla presenza di mutazioni come KRAS, NRAS, BRAF, FAM46C e TP53.²⁶

La proliferazione e la sopravvivenza delle cellule del mieloma dipendono da diverse citochine, la più importante delle quali è IL-6. Essa è un importante fattore di crescita per le plasmacellule che viene prodotta dalle stesse cellule neoplastiche e dalle cellule stromali residenti nel midollo. Alti livelli di IL-6 si osservano in pazienti con malattia in fase attiva e sono associati a prognosi sfavorevole.

Le mutazioni somatiche associate al MM possono determinare lo sviluppo sia di una malattia non iper-diploide (NHD) sia iperdiploide (HD). Entrambe le classi di

mutazioni determinano degli importanti riarrangiamenti a livello cromosomico che provocano la disregolazione del passaggio dalla fase G₁ alla fase S e della trascrizione della Ciclina D.²⁶ La NHD è caratterizzata dalla presenza di traslocazioni cromosomiche che coinvolgono il 14q32 il quale determina anche la traslocazione del gene delle catene pesanti delle immunoglobuline (IgH). Questo causa un'iperespressione dell'IgH nella presentazione clinica del mieloma. La NHD si caratterizza come una malattia che progredisce velocemente, con una prognosi infausta per il paziente. Di contro, la HD è caratterizzata dalla presenza di trisomie che coinvolgono i cromosomi 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 e 21. L'eccesso di Ciclina D in assenza di elevati livelli di IgH è la caratteristica principale dell' HD.

3.3.2 Il modello del Myeloma bone disease

Le lesioni ossee, segno caratteristico del mieloma multiplo, colpiscono la maggior parte dei pazienti affetti e sono associate a dolore osseo, fratture e ipercalcemia. Oltre al fatto che le complicazioni a livello scheletrico determinano dolore e morbilità, compromettendo la vita quotidiana del paziente, è stato dimostrato come il riassorbimento osseo sia un fattore di rischio indipendente per la sopravvivenza del paziente con mieloma sintomatico.²³

Il mieloma è caratterizzato da una forma unica di danno osseo, in cui la lesione litica non viene seguita dalla deposizione reattiva di osso che caratterizza la maggior parte delle metastasi ossee. Il principio che sta alla base della malattia ossea nel MM è la presenza di uno squilibrio nel normale turnover osseo, con un aumento del riassorbimento e diminuzione della neoformazione ossea. Tale fenomeno deriva direttamente dalla presenza delle cellule mielomatose che stimolano l'attività osteoclastica e, allo stesso tempo, sopprimono la differenziazione e la funzionalità osteoblastica. L'incremento del numero e dell'attività osteoclastica, inoltre, promuove la progressione del mieloma sia direttamente, tramite il contatto cellula-cellula, che indirettamente, tramite il rilascio di citochine da parte del microambiente del midollo osseo. Si instaura così un circolo vizioso tra la distruzione ossea e la sopravvivenza delle cellule tumorali.^{27, 28}

- Aumento dell'attività osteoclastica: un reperto istologico caratteristico nel "Myeloma Bone Disease" è il riscontro di un accumulo di osteoclasti con

conseguente riassorbimento osseo, nelle porzioni ossee in cui sono presenti le cellule mielomatose; il fenomeno non si osserva nei segmenti ossei in cui non è presente la neoplasia. Recentemente si sono infatti individuati 3 gruppi principali di fattori in grado di determinare la stimolazione degli osteoclasti: il ligando del recettore attivatore del fattore nucleare NF-kB (RANK-L); le chemochine macrofagiche infiammatorie (MIP 1 α e MIP 1 β); i fattori di derivazione stromale 1 α (SDF-1 α). Le cellule mielomatose determinano uno sbilanciamento tra RANKL- OPG (Osteoprotegerina). RANKL, espresso principalmente dalle cellule osteoblastiche e dalle cellule stromali, rappresenta il principale fattore in grado di stimolare gli osteoclasti, in quanto il suo recettore, RANK, è espresso a livello della superficie dei precursori degli osteoclasti e degli osteoclasti maturi. RANKL induce la differenziazione e la sopravvivenza dei preosteoclasti, oltre ad aumentare la funzionalità degli osteoclasti maturi. L' OPG agisce come recettore esca antagonista di RANKL ed è prodotto prevalentemente dalle cellule osteoblastiche e dalle cellule stromali. Un corretto bilanciamento tra RANKL e OPG è fondamentale per un normale turnover osseo. Inoltre, proprio il rapporto tra i livelli sierici di RANKL e OPG è stato dimostrato essere un fattore prognostico per la sopravvivenza del paziente.²⁹ Le cellule mielomatose agiscono stimolando l'espressione di RANKL e riducendo la disponibilità di OPG all'interno del microambiente del midollo osseo. Inoltre, le cellule mielomatose producono e secernono anche Syndecan-1 (CD-138), un proteoglicano che favorisce la degradazione di OPG. Il meccanismo mediato da RANKL rappresenta la via principale che induce il riassorbimento osseo: particolarmente importante è anche il MIP-1 α mieloma-derivato che stimola direttamente la maturazione dei pre-osteoclasti e regola positivamente l'espressione di RANKL.

Inoltre, i meccanismi molecolari sarebbero, in realtà, molto più complessi, comprendendo anche MIP 1 β , IL-6, IL-11, etc.

RANK-L e OPG sono importanti per comprendere le caratteristiche del *Myeloma Bone Disease* e sono anche strettamente connessi all'outcome clinico, confermando la stretta inter-relazione tra la progressione della malattia e le varie componenti che costituiscono il micro-ambiente del midollo osseo.

- Soppressione dell'attività osteoblastica: mentre molti studi si sono focalizzati sull'attivazione osteoclastica come meccanismo patogenetico del *Myeloma Bone Disease*, l'influenza delle cellule mielomatose sugli osteoblasti è stata caratterizzata più recentemente³⁰. Al contrario della maggior parte delle altre metastasi ossee, il MM causa una distruzione ossea senza che ci sia la normale reazione osteoblastica con neodeposizione ossea. Infatti è stato dimostrato tramite biopsie come, nelle zone limitrofe alle aree contenenti le cellule mielomatose, ci sia un ridotto numero di osteoblasti con funzionalità diminuita.³¹ La via di segnalazione WNT (*Wingless-type*) si è dimostrata essere una delle più importanti per quanto riguarda l'attivazione e la differenziazione osteoblastica. Le cellule mielomatose iperesprimono geni che codificano per antagonisti extracellulari di WNT come DKK-1. Con studi genetici, Tian et al.³² hanno dimostrato l'iperespressione del gene DKK-1 nei pazienti con lesioni ossee multiple. E' stato anche evidenziato che i pazienti senza lesioni ossee litiche alla radiografia tradizionale hanno livelli significativamente più bassi di DKK-1 rispetto ai pazienti con lesioni ossee. Non a caso, i livelli sierici di DKK-1 sono più alti nei pazienti con MM di recente diagnosi, rispetto a quelli con MGUS. Inoltre, i livelli sierici di DKK-1 sono correlati al numero di lesioni ossee e tendono ad abbassarsi nei pazienti che rispondono alla terapia. Tutto questo sostiene il fatto che le cellule mielomatose siano la principale fonte di DKK-1 circolante. Inoltre, da recenti studi, pare che DKK-1 sia in grado di determinare un ulteriore stimolo all'attività osteoclastica, incrementando il rapporto RANKL/OPG.

Altri meccanismi che inibiscono ulteriormente l'attività osteoblastica sono rappresentati dall'iperproduzione di IL-6, di IL-3 e dalla *down-regulation* dell'mRNA dell'OPG.

3.4 Caratteristiche cliniche

Le caratteristiche cliniche del MM derivano dagli effetti della crescita delle plasmacellule nei tessuti, in particolare nelle ossa; dall'eccessiva produzione di immunoglobuline, che spesso hanno anomale proprietà fisico-chimiche; dalla soppressione della normale immunità umorale.

In generale, i sintomi/segni che si possono presentare alla diagnosi sono riassunti nella tabella sottostante²²:

Sintomi e caratteristiche di laboratorio	Frequenza (%)
Picco monoclonale (Ig) all'immunofissazione del siero o delle urine	97
Plasmocitosi nel midollo osseo > 10%	90
Picco monoclonale (Ig) nell'elettroforesi del siero	80
Presenza di catene leggere monoclonali nelle urine	75
Dolore osseo (colonna vertebrale, torace, meno comune nelle ossa lunghe)	65
Anemia	65
Debolezza e affaticamento	50
IgG monoclonali	50
IgA monoclonali	20
Presenza di sole catene leggere monoclonali	20
Ipercalcemia	20
Insufficienza renale	20

Tabella 5. *Sintomi e caratteristiche di laboratorio del mieloma multiplo.*

Sintomi e segni presenti nel 5% dei pazienti o in una frazione minore comprendono: parestesie, epatomegalia, splenomegalia, linfadenopatia e febbre. Il Plasmocitoma extramidollare (EP) è osservato in circa il 7% dei pazienti al momento della diagnosi e la sua presenza è associata ad un tasso di sopravvivenza minore rispetto ai pazienti che non lo presentano. Un ulteriore 6% svilupperà il EP nel corso della malattia.

