

haematologica

Journal of Hematology



ISSN 0390-6078

volume 89, supplement no. 12  
November 2004

Published by the  
Ferrata-Storti  
Foundation,  
Pavia, Italy

s12

**MIELOMA MULTIPLO E COLONNA VERTEBRALE**  
**BOLOGNA, 11-12 novembre 2004**  
*Guest Editors: Michele Baccarani, Michele Cavo*





## editorial board

### editor-in-chief

Mario Cazzola (Pavia)

### deputy editors

Joan Bladé (Barcelona), Carlo Brugnara (Boston), Rosangela Invernizzi (Pavia), Francesco Lo Coco (Roma), Paolo Rebulla (Milano), Gilles Salles (Lyon), Jordi Sierra Gil (Barcelona), Vicente Vicente Garcia (Murcia)

### assistant editors

Gaetano Bergamaschi (Pavia), Luca Malcovati (Pavia), Vittorio Rosti (Pavia)

### scientific societies committee

Sergio Amadori (Roma Italian Society of Hematology), Maria Benedetta Donati (Campobasso, Italian Society for Hemostasis and Thrombosis Research), Gianluca Gaidano (Novara, Italian Society of Experimental Hematology), Momcilo Jankovic (Monza, Italian Association of Pediatric Hematology/Oncology), Fernando Martínez Brotons (Barcelona, Spanish Society of Thrombosis and Hemostasis), Ciril Rozman (Barcelona, Spanish Association of Hematology and Hemotherapy)

### consulting editors

Adriano Aguzzi (Zürich), Claudio Anasetti (Seattle), Justo Aznar Lucea (Valencia), Carlo L. Balduini (Pavia), Michele Baccharani (Bologna), Giovanni Barosi (Pavia), Yves Beguin (Liège), Javier Batlle Fonrodona (A Coruña), Marie Christine Béné (Vandoeuvre Les Nancy), Dina Ben-Yehuda (Jerusalem), Mario Boccardo (Torino), David T. Bowen (Dundee), Juan A. Bueren (Madrid), Dario Campana (Memphis), Marco Cattaneo (Milano), Michele Cavo (Bologna), Thérèse L. Coetzer (Johannesburg), Francesco Dazzi (London), Valerio De Stefano (Roma), Judith Dierlamm (Hamburg), Meletios A. Dimopoulos (Athens), Ginés Escolar Albadalejo (Barcelona), Elihu H. Estey (Houston), J.H. Frederik Falkenburg (Leiden), Felicetto Ferrara (Napoli), Lourdes Florensa (Barcelona), Jordi Fontcuberta Boj (Barcelona), Renzo Galanello (Cagliari), Paul L. Giangrande (Oxford), Paolo G. Gobbi (Pavia), Lawrence T. Goodnough (St. Louis), Sakari Knuutila (Helsinki), Yok-Lam Kwong (Hong Kong), Bernhard Laemmle (Bern), Mario Lazzarino (Pavia), Ihor R. Lemischka (Princeton), Franco Locatelli (Pavia), Gabriel Márquez (Madrid), Estella Matutes (London), Cristina Mecucci (Perugia), Giampaolo Merlini (Pavia), Charlotte Niemeyer (Freiburg), Ulrike Nowak-Göttl (Münster), Michael O'Dwyer (Galway, Ireland), Alberto Orfao (Salamanca), Antonio Páramo (Pamplona), Stefano A. Pileri (Bologna), Giovanni Pizzolo (Verona), Susana Raimondi (Memphis), Alessandro Rambaldi (Bergamo), Vanderson Rocha (Paris), Francesco Rodeghiero (Vicenza), Guillermo F. Sanz (Valencia), Miguel Angel Sanz (Valencia), Jerry L. Spivak (Baltimore), Alvaro Urbano-Ispizua (Barcelona), Elliott P. Vichinsky (Oakland), Giuseppe Visani (Pesaro), Neal S. Young (Bethesda)

### editorial office

Luca Arcaini, Matteo Giovanni Della Porta, Igor Ebuli Poletti, Marta Fossati, Michele Moscato, Lorella Ripari, Rachel Stenner

## official organ of

AEHH (Spanish Association of Hematology and Hemotherapy)  
AIEOP (Italian Association of Pediatric Hematology/Oncology)  
SETH (Spanish Society of Thrombosis and Hemostasis)  
SIE (Italian Society of Hematology)  
SIES (Italian Society of Experimental Hematology)  
SISET (Italian Society for Hemostasis and Thrombosis Research)

---

Direttore responsabile: Prof. Edoardo Ascari; Autorizzazione del Tribunale di Pavia n. 63 del 5 marzo 1955.

Editing: Mikimos - Medical Editions via A. Fogazzaro 5, Voghera, Italy

Printing: Tipografia PI-ME via Vigentina 136, Pavia, Italy

Printed in November 2004

---

Haematologica is sponsored by educational grants from the following institutions and companies:



IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia, Italy



University of Pavia, Italy

José Carreras International Leukemia Foundation

## information for authors, readers and subscribers

**Haematologica** (print edition, ISSN 0390-6078) publishes peer-reviewed papers on all areas of experimental and clinical hematology. The journal is owned by a non-profit organization, the Ferrata Storti Foundation, and the way it serves the scientific community is detailed online: <http://www.haematologica.org/main.htm> (journal's policy).

**Papers should be submitted online:** <http://www.haematologica.org/submission>. For the time being the journal also considers papers submitted via surface mail (Editorial Office, Haematologica, Strada Nuova 134, 27100 Pavia, Italy) or as attachments to email messages ([office@haematologica.org](mailto:office@haematologica.org)). However, these submission modalities are discouraged and will be abolished shortly.

Haematologica publishes editorials, research papers, decision making & problem solving papers, review articles and scientific letters. Manuscripts should be prepared according to the **Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals**, prepared by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) and fully available online (<http://www.icmje.org>). Additional information is available online: <http://www.haematologica.org/instructions.htm> (instructions to authors).

**Additional papers** may be considered for the purely online journal (Haematologica on Internet, ISSN 1592-8721). Because there are no space constraints online, Haematologica on Internet will publish several items deemed by peer review to be scientifically sound and mainly useful as educational papers. These will include case reports, irreplaceable images, educational material from scientific meetings, meeting abstracts, and letters to the Editor.

**Galley Proofs and Reprints.** Galley proofs should be corrected and returned by email, fax or express delivery within 72 hours. Minor corrections or reasonable additions are permitted; however, excessive alterations will require editorial re-evaluation and will be possibly charged to the authors. Papers accepted for publication will be printed without cost. The cost of printing color figures will be communicated upon request. Reprints may be ordered at cost by returning the appropriate form sent by the Publisher.

**Transfer of Copyright and Permission to Reproduce Parts of Published Papers.** Authors will grant copyright of their articles to the Ferrata Storti Foundation. No formal permission will be required to reproduce parts (tables or illustrations) of published papers, provided the source is quoted appropriately and reproduction has no commercial intent. Reproductions with commercial intent will require written permission and payment of royalties.

**Haematologica is published in two printed editions:** International (worldwide except Spain, Portugal and Latin America) and Spanish (in Spain, Portugal and Latin America). Detailed information about subscriptions is available online: <http://www.haematologica.org/subscribe.htm> (subscriptions). While access to the online journal is free, online access to additional items of the website <http://www.haematologica.org/> will require either institutional or personal subscription. Rates of the International edition for the year 2004 are as following:

	<i>Institutional</i>	<i>Personal</i>
Print edition and full access to the online journal plus additional items of <a href="http://www.haematologica.org">haematologica.org</a>	Euro 350	Euro 150
Full access to the online journal plus additional items of <a href="http://www.haematologica.org">haematologica.org</a>	Euro 350	Euro 75

To subscribe to the International edition, please visit our web site <http://www.haematologica.org/subscribe.htm> or contact: Haematologica Journal Office, Strada Nuova 134, 27100 Pavia, Italy (phone +39.0382.531182, fax +39.0382.27721, E-mail [office@haematologica.org](mailto:office@haematologica.org)). To subscribe to the Spanish print edition, please contact: Ediciones Doyma SA, Travesera de Gracia, 17-21, 08021 Barcelona, Spain (phone +34.3.4145706, fax +34.3.414-4911, E-mail: [doyma@doyma.es](mailto:doyma@doyma.es)).

**Advertisements.** Contact the Advertising Manager, Haematologica Journal Office, Strada Nuova 134, 27100 Pavia, Italy (phone +39.0382.531182, fax +39.0382.27721, E-mail: [mikimos@haematologica.org](mailto:mikimos@haematologica.org)).

**Disclaimer.** Whilst every effort is made by the publishers and the editorial board to see that no inaccurate or misleading data, opinion or statement appears in this journal, they wish to make it clear that the data and opinions appearing in the articles or advertisements herein are the responsibility of the contributor or advisor concerned. Accordingly, the publisher, the editorial board and their respective employees, officers and agents accept no liability whatsoever for the consequences of any inaccurate or misleading data, opinion or statement. Whilst all due care is taken to ensure that drug doses and other quantities are presented accurately, readers are advised that new methods and techniques involving drug usage, and described within this journal, should only be followed in conjunction with the drug manufacturer's own published literature.



# haematologica

## The origin and power of a name

### Ancient Greek

αιμα [aima] = blood;  
αιματος [aimatos] = of blood,  
λογος [logos] = reasoning

### Scientific Latin

haematologicus (adjective) = related to blood

### Scientific Latin

haematologica (adjective, plural and neuter,  
used as a noun) = hematological subjects

### Modern English

Journal of Hematology  
2003 JCR® Impact Factor = 3.453



h

## MIELOMA MULTIPLO E COLONNA VERTEBRALE

BOLOGNA, 11-12 novembre 2004

Guest Editors: Michele Baccarani, Michele Cavo

- 1 Progressi nella terapia del mieloma multiplo negli ultimi 20 anni  
*M. Cavo*
- 
- 4 Fisiopatologia del rimodellamento osseo e mieloma multiplo  
*A. Angeli, A. Dovo*
- 
- 8 Incidenza e meccanismi delle localizzazioni vertebrali nel mieloma multiplo  
*P. Tosi*
- 
- 9 La clinica della compressione spinale  
*R. D'Alessandro*
- 
- 11 La diagnostica per immagini  
*R. Canini, E. Salizzoni, S. Fanti, G. Battista, S. Caldarelli, C. Nanni, R. Franchi*
- 
- 17 Chirurgia della colonna cervicale nel mieloma  
*M. Laus*
- 
- 21 Terapia chirurgica delle lesioni vertebrali nel mieloma  
*S. Boriani, A. Gasbarrini, S. Paderni, S. Bandiera, M. Cappuccio*
- 
- 24 Il ruolo della terapia radiante  
*E. Barbieri, S. Neri, S. Cammelli, E. Raggi*
- 
- 27 I bisfosfonati  
*M. Massaia*
- 
- 30 Mieloma multiplo e colonna vertebrale: problemi riabilitativi  
*M. Alianti, A. Zuccalà*
- 
- 33 La vertebroplastica nelle neoplasie del rachide  
*L. Manfré*
-







[haematologica] 2004;  
89:I

## Mieloma multiplo

PROF. SANTE TURA

*Istituto di Ematologia ed Oncologia Medica, Università di Bologna*

Il mieloma multiplo, come neoplasia ematologica, si caratterizza per l'alta incidenza delle lesioni ossee: osteoporosi marcata, osteolisi di diversa grandezza; sono presenti in oltre il 50% dei pazienti. I segmenti ossei più ricchi di midollo osseo: cranio, coste, vertebre, bacino sono le sedi di elezione del danno da mieloma multiplo. L'interessamento delle ossa craniche è frequentissimo ma clinicamente "muto", quello del bacino e delle coste è caratterizzato da dolore continuo e da fratture (coste). L'interessamento delle vertebre è il più temuto perché oltre al dolore, schiacciamenti e fratture, può portare alla compressione e coinvolgimento del midollo spinale. Ciò è causa, in alcuni pazienti nei quali la diagnosi è tardiva e la terapia inadeguata, di paraparesi e paraplegia, non di rado irreversibili.

Questa condizione clinica oltre che influenzare pesantemente la cenestesi, in alcuni casi limita l'impegno di protocolli ad elevata potenzialità terapeutica.

Lo studio per immagine del canale midollare ci fornisce la modalità di coinvolgimento del midollo spinale e ci suggerisce lo strumento terapeutico più idoneo (farmacologico, radiante, chirurgico).

Oggi sono diventati una rarità e debbono scomparire le complicanze irreversibili del midollo spinale in corso di mieloma multiplo.

Va ricordato, inoltre, che il paziente con mieloma multiplo a macroscopico interessamento della colonna vertebrale ha una cenestesi altamente alterata e una qualità di vita pessima anche se non è coinvolto il midollo spinale. La spettanza di vita di questi pazienti può essere molto lunga e per

questo motivo, oggi ancor più di ieri, possiamo e dobbiamo adottare tutti i mezzi che abbiamo a disposizione (farmacologici, riabilitativi, radioterapici e chirurgici) per ridurre al minimo il dolore e i disturbi evocati dalla stazione eretta e dalla deambulazione; per questo è necessario che l'ematologo li conosca per utilizzarli al meglio.

Infine una sempre più elevata percentuale di pazienti ha l'opportunità di diventare dei lunghi sopravvissuti. I nuovi protocolli terapeutici hanno inciso favorevolmente e in modo tangibile sul decorso clinico di questa malattia; i nuovi farmaci promettono risultati esaltanti e in pazienti sempre più numerosi, per questo motivo dobbiamo utilizzare quanto è disponibile per far sì che le "cicatrici" a livello vertebrale lasciate dalla malattia ormai debellata non abbiano ad influenzare la qualità di vita di questi pazienti. Discuteremo quindi dei presidi farmacologici e di chirurgia plastica e riabilitativi che oggi ci vengono offerti per il trattamento dei pazienti con mieloma dopo la fase del consolidamento terapeutico.

Ho così, in estrema sintesi, esposto il razionale di questo incontro tra ematologi e specialisti di altre branche mediche e chirurgiche.

Il periodo nel quale l'ematologo assisteva da spettatore il paziente con mieloma è finito, come è finito il tempo di pensare che questa malattia è inguaribile.

Possiamo e dobbiamo attrezzarci culturalmente per affrontare questa patologia nelle sue varie fasi evolutive, cliniche e biologiche con la mente rivolta alla qualità di vita dei lunghi sopravvissuti sempre più numerosi.



[haematologica]  
2004;89:1-3

## Progressi nella terapia del mieloma multiplo negli ultimi 20 anni

M. CAVO

Istituto di Ematologia ed Oncologia Medica, Università di Bologna

A seguito della vantaggiosa introduzione del melfalan nell'armamentario terapeutico del mieloma multiplo (MM) e dei frustranti insuccessi della polichemioterapia convenzionale durante gli anni '60 e '70.<sup>1-3</sup> nel corso degli ultimi 20 anni le strategie terapeutiche della malattia sono considerevolmente migliorate ed hanno consentito di prolungare di circa 2-3 anni la sopravvivenza mediana dei pazienti. Hanno contribuito a questi significativi avanzamenti l'applicazione della terapia ad alte dosi con successivo trapianto di progenitori emopoietici e, più recentemente, l'impiego di farmaci a specifica attività diretta contro il microambiente midollare.

### **Terapia ad alte dosi con trapianto di progenitori emopoietici**

I primi studi di terapia ad alte dosi con supporto di progenitori emopoietici, autologhi od allogeneici, hanno preso l'avvio nella prima metà degli anni '80 e sono stati prevalentemente condotti in pazienti con malattia avanzata e refrattaria. A seguito della dimostrata fattibilità della procedura trapiantologica e dell'evidenza di una correlazione tra intensità di dose citotossica e risposta alla terapia, l'applicazione del trapianto è stata successivamente estesa, ed in misura sempre più sistematica, ai pazienti con malattia di nuova diagnosi. Due studi prospettici randomizzati condotti in pazienti non precedentemente trattati ed età inferiore a 60-65 anni hanno dimostrato il vantaggio offerto dal singolo trapianto autologo nei confronti della chemioterapia convenzionale, con un prolungamento di circa 12-15 mesi della durata della sopravvivenza globale.<sup>4,5</sup> Nel tentativo di migliorare ulteriormente i risultati terapeutici, e grazie alla rapida e duratura ricostituzione dell'emopoiesi offerta dai progenitori emopoietici del sangue periferico, sono stati successivamente disegnati protocolli terapeutici basati sulla somministrazione ravvicinata e sequenziale di due cicli di chemioterapia ad alte dosi con doppio trapianto

autologo. Due studi randomizzati finalizzati a comparare prospetticamente il ruolo del singolo e del doppio trapianto autologo nella terapia di prima linea del MM hanno confermato la superiorità del doppio trapianto autologo in termini di significativo prolungamento della sopravvivenza globale e libera da eventi, pari a circa il 40% e 20%, rispettivamente, a 7 anni dalla diagnosi.<sup>6,7</sup> In particolare, il vantaggio del doppio trapianto autologo è risultato essere particolarmente evidente per i pazienti che al termine del primo trapianto presentavano ancora una malattia residua quantificabile. Recenti evidenze suggeriscono che anche nei pazienti anziani (età >65 anni) e con normale funzionalità renale la chemioterapia sequenziale a dosi intensificate, ridotte di circa il 50% rispetto alle dosi (sub)mieloablative generalmente utilizzate nei pazienti giovani, seguita dal trapianto autologo prolunghi la sopravvivenza rispetto alla chemioterapia a dosi standard.<sup>8</sup> Minori certezze, causa l'assenza di studi prospettici randomizzati, possono, invece, essere fornite relativamente al vantaggio derivante dall'impiego del trapianto autologo nei pazienti in insufficienza renale. E', tuttavia, dimostrato che tale procedura è fattibile, ad un rischio contenuto, anche in pazienti con severo danno d'organo, in trattamento dialitico.<sup>9</sup>

Per quanto concerne il trapianto allogenico mieloablato da donatore familiare HLA identico, tutti gli studi eseguiti sino alla fine degli anni '80 sono stati gravati da una elevata mortalità, pari a circa il 40-45%, che ha condizionato il diffuso scetticismo nei confronti di una estesa applicazione di questa procedura.<sup>10</sup> Tuttavia, più recentemente i risultati ottenuti con il trapianto allogenico sono considerevolmente migliorati, soprattutto per quanto concerne la riduzione della mortalità peritrapiantologica, attualmente pari a circa il 20%, ed il prolungamento della sopravvivenza globale e libera da ricaduta della malattia, pari al 60% e 70%, rispettivamente, a 7 anni dal trapianto.<sup>11</sup> E' stato, inoltre, dimostrato che

in circa il 50% dei pazienti in remissione completa non vi è documentazione molecolare di una minima malattia residua, e che la persistenza di questa favorevole condizione, secondaria all'effetto immunologico del trapianto<sup>12</sup> riduce significativamente il rischio di ricaduta della malattia.<sup>13,14</sup> Numerosi fattori hanno contribuito a questi significativi avanzamenti, primi tra tutti una migliore selezione dei pazienti, il più recente timing di applicazione del trapianto, il miglioramento delle terapie di supporto e, seppure non formalmente dimostrato, l'utilizzo sempre più ampio del sangue periferico quale sorgente dei progenitori emopoietici. Nel tentativo di espandere l'applicazione del trapianto allogenico anche a pazienti anziani e/o pesantemente pretrattati sono stati, infine, recentemente introdotti regimi di condizionamento ad intensità ridotta, i cui risultati a medio-lungo termine debbono, tuttavia, essere ancora definiti.