Dolore osseo - Il mieloma multiplo si presenta, di regola, con masse neoplastiche destruenti composte da plasmacellule (plasmocitomi) che coinvolgono soprattutto lo scheletro assiale. Le ossa più frequentemente interessate (in ordine decrescente di frequenza) sono: la colonna vertebrale, le coste, il cranio, la pelvi, il femore, la clavicola e la scapola. Le lesioni hanno inizio nella cavità midollare, erodono l'osso spongioso e distruggono progressivamente l'osso corticale, spesso causando fratture patologiche; queste ultime sono più comuni nella colonna vertebrale, ma possono verificarsi in qualsiasi sede. Le lesioni ossee appaiono radiograficamente come difetti a margini netti, generalmente di diametro da 1 a 4 cm. Meno frequentemente il MM

può associarsi a fenomeni di diffusa demineralizzazione ossea (osteopenia) piuttosto che a difetti focali. Il dolore che deriva dal riassorbimento osseo si localizza spesso a livello della schiena o a livello toracico e più raramente alle estremità. E' generalmente esacerbato dai movimenti e non è presente la notte, se non nei cambi di posizione. Inoltre, l'altezza del paziente si può ridurre di diversi centimetri a causa del collasso dei corpi vertebrali. Non sono infrequenti i plasmocitomi delle coste che possono comportarsi sia come lesioni litiche ossee, sia come masse che si espandono all'interno dei tessuti molli.

La procedura standard per identificare il coinvolgimento osseo è la radiografia convenzionale che, tuttavia, non è particolarmente sensibile, in quanto richiede una perdita di osso trabecolare di circa il 30-50% per evidenziare la presenza di una lesione litica. La scintigrafia ossea non viene utilizzata, in quanto riflette l'attività osteoblastica e tende perciò a sottostimare la malattia ossea. La TC total body a bassa dose si è proposta come una valida alternativa all'utilizzo della radiografia standard. La RMN è la tecnica di scelta per lo studio di eventuali complicanze che coinvolgono il midollo osseo, come una compressione midollare. Una RMN con segni di interessamento osseo in pazienti asintomatici rappresenta un fattore prognostico negativo, mentre nei pazienti con MM sintomatico rappresenta un fattore di rischio indipendente per la sua sopravvivenza.

Anemia – Si presenta come un'anemia normocromica-normocitica. Compare nel 65% dei pazienti alla diagnosi, ma arriva fino al 73% nel corso della malattia. Ha un'eziopatogenesi multifattoriale, essendo dovuta principalmente sia alla sostituzione midollare da parte delle cellule neoplastiche, sia al danno renale. L'anemia spesso determina facile faticabilità, stanchezza e pallore. Talvolta può essere accompagnata da leucopenia e/o trombocitopenia.

Danno renale – I livelli di creatinina nel siero sono aumentati in più del 50% dei pazienti (sono > 2 mg/dl in circa il 20% dei pazienti). Ci sono due cause principali in grado di determinare danno renale: la nefropatia da deposito di catene leggere (chiamata anche "Rene da mieloma") e l'ipercalcemia. Le catene leggere escrete sono infatti tossiche per le cellule tubulari renali. In assenza di altre cause di insufficienza renale, un sospetto di diagnosi di "Rene da mieloma" deve venire quando c'è una

concentrazione sierica di catene leggere elevata (> 1500 mg/l). Altre cause di insufficienza renale nel paziente con MM sono: l'amiloidosi AL (malattia da deposizione di catene leggere) e l'uso cronico di farmaci nefrotossici.

Ipercalcemia – Può dare origine a manifestazioni neurologiche (confusione, debolezza, letargia, costipazione, poliuria) e contribuire alla disfunzione renale. In circa il 13% dei pazienti il livello di calcio può essere tale da richiedere un trattamento d'emergenza.

Disturbi neurologici – Le radiculopatie dell'area toracica e/o lombosacrale sono tra le complicanze più comuni del MM. Possono derivare dalla compressione del nervo da parte di un plasmocitoma paravertebrale, oppure, più raramente, dal cedimento della vertebra. Si può osservare anche la compressione del midollo spinale per un plasmocitoma extramidollare o per un frammento osseo derivante da una frattura del corpo vertebrale. La compressione del midollo deve essere sempre sospettata nei pazienti in cui insorge un dolore alla schiena severo, accompagnato da debolezza, parestesie della parte inferiore degli arti o da disfunzione vescicale e/o intestinale. La presenza di questi sintomi depone per un'emergenza medica: deve essere fatta immediatamente una RMN dell'intera colonna vertebrale, seguita dall'eventuale trattamento con chemioterapia, radioterapia o neurochirurgia per evitare il rischio di paraplegia permanente. Può comparire anche una neuropatia periferica, poco frequente e generalmente correlata ad amiloidosi. Un'eccezione rara a questa stretta correlazione è rappresentata dallo sviluppo della cosiddetta " POET Syndrome" (Mieloma Osteosclerotico) in cui la neuropatia insorge in quasi il 100% dei pazienti. La patogenesi della neuropatia non è chiara, ma sembra essere legata ad un meccanismo paraneoplastico.

Il coinvolgimento del SNC, invece, è raro. Può essere dovuto alla presenza di plasmocitomi intracraniali che sono quasi sempre un'estensione delle lesioni mielomatose del cranio. La Mielomatosi Leptomeningea è un fenomeno raro che si può verificare nelle fasi avanzate della malattia e che rappresenta un indice di cattiva prognosi. Ci sono anche rari casi di encefalopatia che può essere dovuta sia all'iperviscosità del sangue che alla presenza di ammoniemia elevata, in assenza di coinvolgimento epatico. In alcuni pazienti le cellule di mieloma diventano capaci di

secernere grandi quantità di ammoniaca, le quali possono essere controllate solo se la neoplasia risponde alla chemioterapia.

Infezioni – Questi pazienti hanno un rischio aumentato di contrarre infezioni batteriche ricorrenti, dovuto sia alla diminuita produzione di immunoglobuline normali, sia a fattori fisici (come l'ipoventilazione secondaria a fratture patologiche e/o a dolore a livello vertebrale). L'immunità cellulare di solito non è interessata. Streptococcus Pneumoniae e Batteri Gram – sono i patogeni più frequentemente isolati.

3.5 Tecniche di Imaging

Uno studio con radiografia convenzionale che includa entrambi gli omeri e i femori è una componente fondamentale per la valutazione del paziente con sospetto MM. La TC, la RMN e la PET sono indagini più sensibili rispetto alla radiografia convenzionale per individuare un eventuale coinvolgimento osseo e devono includere cranio, pelvi, sterno, colonna vertebrale toraco-lombare. Le linee guida proposte dal *Myeloma Working Group* ³³ stabiliscono che la TC, la RMN e la PET/TC devono essere riservate a pazienti selezionati, quali:

- Pazienti con dolore osseo e con immagini radiografiche normali;
- Pazienti con fratture da compressione;
- Pazienti con deficit neurologici che potrebbero essere legati a compressione midollare;
- Pazienti nei quali c'è incertezza riguardo la reale estensione della malattia ossea.

Sia la RMN che la PET/TC devono essere sempre effettuate di routine prima di fare diagnosi di Plasmocitoma o Mieloma Smoldering. Questi esami sono inoltre indicati nei pazienti che ricevono terapie specifiche per la malattia al fine di monitorare la sua risposta.

La scintigrafia ossea (che individua per prima cosa le lesioni osteoblastiche) ha una sensibilità inferiore alla radiografia convenzionale e per questo non deve essere usata. La radiografia convenzionale permette di rivelare la presenza di lesioni litiche, osteopenia diffusa o di fratture in circa l'80% dei pazienti con MM alla diagnosi. La RMN può individuare lesioni ossee che non sono visibili alla radiografia, così come la

radiografia può individuare lesioni non visibili alla RMN. Generalmente la RMN permette di evidenziare meglio la presenza di lesioni a livello di colonna vertebrale, pelvi e sterno, mentre la radiografia convenzionale supera la RMN nello studio delle coste e delle ossa lunghe. Infine, la PET/TC con FDG può individuare lesioni che non erano state evidenziate con le tecniche precedenti, mostrando un' ipercaptazione del tracciante a livello della lesione osteolitica.

Lesioni litiche focali sono ritrovate in circa il 60% dei pazienti; osteoporosi, fratture patologiche o fratture da compressione della colonna sono riscontrate in circa il 20% dei casi. Le lesioni osteosclerotiche sono molto rare e possono essere legate, ad esempio, alla presenza di una *POEMS Syndrome*.

3.6 Diagnosi

La diagnosi di MM è spesso derivante da una o più delle seguenti presentazioni cliniche:

- Dolore osseo in presenza di lesioni litiche, riscontrate in esami effettuati di routine;
- Un incremento della concentrazione totale di proteine sieriche e/o la presenza di proteine monoclonali all'interno delle urine o del siero;
- Segni o sintomi sistemici di malattia neoplastica, come un'anemia non spiegabile;
- Ipercalcemia sintomatica o asintomatica;
- Insufficienza renale acuta o, più raramente, sindrome nefrotica per la presenza di una concomitante amiloidosi.

La diagnosi deve cominciare con un'accurata anamnesi che indaghi riguardo l'eventuale presenza di dolore osseo, di sintomi sistemici, di sintomi neurologici e di infezioni. E' importante effettuare anche un esame obiettivo completo che includa anche quello neurologico. Inoltre, è importante programmare una serie di esami come: emocromo completo con misurazione di calcio, creatinina, LDH, beta-2-microglobulina, PCR, dosaggio delle catene leggere delle immunoglobuline, elettroforesi sierica con immunofissazione e quantificazione delle immunoglobuline, analisi delle urine e raccolta nelle 24 ore per elettroforesi ed immunofissazione, eventuale biopsia midollare.

L' IMWG (*International Myeloma Working Group*) ha pubblicato i seguenti criteri per fare diagnosi di MGUS, Mieloma Smoldering e di Mieloma sintomatico: ^{34,35}

Diagnosi	Criteri diagnostici
MGUS	Devono essere riscontrati tutti e 3 i seguenti criteri: <ol style="list-style-type: none"> 1. Concentrazione sierica di proteine monoclonali (IgG o IgA) < 3g/dl 2. Percentuale di plasmacellule nel midollo osseo < 10% 3. Assenza di danno d'organo caratteristico del mieloma (CRAB)
Mieloma Smoldering	Devono essere riscontrati entrambi i criteri: <ol style="list-style-type: none"> 1. Concentrazione sierica di proteine monoclonali (IgG o IgA) ≥ 3 g/dl e/o percentuale di plasmacellule all'interno del midollo osseo ≥ 10%; 2. Assenza di danno d'organo caratteristico del mieloma (CRAB)
MM (sintomatico)	Devono essere riscontrati tutti e 3 i seguenti criteri: <ol style="list-style-type: none"> 1. Percentuale di plasmacellule nel midollo osseo ≥ 10% 2. Presenza di proteine monoclonali nel sangue o nelle urine (eccetto per i pazienti con MM non secernente vero); 3. Presenza di danni d'organi caratteristici del MM (CRAB), specificatamente: <ul style="list-style-type: none"> • Ipercalcemia – Calcio plasmatico > 11.5 mg/dl • Insufficienza renale – Creatinina plasmatica > 1.73 mmol/l • Anemia – normocromica, normocitica con un valore di Hb > 2 g/dl sotto il limite inferiore del range ritenuto normale o < 10 g/dl; • Presenza di lesioni ossee: lesioni litiche, osteopenia, fratture patologiche.

Tabella 6. *Criteri diagnostici di MGUS, Mieloma Smoldering e di MM sintomatico.*

La diagnosi clinico-patologica si basa su riscontri radiografici e di laboratorio. Può essere fortemente sospettata quando sono presenti le caratteristiche lesioni radiografiche, ma la diagnosi definitiva richiede sempre la biopsia del midollo osseo. La grande maggioranza dei pazienti affetti presenta una percentuale di plasmacellule uguale o maggiore del 10% all'interno del midollo osseo; tuttavia circa un 4% dei pazienti affetti può presentare una percentuale inferiore. In tal caso la diagnosi verrà fatta in caso di soddisfazione degli altri criteri diagnostici e dopo conferma istopatologica su un tessuto molle o su un plasmocitoma osseo.

Le principali condizioni cliniche che entrano in diagnosi differenziale con il MM sono: la Gammopatia di Significato Incerto (MGUS), il Mieloma Multiplo Smoldering (SMM), la Macroglobulinemia di Waldenstrom, il Plasmocitoma Solitario, l' Amiloidosi Primaria, la Sindrome POEMS e le metastasi da carcinomi.

3.7 Prognosi e Stadiazione

La prognosi è molto variabile, ma generalmente infausta. La sopravvivenza media va da 4 a 6 anni e non sono ancora state registrate guarigioni complete. I pazienti con lesioni ossee multiple, se non trattati, sopravvivono raramente per più di 6-12 mesi, mentre i pazienti con Mieloma Smoldering possono restare asintomatici per diversi anni. La prognosi, come per tutte le neoplasie, dipende da diversi fattori chiave: lo stadio del tumore, le caratteristiche del paziente, le caratteristiche biologiche della malattia e la sua aggressività, la risposta alle terapie.

Esistono due principali sistemi di stadiazione: l' *International Staging System* (ISS) e il *Durie -Salmon Staging System*. Tra questi due, il primo viene preferito per la sua semplicità e oggettività. E' importante sottolineare che essi si usano più che altro per stratificare e confrontare pazienti arruolati all'interno di trials clinici, permettendo ai medici di interpretare facilmente i risultati ottenuti. Altri studi prognostici, come lo studio citogenetico del midollo osseo e lo studio delle traslocazioni cromosomiche, sono usati più frequentemente per decidere il trattamento. Gli studi citogenetici standard permettono di evidenziare alterazioni del cariotipo solo nel 30% dei casi, mentre l'utilizzo della FISH permette di evidenziare alterazioni genetiche in oltre il 90% dei pazienti. Ad esempio, tra le alterazioni più frequentemente riscontrate ci sono le traslocazioni t(4;14), t(14;16) e la delezione 17p- che si associano ad una prognosi negativa.

L'*International Staging System (ISS)* si basa sui valori di B₂ - Microglobulina (B₂M) e di albumina sierica per dividere la patologia in 3 stadi con significato prognostico differente:

- Stage I: B₂M < 3.5 mg/l e albumina sierica ≥ 3.5 g/dl;
- Stage II: né stadio I né stadio III;
- Stage III: B₂M ≥ 5.5 mg/l.

La sopravvivenza media per i pazienti dello stadio ISS I, II e III è di rispettivamente 62, 44 e 29 mesi. L'ISS deve essere usato solo per il mieloma multiplo sintomatico, non può essere usato né per il Mieloma Smoldering, né per l' MGUS. Inoltre, i valori su cui si basa, come B₂M e albumina, sono parametri che possono dipendere anche da altri fattori del paziente, quali l'insufficienza renale e la presenza di eventuali comorbidità. Per questo motivo è stato proposto anche l'R-ISS (*Revised ISS*) che, oltre ai fattori precedenti (B₂M e Albumina) aggiunge i valori di LDH e la presenza di anomalie cromosomiche "ad alto rischio" individuate mediante FISH (*Interphase Fluorescent in Situ Hybridization*). I pazienti vengono stratificati in 3 stadi, ciascuno con un tasso differente di sopravvivenza globale (OS- *overall survival*) e di progressione libera da malattia (PFS – *progression free survival*) a 5 anni.

Lo **Staging di Durie – Salmon** è un metodo rapido per stimare il *tumor burden* (numero di cellule metastatiche e dimensioni del tumore). Conoscendo la quantità di Ig prodotte da ciascuna plasmacellula e l'emivita delle Ig circolanti, è possibile calcolare matematicamente il numero totale delle cellule del tumore e le sue dimensioni. Questi parametri sono poi correlati alle caratteristiche cliniche individuali, di laboratorio, alle caratteristiche delle immagini, ai livelli di emoglobina, al livello di calcio sierico e al numero e alle dimensioni delle lesioni ossee.^{34, 36}

Stadio I

Scarsa densità cellulare (< 0.6 x 10¹² cellule/m²) + tutti i seguenti:

- Hb > 10 g/dl
- IgG sieriche < 5 g/dl
- IgA sieriche < 3 g/dl
- Livelli di calcio sierico normali
- Escrezione urinaria di di proteine monoclonali < 4 g/die
- Assenza di lesioni litiche ossee generalizzate

Stadio 2

Densità cellulare intermedia con parametri che non rientrano né nello stadio I né nello stadio III.

Stadio 3

Elevata densità cellulare ($> 1.2 \times 10^{12}$ cellule/m²) + almeno 1 dei seguenti:

- Hb < 8.5 g/dl
- IgG sieriche > 7 g/dl
- IgA sieriche > 5 g/dl
- Concentrazione di calcio sierico > 12 mg/dl
- Escrezione urinaria di proteine monoclonali > 12 g/die
- Presenza di lesioni litiche ossee gravi

Lo Stadio 3 viene ulteriormente suddiviso in IIIA e IIIB, in base alla concentrazione sierica di creatinina:

- A. Creatinina sierica < 2 mg/dl
- B. Creatinina sierica ≥ 2 mg/dl

Tabella 7. *Staging di Durie-Salmon.*

Pur rappresentando un ottimo sistema per la classificazione del MM, la stadiazione di Durie – Salmon ha il problema di considerare parametri soggettivi (in particolare, il numero e la grandezza delle lesioni ossee) che fanno decrescere l'oggettività nel predire la prognosi e la sopravvivenza del paziente.

3.8 Trattamento non chirurgico del *Myeloma Bone Disease (MBD)*

La terapia medica viene utilizzata essenzialmente per due motivi: il controllo della progressione tumorale tramite antitumorali e la prevenzione delle complicanze scheletriche come fratture, ipercalcemia maligna, compressione del midollo spinale, necessità di radioterapia analgesica e chirurgia ossea decompressiva.

La gestione del *MBD* necessita di un approccio multidisciplinare che include la chemioterapia specifica per il mieloma, oltre all'utilizzo di altre classi farmacologiche come: Bifosfonati, Inibitori dei Proteasomi, DKK-1 antagonisti, RANKL antagonisti.

3.8.1 Bifosfonati

Rappresentano il perno del trattamento del *Myeloma Bone Disease* e in generale delle metastasi ossee. Sono risultati efficaci nel controllo del dolore e ciò è direttamente correlato alla riduzione dell'osteolisi, attraverso l'inibizione dell'attività osteoclastica. Il controllo del dolore in questi pazienti rappresenta un obiettivo primario e la qualità

di vita rappresenta l'*end-point* del trattamento delle metastasi ossee. I farmaci più utilizzati sono il Pamidronato e.v., l' Acido Zoledronico per os e il Clodronato per os. I bifosfonati e.v. sono da preferire nel trattamento del MM, tuttavia possono determinare insufficienza renale cronica e osteonecrosi della mandibola. Nel caso specifico del mieloma multiplo, i pazienti con una insufficienza renale lieve-moderata (valori di clearance della creatina compresi tra 30 e 60 ml/min) devono ricevere una riduzione del dosaggio di bifosfonato. Il trattamento è invece precluso ai pazienti con insufficienza renale grave. E' consigliato iniziare la terapia al momento dell'evidenza radiologica di malattia metastatica ossea, anche se asintomatica. La durata ottimale del trattamento con bifosfonati è ancora argomento di dibattito. L'IMWG suggerisce di interrompere il trattamento dopo un anno se i pazienti hanno raggiunto la remissione completa (CR) o la *Very Good Partial Remission (VGPR)* e in assenza di malattia ossea attiva; se il paziente non ha raggiunto almeno la VGPR o mostra segni di malattia ossea attiva, deve effettuare la terapia per due anni. Dopo due anni la terapia può essere interrotta nel paziente che non mostra lesioni ossee attive. Il proseguimento del trattamento è consigliato tenendo conto degli effetti collaterali e, allo stesso tempo, del rischio di sviluppo di eventi scheletrici, della tollerabilità e delle condizioni generali del paziente. Le tossicità più frequenti sono: sindrome simil-influenzale (9%), febbre (7.2%), dolore osseo (9%), astenia (4%) e rigidità (2.9%). L'osteonecrosi della mandibola (ONJ) è una complicanza rara, ma potenzialmente seria della terapia. Si stima che colpisca circa lo 0.83% dei pazienti trattati. Tra i fattori di rischio individuati abbiamo: trattamento radiante dei tumori testa-collo, malattia periodontale, chirurgia dell'osso mascellare, presenza di edentulia e protesi, trattamento prolungato con bifosfonati. La chirurgia dento-alveolare e i processi infiammatori del cavo orale aumentano il rischio di ONJ di 7 volte. Vi è anche un aumentato rischio in base all'istotipo del tumore: il mieloma multiplo è più spesso associato a ONJ. La diagnosi è posta in base all'evidenza clinica, ossia all'osso esposto nell'area maxillo-facciale che si presenta spontaneamente o in seguito ad interventi chirurgici del cavo orale, senza evidenza di riparo della mucosa ed in assenza di metastasi alla mandibola o di osteoradionecrosi. Segni e sintomi sono il dolore localizzato, la difficoltà a nutrirsi e a parlare, il gonfiore, l'infiammazione dei tessuti molli, la perdita di elementi dentari stabili, la presenza di pus ed osso esposto nel sito di precedenti interventi di chirurgia orale. La terapia dell' ONJ prevede il controllo del