### ***Nuovi farmaci ad attività diretta contro il microambiente midollare***

È noto che la componente cellulare (cellule stromali, cellule endoteliali, osteoblasti ed osteoclasti) e la componente proteica (proteine della matrice extracellulare, quali fibronectina, vitronectina, laminina) del microambiente midollare rivestono un ruolo cruciale nella patogenesi del MM. In particolare, è stato dimostrato che l'adesione delle cellule mielomatose alle cellule stromali induce l'aumentata trascrizione e secrezione di citochine, prime tra tutte IL-6, VEGF, TNF- $\alpha$ , che, a loro volta, promuovono la crescita e l'aumentata sopravvivenza delle cellule mielomatose, la resistenza all'apoptosi indotta dal desametasone, la formazione di nuovi vasi, oltre che l'aumentata espressione delle stesse molecole di adesione tanto sulle cellule mielomatose che sulle cellule stromali. In considerazione di ciò, appare evidente che il microambiente midollare rappresenta un importante bersaglio verso il quale indirizzare nuove, e più promettenti, strategie terapeutiche. In questa direzione si è sviluppata la terza era terapeutica del MM che ha preso avvio a cavallo del nuovo secolo millenario con la reintroduzione nella pratica clinica di un vecchio farmaco, la talidomide. In aggiunta alla talidomide, ed ai suoi derivati dotati di una più spiccata attività immunomodulante, l'armamentario terapeutico del MM si è recentemente arricchito di un nuovo agente con peculiari meccanismi di azione, l'inibitore del proteasoma (bortezomib).

La talidomide, un tempo ritirata dal commercio per la propria teratogenicità, è stata successivamente reintrodotta nella pratica clinica per il trattamento di alcune malattie immunologiche e, più recentemente, di alcune neoplasie, solide ed ematologiche. La dimo-

strata attività antiangiogenetica in vitro di talidomide e la stretta correlazione esistente tra neoangiogenesi midollare e fasi avanzate del MM hanno condotto all'uso investigazionale di questo farmaco nelle fasi avanzate e refrattarie della malattia.<sup>15,16</sup> Numerosi studi hanno riportato una probabilità di risposta di circa il 30% alla sola talidomide e di circa il 50% alla combinazione talidomide-desametasone. Sulla base di questi favorevoli risultati, sono stati successivamente avviati studi clinici di fase 2 e 3 volti a testare il ruolo di talidomide, in associazione a desametasone o a regimi chemioterapici comprensivi di agenti alchilanti o antracicline, nella terapia di prima linea del MM sintomatico. Le maggiori esperienze sono state riportate con la combinazione talidomide-desametasone. Tre studi indipendenti, prevalentemente condotti in pazienti candidati ad un trapianto autologo, hanno dimostrato una probabilità di risposta a talidomide-desametasone variabile tra il 64% ed il 75% ed un'assenza di tossicità di talidomide sul rilascio nel sangue periferico dei progenitori emopoietici midollari dopo terapia di mobilizzazione.<sup>17-19</sup> In linea con questi risultati sono anche i dati relativi ad un'analisi ad interim di uno studio di fase 3, dimostranti la superiorità della combinazione talidomide-desametasone nei confronti del solo desametasone per quanto concerne la probabilità di risposta alla terapia di prima linea.

Bortezomib è un potente, selettivo e reversibile inibitore del proteasoma 26S, un complesso multiproteico responsabile della degradazione di oltre l'80% di proteine cellulari coinvolte nella regolazione del ciclo cellulare, o di proteine mutate e danneggiate. In considerazione di questa sua primaria attività nel mantenimento dell'omeostasi cellulare, il proteasoma è stato identificato come un bersaglio ideale della terapia antitumorale. L'inibizione dei fisiologici processi di degradazione proteica conseguente al blocco dell'attività del proteasoma determina, infatti, un accumulo intracellulare delle proteine stesse, con secondario arresto proliferativo e morte cellulare per apoptosi. Un ruolo di cruciale importanza nella sequenza di eventi che conducono alla morte cellulare secondaria all'inibizione del proteasoma è svolto dall'attivazione del fattore trascrizionale nucleare kB (NF-kB). In condizioni normali, NF-kB è sequestrato nel citoplasma e reso inattivo dal suo inibitore proteico, I $\kappa$ B. Numerosi stimoli promuovono la fosforilazione di I $\kappa$ B che viene successivamente degradato dal proteasoma. Ne consegue l'attivazione di NF-kB che trasloca all'interno del nucleo cellulare, ove attiva la trascrizione di geni che codificano per fattori antiapoptotici, per molecole di adesione e per citochine, prima tra tutte TNF- $\alpha$ . Per contro, l'inibitore del proteasoma, bloccando la degradazione di I $\kappa$ B rende quest'ultimo stabile e in tal

modo previene l'attivazione di NF- $\kappa$ B. Tra gli inibitori del proteasoma, bortezomib è stato il primo agente ad essere testato in studi clinici di fase 1 e 2, dopo che studi preclinici avevano dimostrato che le cellule mielomatose sono più sensibili delle cellule normali agli effetti proapoptotici degli inibitori del proteasoma e che l'inibizione del proteasoma aumenta la sensibilità delle cellule tumorali, *in vitro* ed *in vivo*, ai tradizionali agenti antineoplastici. In uno studio multicentrico di fase 2 condotto su pazienti con MM, il 90% dei quali trattati con almeno 3 delle principali classi di farmaci attivi e refrattari all'ultima linea di terapia ricevuta, la risposta a bortezomib è stata pari al 35%, con una durata mediana della risposta di 7 mesi.<sup>20</sup> Questi favorevoli risultati hanno portato all'approvazione, e registrazione in commercio, di bortezomib per il trattamento del MM refrattario e, più recentemente, al disegno di studi volti a testare il ruolo del farmaco, singolarmente o in associazione ad altri agenti (desametasone, melphalan, talidomide) nella terapia di prima linea del MM sintomatico.

### Bibliografia

- Gregory WM, Richards MA, Malpas JS. Combination chemotherapy versus melphalan and prednisolone in the treatment of multiple myeloma: an overview of published trials. *J Clin Oncol* 1992;10:334-342.
- Myeloma Trialists Collaborative Group. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. Myeloma Trialists' Collaborative Group. *J Clin Oncol* 1998;16:3832-42.
- Cavo M, Benni M, Ronconi S, Fiacchini M, Gozzetti A, Zamagni E, Cellini C, Tosi P, Baccarani M, Tura S, Writing Committee of the "Bologna 90" Clinical Trial. Melphalan-prednisone versus alternating combination VAD/MP or VND/MP as primary therapy for multiple myeloma: final analysis of a randomized clinical study. *Haematologica* 2002; 87:934-42.
- Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996;335:91-7.
- Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;348:1875-83.
- Attal M, Harousseau JL, Facon T, Guilhot F, Doyen C, Fuzibet JG, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;349:2495-502.
- Cavo M, Zamagni E, Cellini C, Tosi P, Ronconi S, Cangini D, et al. Single vs. tandem autologous transplantation in multiple myeloma: Italian experience. *Hematol J* 2003;4 (suppl 1);S60.
- Palumbo A, Bringhen S, Petrucci MT, et al. Intermediate-dose melphalan improves survival of myeloma patients aged 50-70: results of a randomized controlled trial. *Blood* 2004 (prepublished July 20).
- Tosi P, Zamagni E, Ronconi S, Benni M, Motta MR, Rizzi S, Tura S, Cavo M. Safety of autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with multiple myeloma and chronic renal failure. *Leukemia* 2000 7:1310-3.
- Cavo M, Bandini G, Benni M, et al. High-dose busulfan and cyclophosphamide are an effective conditioning regimen for allogeneic bone marrow transplantation in chemosensitive multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 1998 Jul;22:27-32.
- Gahrton G, Svensson H, Cavo M, et al. Progress in allogeneic bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma: a comparison between transplants performed 1983-93 and 1994-98 at European Group for Blood and Marrow Transplantation centres. *Br J Haematol*. 2001;113:209-16.
- Cavo M. New insights into the knowledge of graft-versus-myeloma. *Blood* 2004; 103:371-2.
- Cavo M, Terragna C, Martinelli G, et al. Molecular monitoring of minimal residual disease in patients in long-term complete remission after allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Blood* 2000;96:355-7.
- Corradini P, Cavo M, Lokhorst H, et al. Molecular remission after myeloablative allogeneic stem cell transplantation predicts a better relapse-free survival in multiple myeloma. *Blood* 2003; 102:1927-19.
- Tosi P, Ronconi S, Zamagni E, Cellini C, Grafone T, Cangini D, Pileri SA, Baccarani M, Tura S, Cavo M. Salvage therapy with thalidomide in multiple myeloma patients relapsing after autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Haematologica* 2001;86:409-13.
- Palumbo A, Giaccone L, Bertola A, Pregno B, Bringhen S, Rus C, et al. Low-dose thalidomide plus dexamethasone is an effective salvage therapy for advanced myeloma. *Haematologica* 2001; 86:399-403.
- Rajkumar SV, Hayman S, Gertz MA, Dispenzieri A, Lacy MQ, Greipp PR, et al. Combination therapy with thalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed myeloma. *Journal Clin Oncol* 2002; 20:4319-23.
- Weber D, Rankin K, Gavino M, Delasalle K, Alexanian R. Thalidomide alone or with dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2003; 21:16-9.
- Cavo M, Zamagni E, Tosi P, Cellini P, Cangini D, Tacchetti P, et al. First-line therapy with thalidomide and dexamethasone in preparation for autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Haematologica* 2004; 7:824-31.
- Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 2003; 348:2609-17.



[haematologica]  
2004;89:4-7

## Fisiopatologia del rimodellamento osseo e mieloma multiplo

A. ANGELI  
A. DOVIO

*Clinica Medica Generale, Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università degli Studi di Torino, Orbassano (TO).*

Il coinvolgimento del sistema scheletrico nel mieloma multiplo (MM) è una caratteristica pressochè costante. Le forme possibili di tale coinvolgimento sono diverse: tralasciando la assai rara variante osteosclerotica, della cui patogenesi poco è noto, la forma classica (oltre il 90% dei casi) è costituita da lesioni litiche. Sono note le complicità cliniche, spesso invalidanti: dolore, fratture, deformità, compressione del midollo e delle radici spinali, ipercalcemia. Un'altra manifestazione scheletrica frequentissima è l'osteoporosi generalizzata. Quest'ultima è importante anzitutto sotto il profilo diagnostico, perché può essere la prima ed unica manifestazione del MM, che deve dunque essere considerato nell'iter diagnostico di tutti i pazienti che hanno valori densitometrici inaspettatamente ridotti. Ma è anche importante sotto il profilo terapeutico, poichè secondo le più recenti linee guida dell'*American Society of Clinical Oncology* la presenza di osteoporosi in un paziente affetto da MM, anche in assenza di documentate lesioni litiche, costituisce indicazione all'uso di bisfosfonati.<sup>1</sup> Infine, l'osteoporosi generalizzata è emblematica della stretta relazione tra MM e metabolismo osseo, relazione che giustifica il crescente interesse della comunità scientifica, in particolare di quella che studia le malattie metaboliche dell'osso.<sup>2</sup> È stato recentemente dimostrato come in pazienti affetti da MM la terapia causale, pur non includendo bisfosfonati, sia in grado di determinare aumenti della densità minerale ossea che possono sfiorare il 15% in 3 anni.<sup>3</sup>

Richiamata l'importanza delle manifestazioni scheletriche del MM, il primo concetto-chiave da focalizzare è che le plasmacellule tumorali inducono distruzione del tessuto osseo prevalentemente (se non esclusivamente) attraverso gli osteoclasti (OC). È possibile che le plasmacellule neoplastiche contribuiscano alla degradazione della componente organica della matrice ossea con la secrezione di metalloproteinasi, ma certamente il ruolo preponderante

nella lisi ossea è quello svolto dalle cellule fisiologicamente deputate al riassorbimento, cioè gli OC.<sup>4,5</sup> Le unità di rimodellamento osseo (*bone remodeling unit*, BRU) sono concordemente ritenute l'espressione di un processo di continuo rinnovamento scheletrico che avviene in modo programmato sia spazialmente che temporalmente, e in modo coordinato fra l'attività di riassorbimento da parte degli OC, e l'attività di formazione di nuovo osso da parte degli osteoblasti (OB). La gran parte delle patologie dell'osso possono essere ricondotte ad alterazioni di questo coordinamento e di questo bilanciamento. Il *coupling* fra OB e OC nelle BRU è un processo dinamico strettamente controllato da segnali endocrini, paracrini ed autocrini. Gli OB derivano da precursori stromali multipotenti presenti nel midollo osseo, da cui derivano anche altri tipi cellulari. La differenziazione osteoblastica è processo complesso. L'OB maturo depone la matrice ossea e può successivamente trasformarsi in osteocita o in OB quiescente (cosiddette *lining cells*), o andare incontro ad apoptosi. L'OC deriva da precursori ematopoietici presenti nel midollo e nel sangue periferico. L'OC è sempre destinato ad apoptosi.<sup>6</sup> Le peculiarità della matrice ossea, costituita per la più gran parte cristalli di idrossiapatite, richiedono all'OC un complesso apparato di enzimi e canali ionici che ne fanno una cellula unica. Molti elementi di questo apparato costituiscono altrettanti potenziali bersagli per farmaci cosiddetti anti-riassorbitivi.<sup>7</sup>

Nel mieloma le plasmacellule neoplastiche colonizzano il microambiente osteomidollare. Molecole di adesione cellula-cellula e cellula-matrice, nonché varie citochine e fattori di crescita, sono responsabili di una organizzazione pseudo-sinciziale con cellule stromali, OB e OC che, d'un lato, aumenta l'attività riassorbitiva, e dall'altro, assicura condizioni favorevoli per ulteriore colonizzazione e crescita tumorale.<sup>4,5</sup>

Le cellule mielomatose modificano i programmi differenziativi e l'attività di entrambi i citotipi fondamentali dell'osso.

Tabella 1. ObIF e OAF.

ObIF	OAF
TNF $\alpha$	TNF $\alpha$
IL-1 $\beta$	IL-1 $\beta$
IGFBP-4	TNF $\alpha$
NCAM	IL-6
PDGF-BB	VEGF
DKK1	HGF
	PTHrP
	RANKL
	MIP-1 $\alpha$
	MIP-1 $\beta$

Per quanto concerne gli OB, è stato dimostrato un andamento bifasico: nelle prime fasi della malattia non è raro osservare un aumento del numero e dell'attività degli OB, cui segue un netto e progressivo decremento. I fattori inibenti gli OB (*osteoblast inhibiting factors*, ObIF) hanno ricevuto molta meno attenzione dei fattori attivanti gli OC (*osteoclast activating factors*, OAF). L'elenco include molecole diversissime (Tabella 1). Del tutto recentemente è stato valorizzato con convincenti evidenze sperimentali il ruolo di *dickkopf-1* (DKK-1), un inibitore solubile di *Wnt*, che sarebbe prodotto in grandi quantità dalle cellule neoplastiche di pazienti affetti da MM con lesioni osteolitiche, ma assai meno dalle analoghe cellule di pazienti senza lesioni osteolitiche, così come dalle plasmacellule di pazienti con gammopatia monoclonale di significato indeterminato e di soggetti sani. DKK-1 appare in grado di inibire la differenziazione dei precursori osteoblastici; di particolare interesse sarebbe il suo effetto bifasico sulla proliferazione di OB già differenziati, rispettivamente stimolata oppure inibita da basse e alte concentrazioni, e anche nel breve e nel lungo termine. Queste particolari proprietà potrebbero spiegare il transitorio aumento della funzione osteoblastica gli OB nelle fasi precoci della malattia, nonché la successiva profonda depressione.<sup>8</sup>

Per quanto concerne gli OC, studi istomorfometrici hanno dimostrato che l'aumentato riassorbimento osseo rappresenta un evento precoce, che si manifesta alcuni anni prima dell'insorgenza della sintomatologia, e caratterizza le forme maligne rispetto alle gammopatie monoclonali di incerto significato.<sup>9</sup> L'aumento del numero e dell'attività degli OC si verifica soprattutto nell'osso contiguo alle colonie tumorali. Ciò è compatibile con l'opinione diffusa che nella patogenesi delle lesioni ossee prevalgano fenomeni locali piuttosto che sistemici. L'elenco degli OAF è cresciuto nell'ultima decade col crescere delle conoscenze sulla

biologia dell'osso, e in particolare con l'identificazione di nuovi meccanismi osteoclastogenici (Tabella 1). Gli OAF sono prodotti sia direttamente dalle cellule mielomatose, sia dalle cellule stromali-osteoblastiche, a loro volta stimolate dalle adiacenti cellule mielomatose. Nella più gran parte dei casi si tratta di molecole pleiotropiche, aventi come bersaglio non solo gli OC, ma anche altre cellule del microambiente midollare. Emblemativa di tale pleiotropismo è l'interleuchina (IL)-6, citochina appartenente alla famiglia delle citochine gp130-mediate. L'IL-6 è stata intensamente studiata negli anni Novanta. Nel microambiente midollare IL-6 è secreta principalmente dalle cellule stromali-osteoblastiche; la sua espressione genica è indotta dalle cellule mielomatose sia attraverso il rilascio di ulteriori citochine (quali IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ), sia attraverso il legame mediato da molecole d'adesione (quali VLA-4). L'IL-6, oltre che come OAF, agisce sugli OB, sulle cellule stromali e, soprattutto, sulle stesse cellule mielomatose, per le quali rappresenta un importante fattore di crescita paracrino e autocrino.<sup>4,10</sup>

L'attività di ricerca più recente si è concentrata soprattutto sul sistema RANK/RANK-ligando (RANKL)/osteoprotegerina (OPG), che rappresenta la via finale comune alla maggior parte dei fattori modulanti il riassorbimento osseo. RANKL è una molecola appartenente alla superfamiglia del *tumor necrosis factor* (TNF), espressa dalle cellule della linea stromale-osteoblastica e dai linfociti T. RANKL si lega a RANK, molecola di membrana appartenente alla superfamiglia dei recettori del TNF, espressa dagli OC e ancor più dai loro precursori. La cascata di eventi intracellulari conseguente all'interazione RANKL-RANK promuove la differenziazione e l'attività degli OC e ne riduce l'apoptosi. L'OPG, infine, è una molecola solubile, anch'essa appartenente alla superfamiglia dei recettori del TNF, espressa da molti tipi cellulari, tra cui le stesse cellule della linea stromale-osteoblastica. OPG agisce come falso recettore (*recettore trappola*) per RANKL: legandosi a RANKL, ne impedisce l'interazione con RANK. Il rapporto RANKL/OPG è oggi ritenuto il principale determinante del numero e dell'attività degli OC. Nel microambiente osteomidollare del paziente affetto da MM l'espressione di RANKL è aumentata e la disponibilità di OPG è diminuita. Ad iperesprimere RANKL sono anzitutto e principalmente le cellule stromali, secondariamente i linfociti T e le cellule endoteliali, mentre l'espressione da parte delle plasmacellule tumorali è tutt'oggi controversa.<sup>11</sup> Le plasmacellule tumorali inducono iperespressione di RANKL da parte delle cellule stromali e dei linfociti T con meccanismi diversi, che coinvolgono sia molecole d'adesione (in particolare VLA-4 - VCAM-1), sia citochine specifiche (in particolare IL-7). Inoltre, è interessante notare come le cellule mielomatose agiscano nel microambiente osseo sia stimolando l'espressione di RANKL

(molecola pro-osteoclastogena), sia inibendo l'espressione di interferon  $\gamma$  (molecola anti-osteoclastogena).<sup>12</sup> L'interazione tra plasmacellule tumorali e linfociti T si colloca appieno in quell'impostazione concettuale recentemente definita *osteimmunologia*.<sup>13</sup> Viene sempre più valorizzato il ruolo del sistema immunitario nella regolazione del metabolismo osseo, anche in altre condizioni patologiche quali l'osteoporosi primaria (post-menopausale) e l'artrite reumatoide.