dolore, il controllo delle eventuali infezioni associate con terapia antibiotica, possibilmente dopo isolamento dei germi patogeni. Non ci sono attualmente evidenze che indichino come la sospensione della terapia con bifosfonati influisca sull'evoluzione della ONJ. La prevenzione si effettua sostanzialmente tramite una visita odontoiatrica preventiva e, nel caso vi sia la necessità di procedura dento-alveolari, queste devono essere effettuate prima dell'inizio del trattamento con bifosfonati. E' indicata la pulizia del cavo orale e tutti gli interventi effettuati devono essere accompagnati da antibiotico terapia.

Infine, poiché nel paziente oncologico è frequente l'ipovitaminosi di tipo D, si raccomanda, durante la terapia con bifosfonati, una supplementazione di calcio e vitamina D. Le dosi consigliate sono 1000-1200 mg di calcio e 800 UI di vitamina D. Il paziente in terapia con bifosfonati e ipovitaminosi D può andare incontro ad ipocalcemia e quindi a iperparatiroidismo secondario. Il paratormone induce l'attività osteoclastica, contrastando l'attività dei bifosfonati nel prevenire gli *SREs* (eventi scheletrici avversi).¹

3.8.2 Inibitori del proteasoma (Bortezomib).

Si tratta di farmaci che hanno dimostrato di essere efficaci nei pazienti in cui i bifosfonati non hanno dato risultati. La loro azione si basa sull'inibizione dell'attività osteoclastica. Inoltre, con il loro utilizzo, si è osservato un aumento nel plasma della concentrazione di due marker di attività osteoblastica: *BAP (Bone Specific Alkaline Phosphatase)* e Osteocalcina. Questo effetto sembrerebbe essere legato alla capacità del Bortezomib di indurre la differenziazione osteoblastica.

3.8.3 Ddk1- antagonisti

Sono una classe di farmaci che permette di stimolare l'attività osteoblastica e di ridurre quella osteoclastica, tramite l'inibizione di DDK-1.

3.8.4 Rankl-antagonisti

RANKL è un fattore chiave nella patogenesi del *Myeloma Bone Disease*. Il Denosumab è un anticorpo umanizzato diretto contro RANKL, che impedisce il legame RANKL-RANK, determinando così l'inibizione del riassorbimento osseo. I RANKL-antagonisti

sono una classe di farmaci che permettono di ottenere risultati simili a quelli ottenuti tramite bifosfonati e.v.

3.8.5 Radioterapia

Rappresenta il trattamento di scelta per il plasmocitoma osseo solitario ed in certi casi si è dimostrata addirittura curativa. L'indicazione più frequente è rappresentata dal controllo di lesioni ossee dolorose, dove ha un tasso di successo di circa il 90%. Altre indicazioni sono: la compressione midollare, le fratture patologiche, i plasmocitomi dei tessuti molli, il controllo dei sintomi neurologici focali. Il rischio principale è il danno permanente del midollo osseo.

4. MATERIALI E METODI

Il nostro studio ha preso in esame la casistica dei pazienti valutati per patologia ossea di natura neoplastica presso la Clinica di Ortopedia e Traumatologia I Universitaria di Pisa e dall' U.O. Ematologia Universitaria di Pisa, tra Febbraio 2014 e Giugno 2016. La nostra attenzione si è incentrata sugli affetti da malattia metastatica derivante da Mieloma Multiplo. I pazienti sono stati valutati clinicamente e suddivisi in base all'istotipo del mieloma multiplo, in base alla localizzazione delle metastasi e in base al tipo di trattamento ricevuto: conservativo o chirurgico.

Essi sono stati studiati con RX standard e RMN del segmento scheletrico interessato per porre diagnosi e valutare i rapporti della lesione ossea con i tessuti molli circostanti. Sono stati poi sottoposti anche ad esame TC *total-body* e PET per evidenziare eventuali ulteriori localizzazioni, oltre all'esame TC del segmento oggetto di studio al fine di programmare adeguatamente il tipo di intervento e scegliere l'eventuale mezzo di sintesi più appropriato.

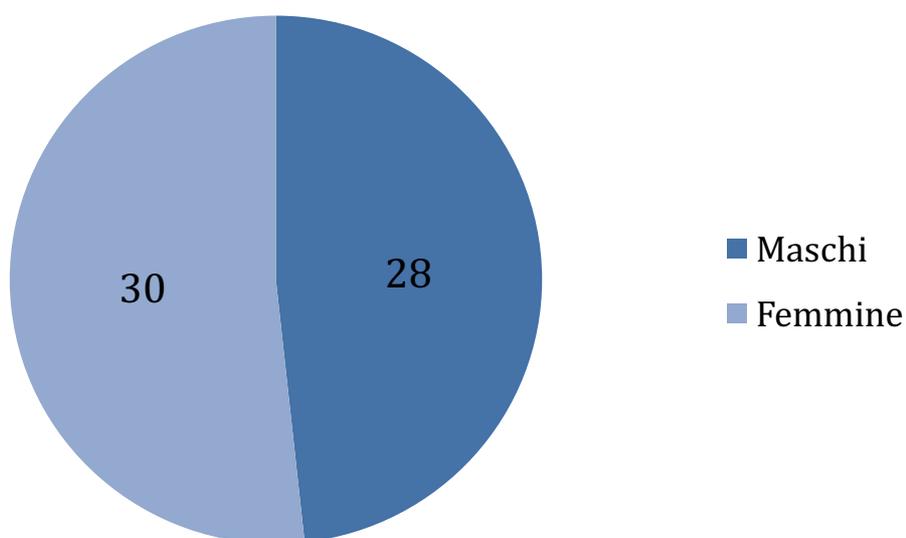
L'obiettivo di questo studio è stato pertanto quello di esaminare i possibili percorsi, sia chirurgici che non, scelti per ciascun paziente, al fine di valutare criticamente i risultati ottenuti alla luce dei trattamenti eseguiti.

Un secondo obiettivo è stato, inoltre, osservare se ci sia stata una correlazione tra l'istotipo del mieloma multiplo e il tempo intercorso tra la diagnosi e la comparsa delle lesioni ossee.

5. RISULTATI

I pazienti valutati sono stati 58, di cui 28 maschi e 30 femmine (M: F=1: 1.1) con età compresa tra 47 e 86 anni (età media 68,6 ani).

Rapporto maschi/femmine



Età media pazienti 68,6 anni

Figura 6. *Rapporto maschi femmine ed età media dei pazienti.*

33 pazienti avevano localizzazioni a livello della colonna vertebrale e del bacino (9 dorsali, 5 lombari, 1 al bacino e 18 con multiple localizzazioni limitate allo scheletro assile); 18 pazienti presentavano localizzazioni multiple a livello scheletrico sia assile che appendicolare; 4 avevano la malattia limitata a livello degli arti inferiori; 1 limitata a livello degli arti superiori; 2 pazienti, al momento della valutazione, non erano ancora metastatici.

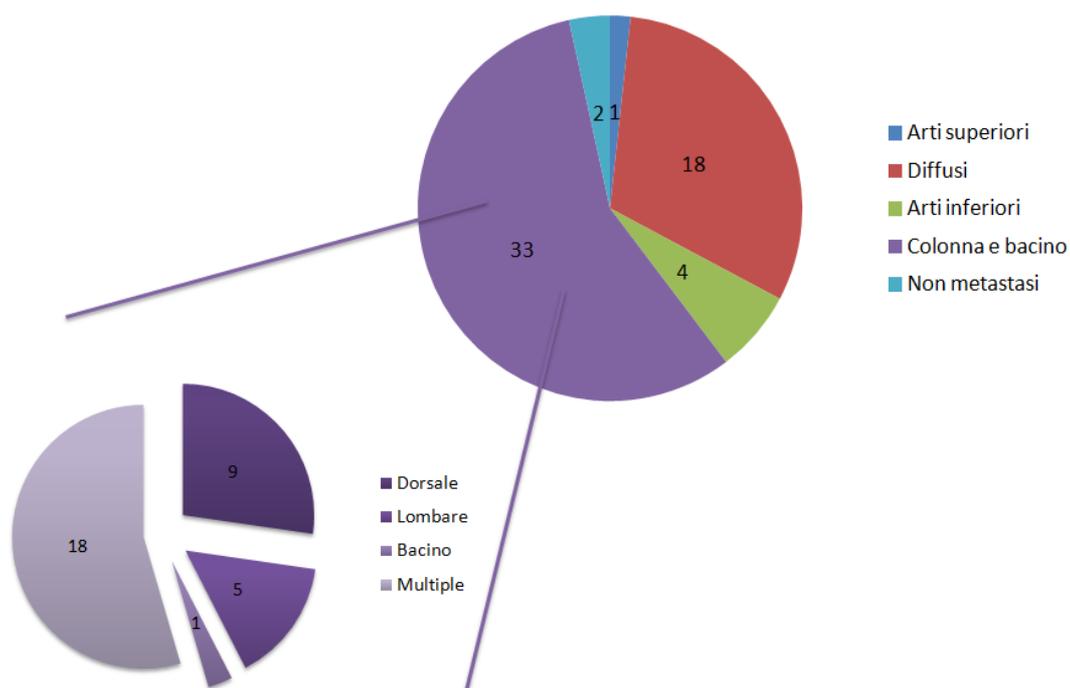


Figura 7. Localizzazioni delle metastasi.