Come s'è accennato, all'aumento del segnale pro-osteoclastogenico di RANKL si associa nel microambiente mielomatoso la diminuita disponibilità di OPG, conseguente a ridotta liberazione da parte delle cellule produttrici ma soprattutto ad aumentata clearance ad opera delle cellule tumorali stesse. Non è chiaro se l'aumentato rapporto RANKL/OPG a livello locale (microambiente osseo) si rifletta anche nel sangue periferico. Una riduzione dei livelli sierici di OPG è riportata da alcuni Autori, ma non da altri. Le difficoltà interpretative del rapporto RANKL/OPG nel sangue periferico sono anche legate alla presenza di diverse forme circolanti di OPG, e a variabili pre-analitiche ed analitiche di non poco conto.<sup>11,12,14,15</sup>

L'OAF che insieme al sistema RANKL/RANK/OPG ha ricevuto la massima attenzione negli ultimi anni è certamente la macrophage inflammatory protein (MIP)-1 $\alpha$ . È questa una chemochina della sottofamiglia  $\beta$  (CC), che agisce attraverso i recettori CCR-1, -3 e -5. La MIP-1 $\alpha$  è presente nel microambiente osteomidollare in una elevata quota di pazienti mielomatosi, e correla con lo stadio e l'attività di malattia. Prodotta dalle plasmacellule tumorali, la MIP-1 $\alpha$  stimola l'osteoclastogenesi e la motilità degli OC. Il blocco della sua attività riduce consistentemente l'attività osteoclastogena delle colonie mielomatose *in vitro* ed *in vivo*.<sup>4</sup> L'importanza della MIP-1 $\alpha$ , già evidenziata da numerosi dati sperimentali, è stata sottolineata del tutto recentemente nell'uomo attraverso lo studio dell'espressione genica mediante tecniche di microarray, che hanno dimostrato come l'iperespressione correli con la presenza di lesioni osteolitiche.<sup>16</sup>

Lo studio degli OAF ha aperto la strada a nuovi approcci terapeutici. Proprio il sistema RANKL/RANK/OPG offre un esempio di questi sviluppi, tanto rapidi quanto accompagnati spesso da esiti imprevedibili. Esistono attualmente tre molecole sperimentate nell'uomo aventi come bersaglio questo sistema. L'interazione RANKL/RANK può essere bloccata con l'osteoprotegerina ricombinante, con una forma solubile di RANK ricombinante, o ancora con un anticorpo monoclonale anti-RANKL.<sup>17,18</sup> Tuttavia, queste modalità non sono equivalenti. È noto da tempo come OPG possa agire come *recettore trappola* non solo per RANKL, ma anche per *tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand* (TRAIL), impedendone l'interazione con i rispettivi recettori, i *death receptors* (DR),

molecole di membrana che trasducono segnali apoptotici e che sono espresse dalle cellule neoplastiche. In effetti, è stato dimostrato che OPG (sia essa esogena, o endogena) può agire come fattore di sopravvivenza per cellule mielomatose, prevenendone l'apoptosi indotta da TRAIL.<sup>19</sup> L'importanza di queste interazioni nella fisiopatologia della malattia mielomatosa dell'osso è ancora da definire; tuttavia, esse rappresentano certamente un limite importante, se non insuperabile, all'utilizzo farmacologico dell'OPG.

Gli studi pre-clinici degli ultimi anni hanno dimostrato come all'azione anti-riassorbimento osseo (sia questa ottenuta da bisfosfonati, da OPG o anticorpi anti-MIP-1 $\alpha$ ) si associ spesso una riduzione della massa tumorale ed in alcuni casi un'aumentata sopravvivenza.<sup>20-22</sup> Va crescendo la convinzione che la crescita delle plasmacellule tumorali dipenda in qualche misura anche dagli OC, o, meglio, dal riassorbimento osseo. Un importante studio ha dimostrato in modelli murini una più rapida e aggressiva malattia osteolitica dopo ovariectomia (dunque con deficit estrogenico ed elevato riassorbimento osseo).<sup>23</sup> Gli OC, oltre a secernere essi stessi citochine come l'IL-6, degradano la matrice ossea liberando fattori di crescita presenti in forma latente e fisiologicamente destinati al reclutamento della popolazione di OB riparatrice delle lacune ossee. Questi fattori possono favorire la crescita delle plasmacellule tumorali. Emergono convincenti ipotesi interpretative dei cosiddetti effetti anti-tumorali osservati per alcuni aminobisfosfonati in modelli pre-clinici. Questi effetti sono stati attribuiti sia a meccanismi diretti (quali l'induzione dell'apoptosi), sia a meccanismi indiretti (azioni su altri tipi cellulari presenti nel microambiente).<sup>24</sup> L'identificazione di nuovi bersagli farmacologici nel complesso apparato molecolare dell'OC potrà non solo offrire un sempre più efficace intervento palliativo, ma anche migliorare la sopravvivenza tramite l'interruzione del circolo vizioso sopra delineato.

## Bibliografia

- Berenson JR, Hillner BE, Kyle RA, Anderson K, Lipton A, Yee GC, Biermann JS; American Society of Clinical Oncology Bisphosphonates Expert Panel. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002;20:3719-36.
- The IVth International conference on cancer-induced bone diseases. San Antonio, Texas, USA, December 7-9, 2003. Abstract Book.
- Roux S, Bergot C, Fermand JP, Fria J, Brouet JC, Mariette X. Evaluation of bone mineral density and fat-lean distribution in patients with multiple myeloma in sustained remission. *J Bone Miner Res* 2003;18:231-6.
- Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med* 2004;350:1655-64.
- Anderson KC, Shaughnessy JD Jr, Barlogie B, Harousseau JL, Roodman GD. Multiple myeloma. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*. 2002;214-40.
- Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* 2000;21:115-37.
- Zaidi M, Blair HC, Moonga BS, Abe E, Huang CL. Osteoclastoge-

- nesis, bone resorption, and osteoclast-based therapeutics. *J Bone Miner Res* 2003;18:599-609.
8. Tian E, Zhan F, Walker R, Rasmussen E, Ma Y, Barlogie B, Shaughnessy JD Jr. The role of the Wnt-signaling antagonist DKK1 in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;349:2483-94.
  9. Bataille R, Chappard D, Basle MF. Quantifiable excess of bone resorption in monoclonal gammopathy is an early symptom of malignancy: a prospective study of 87 bone biopsies. *Blood* 1996;87:4762-9.
  10. Barille S, Bataille R, Amiot M. The role of interleukin-6 and interleukin-6/interleukin-6 receptor-alpha complex in the pathogenesis of multiple myeloma. *Eur Cytokine Netw* 2000;11:546-51.
  11. De Leenheer E, Mueller GS, Vanderkerken K, Croucher PJ. Evidence of a role for RANKL in the development of myeloma bone disease. *Curr Opin Pharmacol* 2004;4:340-6.
  12. Giuliani N, Colla S, Rizzoli V. New insight in the mechanism of osteoclast activation and formation in multiple myeloma: focus on the receptor activator of NF-kappaB ligand (RANKL). *Exp Hematol* 2004;32:685-91.
  13. Arron JR, Choi Y. Osteoimmunology: Bone versus immune system. *Nature* 2000;408:535-6.
  14. Corso A, Dovo A, Rusconi C, Sartori ML, Klersy C, Varettoni M, et al. Osteoprotegerin serum levels in multiple myeloma and MGUS patients compared with age- and sex-matched healthy controls. *Leukemia* 2004;18:1555-7.
  15. Dovo A, Data V, Angeli A. Pathophysiological significance and clinical utility of circulating osteoprotegerin. *Ann Ital Med Int* 2004;19:8-19.
  16. Magrangeas F, Nasser V, Avet-Loiseau H, Loriod B, Decaux O, Granjeaud S, et al. Gene expression profiling of multiple myeloma reveals molecular portraits in relation to the pathogenesis of the disease. *Blood* 2003;101:4998-5006.
  17. Body JJ, Greipp P, Coleman RE, Facon T, Geurs F, Feraud JP, et al. A phase I study of AMG-007, a recombinant osteoprotegerin construct, in patients with multiple myeloma or breast carcinoma related bone metastases. *Cancer* 2003;97(3 Suppl):887-92.
  18. Bekker PJ, Holloway DL, Rasmussen AS, Murphy R, Martin SW, Leese PT, et al. A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2004;19:1059-66.
  19. Shipman CM, Croucher PJ. Osteoprotegerin is a soluble decoy receptor for tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand/Apo2 ligand and can function as a paracrine survival factor for human myeloma cells. *Cancer Res* 2003;63:912-6.
  20. Yaccoby S, Pearse RN, Johnson CL, Barlogie B, Choi Y, Epstein J. Myeloma interacts with the bone marrow microenvironment to induce osteoclastogenesis and is dependent on osteoclast activity. *Br J Haematol* 2002;116:278-90.
  21. Vanderkerken K, De Leenheer E, Shipman C, Asosingh K, Willems A, Van Camp B, Croucher P. Recombinant osteoprotegerin decreases tumor burden and increases survival in a murine model of multiple myeloma. *Cancer Res* 2003;63:287-9.
  22. Oyajobi BO, Mundy GR. Receptor activator of NF-kappaB ligand, macrophage inflammatory protein-1alpha, and the proteasome: novel therapeutic targets in myeloma. *Cancer* 2003;97(3 Suppl):813-7.
  23. Libouban H, Moreau MF, Basle MF, Bataille R, Chappard D. Increased bone remodeling due to ovariectomy dramatically increases tumoral growth in the 5T2 multiple myeloma mouse model. *Bone* 2003;33:283-92.
  24. Green JR. Antitumor effects of bisphosphonates. *Cancer* 2003;97(3 Suppl):840-7.



## Incidenza e meccanismi delle localizzazioni vertebrali nel mieloma multiplo

P. Tosi

Istituto di Ematologia e Oncologia Medica "Seràgnoli", Università di Bologna

La malattia scheletrica rappresenta una importante causa di morbilità e alterazione della qualità di vita nei pazienti con mieloma multiplo (MM). Circa l'80% dei pazienti alla diagnosi presenta osteopenia, osteolisi o fratture patologiche,<sup>1</sup> che spesso costituiscono il sintomo d'esordio della malattia. Le alterazioni scheletriche raramente interessano le porzioni distali degli arti, mentre sono più frequentemente localizzate a livello delle ossa lunghe prossimali, del cranio, di coste e sterno e della colonna vertebrale. Quest'ultima rappresenta una localizzazione preferenziale di malattia mielomatosa, essendo interessata in circa il 60% dei pazienti alla diagnosi.<sup>2</sup> Le lesioni vertebrali sono prevalentemente identificate tra la sesta vertebra toracica e la quarta lombare (87%), di queste il 50% è localizzato tra la undicesima vertebra toracica e la terza lombare.<sup>3</sup> Raramente sono interessati i peduncoli vertebrali, il corpo è la sede di malattia più frequente.<sup>1</sup>

Le lesioni vertebrali più eclatanti sono le fratture da compressione, che sono presenti nel 55-70% dei pazienti all'esordio o in progressione, e che rappresentano il primo segno di malattia nel 30-60% dei casi.<sup>3</sup> Una vera sindrome da compressione midollare si verifica in meno del 5% dei pazienti, più frequente è il riscontro di masse paraspinali.<sup>4</sup> La distribuzione delle fratture è simile a quella che si evidenzia nell'osteoporosi benigna;<sup>5</sup> anche nell'ambito del MM è maggiormente interessato il piatto superiore, questo ad indicare che cause meccaniche contribuiscono a determinare le lesioni. Tuttavia l'elevata frequenza delle localizzazioni vertebrali nel MM è anche imputabile alla ricchezza di tessuto emopoietico del corpo vertebrale: sono note, infatti, la partecipazione del microambiente osteoblastico-osteoclastico all'emopoiesi normale<sup>6</sup> e la collaborazione fra microambiente e plasmacellule neoplastiche nel determinare e nell'automantenere la malattia scheletrica nel MM.<sup>7,8</sup> Le plasmacellule neoplastiche possono presentare, a livello delle lesioni scheletriche, caratteristiche di maggiore aggressività

rispetto agli elementi cellulari ottenuti con aspirato midollare random: l'analisi citogenetica delle plasmacellule neoplastiche a livello delle lesioni focali, prevalentemente vertebrali, ha infatti, permesso, seppure in un ristretto numero di pazienti, di identificare anomalie cromosomiche non valutate all'aspirato midollare eseguito in cresta iliaca.<sup>9</sup> Una più elevata incidenza di lesioni dello scheletro assiale, e soprattutto delle vertebre, è anche riscontrata in soggetti con MGUS, rispetto alla popolazione normale, indipendentemente dalla progressione di malattia;<sup>10</sup> questo dato suggerirebbe l'utilità di una precoce identificazione, nell'ambito delle MGUS, dei soggetti con elevato turnover osseo, che potrebbero pertanto trarre beneficio da un trattamento con farmaci inibitori dell'attività osteoclastica, quali i bisfosfonati.

### Bibliografia

1. Kyle RA. Multiple myeloma. Review of 869 cases. *Mayo Clin Proc* 1975;50:29-40.
2. Kanis JA, McCloskey EV. Bisphosphonates in multiple myeloma. *Cancer* 2000;88 (Suppl 12):3022-32.
3. Lecouvet F, Van de Berg B, Maldague BE, et al. Vertebral compression fractures in multiple myeloma. Part I. Distribution and appearance at MR imaging. *Radiology* 1997; 204:195-9.
4. Loblaw AD, Laperriere NJ. Emergency treatment of malignant extradural spinal cord compression: an evidence-based guideline. *J Clin Oncol* 1998;16: 1613-24.
5. Papaioannou A, Watts NB, Kendler DL, Yuen CK, Adachi JD, Ferko N. Diagnosis and management of vertebral fractures in elderly adults. *Am J Med* 2002; 113:220-8.
6. Calvi LM, Adams GB, Weibrecht KW et al. Osteoblastic cells regulate the haematopoietic stem cell niche. *Nature* 2003;425:841-6.
7. Giuliani N, Bataille R, Mancini C, Lazzaretti M, Barillé S. Myeloma cells induce imbalance in the osteoprotegerin/osteoprotegerin ligand system in the human bone marrow microenvironment. *Blood* 2001; 98:3527-33.
8. Yaccoby S, Wezeman MJ, Henderson A et al. Cancer and the microenvironment: myeloma-osteoclast interaction as a model. *Cancer Res* 2004; 64:2016-23.
9. Avva R, Vanhemert L, Barlogie B, Munshi N, Angtuaco E. CT-guided biopsy of focal lesions in patients with multiple myeloma may reveal new and more aggressive cytogenetic abnormalities. *Am J Neuro-radiol* 2001; 22:781-5.
10. Melton LJ, Rajkumar V, Khosla S, Achenbach S, Oberg AL, Kyle RA. Fracture risk in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *J Bone Miner Res* 2004;19:25-30.

R. D'ALESSANDRO

Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Bologna, Servizio di Neurologia, Policlinico S.Orsola Malpighi, Bologna

Il precoce riconoscimento di una compressione spinale o della cauda equina da mieloma multiplo consente di ridurre il rischio di una grave disabilità neurologica.<sup>1</sup> Le manifestazioni neurologiche dipendono sostanzialmente dalla localizzazione e dal meccanismo della lesione. Non ci sono casistiche ampie sulla clinica della compressione spinale nel mieloma multiplo. Tuttavia essa non differisce sostanzialmente da quella dovuta a metastasi vertebrali in generale.

Circa il 20% dei pazienti con mieloma multiplo sviluppa, nel corso della malattia, sintomi relativi alla compressione del midollo spinale o della cauda,<sup>2</sup> mentre essi rappresentano il sintomo d'esordio della malattia nel 5-10% dei casi.<sup>3</sup>

La clinica della compressione spinale nel mieloma multiplo è sostanzialmente legata ad un meccanismo epidurale, poiché sono eccezionali le lesioni intramidollari. Una compressione midollare epidurale si può sviluppare principalmente attraverso due meccanismi: un crollo vertebrale con compressione da parte dei frammenti ossei ovvero un'invasione epidurale del mieloma con partenza dal corpo vertebrale. I sintomi ed i segni osservabili in corso di compressione midollare da lesioni extramidollari sono: il dolore, i disturbi della sensibilità, i disturbi motori, i disturbi sfinterici ed autonomici. Essi si possono combinare in tempi e modi diversi. Ne descriverò brevemente di seguito i caratteri salienti.

### Il dolore

Il dolore vertebrale anticipa i sintomi veri e propri della compressione midollare o radicolare nel 90-95% dei pazienti.<sup>4</sup> Il dolore è prodotto dall'interessamento della corticale e del periostio, dotati di recettori dolorifici. Ha carattere di dolore profondo, è peggiorato dalla tosse e dallo sforzo e si accompagna a dolorabilità locale alla pressione sulle apofisi spinose delle vertebre interessate. Non ci sono dati specifici relativi al mieloma, ma in pazienti con localizzazioni vertebrali metastatiche in generale

il dolore anticipa la comparsa di sintomi neurologici veri e propri con un intervallo che varia fra pochi giorni e molte settimane o mesi.<sup>3-5</sup>

In un paziente con un tumore noto, un dolore rachideo, che non recede con il riposo, che tende a peggiorare nei giorni, che non migliora con una terapia conservativa ha una probabilità del 90% di essere causato da metastasi vertebrali.

Il dolore radicolare è presente nella maggioranza dei pazienti con interessamento lombo-sacrale e nel 50% circa di quelli con interessamento toracico. Il dolore è frequentemente bilaterale nelle localizzazioni toraciche mentre può essere sia bilaterale sia unilaterale nelle localizzazioni lombosacrali o cervicali.<sup>4</sup> Il dolore ha abitualmente un carattere tipicamente nevralgico e può aiutare a localizzare la lesione quando ha una distribuzione metamERICA.

### I disturbi della sensibilità

Un'alterazione della sensibilità descritta dal paziente come formicolio, bruciore, sensazione d'ipersensibilità cutanea o sensazione di cute *addormentata*, anestetizzata può essere il sintomo iniziale di una compressione del midollo spinale ovvero, più spesso, far seguito ad un periodo di dolore. Circa il 50% dei pazienti lamenta un disturbo della sensibilità al momento della diagnosi di compressione midollare.<sup>4,6</sup> Inizialmente il disturbo sensitivo a carattere parestesico può essere intermittente e non corrispondere ad un difetto obiettivo della sensibilità. Tutte le sensibilità devono essere esplorate accuratamente perché l'identificazione del livello del difetto sensitivo indica il livello lesionale e orienta in modo più preciso le successive indagini neuroradiologiche. A tal fine va tenuto presente che in genere la lesione si trova 2-3 segmenti dermatomerici più in alto, rispetto al bordo superiore del difetto sensitivo.

Nei casi di compressione del cono midollare e della cauda equina, il disturbo della sensibilità è pressoché invariabilmente accompagnato dal dolore radicolare ed ha una

distribuzione a sella.

L'esame obiettivo della sensibilità è in ogni caso importante anche in pazienti senza disturbi soggettivi. Molti pazienti che si presentano con solo sintomi motori hanno un livello sensitivo obiettivo.<sup>3,4</sup>

### **I disturbi motori**

Segni di lesione del secondo motoneurone, quali debolezza, ipotrofia muscolare e fascicolazioni sono prodotti dalla lesione sia delle radici anteriori sia delle corna anteriori del midollo spinale. Tali segni perciò sono da considerare, quando presenti, indicatori del livello lesionale. Essi si associano abitualmente ai segni e sintomi del difetto piramidale.

Il più comune sintomo motorio riportato inizialmente è la debolezza agli arti inferiori e difficoltà nella marcia. I sintomi riportati variano da difficoltà a salire le scale a sensazione di gambe pesanti e rigide ad una vera e propria claudicatio neurogena con limitazione obbligata del tratto di marcia possibile senza riposo. Ovviamente la progressione della lesione porta a quadri di tetraplegia o paraplegia, secondo il livello interessato. Una compressione cervicale determina una tetraplegia con segni di secondo motoneurone agli arti superiori quali ipotrofia, ipotonia e fascicolazioni e segni di primo motoneurone agli arti inferiori con ipertono plastico, ipereflessia profonda, segno di Babinski. Una compressione toracica produce una paraparesi spastica, una compressione del rigonfiamento lombare un quadro misto di primo e secondo motoneurone agli arti inferiori ed infine una compressione della cauda determinerà una paraparesi flaccida. Circa l'80% dei pazienti lamenta debolezza (soprattutto agli arti inferiori) al momento della diagnosi ma il 90% la presenta all'esame obiettivo.<sup>4</sup>

### **I disturbi sfinterici**

Non rappresentano quasi mai il sintomo che porta all'osservazione; tuttavia un qualche grado di alterazione della funzione vescicale o intestinale è presente nel 57% dei pazienti alla prima osservazione. Lesioni cervicali o toraciche superiori croniche danno disturbi sfinterici solamente quando il danno è grave e bilaterale, quindi con difetti motori e sensitivi evidenti. In questi casi il c'è incontinenza urinaria da vescica iperreflessica. Lesioni compressive localizzate a livello del rigonfiamento lombare o del cono midollare, dove sono situati i centri per la minzione, danno invece sintomi precoci, in generale con il quadro della ritenzione da vescica ipotonica. Nei danni più avanzati si associa incontinenza fecale. La presenza di disturbi sfinterici ha un valore prognostico negativo ai fini di un recupero di una deambulazione autonoma.<sup>4</sup>

### **Modo di presentazione e modo del danno**

Quanto riportato sopra riguarda i caratteri generali dei sintomi da compressione spinale. Essi tuttavia si combinano in modo diverso secondo il modo con cui si instaura il danno e quindi secondo la rapidità di insorgenza.

Una prima possibilità è quella dell'osteolisi del corpo vertebrale con crollo, deformazione e protrusione nel canale spinale e compressione del midollo o della cauda. La compressione può essere molto rapida, con una deformazione a cuneo della vertebra ed arrivare quasi ad una sezione del midollo oppure determinare un'ischemia acuta dello stesso. In questi casi il quadro clinico è quello di una mielite traversa acuta, con cui si presentano il 50% delle lesioni metastatiche spinali. Il paziente sviluppa in pochi minuti od ore una tetra o paraparesi flaccida acuta, con ritenzione urinaria e livello sensitivo. In altri casi la compressione sul midollo avviene in modo meno marcato e più graduale ed allora i sintomi si sviluppano più gradualmente. In altri casi il danno è prodotto dalla crescita nello spazio epidurale del tessuto mielomatoso con lenta compressione del midollo che talora viene circondato a manicotto. Anche in questi casi l'esordio è graduale e lascia migliori margini di trattamento con una diagnosi precoce. In generale la prognosi della compressione spinale è tanto migliore quanto più lievi sono i difetti neurologici al momento dell'inizio della terapia.<sup>3-5</sup>

### **Bibliografia**

1. Barosi G, Boccadoro M, Cavo M, Corradini P, Marchetti M, Mas-saia M, et al. Management of multiple myeloma and related disorders: guidelines from the Italian Society of Hematology (SIE), Italian Society of Experimental Hematology (SIES) and Italian Group for Bone Marrow Transplantation (GITMO). *Haematologica* 2004; 89:717-41.
2. Benson WJ, Scarffle JH, Todd ID, Palmer M, Crowther D Spinal-cord compression in myeloma. *Br Med J* 1979;1:1541-4.
3. Spiess JL, Adelstein DJ, Hines JD Multiple myeloma presenting with spinal cord compression *Oncology* 1988;45:88-92
4. Gilbert RW, Kim JH, Posner JB Epidural spinal cord compression from metastatic tumor: diagnosis and treatment. *Ann Neurol.* 1978;3:40-51.
5. Stark RJ, Henson RA, Evans SJ Spinal metastasis: a retrospective survey from a general hospital *Brain* 1982; 105:189-213.
6. Silverstein A, Doniger DE, Neurologic complication of myeloma-tosis. *Arch Neurol* 1963; 9:102-12.

R. CANINI\*  
E. SALIZZONI\*  
S. FANTI\*  
G. BATTISTA\*,  
S. CALDARELLI\*,  
C. NANNI\*,  
R. FRANCHI\*

\*Dipartimento Clinico di Scienze Radiologiche e Istocitopatologiche, Sezione di Diagnostica per Immagini, Alma Mater Studiorum, Università di Bologna;  
°Unità Operativa di Medicina Nucleare, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

Il mieloma multiplo (MM)<sup>1</sup> è una patologia determinata dalla proliferazione incontrollata di plasmacellule derivanti da un singolo clone, con prevalente localizzazione al midollo osseo ed allo scheletro. Il tumore e i suoi prodotti molecolari determinano inoltre alterazioni e disfunzioni a carico di vari organi. Il coinvolgimento scheletrico, ed in particolare della colonna vertebrale, rappresenta una caratteristica peculiare del MM.

Nel rachide i corpi vertebrali, ricchi di midollo rosso emopoietico ampiamente vascolarizzato,<sup>2</sup> sono più frequentemente interessati dal processo patologico rispetto ai peduncoli e all'arco posteriore, caratterizzati da una maggiore prevalenza di midollo osseo giallo.<sup>3</sup>

Le profonde alterazioni strutturali indotte dalla proliferazione neoplastica plasmacellulare nell'architettura ossea possono manifestarsi con molteplici aspetti: severa osteopenia, lesioni litiche multiple responsabili di fratture e crolli vertebrali che sono la causa della classica sintomatologia dolorosa.

La diagnostica per immagini nello studio del MM consente un'adeguata valutazione degli effetti del processo neoproliferativo sull'apparato scheletrico contribuendo alla stadiazione al momento della diagnosi, alla valutazione della risposta al trattamento terapeutico ed al follow-up.

Alle metodiche di imaging utilizzate in passato, quali la radiografia convenzionale del sistema scheletrico in toto (Rx-TB), la TC, la scintigrafia ossea,<sup>4</sup> si sono aggiunte la RM negli ultimi anni<sup>5-8</sup> e più recentemente la FDG-PET.<sup>9</sup>

#### **Radiologia convenzionale**

Rappresenta tuttora la metodica di imaging di prima istanza nella valutazione del coinvolgimento scheletrico nel MM e svolge un ruolo importante nel sistema di stadiazione clinica di Durie e Salmon.<sup>10</sup>

Si stima che la destrutturazione ossea interessi circa il 50% dell'intera architettura trabecolare prima della comparsa del corrispettivo aspetto radiografico e che circa il

75% dei pazienti affetti da MM presentino alterazioni scheletriche radiologicamente apprezzabili.<sup>7</sup>

I possibili patterns di presentazione sono tre: osteolitico, osteoporotico e misto.

Il pattern osteolitico, senza dubbio il più frequente, (circa il 75% dei casi) consiste nella comparsa di aree litiche, tondeggianti ed ovalari, *a stampo*, con totale elisione della struttura trabecolare, a contorni più o meno netti, non confluenti, con scarsa reazione periostale e raro, o assente, addensamento sclerotico circostante. Istologicamente queste lesioni corrispondono a noduli mielomatosi (c.d. forma nodulare) che sostituiscono il midollo osseo e possono erodere la cortex, invadere il periostio ed interessare i tessuti molli loco-regionali, determinando la comparsa di tumefazioni paravertebrali ed intracanalari, responsabili di eventuali sintomi neurologici. I corpi vertebrali, soprattutto del tratto dorsale medio-distale e lombare, sono i più coinvolti. In circa il 15% dei pazienti il MM si presenta con una diffusa osteopenia di tipo porotico che coinvolge tutto l'apparato scheletrico ed in particolare la colonna vertebrale (Figura 1). All'indagine istologica si rileva una diffusa sostituzione plasmacellulare del midollo osseo (c.d. forma interstiziale diffusa) caratterizzata, rispetto alla forma osteolitica, da un minor riassorbimento della trama ossea.<sup>11</sup>

L'osteoporosi può causare fratture vertebrali da compressione ed essendo rilevabili in una elevata percentuale di pazienti anziani, indipendentemente dal MM, può creare problemi di diagnosi differenziale. Più frequente, peraltro, è l'associazione delle due forme, litica e porotica, responsabile di fratture patologiche ben apprezzabili con tale metodica. La presenza di lisi ossea associata ad osteopenia ed a fratture si riscontra in oltre il 50% dei pazienti con MM.<sup>12</sup>

Infine, in circa il 10% dei pazienti affetti da mieloma non si rilevano anomalie ossee apprezzabili con la radiologia convenzionale. Quest'ultimo aspetto, secondo il sistema di staging di Durie e Salmon dovrebbe associarsi ad uno stadio più basso di malattia e

ad una maggiore sopravvivenza. E' stata tuttavia osservata<sup>13</sup> una diversa sopravvivenza a 3 anni in differenti gruppi di pazienti con MM, che è risultata pari all'11% nei casi con esame radiografico negativo, al 32% e 33% rispettivamente nei pazienti con osteopenia e con diffuse lesioni litiche ed al 44% nei pazienti con minime alterazioni ossee di tipo litico.

Si ritiene pertanto che un quadro radiografico negativo non corrisponda necessariamente ad un più basso stadio di malattia e quindi ad una prognosi più favorevole.

Poiché la radiologia convenzionale non è in grado di discernere tra lesioni attive ed inattive ha una bassa significatività nella valutazione della risposta terapeutica.

### **Tomografia computerizzata**

Attualmente nel mieloma multiplo la tomografia computerizzata (TC) non è di comune impiego ed in genere viene utilizzata limitatamente al rachide ed eventualmente al bacino.

L'elevata risoluzione di contrasto, che consente di dimostrare la presenza di lesioni litiche anche di ridotte dimensioni, di osteopenia diffusa, di fratture, di processi espansivi con componente extraossea, comporta una più elevata sensibilità rispetto alla radiografia convenzionale (Figura 2).

In genere, la TC non è indicata per la stadiazione all'esordio della malattia, tuttavia può chiarire o risolvere problemi specifici, quali la documentazione di piccole lesioni litiche non rilevabili alla radiografia convenzionale, la definizione accurata dell'estensione di masse extra-ossee, ed è inoltre una valida guida biotica per la diagnosi di natura.

Tuttavia, recentemente, è stato proposto come metodica di scelta per la stadiazione all'esordio del MM, l'uso combinato della TC Multislice e della RM, in considerazione della maggiore sensibilità della prima rispetto alla radiografia convenzionale nella definizione delle lesioni litiche, nella valutazione dell'estensione del processo patologico e delle zone a rischio di frattura.<sup>14</sup>

### **Risonanza magnetica**

La risonanza magnetica (RM) è una tecnica non invasiva di estrema utilità nello studio del MM per l'ampio campo di vista e per la maggiore sensibilità nell'evidenziare, rispetto alla TC ed alla radiologia convenzionale, anche minime alterazioni di segnale del midollo osseo.

Analogamente alla TC, le applicazioni della RM nel MM sono dedicate esclusivamente allo studio del rachide ed eventualmente del bacino. Nel MM la RM svolge un ruolo di primo piano nella valutazione della malattia all'esordio, della risposta terapeutica e nello studio di eventuali fratture vertebrali.



**Figura 1. Radiografia convenzionale del rachide dorsale nelle proiezioni ortogonali: pattern osteoporotico con multipli crolli vertebrali.**

All'esordio, il pattern midollare può essere di tipo focale, diffuso, variegato (disomogeneo) o normale.<sup>15</sup> Il pattern focale, il più frequente, consiste in aree localizzate di sostituzione del midollo osseo (m.o.) normale in una o più vertebre (Figura 3).

Il pattern diffuso, invece, è caratterizzato dalla completa sostituzione del midollo osseo da parte del processo patologico (Figura 4).

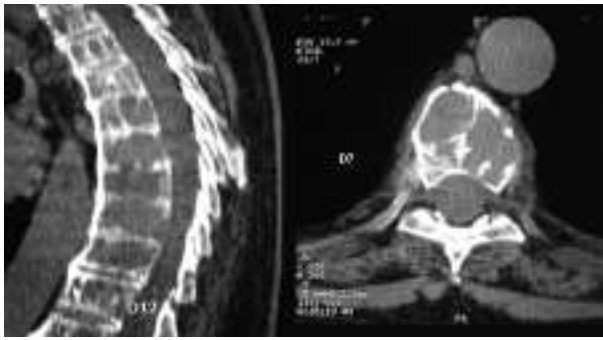
Nel pattern variegato (screziato, sale-pepe) si rilevano multipli piccoli foci mielomatosi nel contesto di m.o. non sostituito (Figura 5).

Nel pattern normale non si rilevano alterazioni del segnale midollare.

E' stata osservata una discreta correlazione tra i patterns d'esordio della malattia, dati laboratoristici e stadiazione del processo patologico. In genere i patterns diffuso e focale sono associati a più marcate alterazioni laboratoristiche e ad uno stadio più elevato di malattia, rispetto ai patterns variegato e normale. E' stato accertato, inoltre, che pazienti con pattern d'esordio normale rispondono meglio alla terapia, con una maggiore percentuale di sopravvivenza rispetto a pazienti con pattern alterato, come pure, per converso, pazienti con pattern diffuso presentano una percentuale di sopravvivenza inferiore rispetto a quelli con pattern focale.<sup>15-17</sup>

Dato che il MM è caratterizzato nella sua storia evolutiva da riscontro frequente di fratture vertebrali, sono stati proposti molteplici criteri di diagnosi differenziale tra quelle di natura osteoporotica e quelle di natura mielomatosi che non sono significativi se presi singolarmente, ma altamente probanti se variamente associati e quindi da applicare sempre con criterio.

In termini generali, le fratture su base osteoporotica sono caratterizzate da una intensità normale di segnale, interessano in genere meno della metà del soma ver-



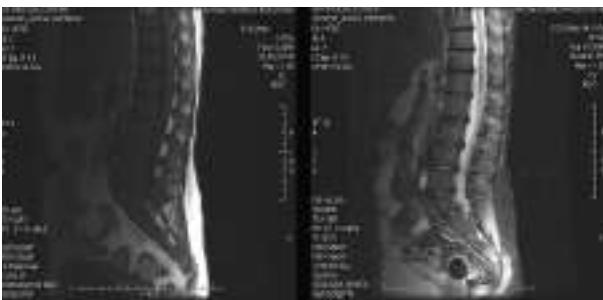
**Figura 2.** TC rachide dorsale; scansione assiale e sagittale multiplanare; evidente destrutturazione litica della spongiosa dei metameri del tratto medio-distale con interruzione della cortex.

tebrale, non coinvolgono né i peduncoli né l'arco posteriore della vertebra, presentano un *contrast enhancement* (c.e.) omogeneo dopo somministrazione di mezzo di contrasto (m.d.c.) paramagnetico, un segnale ipointenso nelle pesature in Diffusione (Dw), possono mostrare una banda ipointensa parallela alla limitante somatica interessata, nonché dislocazione angolata di un frammento osseo del muro posteriore.

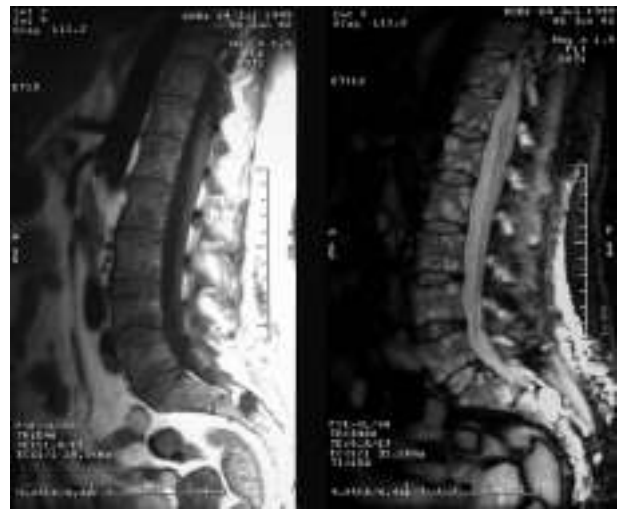
Al contrario, le fratture da mieloma presentano un segnale midollare alterato con sostituzione in genere diffusa del m.o., possono interessare i peduncoli e l'arco posteriore, presentare un aspetto *bombée* del muro posteriore del corpo vertebrale ed un segnale iperintenso in Dw.<sup>18</sup> (Figura 6).

I pazienti con dolore rachideo acuto dopo opportuna terapia possono andare incontro a fratture da risoluzione del processo patologico, se il trattamento risulta efficace, come pure da progressione di malattia nel caso contrario. In ogni caso la RM può aiutare a comprendere la natura di una nuova frattura o la progressione di una frattura già documentata. La RM può inoltre essere utilizzata per valutare l'efficacia del trattamento e nel follow-up, tenendo conto che le diverse alterazioni dell'intensità di segnale midollare possono differire in relazione ai patterns d'esordio.

Il pattern di remissione completa comprende la riso-



**Figura 4.** RM rachide lombare; sequenze FSE T1w e STIR; pattern diffuso con marcata ed omogenea riduzione dell'intensità di segnale in T1 e lieve iperintensità in STIR.



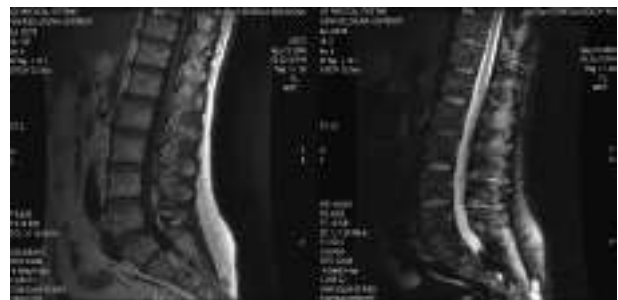
**Figura 3.** RM rachide lombare; sequenze FSE T1 w e STIR; multiple aree focali di sostituzione del M.O., ipointense in T1, iperintense in STIR.

luzione delle alterazioni midollari presenti all'esordio oppure la persistenza delle anomalie midollari senza c.e. o con orletto periferico di c.e. dopo somministrazione di m.d.c. (Figura 7).

Nei pazienti con risposta parziale la RM può evidenziare la conversione di un pattern d'esordio diffuso ad uno focale o variegato, il decremento dell'estensione delle alterazioni midollari, oppure un persistente omogeneo c.e. dopo m.d.c.<sup>19</sup> (Figura 8) In genere questi patterns di remissione completa o di risposta parziale si correlano bene con i dati clinico-laboratoristici effettuati dopo terapia. La RM individua con elevatissima sensibilità il coinvolgimento del midollo osseo nei pazienti con MM, con interessanti prospettive di correlazione tra i vari patterns RM d'esordio ed il valore prognostico degli stessi.<sup>17</sup>

### Medicina nucleare

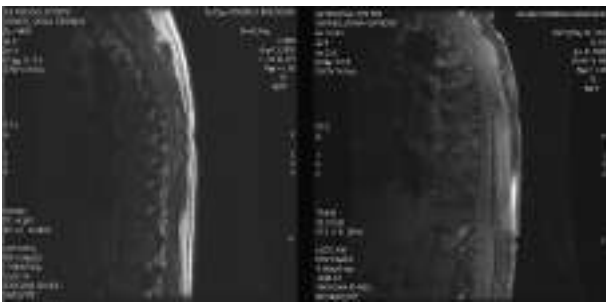
Il ruolo della medicina nucleare è stato sino ad ora limitato all'utilizzo della scintigrafia con radiofarmaci indicatori di cellularità (<sup>99</sup>Tc-MIBI e <sup>67</sup>Gallio citrato)<sup>19-22]</sup>



**Figura 5.** RM rachide lombare; sequenze FSE T1 w e STIR; multipli piccoli foci di infiltrazione mielomatosa nel contesto di M.O. non sostituito.



**Figura 6. RM dorsale: frattura patologica mielomatosa con convessità del muro posteriore che impronta il midollo spinale.**



**Figura 7. RM rachide dorsale: sequenze FSE T1 w senza e con mdc paramagnetico; valutazione prima e dopo terapia: tipico pattern di remissione completa di malattia.**



**Figura 8. RM rachide dorsale; sequenza STIR; valutazione prima e dopo terapia: pattern di risposta parziale con decremento dell'estensione delle alterazioni midollari.**

e con traccianti osteotropi ( $^{99}\text{Tc-MDP}$ ),<sup>23, 24</sup> che si sono tuttavia rivelati di scarso aiuto nel determinare l'estensione e il numero delle lesioni, i primi per la modesta risoluzione spaziale e la bassa sensibilità e i secondi per la scarsa o assente attività riparativa delle lesioni litiche da parte degli osteoblasti.

Di recente sono apparse le prime pubblicazioni riguardo l'impiego della PET con  $^{18}\text{F-FDG}$  nello studio del MM,<sup>9,25-27</sup> va osservato che gli studi fin ad ora riportati in letteratura su tale patologia sono stati condotti con tomografi PET.