Di questi, 17 sono stati trattati chirurgicamente.

I trattamenti chirurgici scelti sono stati la sintesi con chiodo endomidollare (2 casi diafisi d'omero e 2 casi diafisi di femore); la decompressione e la stabilizzazione vertebrale cervicale e/o dorsale e/o lombare (6 casi); la vertebroplastica dorsale e/o lombare (5 casi); la cifoplastica dorsale (1 caso); la cifoplastica lombare (1 caso).

Quindi, su 17 pazienti trattati chirurgicamente, 13 (il 76.5%) hanno ricevuto un trattamento a livello vertebrale e ciò evidenzia il fatto che il rachide è la sede più frequentemente interessata dalla malattia.

Percentuale pazienti operati

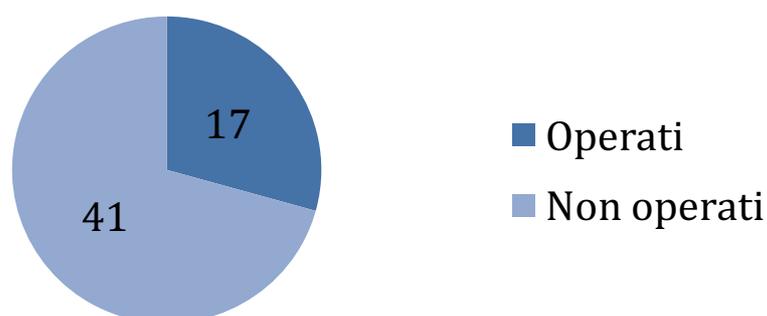


Figura 8. Percentuale di pazienti operati.

39 erano i Mieloma Multiplo di tipo IgG (29 IgG – Kappa e 10 IgG – Lambda), 11 di tipo IgA (7 IgA – Kappa e 4 IgA – Lambda), 4 Micromolecolari (3 Kappa e 1 Lambda), 1 Biclone (IgG K + IgD Lambda), 1 IgD (K) e 2 Non secernenti.

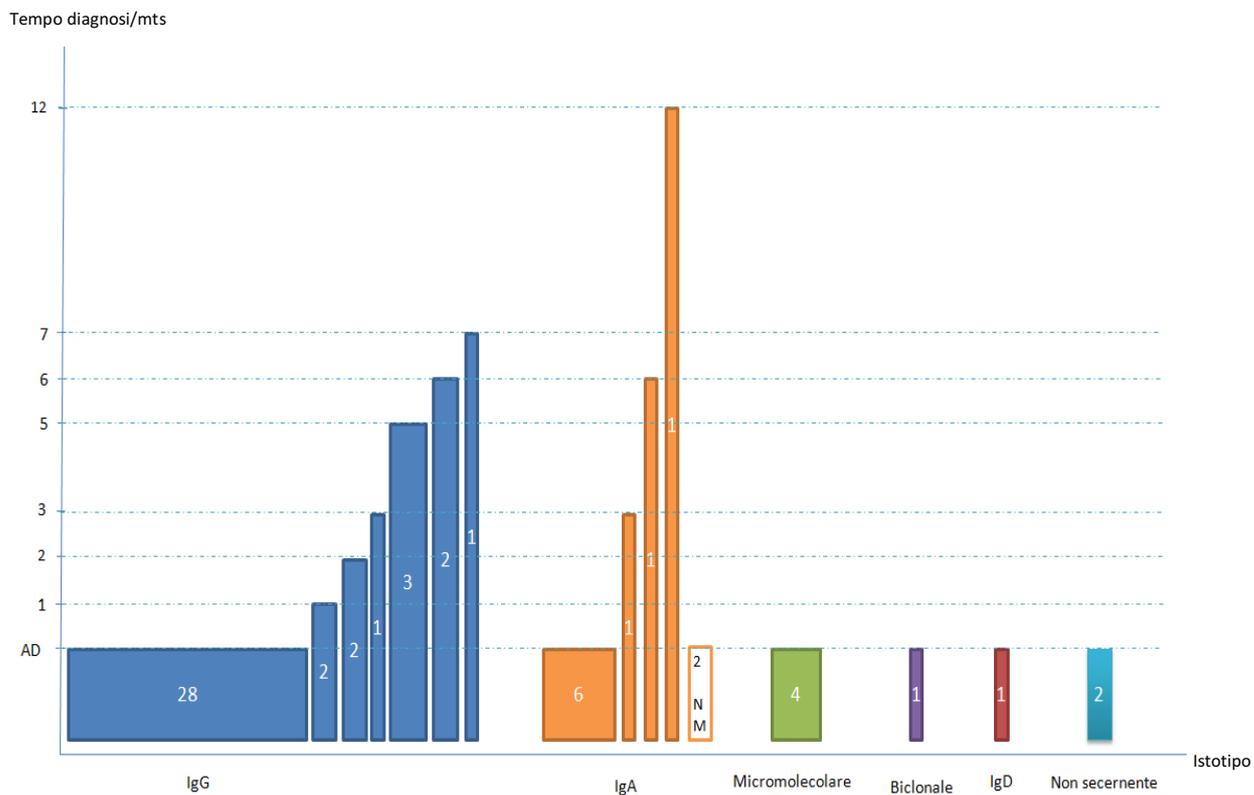


Figura 7. Relazione tra istotipo e tempo intercorso tra la diagnosi la comparsa delle metastasi ossee.

6. CONCLUSIONI

L'evoluzione delle conoscenze mediche e delle possibilità terapeutiche negli ultimi anni ha permesso un miglioramento della prognosi aumentando la sopravvivenza media dei pazienti metastatici, divenuti dei *long survivors*. Il trattamento delle metastasi ossee richiede un approccio multidisciplinare da parte del chirurgo ortopedico, dell'oncologo medico e del radioterapista. Lo scopo del chirurgo ortopedico è quello di provvedere ad una risoluzione della sintomatologia dolorosa; ad una ripresa funzionale compatibile con il quadro clinico espresso dalla malattia di base; alla ripresa, ove possibile, di autonomia, elementi che mirano insieme a migliorare ed aumentare la qualità di vita. Dal punto di vista ortopedico non è semplice dare indicazione chirurgica in quanto, per definizione, i pazienti con Mieloma Multiplo hanno plurime lesioni scheletriche osteolitiche. La priorità deve essere data alle ossa portanti. Ma anche in tali pazienti cercare di stabilire una prognosi più accurata è parte fondamentale del trattamento.

L'oggetto di questo studio è stato ricercare la presenza di una eventuale correlazione tra l'istotipo di Mieloma Multiplo che colpisce il paziente e definire il periodo intercorrente tra la diagnosi della neoplasia e la comparsa delle metastasi scheletriche. Questo consentirebbe di prevedere una prognosi per il paziente non solo in base alle caratteristiche cliniche e radiografiche, ma anche in base all'istotipo della malattia. In tal modo l'analisi istopatologica diventerebbe un parametro da valutare al momento dell'impostazione del follow up e di eventuali decisioni chirurgiche future.

I 2 istotipi maggiormente rappresentati sono stati IgG ed IgA che hanno rappresentato rispettivamente il 67% e il 17% del totale. Il nostro studio ha evidenziato come, all'interno dei 2 gruppi, si abbia una percentuale di pazienti con metastasi alla diagnosi differente: il 71.8% (28/39) per i pazienti con Mieloma Multiplo IgG e il 54.5% (6/11) per quelli IgA. Inoltre, i pazienti che hanno sviluppato metastasi nel corso della malattia, le hanno sviluppate in media più precocemente nell'istotipo IgG rispetto a quello IgA (con il 18.2% che, al momento dello studio, non presentavano ancora metastasi e un 9.1% che le ha sviluppate solo dopo 12 anni).

Infine, considerato che il 76% dei pazienti trattati chirurgicamente hanno subito un intervento a livello vertebrale, il nostro studio conferma come il Mieloma Multiplo rappresenti una malattia che affligge, nella maggior parte dei pazienti, il rachide.

Dall'analisi della nostra casistica, seppur non statisticamente significativa, si evidenzia come vi sia una stretta correlazione tra istotipo e comparsa delle lesioni scheletriche. Pertanto questo comporta che i pazienti con Mieloma Multiplo IgG abbiano, da un punto di vista ortopedico, un più stretto follow-up rispetto ai pazienti con Mieloma Multiplo IgA. Inoltre, essi devono ricevere un trattamento più aggressivo delle metastasi, in quanto determinano più velocemente lesioni a rischio di frattura. Considerato come la malattia ossea rappresenti uno degli aspetti più importanti della vita del paziente affetto da Mieloma Multiplo, si capisce come il medico ortopedico rivesta un ruolo fondamentale, sempre inserito all'interno di un approccio multidisciplinare con l'ematologo e il radioterapista. La correlazione tra la malattia scheletrica e l'istotipo consentirebbe di intraprendere un percorso diagnostico e terapeutico *custom-made* nel quale le caratteristiche cliniche del paziente e quelle istopatologiche della malattia rappresentano il punto fondamentale di partenza per impostare la frequenza dei controlli e le terapie (chirurgiche o non chirurgiche) da eseguire.