Il costante sviluppo tecnologico ha consentito del tutto recentemente la realizzazione di tomografi PET accoppiati a TC multi-slice, i cosiddetti tomografi PET-TC. I tomografi PET-TC hanno aumentato l'accuratezza diagnostica, in quanto permettono di precisare in maniera rigorosa in quale distretto corporeo si osserva il patologico aumento dell'attività metabolica glucidica, consentendo in molti casi di valorizzare accumuli che, per il loro basso gradiente di captazione e per le piccole dimensioni, verrebbero altrimenti misconosciuti e confusi con attività di fondo o come attività aspecifica.

### **PET-TC**

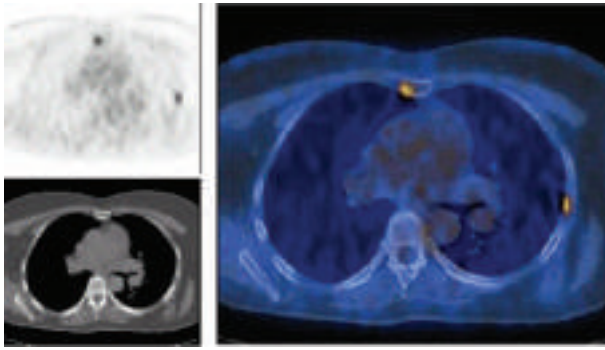
Poiché le lesioni mielomatose presentano frequentemente, soprattutto nei casi già sottoposti a trattamento, un gradiente di captazione del tracciante metabolico non particolarmente elevato, risulta utile l'impiego di tomografi PET-TC, poiché potendo disporre di immagini di fusione dei dati anatomici e metabolici è possibile aumentare l'accuratezza dell'indagine, fornendo una più precisa stadiazione pretrattamento (Figura 9) ed una verifica dell'effettiva presenza di malattia residua in corrispondenza delle lesioni ossee comunque persistenti, già segnalate dalla Rx-TB e/o dalla RM.

Nella nostra esperienza la PET-TC con FDG risulta utile e contribuisce significativamente allo studio del MM consentendo di evidenziare lesioni non documentabili con altre metodiche di diagnostica.

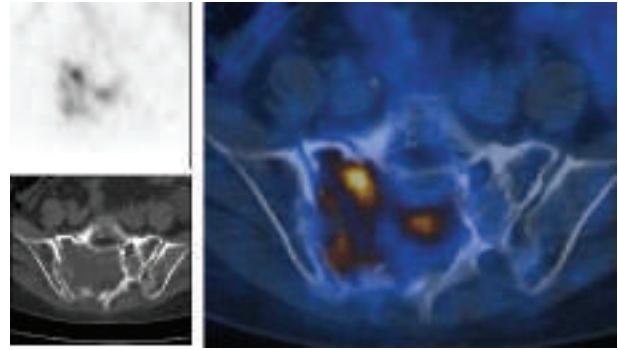
### **Stadiazione**

Nei pazienti in stadiazione pre-terapia è di particolare rilievo la documentazione di tutte le lesioni mielomatose. A tale fine vengono correntemente impiegate la Rx-TB e la RM. Nei pazienti con MM il numero e le dimensioni delle lesioni correlano con la prognosi,<sup>28,29</sup> pertanto la PET-TC, precisando quali lesioni sono in fase attiva, può essere utile per orientare l'approccio terapeutico della malattia e stabilire la categoria prognostica.<sup>30</sup>

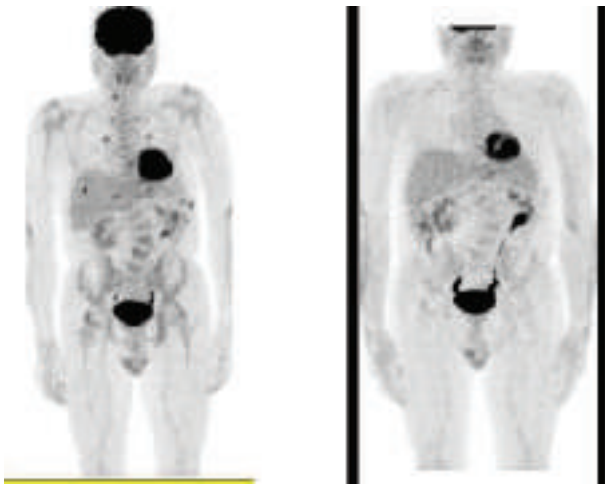
Nell'ambito della nostra esperienza la RM e la PET-TC hanno fornito risultati concordanti in circa la metà dei pazienti. Nel restante 50% dei casi sia la RM che la PET-TC hanno documentato un maggior numero di lesioni in percentuali analoghe.



**Figura 9.** Immagini PET (alto sinistra) TC (basso sinistra) e PET-TC di fusione (destra); sezioni trans-assiali; paziente in fase di stadiazione. La PET-TC dimostra due lesioni, rispettivamente allo sterno e ad una costola.



**Figura 10.** Paziente in valutazione al termine della terapia. La PET-TC dimostra alcune aree di malattia residua attiva nell'ambito di una vasta massa sacrale.



**Figura 11.** L'immagine trans-assiale PET-TC pre-terapia mostra una lesione focale ipermetabolica a livello dell'emiarco anteriore della IV costa destra ed una a livello del soma di D8 (a). Nell'immagine trans-assiale PET-TC post-terapia corrispondente si nota la completa scomparsa di tali reperti (b).

In genere la RM ha consentito di dimostrare con maggiore accuratezza le lesioni localizzate al rachide, mentre la PET-TC ha potuto documentare numerose lesioni localizzate al di fuori del campo esplorato dalla RM (prevalentemente lesioni a carico di coste, sterno, bacino ed ossa lunghe).

Questi dati indicano un ruolo complementare delle due metodiche nell'ambito dello studio del MM in fase di stadiazione.

#### **Valutazione della risposta alla terapia**

I dati relativi al ruolo della PET-TC nei pazienti in valutazione al termine della terapia sono invece del tutto

preliminari.

La peculiarità della PET di consentire la valutazione metabolica delle lesioni potrebbe renderla particolarmente utile per dimostrare la presenza di malattia residua. In tale modo si potrebbe avere uno studio funzionale dell'eventuale residuo neoplastico, analogamente a quanto dimostrato nello studio dei linfomi maligni.

Le nostre osservazioni preliminari confermano la capacità della PET-TC di dimostrare la risposta alla terapia (Figura 10): sono tuttavia necessari ulteriori studi per precisare il significato prognostico dei riscontri PET-TC.

#### **Follow-up**

Nel follow up dei pazienti con MM la PET-TC può rivestire un significativo ruolo in relazione alle peculiarità già descritte. In altre parole la PET-TC può essere utile impiegata in maniera complementare alla RM per una completa valutazione del paziente.

Particolarmente significativa è la capacità della PET-TC di evidenziare la presenza di malattia attiva residua nell'ambito di vaste lesioni sostitutive (Figura 11). Anche in tale ambito sono comunque necessarie ulteriori valutazioni per studiare il contributo clinico dei dati forniti dalla PET-TC.

#### **Conclusioni**

Nello studio del MM la metodica di diagnostica per immagini tuttora considerata il *gold standard* è l'Rx-TB, che però è limitata dall'impossibilità di evidenziare la malattia nelle fasi precoci di infiltrazione midollare, in cui non ci sono ancora eclatanti fenomeni di osteolisi e neppure può verificare il miglioramento o la scomparsa delle lesioni dopo trattamento, dato il perdurare delle aree di lisi ossea che non vanno incontro a fenomeni riparativi. Oltre all'utilizzo della radiologia tradizionale, appare ormai consolidato anche l'impiego della RM del rachide in toto, in considerazione dell'assenza di invasività, dell'elevata sensibilità, della possibilità



di una valutazione post-terapeutica ed infine del suo utilizzo nella stadiazione clinica della malattia.

Se tali metodiche consentono uno studio essenzialmente morfologico delle strutture ossee e del segnale midollare, la PET permette una valutazione funzionale della malattia mediante lo studio del metabolismo del FDG.

Nella nostra esperienza la PET-TC risulta utile nella stadiazione e nel follow up della malattia mielomato-sa, poiché consente, con approccio non invasivo, l'esplorazione dei tessuti molli e dei tessuti ossei di tutto il corpo. L'importanza della PET-TC è legata alla possibilità di localizzare con precisione le aree ipermetaboliche riferibili a lesioni mielomatose, con un campo di vista esplorativo più ampio e completo rispetto alla RM e con maggiore sensibilità rispetto all'Rx-TB.

Dati preliminari indicano anche che la PET-TC potrebbe essere importante nella valutazione della risposta alla terapia, con eventuale possibilità di incidere sulla scelta del percorso terapeutico.

### Bibliografia

- American Joint Committee on Cancer, AJCC cancer staging handbook, Springer 2002.
- De Bruyn PP, Breen PC, Thomas TB: The microcirculation of the bone marrow. *Anat. Rec.* 168: 55-68, 1970.
- Kricun ME: Red-yellow marrow conversion: its effect of the location of some solitary bone lesions. *Skeletal Radiology* 14:10-19, 1985.
- Kyle R: Diagnostic criteria of multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 6: 347-358, 1992.
- Moulopoulos L, Dimopoulos M: Magnetic resonance imaging of the bone marrow in hematologic malignancies. *Blood* 90: 2127-2147, 1997.
- Dimopoulos M, Moulopoulos L, Datsis I, et al: Imaging of myeloma bone disease. *Acta Oncol* 39: 823-827, 2000.
- Lecouvet F, Vande Berg B, Malghem J, Maldague B: Magnetic resonance imaging in multiple myeloma. *Semin Musculoskelet Radiol* 5: 43-55, 2001.
- Vande Berg B, Lecouvet F, Michaux L, et al.: Magnetic resonance imaging of the bone marrow in hematological malignancies. *Eur Radiol* 8: 1335-1344, 1988.
- Schirmeister H, Bonner M, Buck AK, et al.: Initial results in the assessment of multiple myeloma using F-18 FDG Pet. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 29: 361-366, 2002.
- Durie BGM, 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* 36: 842-854, 1975.
- Kapadia SB: Multiple myeloma: a clinicopathologic study of 62 consequently autopsied cases. *Medicine* 59: 380-392, 1980.
- Kyle RA: Multiple myeloma review of 869 cases. *Mayo Clinic Proc.* 50: 29-40, 1975.
- Smith DB, Scarfee JH, Eddleston B: The prognostic significance of x-ray changes at presentation and reassessment in patients with multiple myeloma. *Hematol Oncol* 6: 1-6, 1988.
- Mahnken AH, Wildberger JE, Gehbauer G, et al.: Multidetector CT of the spine in multiple myeloma: comparison with MR imaging and radiography. *AJR* 178: 1429-1436, 2002.
- Moulopoulos LA, Varma DGK, Dimopoulos MA, et al.: Multiple myeloma: spinal MR imaging in patients with untreated newly diagnosed disease. *Radiology* 185: 833-840, 1992.
- Lecouvet FE, Vande Berg BC, Michaux L, et al.: Stage III multiple myeloma: clinical and prognostic value of spinal bone marrow MR imaging. *Radiology* 209: 653-660, 1998.
- Kusumoto SM, Jinnai I, Itoh K, et al.: Magnetic resonance imaging patterns in patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 99: 649-655, 1977.
- Baur A, Stabler A, Bruning R, et al. Diffusion-weighted MR imaging of bone marrow: differentiation of benign versus pathologic compression fractures. *Radiology* 207: 349-356, 1998.
- Moulopoulos LA, Dimopoulos MA, Alexanian R, et al.: Multiple myeloma: MR patterns of response to treatment. *Radiology* 193: 441-446, 1994.
- El-Shirbiny AM, Yeung H, Imbrico M, Michaeli J, Macapinlac H, Larson SM: Technetium 99mMIBI vs Fluorine-18-FDG in diffuse multiple myeloma. *J Nucl Med* 38: 1208-1210, 1997.
- Waxman AD, Siemsen JK, Levine AM: Radiographic and radionuclide imaging in multiple myeloma: the role of gallium scintigraphy - concise communication. *J Nucl Med* 22: 232-236, 1981.
- El-Shirbiny AM, Yeung H, Imbrico M: Technetium-99m-MIBI versus fluorine-18-FDG in diffuse multiple myeloma. *J Nucl Med* 38: 1208-1210, 1997.
- Woolfenden JM, Pitto MJ, Durie BGM: Comparison of bone scintigraphy and radiography in multiple myeloma. *Radiology* 134: 726-731, 1980.
- Alesandrakis MG, Kyriakou DS, Passam F: Value of Tc-99m sestamibi scintigraphy in the detection of bone lesions in multiple myeloma: comparison with Tc-99m methylene diphosphonate. *Am J Hematol* 80: 349-353, 2001.
- Durie BGM, Waxman A, D'Agnolo A: Whole body fluoro-deoxyglucose (FDG) scanning in multiple myeloma. *Journal of Nuclear Medicine* 40: 61P (Abstract), 1999.
- Spaepen K: Prognostic value of positron emission tomography (PET) with fluorine-18 fluorodeoxyglucose ([18F] FDG) after first-line chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma: is [18F] FDG-PET a valid alternative to conventional diagnostic methods? *J Clin Oncol* 19: 414-419, 2001.
- Hossein J, Conti PS: Diagnostic utility of FDG PET in multiple myeloma. *Skeletal Radiol* 31: 690-694, 2002.
- Durie BGM, Betaille R: Therapeutic implications of myeloma staging. *Eur J Haematology* 43: 111-116, 1989.
- Schirmeister H, Buchmann I, Traeger H, Reske SN: Bone marrow imaging with F-18-fluorodeoxyglucose-PET in patients with multiple myeloma [abstract]. *J Nucl Med* 40 (suppl): 211P, 1999.
- Orchard K, Barrington S, Buscombe J, Hilson A, Prentice HG, Mehta A: Fluoro-deoxyglucose positron emission tomography imaging for detection of occult disease in multiple myeloma. *Br J Haematol* 117: 133-135, 2002.

M. LAUS

U.O. Ortopedia e Traumatologia  
Policlinico S.Orsola-Malpighi,  
Bologna

Il ruolo della chirurgia nelle lesioni vertebrali del mieloma è a tutt'oggi non del tutto definito. Nella colonna cervicale l'incidenza delle lesioni è meno frequente che nella colonna toracica e lombare: solo nel 21% di tutti i casi di mieloma osservati da Campanacci<sup>2,5</sup> all'Istituto Rizzoli è stata segnalata almeno una lesione della colonna cervicale. Un interessamento diffuso della colonna cervicale si osserva nelle fasi avanzate della malattia (stadio IIIB).

Scopo di questo studio è di riportare la nostra esperienza, confrontandola con la letteratura più recente, per definire il ruolo della chirurgia<sup>1,3,4</sup> nelle lesioni cervicali del mieloma.

Il nostro studio si basa su 11 casi di lesione cervicale in mieloma indirizzati a noi per valutazione chirurgica. In 1 caso si tratta di plasmocitoma solitario non secernente, in 10 di lesione cervicale in mieloma multiplo stadio II o III. Non sono stati inclusi i casi osservati di lesioni cervicali, generalmente multiple, in pazienti in stadio molto avanzato della malattia, generalmente trattati con ortesi tipo Minerva (Philadelphia nei casi con moderata riduzione della stabilità meccanica della colonna, Yale nei casi che richiedano una tutela più rigida per la gravità della destabilizzazione meccanica) come unico presidio ortopedico da affiancare alla terapia medica e alla radioterapia. La sede della lesione è di C2 in 4 casi, C6 in 3, C7 in 2, C1 in 1 e C5 in 1. L'età dei pazienti varia da 38 a 75, media 58; 6 sono maschi e 5 femmine.

In 6 casi (1 in C1, C2, C5, C7 rispettivamente e 2 casi in C6) non è stato eseguito alcun trattamento chirurgico: si tratta di pazienti giunti alla nostra osservazione con sintomi neurologici limitati a radicolopatia cervicale senza segni midollari, o con segni di sofferenza midollare sfumata (segni cordionali). Il trattamento ortopedico è stato limitato a un collare tipo Philadelphia mediamente per 3 mesi. In tutti i casi la sintomatologia cervicale è molto migliorata con le cure non chirurgiche e nessun caso è progredito alla paralisi midollare.

Un caso di lesione C7-T1 esordito con paraplegia acuta è stato sottoposto a laminectomia e *debulking* del tessuto neoplastico in urgenza, seguita da terapia radiante e medica. La paziente ha recuperato completamente la paralisi ed è sopravvissuta per 3 anni senza ulteriori sintomi cervicali.

Un caso localizzato in C6 con tetraparesi è stato operato di escissione per via anteriore e ricostruzione del soma vertebrale con innesto iliaco e placca anteriore, seguito da radioterapia e terapia medica. È sopravvissuto 1 anno e mezzo senza ulteriori sintomi cervicali.

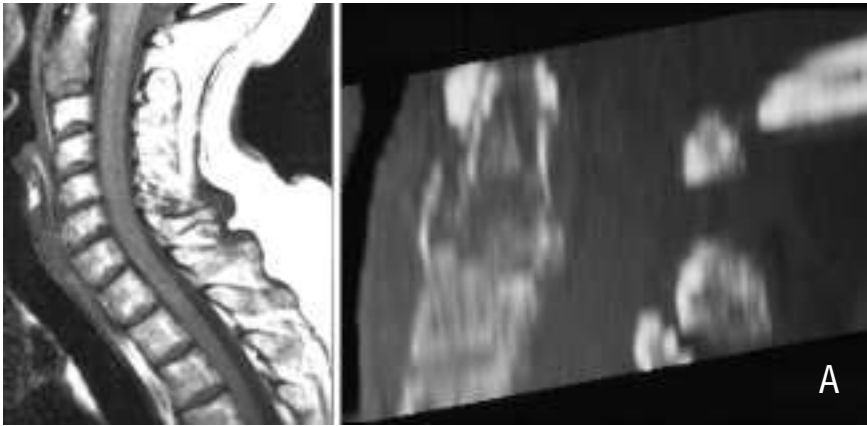
Un caso di plasmocitoma solitario non secernente di C2 è stato trattato con biopsia per via anteriore extraorale, retrofaringea, pre-vascolare 8, stabilizzazione con Halo gesso, terapia radiante, a 9 anni del trattamento è viva senza segni di malattia (Figura 1 A, B).

Un caso di lesione di C2 e frattura patologica dell'odontoide è stato trattato con stabilizzazione occipito-cervicale con placche di Roy Camille e artrodesi posteriore, associata a terapia radiante e medica. È sopravvissuto 4 anni senza ulteriori sintomi cervicali.

Un caso di lesione di C2 con frattura patologica con tetraparesi è stato trattato con Halo gesso associato a terapia radiante e medica, ed è sopravvissuto 2 anni con minimi segni residui del danno midollare iniziale, senza ulteriori sintomi cervicali (Fig. 2 A, B).