7. CASI CLINICI

Caso 1

Femmina, 79 anni. Paziente con frattura patologica dell'omero di sinistra, trattata con chiodo endomidollare.



Figura 8 e 9. Immagini preoperatorie dell'omero di sinistra: Rx a sx e RMN a dx.



Figura 10. Rx postoperatoria dell'omero di sinistra.

Caso clinico 2

Femmina, 62 anni. Paziente con frattura patologica del femore di sinistra e della tibia di destra. In entrambe le sedi è stata effettuata una sintesi con placca.

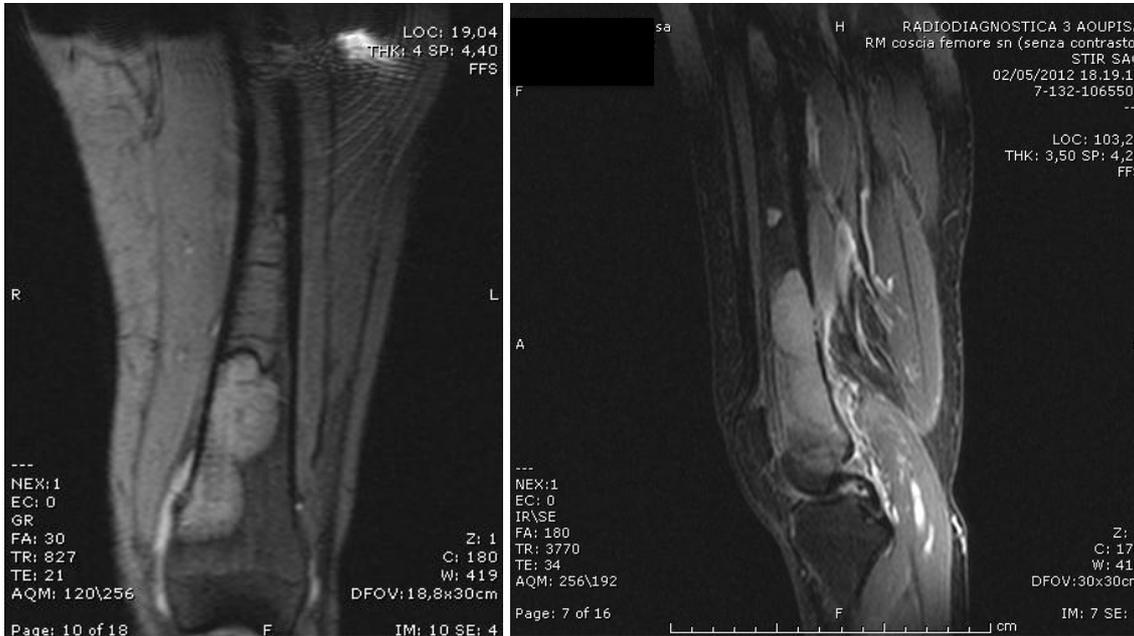


Figura 10 e 11. RMN preoperatorie del femore di sinistra.



Figura 12. Rx postoperatoria del femore di sinistra.

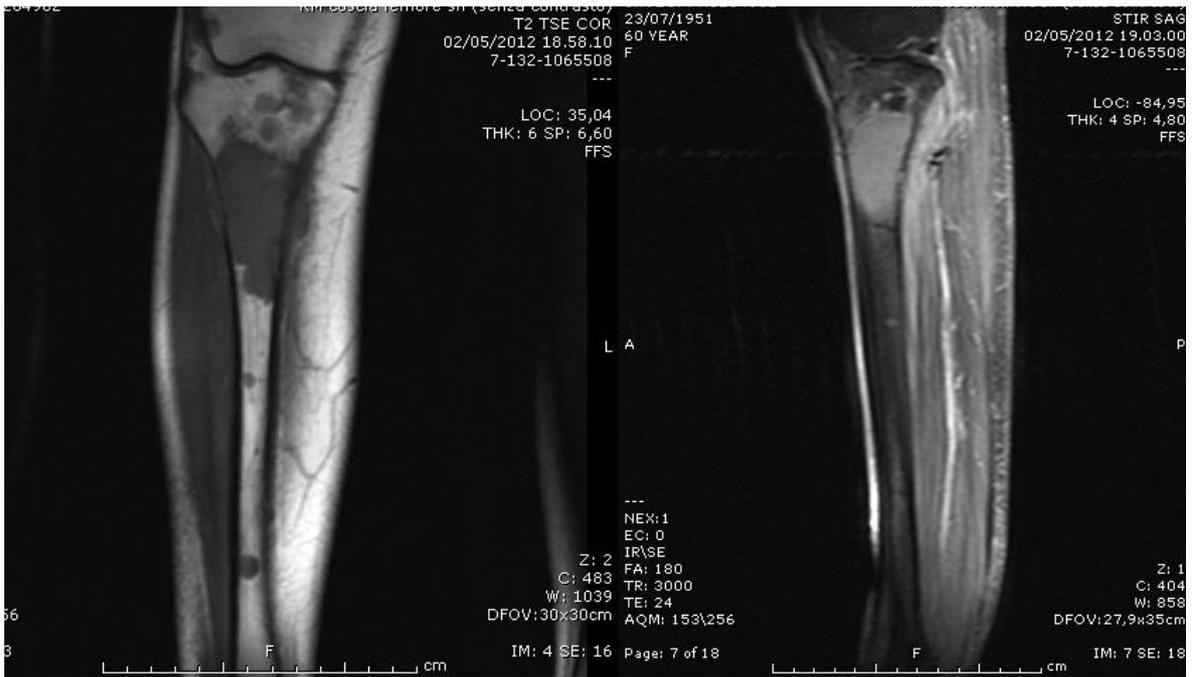


Figura 13. RMN preoperatoria della tibia di destra.



Figura 14. Rx postoperatoria della tibia di destra.

Caso clinico 3

Femmina, 67 anni. Paziente con frattura patologica dell' omero di destra e del femore di destra. Entrambe le lesioni sono state trattate con chiodo endomidollare.

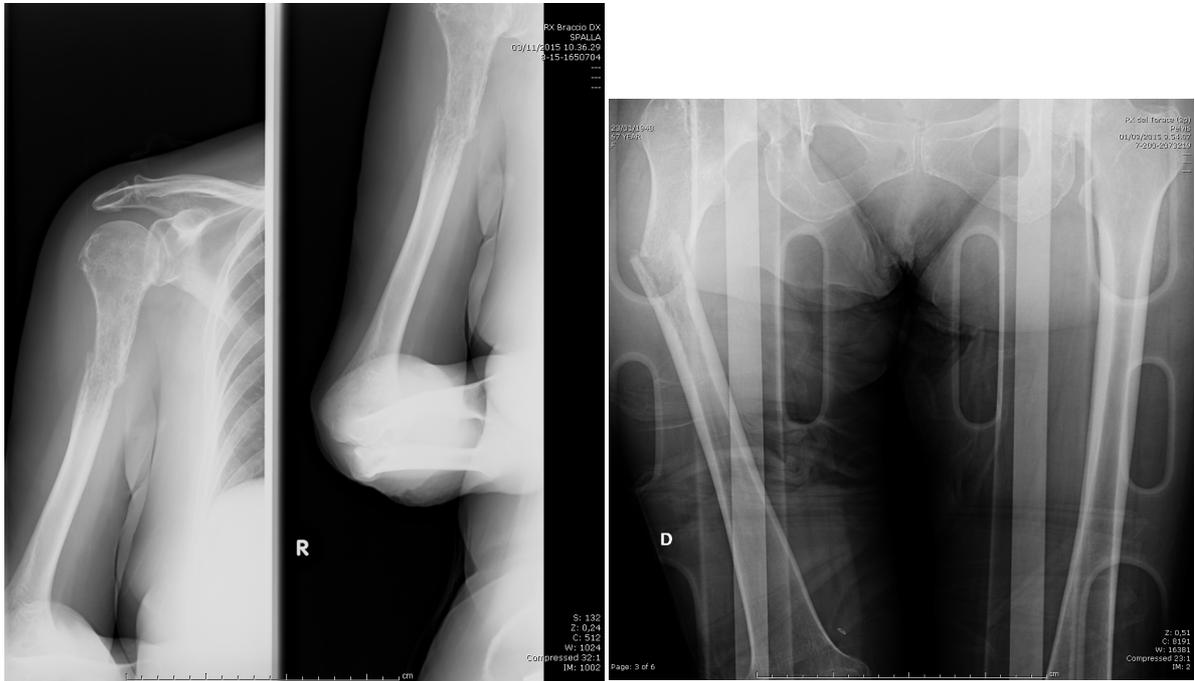


Figura 14 e 15. Immagine preoperatoria dell'omero di destra (sx) e del femore di destra (dx).

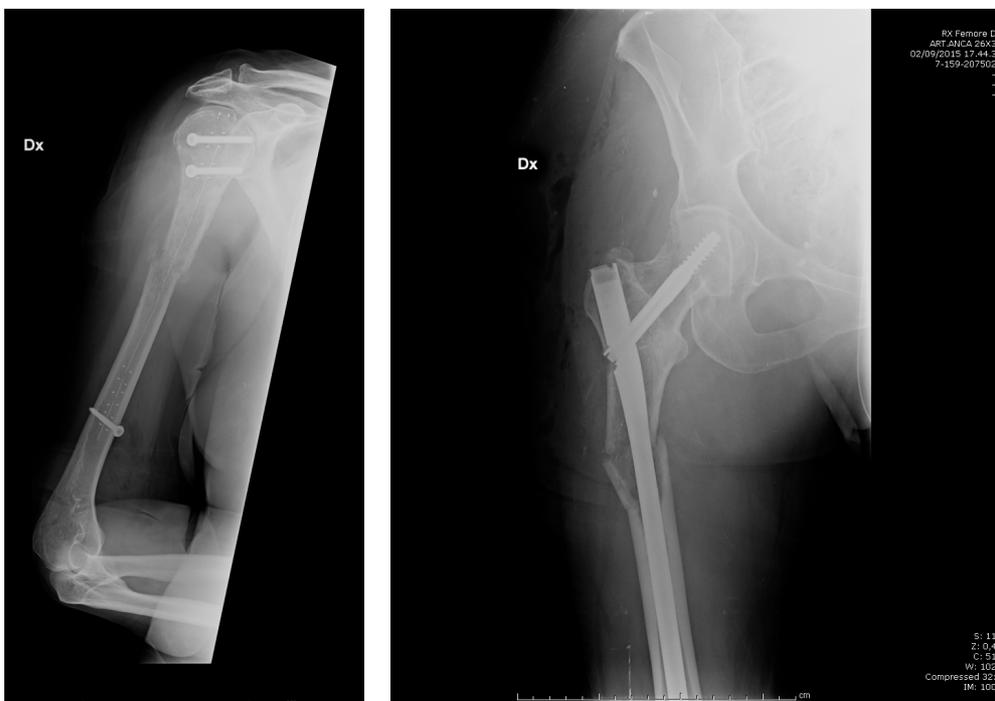


Figura 16 e 17. Immagine postoperatoria dell'omero di destra (sx) e del femore di destra (dx).

Caso clinico 4

Femmina, 67 anni. Frattura patologica a livello del femore di sinistra, trattata mediante placca e viti.

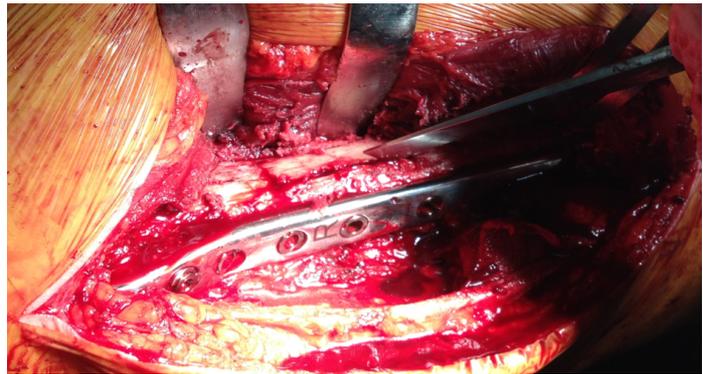


Figura 18 e 19. Rx preoperatoria del femore di sinistra (sx) e immagine intraoperatoria (dx).

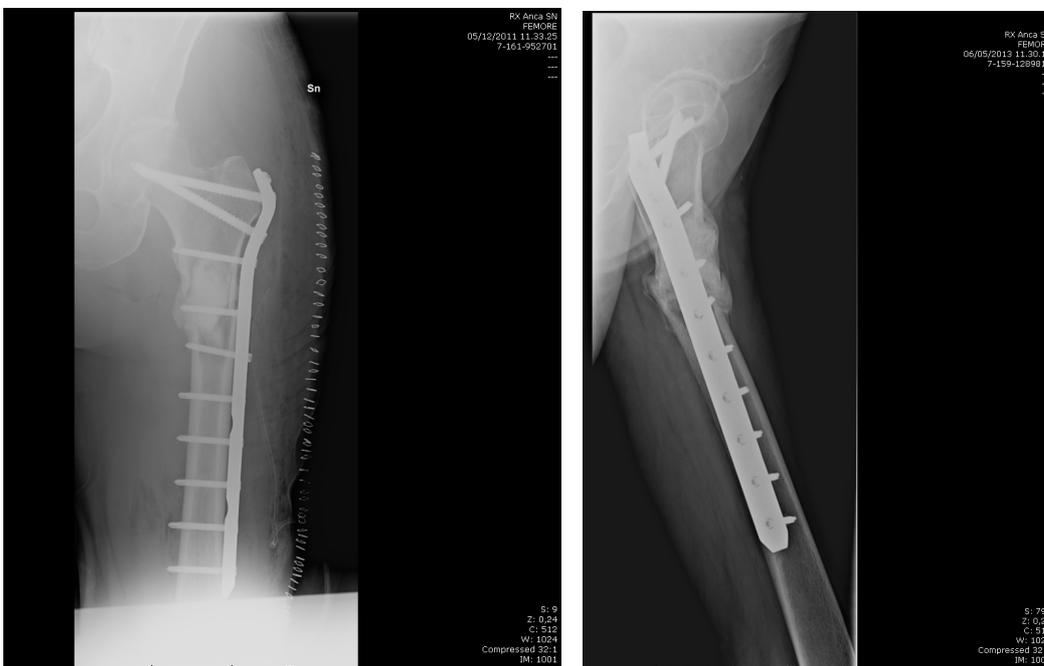


Figura 20 e 21. Rx postoperatorie del femore di sinistra.

Caso clinico 5

Maschio, 66 anni. Paziente con frattura patologica a livello del rachide dorsale (D6-D7-D8). Trattato mediante cifoplastica.

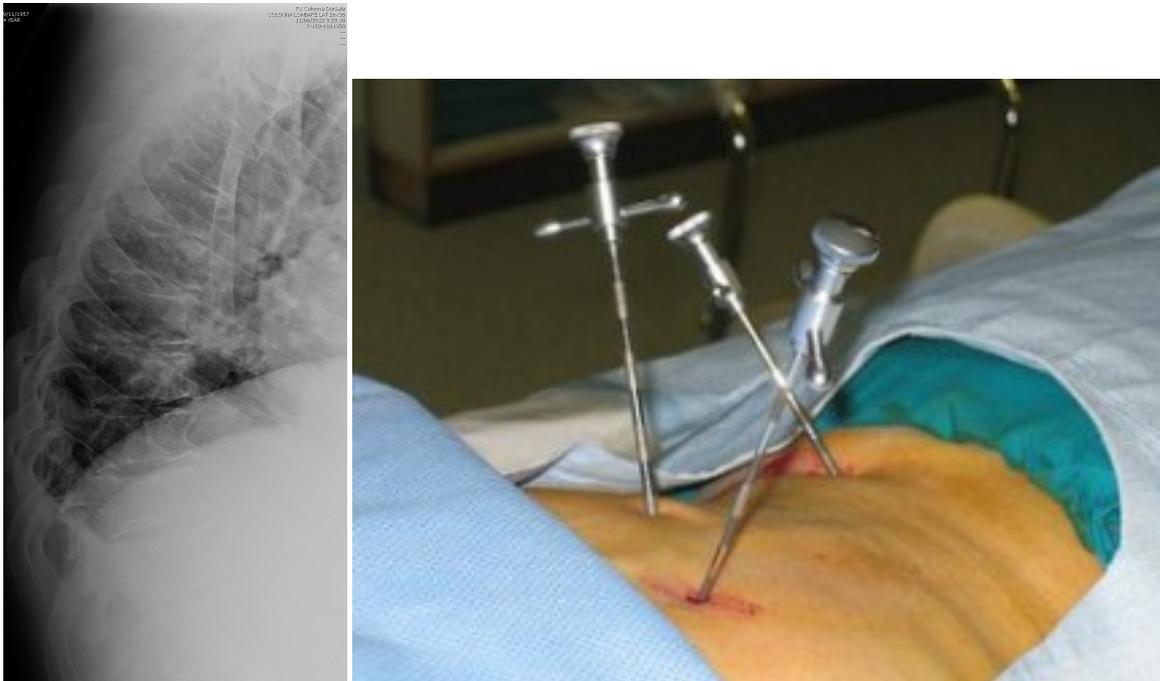


Figura 22 e 23. Rx preoperatoria del rachide dorsale (sx) e immagine intraoperatoria (dx).



Figura 24. Rx postoperatoria del rachide dorsale.

Caso clinico 6

Femmina, 74 anni. Fratture patologiche multiple a livello dell'omero di destra e di sinistra, del radio di sinistra e del femore di destra; trattate rispettivamente con fissatore esterno, stecca gessata e fissatore esterno.