### Discussione

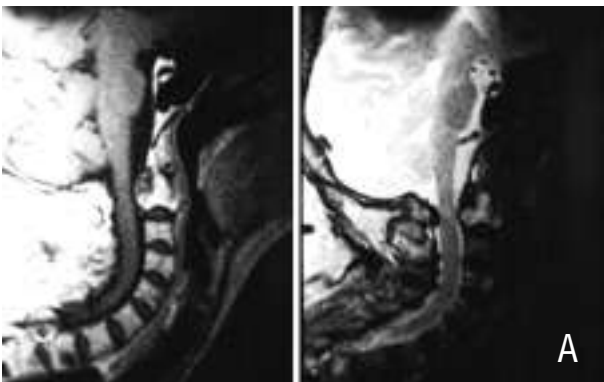
Numerose tecniche chirurgiche sono disponibili per il chirurgo vertebrale per il trattamento delle neoplasie della colonna cervicale 3,4,9. Si tratta di tecniche inizialmente introdotte per il trattamento dei traumi e della patologia degenerativa (spondilosi) o infiammatoria (artrite reumatoide) e largamente usate in questi campi e nel trattamento di tumori primitivi dello scheletro cervicale. L'applicazione di queste tecniche alle neoplasie metastatiche ed



**Figura 1: A) Femmina di 57 anni: Osteolisi di C2 con frattura patologica dell'odontoide. Esami di laboratorio regolari. Trattata con biopsia per via extraorale, retrofaringea, pre-vascolare: diagnosi istologica plasmocitoma (non secernente), apparecchio Halo-gesso per 3 mesi, poi collare Philadelphia per 2 mesi, terapia radiante. B) Consolidazione della frattura patologica. La paziente è libera da malattia a 9 anni dal trattamento.**



**Figura 2: A) Femmina di 68 anni: Osteolisi di C2 con compressione midollare e tetraparesi spastica da mieloma multiplo. Trattata con Halo-gesso per 3 mesi, poi collare Philadelphia per 2 mesi, terapia radiante, terapia medica. E' sopravvissuta 2 anni senza ulteriori sintomi cervicali. B) Controllo radiologico alla rimozione della tutela esterna: regolare allineamento della colonna.**

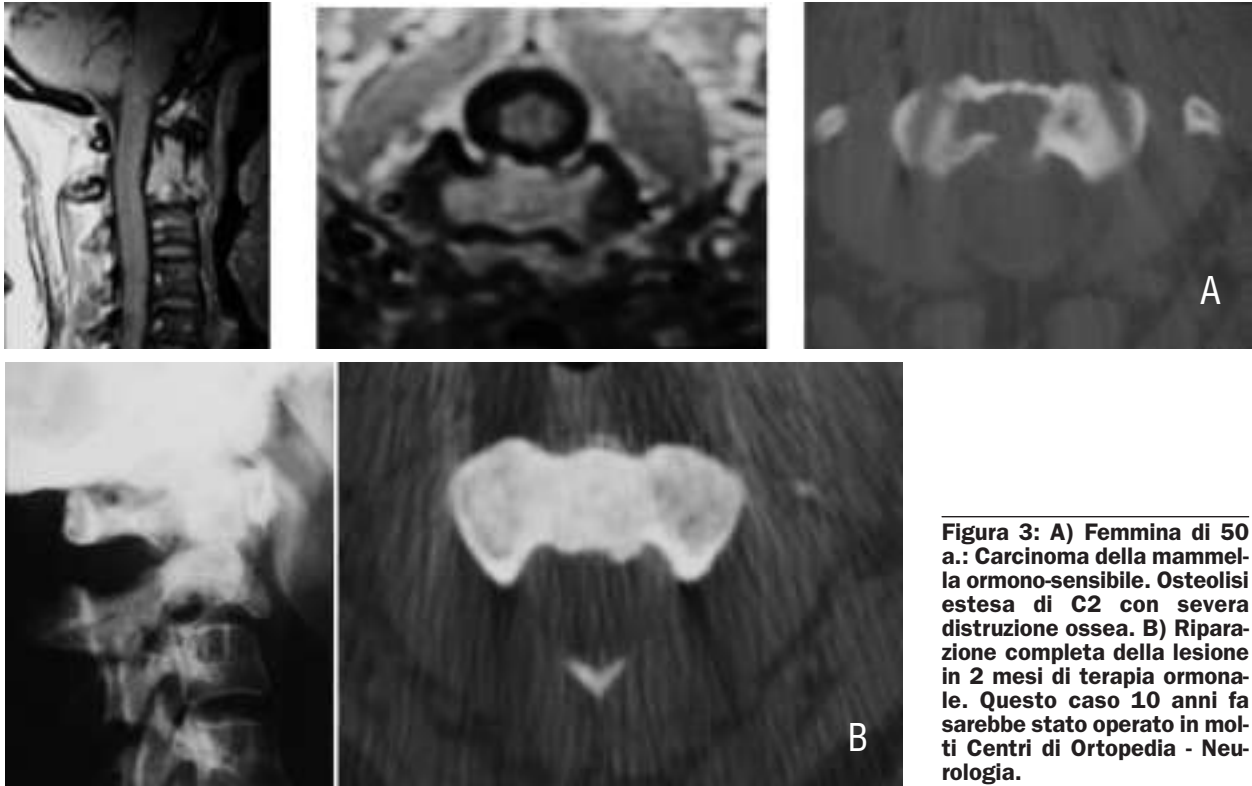


al mieloma, in un recente passato applicate più largamente, richiede una riflessione profonda sui risultati oggi ottenibili col trattamento non chirurgico di queste patologie, a volte in grado di consentire la completa scomparsa di lesioni neoplastiche estese ed il ripristino della stabilità meccanica della colonna (Figura 3 A, B) senza i rischi specifici della chirurgia della colonna cervicale, come il possibile aggravamento neurologico e/o il cedimento meccanico di un'osteosintesi realizzata in un osso fragile.

Una domanda che il chirurgo deve necessariamente porsi di fronte ad un caso di mieloma multiplo è in che misura il suo intervento realmente è in grado di migliorare l'evoluzione della malattia trattata senza chirurgia.

Riflettendo sui casi di questa serie è possibile proporre alcune considerazioni.

La biopsia è necessaria per accertare la diagnosi nelle rare forme di plasmocitoma solitario non secernente. Sebbene a livello della colonna cervicale inferiore l'ago-biopsia TC guidata per via anteriore pre-vascolare percutanea costituisca una tecnica oggi affidabile, a livello di C2 una biopsia transorale transfaringea<sup>7,10</sup> costituisce un atto rischioso per infezione dello spazio retrofaringeo e dell'osso. Riteniamo che la scelta di eseguire una biopsia extraorale retrofaringea 8 nel caso della nostra serie sia stata corretta e sia ad oggi attuale.



**Figura 3: A) Femmina di 50 a.: Carcinoma della mammella ormono-sensibile. Osteolisi estesa di C2 con severa distruzione ossea. B) Riparazione completa della lesione in 2 mesi di terapia ormonale. Questo caso 10 anni fa sarebbe stato operato in molti Centri di Ortopedia - Neurologia.**

A livello di C1 e C2 in caso di lesione instabile o potenzialmente instabile il trattamento con Halo gesso o Halo Vest è adeguato, per tutelare la stabilità della colonna in attesa di una stabilizzazione medica realizzata grazie alla terapia medica e radiante.

L'osteosintesi posteriore, realizzata in un caso di frattura patologica dell'odontoide con placca occipito-cervicale, è da realizzare solo nei casi in cui esiste una grave instabilità meccanica e al tempo stesso la qualità delle ossa limitrofe alla lesione permetta una valida presa dei mezzi di sintesi sullo scheletro.

Una decompressione midollare anteriore con somatetectomia, seguita da ricostruzione con innesti iliaci o protesi e osteosintesi, o una decompressione posteriore con laminectomia e riduzione della massa, con osteosintesi posteriore successiva, possono essere necessarie di fronte ad un danno midollare a rapida evoluzione, tuttavia in genere le compressioni midollari da mieloma sono compressioni di materiale molle, che progrediscono lentamente e che possono regredire con un buon recupero dopo terapia radiante, oltre che chirurgica: il rapporto rischio-beneficio della terapia chirurgica va pesato con attenzione caso per caso, tenendo comunque bene a mente che il controllo locale della malattia non sarà mai realizzato dalla chirurgia, ma piuttosto dalle cure mediche e dalla terapia radiante: anche nella letteratura recente si osservano casi operati con tecniche molto invasive, come una

escissione per via transorale e stabilizzazione posteriore 6, che probabilmente potevano essere trattati in modo meno invasivo con analoghi risultati.

### **Conclusioni**

La chirurgia nelle lesioni da mieloma della colonna cervicale hanno a nostro parere indicazioni limitate. La biopsia incisionale può essere necessaria in casi di mieloma non secernente localizzati in aree a rischio per la biopsia transcutanea (C1-C2). L'uso dell'Halo può consentire la tutela meccanica della colonna in attesa che la terapia medica e radiante ottengano una stabilizzazione incruenta della lesione. La decompressione midollare anteriore o posteriore è indicata nei casi con sindrome midollare a rapida evoluzione. L'osteosintesi è indicata nei casi di lesioni con instabilità severa, in presenza di tessuto osseo limitrofo alla lesione di buona qualità per la tenuta dei mezzi di sintesi meccanici. La vertebroplastica<sup>7,10</sup> percutanea con cemento acrilico è una tecnica che può ulteriormente ridurre il ruolo della chirurgia. I rischi della vertebroplastica vanno comunque ben pesati nei confronti dei vantaggi e della evoluzione delle lesioni sotto trattamento medico e radiante.

### **Bibliografia**

1. Boriani S, Sundaresan N, Weinstein JN. Primary Malignant Tumors of the cervical spine, in "The Cervical Spine" 3° Ed, The Cervical Spine Research Society Editorial Committee, Lippincott

## M. Laus

- Raven, Philadelphia 1998 pp. 643-57.
2. Campanacci M. Bone and soft tissue tumors. Springer-Verlag, Wien, and A. Gaggi, Bologna, 1990.
  3. Chataigner H, Onirrus M, Polette A. Le traitement chirurgical des localisations rachidiennes du myelome. *Revue de Chirurgie Orthopédique* 1998;84:311-8.
  4. Durr H.R, Wegener B, Krodel A, Muller P.E, Jansson V, Refior H.J.: Multiple myeloma: surgery of the spine; retrospective analysis; of 27 patients. *Spine* 2002;27:320-4.
  5. Giunti A, Laus M. Le radicolopatie spinali, Aulo Gaggi editore, Bologna, 1992 pp. 211-30.
  6. Jankowski R, Nowak S, Czekanowska-Szlandrowicz R. Multiple myeloma of the second cervical vertebra with C2-C3 translocation. Case report. *Chir Narzadow Ruchu Ortop Pol* 1994; 59:275-8.
  7. Jensen ME, Kallmes DE. Percutaneous vertebroplasty in the treatment of malignant spine disease. *Cancer J* 2002;8:194-206.
  8. Laus M, Pignatti G, Malaguti M. C, et al.: Anterior extraoral surgery to the upper cervical spine - *Spine* 1992; 17: S399-406.
  9. Lofvenberg R, Lofvenberg EB, Ahlgren O. A case of occipitocervical fusion in myeloma. *Acta Orthop. Scand.* 1990;61:81-3.
  10. Tong FC, Claft HJ, Joseph GJ, Rodts GR, Dion JE. Transoral approach to cervical vertebroplasty for multiple myeloma. *Am J Roentgenol* 2000; 175:1322-4.



[haematologica]  
2004;89:21-23

## Terapia chirurgica delle lesioni vertebrali nel mieloma

S. BORIANI  
A. GASBARRINI  
S. PADERNI  
S. BANDIERA  
M. CAPPUCCIO

Unità Operativa di Ortopedia-  
Traumatologia e Chirurgia  
Vertebrale, Ospedale Maggiore  
"C.A. Pizzardi", Bologna

L'interessamento scheletrico nel mieloma è caratterizzato dalla proliferazione neoplastica di plasmacellule patologiche nelle ossa, soprattutto quelle a maggiore potenziale mieloproliferativo. Le vertebre rappresentano pertanto una delle sedi più frequentemente interessate. La patogenesi delle alterazioni scheletriche attraversa le successive fasi di infiltrazione midollare, erosione delle strutture scheletriche provocata dall'attivazione osteoclastica, fino allo sviluppo di vere e proprie masse neoplastiche. L'apporto della Risonanza magnetica nella documentazione di tale evoluzione<sup>12</sup> è tale da ritenerla esame di elezione per la stadiazione di questo tumore. Uno studio mediante radiografie standard di buona fattura, incluso un radiogramma in ortostatismo, rimane comunque indispensabile al chirurgo vertebrale per la pianificazione tecnica dell'intervento.

In alcuni casi i sintomi sono provocati dall'accumulo di proteine patologiche in masse anche voluminose (*amiloidoma*). La sintomatologia provocata da un mieloma include quindi dolore locale, presenza di una massa palpabile, frattura patologica.

Le localizzazioni vertebrali, oggetto del nostro studio, si manifestano nella maggior parte dei casi con una rachialgia correlata alla sede, prevalentemente notturna o comunque senza o con minimo rapporto con l'attività.<sup>13</sup> Il dolore si irradia con distribuzione radicolare se il tumore comprime strutture nervose come radici o cauda. Sintomi neurologici maggiori fino alla para/te-traplegia sensitivo-motoria sono provocati dalla ulteriore espansione nel canale in rapporto alla sede.<sup>5,9</sup> La frattura patologica (collasso del corpo vertebrale), è possibile sintomo di esordio e può provocare compressione midollare per la dislocazione di frammenti nel canale.<sup>12</sup>

La chirurgia vertebrale svolge due ruoli nella cura del mieloma:

- chirurgia funzionale:
  - per decomprimere le strutture nervose, restituendo la funzione neurologica o prevenendone la perdita

per attenuare il dolore da frattura o da compressione  
per consentire carico, deambulazione e stabilità

- chirurgia oncologica:
  - per ridurre la massa neoplastica
  - per escidere un mieloma dimostratosi non sensibile ai protocolli che mio/radioterapici

La chirurgia funzionale<sup>3</sup> deve considerare sempre l'importanza di una laminectomia allargata, estesa ai peduncoli e talora al muro posteriore e la necessità di una strumentazione efficace nel rispetto dell'equilibrio tridimensionale del rachide.

La chirurgia di escissione può essere effettuata sia per via posteriore<sup>10</sup> che per via anteriore, sia mediante vie combinate. La relativa morbilità di ogni tecnica<sup>6,8</sup> dovrà essere soppesata con il risultato che si desidera ottenere e con la prognosi del paziente. Si tratta sempre — sul piano oncologico — di interventi intralesionali, di curettage extracapsulare,<sup>7</sup> non trovando indicazione la chirurgia di resezione in blocco<sup>1,4,11,14</sup> utile nel controllo locale dei tumori primitivi (TCG, cordomi, condrosarcomi).<sup>2</sup>

Dal 1997 al 2002 sono stati osservati e trattati 40 mielomi del rachide, dieci cervicali, ventuno toracici, nove lombari. Si tratta di 29 maschi e 11 femmine di età da 38 a 79 anni (media 62.7).

In 36 casi è stata fatta una scelta chirurgica: il motivo principale è stato il peggiorare delle condizioni neurologiche in 18 casi, una frattura patologica in 10 pazienti, il trattamento di una lesione radioresistente in 8.

In 29 pazienti la lesione vertebrale era l'unica manifestazione rilevabile della malattia, mentre in 11 apparteneva ad un mieloma multiplo le cui sedi vertebrali erano: in 6 pazienti 2 vertebre, in 4 pazienti tre vertebre, in 1 paziente 4 vertebre, per un totale di 58 vertebre.

Il dolore è stato costantemente il sintomo d'esordio (leggero in 9 casi, forte in 26, resistente agli analgesici maggiori in 11).

**Tabella 1 “Frankel score” pre e post-operatorio**

Frankel pre-op		Frankel post-op	
E	24	E	32
D3	2	D3	3
D2	0	D2	3
D1	3	D1	1
C	8	C	0
B	2	B	1
A	1	A	0

**Tabella 2 “Frankel score” pre e post-operatorio in rapporto al trattamento eseguito**

- solo RTR			
Frankel pre-op	E 3	Frankel post-op	E 2
	B 1		D2 1
	B 1		
- decompressione e stabilizzazione			
Frankel pre-op	E 7	Frankel post-op	E 10
	C 3		D3 1
	B 1		
- escissione intraliesionale			
Frankel pre-op	E 14	Frankel post-op	E 20
	D3 2		D3 2
	D1 3		D2 2
	C 5		D1 1
	A 1		

Irradiazione radicolare fu descritta in 3 pazienti e sintomi neurologici maggiori erano comparsi in 16 (Tabella 1). In 11 pazienti il dolore concomitava ad una frattura patologica associata o meno a sintomi neurologici. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a radiografia di tutto lo scheletro, scintigrafia ossea, TAC della sede ossea e RMN della regione rachidea interessata, oltre naturalmente agli esami di laboratorio.

La diagnosi di mieloma del rachide è stata ottenuta — nei 31 casi non precedentemente accertati — mediante esame istologico della sede principale (agobiopsia sotto controllo TAC o biopsia incisionale durante intervento di laminectomia decompressiva e stabilizzazione, con conferma estemporanea al congelatore).

Sola radioterapia e chemioterapia è stata scelta in presenza di lesione osteolitica minore di un terzo del corpo vertebrale senza alcun segno di collasso o deformità e naturalmente senza sintomi neurologici.

La chirurgia ha richiesto 25 accessi posteriori, 10 anteriori e un accesso combinato (anteriore + posteriore nella stessa seduta).

Nove pazienti erano stati sottoposti a trattamento chemio e radioterapeutico senza successo, 18 furono sottoposti a radioterapia post-operatoria.

Dei 16 pazienti con problemi neurologici, otto sono migliorati di almeno un livello secondo la scala di Frankel (Tabella 1). Il miglioramento dei sintomi neurologici è molto più evidente nei casi trattati con escissione del tumore (escissione intraliesionale completa anche se intracapsulare).

In 2 casi vi è stato un cedimento strutturale del sistema osso/strumentazione con conseguente ipercifosi. In uno di questi ed in un altro si verificò una deiscenza della ferita con infezione. Tutti e tre questi casi erano stati sottoposti a radioterapia. Un terzo dei pazienti sottoposti a radioterapia ha sviluppato complicazioni. I tre casi sono stati trattati con revisione delle strumentazioni e lembo mio cutaneo. Due di essi sono guariti.

### Conclusioni

La chirurgia è una opzione terapeutica molto rilevante e talora indispensabile nel mieloma vertebrale, soprattutto oggi che trattamenti medici e radioterapici sempre più efficaci allungano l'attesa di vita dei pazienti affetti da mieloma e ingenerano in loro desiderio di attività funzionale sempre più intensa. Inoltre la chirurgia è indispensabile nei casi in cui sensibilità parziale o resistenza alle terapie mediche e radioterapiche comporta progressione o ricadute di malattia.

Il gesto chirurgico consente:

- riduzione della massa neoplastica (debulking)
- completa escissione del tumore
- decompressione midollare e radicolare
- stabilizzazione della colonna.

Si tratta comunque prevalentemente di una chirurgia funzionale, volta cioè a garantire le funzioni della colonna vertebrale e del midollo spinale. Un trattamento ben condotto consente una significativa riduzione del dolore e la possibilità di muoversi e di vivere una normale vita di relazione. Consente altresì all'oncoematologo di avere a disposizione un paziente deambulante senza il problema dolore e con una massa neoplastica sensibilmente ridotta.

Il piano operatorio deve essere discusso e concordato con l'oncoematologo e il radioterapista. Secondo la nostra esperienza, la chirurgia deve precedere la radioterapia perché la percentuale di complicazioni nella sequenza inversa è molto alta. Il radioterapista dovrebbe dunque a sua volta consultare un chirurgo vertebrale con esperienza oncologica prima di impostare un trattamento radiante, che è comunque la prima scelta nelle lesioni che non minacciano la stabilità del rachide e non comprimono le strutture neurologiche.