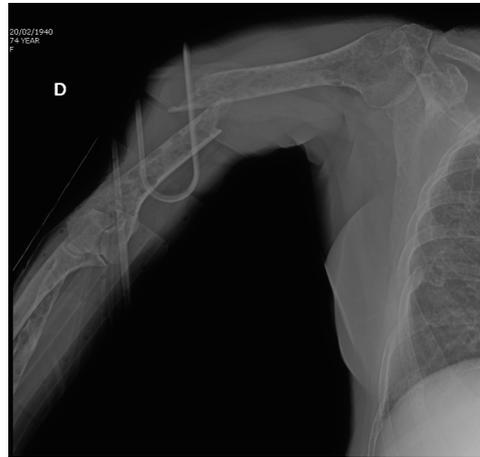


Figura 25. *Rx preoperatoria omero di destra.*

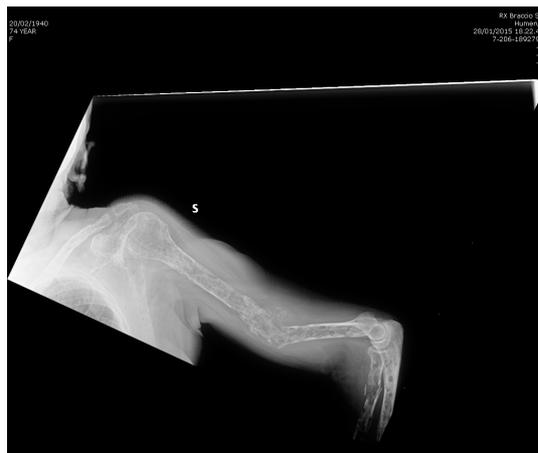


Figura 26. *Rx preoperatoria omero di sinistra.*



Figura 27. *Rx preoperatoria femore di destra.*

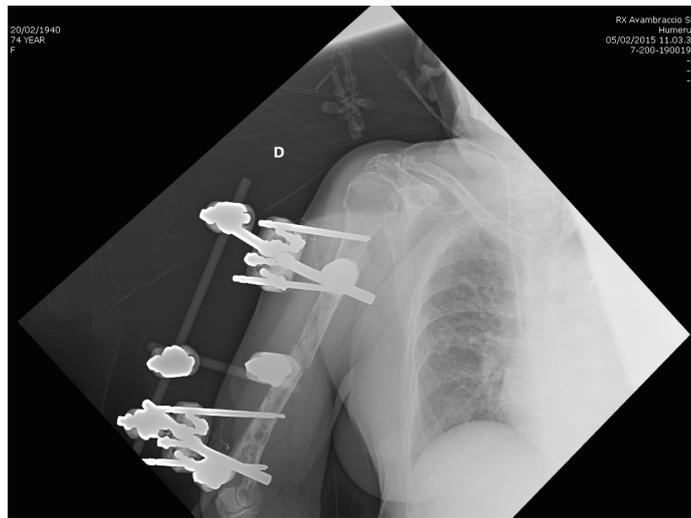


Figura 28. *Rx postoperatoria omero di destra.*



Figura 29. *Rx postoperatoria omero di sinistra.*

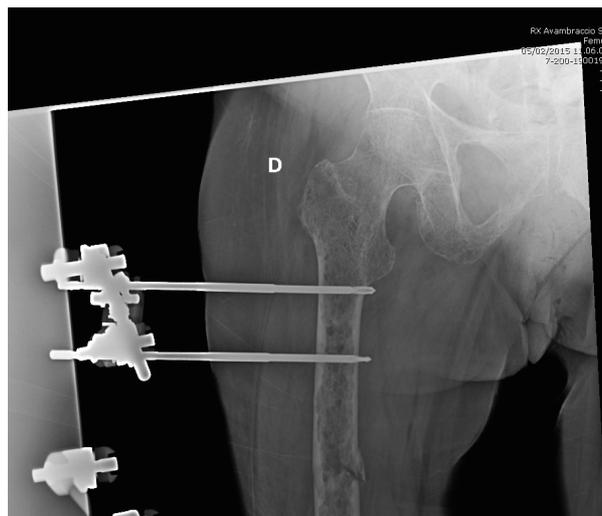


Figura 30. *Rx postoperatoria femore di destra.*

Ringraziamenti:

Ringrazio mia Madre per tutto il supporto che mi ha offerto e per le ore che ha passato con me, sempre attenta e puntuale. Se non la laurea, almeno la cornice le spetta di diritto.

Ringrazio mio Padre che, più di tutti, mi ha spinto a fare l'esperienza più bella della mia vita.

Ringrazio Laura, Francesco e Claudia che mi hanno insegnato a non disperare nel momento in cui tutto appare confuso. Anche il caos può avere un ordine, se del caos fai il tuo stile di vita.

Ringrazio le Banane Basket®, eccezionali nello spronarti a fare tutto ciò che nei libri di medicina c'è scritto di non fare e a superare limiti che, in fondo, potevano anche rimanere tali. Senza di loro non sarei sicuramente lo stesso.

Ringrazio gli amici di una vita: Carlo, Andrea e Nicola. Sempre pronti ad ascoltarmi e a fare un "amarino" nel momento del bisogno.

Ringrazio i compagni di viaggio: Marco, Claudio, Giacomo, Francesco e Marco. Se ho un rimpianto, è non avere condiviso più momenti insieme.

Ringrazio la Clinica di Ortopedia e Traumatologia I Universitaria ed in particolare il Prof. Michele Lisanti, il Dott. Lorenzo Andreani, la Dott.ssa Veronica Zarra, la Dott.ssa Elisabetta Neri, e ultima, ma non per importanza, la Dott.ssa e amica Agnese Nesti per il supporto, la pazienza e la disponibilità dimostrata.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Piccioli A. CR. Linee guida S.I.O.T - Il trattamento delle metastasi ossee; 2008.
2. American Cancer Society. Cancer facts and figures. Atlanta 2013.
3. Tubiana-Hulin M. Incidence, prevalence and distribution of bone metastases. *Bone*. 1991; 12 Suppl 1: S9-10.
4. Piccioli A. Revisione linee guida SIOT sulle metastasi vertebrali; 2012.
5. Piccioli A. Linee guida: trattamento delle metastasi ossee nello scheletro appendicolare. 2014.
6. Suva LJ, Washam C, Nicholas RW, Griffin RJ. Bone metastasis: mechanisms and therapeutic opportunities. *Nature reviews Endocrinology*. 2011; 7(4): 208-18.
7. H Michael Yu M, ScM , Sarah E Hoffe M. Overview of the epidemiology, clinical presentation, diagnosis, and management of adult patients with bone metastasis. 2016.
8. Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *Discovery medicine*. 2004; 4(22): 144-8.
9. Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American journal of hematology*. 2014; 89(2): 214-23.
10. Tokuhashi Y, Matsuzaki H, Toriyama S, Kawano H, Ohsaka S. Scoring system for the preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. *Spine*. 1990; 15(11): 1110-3.
11. Tomita K, Kawahara N, Kobayashi T, Yoshida A, Murakami H, Akamaru T. Surgical strategy for spinal metastases. *Spine*. 2001; 26(3): 298-306.
12. Hosono N, Ueda T, Tamura D, Aoki Y, Yoshikawa H. Prognostic relevance of clinical symptoms in patients with spinal metastases. *Clinical orthopaedics and related research*. 2005; (436): 196-201.
13. Bohm P, Huber J. The surgical treatment of bony metastases of the spine and limbs. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 2002; 84(4): 521-9.
14. Katagiri H, Takahashi M, Wakai K, Sugiura H, Kataoka T, Nakanishi K. Prognostic factors and a scoring system for patients with skeletal metastasis. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 2005; 87(5): 698-703.
15. Hansen BH, Keller J, Laitinen M, Berg P, Skjeldal S, Trovik C, et al. The Scandinavian Sarcoma Group Skeletal Metastasis Register. Survival after surgery for

bone metastases in the pelvis and extremities. *Acta orthopaedica Scandinavica Supplementum*. 2004; 75(311): 11-5.

16. Forsberg JA, Wedin R, Bauer HC, Hansen BH, Laitinen M, Trovik CS, et al. External validation of the Bayesian Estimated Tools for Survival (BETS) models in patients with surgically treated skeletal metastases. *BMC cancer*. 2012; 12: 493.

17. Mirels H. Metastatic disease in long bones. A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. *Clinical orthopaedics and related research*. 1989; (249): 256-64.

18. Damron TA, Morgan H, Prakash D, Grant W, Aronowitz J, Heiner J. Critical evaluation of Mirels' rating system for impending pathologic fractures. *Clinical orthopaedics and related research*. 2003; (415 Suppl): S201-7.

19. Richard G. Fessler LS. *Vertebroplastica e cifoplastica*. *Neurochirurgia Colonna vertebrale e nervi periferici*; 2006. p. 866-75.

20. Capanna R, De Biase P, Sensi L. [Minimally invasive techniques for treatment of metastatic cancer]. *Der Orthopade*. 2009; 38(4): 343-7.

21. Cotran Re. In: Elsevier, editor. *Le basi patologiche delle malattie*; 2010. p. 599-602.

22. S Vincent Rajkumar M. Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis of multiple myeloma. 2016.

23. Sezer O. Myeloma bone disease: recent advances in biology, diagnosis, and treatment. *The oncologist*. 2009; 14(3): 276-83.

24. K. Kaushansky M. In: Education M-H, editor. *Williams Hematology*; 2010. p. 1645-73.

25. Kastritis E, Zagouri F, Symeonidis A, Roussou M, Sioni A, Pouli A, et al. Preserved levels of uninvolved immunoglobulins are independently associated with favorable outcome in patients with symptomatic multiple myeloma. *Leukemia*. 2014; 28(10): 2075-9.

26. Fairfield H, Falank C, Avery L, Reagan MR. Multiple myeloma in the marrow: pathogenesis and treatments. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2016; 1364(1): 32-51.

27. Yaccoby S, Wezeman MJ, Henderson A, Cottler-Fox M, Yi Q, Barlogie B, et al. Cancer and the microenvironment: myeloma-osteoclast interactions as a model. *Cancer research*. 2004; 64(6): 2016-23.

28. Hameed A, Brady JJ, Dowling P, Clynes M, O'Gorman P. Bone disease in multiple myeloma: pathophysiology and management. *Cancer growth and metastasis*. 2014; 7: 33-42.
29. Terpos E, Szydlo R, Apperley JF, Hatjiharissi E, Politou M, Meletis J, et al. Soluble receptor activator of nuclear factor kappaB ligand-osteoprotegerin ratio predicts survival in multiple myeloma: proposal for a novel prognostic index. *Blood*. 2003; 102(3): 1064-9.
30. Giuliani N, Rizzoli V, Roodman GD. Multiple myeloma bone disease: Pathophysiology of osteoblast inhibition. *Blood*. 2006; 108(13): 3992-6.
31. Bataille R, Chappard D, Marcelli C, Dessauw P, Baldet P, Sany J, et al. Recruitment of new osteoblasts and osteoclasts is the earliest critical event in the pathogenesis of human multiple myeloma. *The Journal of clinical investigation*. 1991; 88(1): 62-6.
32. Tian E, Zhan F, Walker R, Rasmussen E, Ma Y, Barlogie B, et al. The role of the Wnt-signaling antagonist DKK1 in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. *The New England journal of medicine*. 2003; 349(26): 2483-94.
33. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology*. 2014; 15(12): e538-48.
34. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia*. 2009; 23(1): 3-9.
35. Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, Larocca A, Niesvizky R, Morgan G, et al. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014; 32(6): 587-600.
36. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*. 1975; 36(3): 842-54.