**Bibliografia**

1. Boriani S, Biagini R, De Lure F, Bertoni F, Malaguti M.C, Di Fiore M, Zanoni A. En bloc resection of bone tumors of the thoracolumbar spine. A preliminary report on 29 patients. *Spine* 1996; 21:1927-31.
2. Boriani S, Weinstein J.N. Differential diagnosis and surgical treatment of primary benign and malignant neoplasm. In: Frymoyer. *The adult spine. Principles and Practice*. 1996; 2nd ed. Lippincott-Raven, Philadelphia.
3. Boriani S, Weinstein J.N, Biagini R. Spine update. Primary bone tumors of the spine. terminology and surgical staging. *Spine* 1997; 22:1036-44.
4. Boriani S. Subtotal and Total Vertebrectomy for Tumors. In: *Surgical Techniques in Orthopaedics and Traumatology*. 55-070-A-10, 2000. Elsevier, Paris.
5. Delauche-Cavallier MC, et al. Solitary plasmacytoma of the spine. *Cancer* 19;61:1707-14.
6. Di Fiore M, Lari S, Boriani S, Formaro G, Perin S, Malferrari A, Zanoni A. Major vertebral surgery: intra- and postoperative anaesthesia-related problems. *Chir Org Mov* 1998; 83:65-72.
7. Enneking WF, Spainer SS, Goodman MA. A System for the Surgical Staging of Musculoskeletal Sarcomas. *Clin Orthop* 1980;153: 10620.
8. Faciszewski T, Winter RB, Lonstein JE, Denis F, Johnson L. The surgical and medical perioperative complications of anterior spinal fusion surgery in the thoracic and lumbar spine in adults. A review of 1223 procedures. *Spine* 1995; 20:1592-9.
9. Loftus CM, Michelsen CB, Rapoport F et al: Management of plasmacytomas of spine. *Neurosurgery* 1983;13:30-6.
10. Magerl F, Coscia MF. Total Posterior Vertebrectomy of the Thoracic and Lumbar Spine. *Clin. Orthop.* 1988; 232:62-9.
11. Roy-Camille R. Tumeurs du rachis. Cahiers d'enseignement de la SOF-COT. Conference d'enseignement 1989. Paris:Expansion Scientifique Francaise, 1990:137-60.
12. Shah BK, Saifuddin A, Price GJ. magnetic resonance imaging of spinal plasmacytoma. *Clin Radiol* 2000; 55:439-45.
13. Thorn K, Williams J: Solitary osseus plasmacytoma as a cause of back pain in a young patient. *Am J Emerg Med* 1999;17:615-7
14. Tomita K, Kawahara N, Baba H, Tsuchiya H. Fujita T, Toribatake Y. Total en bloc spondilectomy. A new surgical technique for primary malignant vertebral tumors. *Spine* 1997; 22:324-33.



## Il ruolo della terapia radiante

E. BARBIERI  
S. NERI  
S. CAMMELLI  
E. RAGGI

Sezione di Radioterapia Dipartimento Clinico di Scienze Radiologiche e Istocitopatologiche, Università di Bologna.

La compressione midollare rappresenta una seria complicanza del mieloma con una incidenza del 6-24% nelle casistiche storiche.<sup>1-4</sup> Nelle casistiche più recenti, grazie all'uso terapeutico, in fase precoce di malattia, dei bifosfonati, la incidenza di complicanze gravi scheletriche è diminuita nel suo complesso e pertanto ci si attende una riduzione anche a carico di questa sindrome che rappresenta una emergenza e che pertanto richiede un rapido intervento terapeutico.<sup>5-8</sup> Una recente valutazione epidemiologica canadese finalizzata a dare una dimensione al problema della compressione spinale neoplastica nel suo complesso, segnala una incidenza media di tale evento clinico nel 2,5% dei pazienti oncologici in toto con un range da 0,9% nei carcinomi pancreatici ad un 7,9% nel mieloma. Il problema riveste pertanto una discreta entità clinica con le neoplasie plasmacellulari al primo posto per tale complicanza.<sup>9</sup>

Un quadro clinico di compressione midollare può presentarsi o alla diagnosi o in stadio avanzato di malattia. Gli interventi terapeutici classici per correggere la sintomatologia, al di là della terapia steroidea anti-edemigena ad alte dosi,<sup>10,11</sup> sono rappresentati dalla chirurgia e dalla radioterapia.<sup>5,12,14,15,30</sup>

La indagine diagnostica più affidabile è oggi sicuramente la risonanza magnetica nucleare (RMN) della colonna che risulta in grado di fornire tutte le informazioni utili per la scelta terapeutica quali: entità di diffusione della malattia a carico della colonna al di fuori della sede di interesse, presenza di masse epidurali e/o paraspinali, entità dell'interessamento osseo e stato della corticale, eventuale localizzazione extraossea senza particolare alterazione del corpo vertebrale, frattura vertebrale con compressione principalmente determinata o dalla deformazione stessa del corpo vertebrale o da frammenti ossei risultanti dalla frattura.<sup>13</sup>

Sulla scorta dell'*imaging* diagnostico risulta possibile valutare la necessità di intervento chirurgico ben sapendo che le

fratture vertebrali con deformazione a cuneo e compressione causata dal cuneo stesso o da frammenti ossei risultano meno sensibili al trattamento radioterapico rispetto a lesioni dove la compressione sia determinata dalla presenza di masse extraossee.<sup>5,14,30</sup>

Il grado di deficit neurologico e le durata dei sintomi sono i fattori prognostici che principalmente correlano con l'esito del trattamento. Quando uno consideri in generale i risultati terapeutici per una sindrome da compressione spinale neoplastica, solo il 30% dei pazienti non ambulatoriali e dal 2 al 5% dei pazienti paraplegici recuperano la capacità di camminare.<sup>9,14</sup> Migliori risultati, ma non sempre quantizzabili, per gli scarsi dati reperibili in letteratura sull'argomento specifico e sempre su casistiche retrospettive, possono essere ottenuti in patologie tipo linfoma e mieloma caratterizzate da una maggiore radiosensibilità rispetto ad altre patologie oncologiche.<sup>1-4</sup>

Il ritardo nella diagnosi e nel trattamento compromette seriamente le possibilità di recupero dei deficit motori e/o sfinteriali e tale ritardo risulta più o meno marcato in funzione della prima referenza del paziente e condizionato, inoltre, dalla presenza o meno di una precedente storia oncologica. La tempestività dell'intervento diagnostico-terapeutico risulta più adeguata, ma non sempre ottimale, quando il paziente giunge in prima osservazione in ambienti specialistici. Per i pazienti a maggiore rischio di tale evenienza clinica, ivi compreso il mieloma, occorre un programma educativo di sensibilizzazione per il riferimento immediato a centri specialistici al fine di ridurre al minimo qualsiasi ritardo dall'insorgenza dei sintomi.<sup>16</sup>

Il grado di diffusione della malattia guida alla condotta terapeutica per la scelta della metodica meno invasiva e più utile per il paziente. Vanno pertanto considerati a parte il plasmocitoma solitario e il mieloma multiplo.

### **Plasmocitoma solitario**

Il plasmocitoma solitario osseo rappresenta circa il 50% delle neoplasie plasmacellulari, nel 50% dei casi è localizzato alla colonna con sintomi più o meno marcati di compressione midollare al momento dell'esordio clinico.<sup>17-19</sup> La chirurgia viene di solito impiegata sia a scopo decompressivo sia a scopo diagnostico. La radioterapia rappresenta il trattamento principale associata o meno alla chemioterapia in funzione del volume di malattia.<sup>20-24</sup> Il trattamento radiante va impostato con intenti di radicalità utilizzando tutti i presidi adatti alla ottimizzazione dello stesso: immobilizzazione, identificazione TAC del bersaglio e degli organi critici, elaborazione tridimensionale del piano di cura per una precisa valutazione della distribuzione della dose a carico del target e degli organi ad esso contigui. Le tecniche di irradiazione risultano diverse in funzione della sede per la diversa profondità della colonna nei suoi vari distretti e per la diversità degli organi critici da rispettare. A livello cervicale sono in genere utilizzati due campi latero-laterali per escludere dal volume irradiato le prime vie aereodigestive. In regione toracica vengono in genere utilizzati campi convergenti posteriori centrati sulla zona di interesse, compensati con filtri a cuneo, per limitare la dose al parenchima polmonare e al cuore. In sede lombare, per la maggiore profondità della colonna, ai due campi convergenti posteriori l'aggiunta di un terzo campo anteriore ottimizza significativamente la distribuzione della dose al bersaglio consentendo di minimizzare la dose ricevuta dai reni che costituiscono gli organi critici di questa sede. Tale ultima tecnica comprende nel volume irradiato una maggiore quantità di tenue, ma essendo le dosi necessarie al controllo della malattia inferiori alla dose di tolleranza del tenue, non risulta temibile a carico di questo organo una tossicità irreversibile. In ogni caso l'utilizzo di alte energie e l'ingresso a multipli fasci di radiazioni garantisce una più omogenea distribuzione della dose al target e un maggiore risparmio a carico degli organi critici. Le dosi utili per il controllo locale della malattia sono di 4000-4400 cGy erogati con frazionamento convenzionale di 180-200 cGy/die. Il margine clinico del volume bersaglio è rappresentato da una vertebra sana sopra e sottostante la lesione osservando particolare attenzione alla estensione durale ed extradurale della stessa. Il controllo locale della malattia si assesta su valori piuttosto alti, 80-85%.<sup>24,25,31</sup> La metà dei casi evolve in mieloma multiplo da 2 a 10 anni dalla diagnosi e in senso prognostico, la persistenza di gammapatia monoclonale, quando presente, a un anno dopo l'espletamento della terapia, costituisce il segno più significativo per il rischio di evoluzione a malattia generalizzata.<sup>25,26</sup>

### **Mieloma multiplo**

Un quadro di compressione midollare può insorgere in qualsiasi momento della storia della malattia con conseguente estrema variabilità dei quadri clinici che possono venire alla osservazione. Quando l'emergenza spinale costituisce un evento precoce con scarsa componente scheletrica in altre sedi, il trattamento va condotto con le medesime modalità sopradescritte per il plasmocitoma solitario. Può rendersi necessaria una limitazione della dose totale se per il paziente è impostato un programma di trapianto allogenico, che preveda irradiazione corporea totale nella terapia di condizionamento, al fine di non superare, alla somministrazione dei due trattamenti, la dose di tolleranza del midollo spinale.

Nel caso di malattia in stadio avanzato e con pazienti in situazioni cliniche più critiche si può ricorrere, per favorire la tempestività dell'intervento terapeutico e una più precoce efficacia del trattamento, a tecniche radioterapiche più semplici e a modalità di frazionamento diverse che prevedono una più alta dose per singola frazione con dose totale ridotta e che offrono la stessa efficacia biologica con il vantaggio di una durata del trattamento drasticamente ridotta. Mediante simulazione radiologica convenzionale, il rachide cervicale può essere trattato con due campi latero-laterali contrapposti, con dose prescritta all'emispessore; il rachide dorsale con un campo diretto posteriore e dose prescritta alla profondità della colonna; il rachide lombare, in virtù della sua decorrenza a maggiore profondità, che spesso coincide all'emispessore del paziente, può essere trattato con due campi contrapposti antero-posteriori. Per quanto riguarda il frazionamento, pari efficacia può essere ottenuta con le seguenti modalità: 10 frazioni di 300 cGy (dose totale 3000 cGy); 5 frazioni di 400 cGy (dose totale 2000 cGy); 1 frazione di 800 cGy, ripetibile entro 10-15 gg, in caso di efficacia (dose totale 1600 cGy). La durata del trattamento, rispetto al frazionamento convenzionale che prevede 22 accessi alla Istituzione, impegnando il paziente per quattro-cinque settimane, risulta ridotta rispettivamente a due, una settimana fino a due giorni nell'ipofrazionamento estremo. Nessuna differenza è stata riscontrata sulla efficacia immediata e sulla durata della remissione dei sintomi.<sup>28</sup>

### **Considerazioni conclusive**

La compressione midollare con deficit neurologico rappresenta una delle poche emergenze radioterapiche e una evenienza clinica relativamente frequente nelle neoplasie plasmacellulari. La valutazione clinica del paziente deve essere garantita entro 24 ore e il trattamento deve essere avviato entro 72 ore. Il ritardo diagnostico e terapeutico inficiano in maniera definitiva la possibilità di recupero funzionale.<sup>16</sup> Il controllo

locale ottenibile con radioterapia nel plasmocitoma solitario o nel mieloma, con unica o scarsa componente scheletrica, è pari all'80-85% dei casi se il trattamento viene impostato con le caratteristiche di tempestività adeguate.<sup>28-30</sup> Maggiore sensibilità al trattamento è dimostrata per compressione esercitata da massa neofornata rispetto a compressione esercitata da corpo vertebrale collassato o da frammenti ossei nel qual caso una opzione chirurgica, dalla laminectomia e stabilizzazione fino alle più recenti tecniche percutanee meno invasive, deve essere presa in considerazione soprattutto nella rapida comparsa dei sintomi a seguito di frattura vertebrale. Le modalità di trattamento sono diverse in funzione della presentazione clinica e delle condizioni generali del paziente. Ottimo risultato antalgico viene comunque ottenuto anche per quei pazienti nei quali il recupero funzionale sia questionabile per un eccessivo ritardo terapeutico.

### Bibliografia

- Benson WJ, Scarffe JH, Todd IDH, Palmer M, Crowther D. Spinal cord compression in myeloma. *Br Med J* 1979; 1:1541-4.
- Woo E, Yu YL, Ng M, Huang CY, Todd D. Spinal cord compression in multiple myeloma: who gets it? *Aust N Z J Med* 1986;16:671-5.
- Wallington M, Mendis S, Premawardhana U, Sanders P, Shahsavar-Haghighi K. Local control and survival in spinal cord compression from lymphoma and myeloma. *Radiother Oncol* 1997; 42:43-7.
- Mill WB, Griffith R. The role of radiation therapy in the management of plasma cell tumors. *Cancer* 1980;45:647-52.
- Hu K, Yahalom J. Radiotherapy in the management of plasma cell tumors. *Oncology (Huntingt)* 2002; 14:101-8.
- Hoskin PJ. Biphosphonates and radiation therapy for palliation of metastatic bone disease. *Cancer Treat Rev* 2003; 29:321-7.
- Ibrahim A, Scher N, Williams G, Sridhara R, Li N, Chen G, Leighton J, Booth B, Gobburu JV, Rahman A, Hsieh Y, Wood R, Vause D, Pazdur R: Approval summary for zoledronic acid for treatment of multiple myeloma and cancer bone metastases. *Clin Cancer Res* 2003; 9:2394-9.
- Ashcroft AJ, Davies FE, Morgan GJ: Aetiology of bone disease and the role of biphosphonates in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2003; 4:284-92.
- Loblaw DA, Laperriere NJ, Mackillop WJ. A population-based study of malignant spinal cord compression in Ontario. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2003; 15:211-7.
- Sorensen S, Helweg-Larsen S, Mouridsen H, Hansen HH.: Effect of high-dose dexamethasone in carcinomatous metastatic spinal cord compression treated with radiotherapy: a randomised trial. *Eur J Cancer* 1994; 30:22-7.
- Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, van Putten WL, de Visser M, Vries EP, Twijnstra A. Initial bolus of conventional versus high-dose dexamethasone in metastatic spinal cord compression. *Neurology* 1989; 39:1255-7.
- Mill WB, Griffith R. The role of radiation therapy in the management of plasma cell tumors. *Cancer* 1980;45:647-52.
- Miyakoshi N, Shimada Y, Suzuki T, Hongo M, Itoi E. Magnetic resonance imaging of spinal involvement by hematopoietic malignancies requiring surgical decompression. *J Orthopaedic Science* 2003; 8-2:207-12.
- Evans AJ, Jensen Me, DeNardo AJ, Lawler GJ, Negin GA. Vertebral compression fractures: pain reduction and improvement in functional mobility after percutaneous polymethylmethacrylate vertebroplasty. Retrospective report of 245 cases. *Radiology* 2003; 226:366-72.
- Dudeny S, Lieberman IH, Reinhardt MK, Hussein M. Kyphoplasty in the treatment of osteolytic vertebral compression fractures as a result of multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002; 20:2382-7.
- Husband DJ. Malignant spinal cord compression: prospective study of delays in referral and treatment *Br Med J* 1998; 317:18-21.
- Delauche-Cavallier MC, Laredo JD, Wybier M, Bard M, Mazabraud A, Le Bail Darne JL, et al. Solitary plasmacytoma of the spine. Long-term clinical course. *Cancer* 1988;61:1707-14.
- Valderrama JAF, Bullough PG: Solitary myeloma of the spine. *J Bone Joint Surg* 1968;50:82-90.
- Bacci G, Calderoni P, Cervellati C, Zambaldi A. Solitary plasmacytoma of bone: a report on 19 cases. *Ital J Orthop Traumatol* 1982; 8:469-78.
- Jyothirmayi R, Gangadharan VP, Nair MK, Rajan B. Radiotherapy in the treatment of solitary plasmacytoma. *Br J Radiol* 1997; 70: 511-6.
- Mayr NA, Wen BC, Hussey DH, Burns CP, Staples JJ, Doornbos Jf, et al. The role of radiation therapy in the treatment of solitary plasmacytomas. *Radiother Oncol* 1990; 17:293-303.
- Alexiou C, Kau RJ, Dietzfe!binger H, Kremer M, Spiess JC, Schratzenstaller B, et al. Extramedullary plasmacytoma: tumor occurrence and therapeutic concepts. *Cancer* 1999;85:2305-14.
- Bolek TW, Marcus RB, Mendenhall NP. Solitary plasmacytoma of bone and soft tissue. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36:329-33.
- Gospodarowicz MK, Pintilie M, Beztak A, Wells W, Hodgson DC, Keith Stewart A. Solitary plasmacytoma treated with radiotherapy: impact of tumor size on outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50:113-20.
- Frassica DA, Frassica FJ, Schray MF, Sim FH, Kyle RA. Solitary plasmacytoma of bone: Mayo Clinic experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:43-8.
- Wiider RB, Chull SA, James D, Weber D, Delasalle K, Alexanian R. Persistence of myeloma protein for more than one year after radiotherapy is an -- adverse prognostic factor in solitary plasmacytoma of bone *Cancer* 2002; 94:1532-37.
- Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, van Putten WL, de Visser M, Vries EP, Twijnstra A. Initial bolus of conventional versus high-dose dexamethasone in metastatic spinal cord compression. *Neurology* 1989; 39:1255-7.
- Hoskin PJ, Grover A, Bhana R. Metastatic spinal cord compression: radiotherapy outcome and dose fractionation. *Radiother Oncol* 2003;68:175-180.
- Basic-kes V, Basic-Julik N, Kes P, Demarin V, Labar B. Neurologic sequelae of bone changes in multiple myeloma and its therapy. *Acta Med Croatica* 2002; 56:103-7.
- Barosi G, Boccadoro M, Cavo M, Corradini P, Marchetti M, Massaia M, et al. Management of multiple myeloma and related disorders: Guidelines from the Italian Society of Hematology(SIE), Italian Society of Experimental Hematology(SIES) and Italian Group for Bone Marrow Transplantation (GITMO) *Haematologica* 2004; 89:717-42.
- Cavaliere R, Schiff D. Epidural spinal cord compression. *Curr Treat Options Neurol* 2004; 6:285-95.

## I bisfosfonati

M. MASSAIA

Divisione di Ematologia dell'Università di Torino e Laboratorio di Ematologia Oncologica, Centro di Ricerca in Medicina Sperimentale, Ospedale Maggiore San Giovanni Battista, Torino

I bisfosfonati endovena (BF) sono farmaci utilizzati nei pazienti con MM e nei pazienti con tumore solido per il trattamento delle lesioni ossee secondarie. Il loro principale meccanismo d'azione consiste nell'inibizione del riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti. I BF sono analoghi stabili del pirofosfato, costituiti da un gruppo chimico fosforo-carbonio-fosforo e due catene addizionali (R1 e R2) di composizione variabile. Questa struttura conferisce ai BF le seguenti caratteristiche:

- l'atomo di carbonio, al posto di un atomo di ossigeno, rende la molecola resistente all'idrolisi e mette a disposizione due siti di legame per modulare la funzionalità della molecola;
- il gruppo ossidrilico (OH), generalmente presente in R1, conferisce un'alta affinità per i cristalli di calcio e quindi garantisce un legame molto specifico con l'idrossiapatite della matrice ossea mineralizzata;
- il gruppo in R2 è variabile e determina il grado di affinità della molecola per gli osteoclasti oltre che condizionare il meccanismo di azione. Gli aminobisfosfonati (ABF) si distinguono dai BF perché contengono un residuo aminico a livello di R2.

Il meccanismo d'azione è differente nei BF e negli ABF: i primi si localizzano nella matrice ossea dove vengono internalizzati dagli osteoclasti durante il processo di riassorbimento osseo e determinano la morte di queste cellule per apoptosi; gli ABF, invece, oltre ad avere le proprietà dei BF, inibiscono la differenziazione ed attivazione degli osteoclasti. Quest'azione è dovuta alla loro capacità di modulare la via metabolica del mevalonato attraverso l'inibizione della farnesil-pirofosfato sintetasi (FPPS). La capacità di inibire la FPPS dipende dal gruppo in R2 e correla direttamente con la capacità di inibire il riassorbimento osseo. L'acido zoledronico è l'ABF con la più alta capacità di inibizione della FPPS *in vitro* e la più alta

capacità di inibire il riassorbimento osseo *in vivo*.<sup>1</sup>

I BF e gli ABF sono utilizzati nel mieloma multiplo (MM) per prevenire e ritardare le complicanze scheletriche (SRE), intese come fratture patologiche, interventi chirurgici o radioterapici sull'osso per trattare il dolore o le fratture, disturbi neurologici da compressione midollare ed ipercalcemia. I BF sono stati i primi ad essere utilizzati con successo e successivamente anche gli ABF si sono dimostrati efficaci in studi multicentrici randomizzati. In particolare, sono stati ottenuti risultati positivi con il clodronato, il pamidronato e, più recentemente, con l'acido zoledronico. Quest'ultimo è risultato più efficace del pamidronato nel ridurre il rischio di SRE nei pazienti con MM e con carcinoma della mammella, questo beneficio è stato dimostrato tramite la *multiple event analysis* che è un'analisi statistica più efficace e robusta nel caso di eventi multipli.

Sulla base di questi studi, sono state redatte delle linee guida da parte dell'ASCO e della SIE/SIES/GITMO che raccomandano l'uso prolungato di questi farmaci non soltanto nei pazienti con MM e lesioni osteolitiche, ma anche nei pazienti con osteopenia.<sup>3,4</sup> Questo sottolinea l'importanza di iniziare il trattamento quanto prima senza che sia evidente una sintomatologia dolorosa. Particolari attenzioni devono essere prestate alle indicazioni riguardanti la dose, i tempi di infusione e l'intervallo tra le somministrazioni, al fine di garantire una buona tollerabilità e di ridurre al minimo gli effetti collaterali.

Gli osteoclasti (OCL) svolgono un ruolo fondamentale nella patogenesi delle lesioni ossee nel MM, ma studi recenti suggeriscono che queste cellule, come tutte le altre cellule del microambiente, contribuiscono anche alla progressione del clone mielomatoso attraverso meccanismi reciproci di stimolazione diretta ed indiretta.<sup>5</sup>

Gli ABF, agendo sugli osteoclasti, possono interferire su questi meccanismi di stimolazione reciproca, ma la loro capacità di

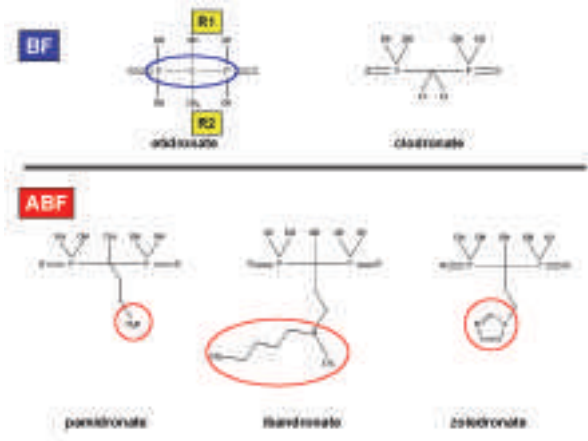


Figura 1.

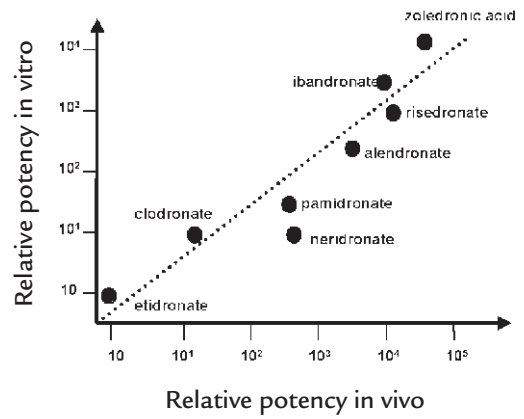


Figura 2.

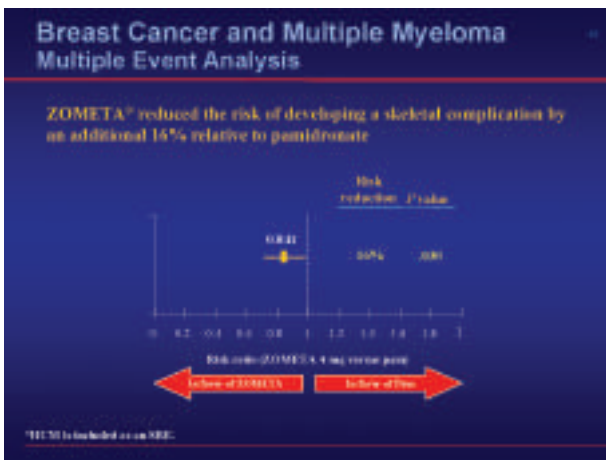


Figura 3.

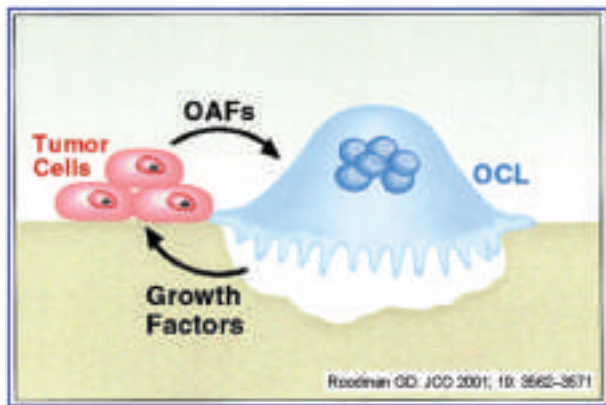


Figura 4.

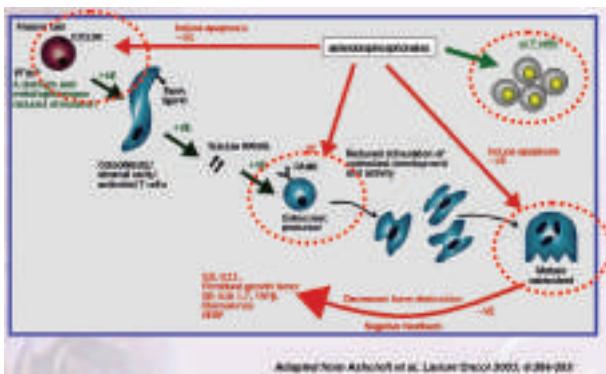


Figura 5.

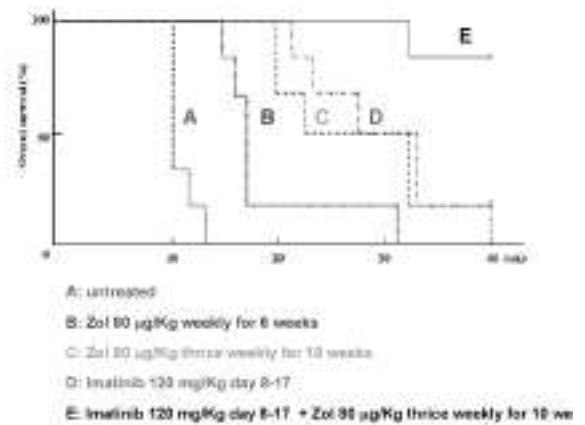


Figura 6.

## Linee Guida SIE/SIES/GITMO per la Terapia del Mieloma Multiplo

## Raccomandazioni

- Il trattamento con bisfosfonati è raccomandato in tutti i pazienti con MM, sia all'esordio che in fase avanzata di malattia, che presentano lesioni osteolitiche, fratture patologiche o osteoporosi severa (grado A)
- Possono essere utilizzati indifferentemente i seguenti farmaci (grado D)
  - Clodronato 1500mg/100ml per os
  - Pamidronato 90mg/100ml su ogni 4 settimane
  - Acido Zoledronico 4mg/100ml su ogni 4 settimane
- È raccomandato un trattamento prolungato (almeno 12 mesi) (grado D)
- Durante il trattamento con bisfosfonati è necessario monitorare la funzione renale, la calcemia e l'albuminuria (grado D)
- Una riduzione di dose deve essere presa in considerazione nei pazienti con insufficienza renale (grado D)

Tabella 1.

inibire la FFPS e quindi la via del mevalonato conferisce loro ulteriori proprietà antitumorali. In particolare, studi recenti hanno dimostrato che soprattutto l'acido zoledronico è in grado di inibire l'angiogenesi agendo direttamente sulle cellule endoteliali, di esercitare un effetto pro-apoptotico sulle cellule tumorali e stimolare l'attività antitumorale di cellule effettrici dell'immunità naturale come i linfociti gamma/delta.<sup>6-8</sup>

Sulla base di questi dati, si aprono nuove prospettive di utilizzo degli ABF, anche al di fuori delle neoplasie con lesioni scheletriche. Uno studio recente in un modello murino di leucemia mieloide cronica ha effettivamente dimostrato che l'acido zoledronico può avere attività antitumorale sia da solo, sia in associazione all'imatinib.<sup>9</sup>

## Bibliografia

1. Dunford JE, Thompson K, Coxon FP, Luckman SP, Hahn FM, Poulter CD, et al. Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;296:235-242.
2. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, Howell A, Belch A, Mackey J, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared

## ASCO Multiple Myeloma Guidelines

- (amino) bisphosphonates are recommended for :
  - 1) all patients with osteolytic bone disease
  - 2) patients with osteopenia with or without radiological evidence of osteolytic bone disease
- therapy should continue as long as it is tolerated
- etidronate, oral pamidronate, and ibandronate are not recommended
- zoledronate is the most potent bisphosphonate available and has a more convenient infusion time than intravenous pamidronate

Tabella 2.

- with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer* 2003; 98:1735-44.
3. Barosi G, Boccadoro M, Cavo M, Corradini P, Marchetti M, Massaia M, et al. Management of multiple myeloma and related disorders: guidelines from the Italian Society of Hematology (SIE), Italian Society of Experimental Hematology (SIES) and Italian Group for Bone Marrow Transplantation (GITMO). *Haematologica* 2004; 89:717-44.
  4. Berenson JR, Hillner BE, Kyle RA, Anderson K, Lipton A, Yee GC, Biermann JS, American Society of Clinical Oncology Bisphosphonates Expert Panel. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002; 20:3719-36.
  5. Roodman GD. Biology of osteoclast activation in cancer. *J Clin Oncol*. 2001; 19:3562-71.
  6. Ashcroft AJ, Davies FE, Morgan GJ. Aetiology of bone disease and the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2003; 4:284-92.
  7. Kunzmann V, Bauer E, Feurle J, Weissinger F, Tony HP, Wilhelm M. Stimulation of gammadelta T cells by aminobisphosphonates and induction of antiplasma cell activity in multiple myeloma. *Blood* 2000; 96:384-92.
  8. Croucher PJ, De Hendrik R, Perry MJ, Hijzen A, Shipman CM, Lippitt J, et al. Zoledronic acid treatment of 5T2MM-bearing mice inhibits the development of myeloma bone disease: evidence for decreased osteolysis, tumor burden and angiogenesis, and increased survival. *J Bone Miner Res* 2003;18:482-92.
  9. Kuroda J, Kimura S, Segawa H, Kobayashi Y, Yoshikawa T, Urasaki Y, et al. The third-generation bisphosphonate zoledronate synergistically augments the anti-Ph+ leukemia activity of imatinib mesylate. *Blood* 2003;102:2229-35.



[haematologica]  
2004;89:30-32

## Mieloma multiplo e colonna vertebrale: problemi riabilitativi

M. ALIANTI  
A. ZUCCALÀ

U.O. Medicina Fisica e Riabilitazione Az.osp. Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna.

L'inquadramento dei problemi riabilitativi in occasione di localizzazioni vertebrali da mieloma multiplo è riconducibile, in buona sostanza, a due situazioni, in analogia a quanto proposto per le fratture vertebrali. Come noto, esse vengono distinte in: fratture mieliche e fratture amieliche.

L'interessamento neurologico, nella fattispecie midollare, dell'evento morboso è dunque elemento fondamentale e dirimente. Nel mieloma multiplo distingueremo, quindi, localizzazioni vertebrali senza danno neurologico e localizzazioni vertebrali con danno neurologico.

In questi ambiti, limiteremo la nostra trattazione, ai provvedimenti di stretta competenza del fisiatra, senza entrare nel merito di altri importanti aspetti: la farmacoterapia del dolore, il trattamento della lesione ossea, ecc. in ragione dell'approccio giustamente multidisciplinare a questi pazienti.

L'intervento riabilitativo, è bene precisarlo, è rivolto sia alla menomazione (o danno), sia alla disabilità: nel loro insieme saranno affrontati in termini di Progetto Riabilitativo personalizzato, e dei Programmi Terapeutici che ne stanno alla base e lo sostengono.

### **Localizzazioni vertebrali senza danno midollare**

In questi casi, molto sinteticamente, i problemi che dobbiamo affrontare, in termini di menomazione, sono:

a) instabilità vertebrale con conseguente incompetenza statico-dinamica del tratto di colonna interessata.

b) dolore.

Per quanto concerne la disabilità viene di conseguenza a realizzarsi una difficoltà e/o un'impossibilità a svolgere le comuni attività della vita quotidiana che coinvolgono la funzione del rachide. Si tratta, dunque, della perdita o della riduzione di abilità prevalentemente motorie, mentre sono ovviamente indenni funzioni cognitive e funzioni viscerali.

A titolo esemplificativo ricordiamo una scheda di valutazione di menomazione (dolore) costituita dalla VAS e dalla Short Form del Mc Gill pain questionnaire ed una scala di disabilità FIM (*Functional Independence Measure*).

### **Progetto riabilitativo**

- Controllo del dolore
- Mantenimento e recupero delle autonomie primarie della vita quotidiana (ADL). Ad esempio: stare seduto, camminare, vestirsi, accudire alla propria igiene ecc. (ambiente domestico) e secondariamente delle autonomie extradomiciliari: uscire di casa, lavorare, hobbies ecc. Il tutto, ovviamente, compatibilmente con la malattia di base.
- Controllo dell'instabilità vertebrale.

### **Programmi riabilitativi**

1) *Approntamento ed utilizzazione precoce di un ortesi congrua alla sede e alla entità della lesione vertebrale*: si tratta di un provvedimento urgente ed importante, fondamentale per tutto il restante progetto, indispensabile per controllare il dolore.

E' compito del tecnico ortopedico, che oggi, grazie al suo progresso tecnologico, è in grado di fornire ortesi che sappiano coniugare efficacia e fruibilità.

Come facilmente intuibile il principio è quello di proteggere il tratto interessato dall'impatto meccanico "scaricando" le forze in punti indenni. In concreto si tratta di un'immobilizzazione corretta del tratto di colonna interessata.

2) *Trattamento fisioterapico del dolore*: purtroppo il tipo di patologia di base e la particolare localizzazione non lasciano molto spazio alla fisioterapia strumentale, tuttavia è possibile cercare di lenire questo importante sintomo, anche con la fisioterapia, in sinergia con altri provvedimenti (già l'uso dell'ortesi è importante in tal senso).

In pratica una metodologia attuabile, semplice e priva di controindicazioni è

data dall'elettroanalgesia: in tal senso esistono molte opzioni tecnologiche, ma pensiamo che possano essere ricondotte, in buona sostanza, alla stimolazione nervosa elettrica transcutanea (TENS). Questa metodica utilizza correnti variabili applicate, mediante elettrodi cutanei, sulle parti dolenti; il progresso tecnologico immette oggi sul mercato apparecchi di modestissime dimensioni, a costo relativamente basso, di facile e semplice utilizzo anche da parte del paziente e dei suoi familiari, con un breve addestramento. Distinguiamo due tecniche di applicazione della TENS: la prima, ad alta frequenza e a bassa intensità, produce un effetto rapido ma nel contempo fugace sul dolore, ed il suo meccanismo è riconducibile alla teoria del *gate control*, che ha come modello la possibilità di un'inibizione pre-sinaptica a livello delle corna posteriori del midollo spinale; la seconda, ad intensità più elevata e a bassa frequenza, induce un'azione sedativa più tardiva e più protratta nel tempo: in questo caso l'effetto biologico atteso è legato alla liberazione di endorfine.

Unica vera controindicazione è la presenza di *pace-maker*, ed unica avvertenza tecnica è quella di non posizionare gli elettrodi nella regione antero-laterale della base del collo.

- 3) Mantenimento delle autonomie nelle ADL: In questi casi raramente è un problema, a patto che siano stati tempestivi ed efficaci gli altri provvedimenti, di ordine fisiatrico e non.

Una buona "manutenzione" dell'apparato articolare ne è il fondamento, ma il programma si basa sull'addestramento del paziente a mantenere le autonomie primarie, che raramente, in questi casi, vengono a lungo compromesse.

L'addestramento, con tutore del rachide appropriato, al cammino, all'igiene personale, a vestirsi, all'alimentazione ecc, in assenza di danno neurologico, non presenta, di solito, particolari problemi.

### **Localizzazioni vertebrali con interessamento midollare**

È compito di un'altra relazione il dettaglio dei quadri clinici delle lesioni neurologiche; tuttavia, molto in sintesi, possiamo dire che le lesioni "complete" sono rare. In ogni caso, il quadro clinico che deriva dal possibile interessamento midollare dipende essenzialmente da due fattori: il livello di lesione, e l'entità della medesima. Detto questo per le ovvie ripercussioni sui problemi riabilitativi, possiamo distinguere:

- a) *fase acuta o dell'emergenza*: in essa sono valide pressoché tutte le considerazioni fatte per le forme amieliche: ovviamente la complicità neurologica aggrava il quadro del paziente. Sul piano

della menomazione: compromissione delle funzioni senso-motorie, vegetative e viscerali. Sul piano della disabilità: problemi della continenza sfinteriale, perdita severa di molte autonomie motorie sia per le incompetenze scheletriche ma anche per l'instaurarsi di una paralisi o paresi più o meno grave e più o meno estesa. A ciò si aggiungono potenziali danni secondari: decubiti, retrazioni muscolo-tendinee, complicanze viscerali, ripercussioni psicologiche ecc.

*Progetto riabilitativo a breve termine*: vicarianza delle funzioni viscerali (vescica, intestino); mantenimento della integrità corporea; mantenimento delle autonomie massime compatibili.

#### *Programmi:*

Posizionamento di catetere a dimora in caso di vescica neurogena.

Se possibile cateterismo intermittente precoce.

Controllo dello svuotamento intestinale.

Prevenzione dei decubiti: materassi antidecubito, cambiamento frequente di postura (ogni tre ore).

Accurata manutenzione osteoarticolare.

Facilitazioni neurosensoriali per il precoce recupero della paresi o paralisi.

- b) *Fase post-acuta o del recupero*. Progetto riabilitativo a medio-lungo termine: recupero delle massime autonomie motorie; controllo delle funzioni viscerali.

#### *Programmi:*

Diagnosi del tipo di vescica neurogena e provvedimenti adeguati.

Precoce uso della carrozzina o ausili per le attività di trasferimento.

Recupero delle autonomie al letto: girarsi nelle varie posizioni.

Potenziamento delle componenti motorie sane sovralesionali.

Evocazioni delle componenti motorie assenti (rieducazione neuromotoria) sottolesionali.

Potenziamento delle componenti motorie residue sottolesionali.

Recupero della stazione eretta con o senza ausili.

Recupero delle attività di deambulazione con o senza ausili.

### **Considerazioni generali e conclusive**

È chiaro che a questo punto il progetto e i programmi sono quelli relativi ad una tetraparesi od ad una paraparesi (come detto le forme plegiche definitive sono fortunatamente rare). Una trattazione dettagliata in tal senso esula dal tema assegnatoci.

Desideriamo tuttavia puntualizzare che si tratta di programmi di rieducazione di motulesi complessi, che richiedono un trattamento intensivo, tempestivo, con-



tinuativo e protratto.

Consigliamo in questi casi una precoce verticalizzazione, l'uso tempestivo di ortesi ed ausilii, onde procedere rapidamente al recupero delle autonomie.

Molti sforzi vanno indirizzati sulla disabilità, anche a scapito di una relativa minor attenzione sulla menomazione, tutto ciò almeno sino a quando non sia chiara l'estensione temporale della "finestra terapeutica".

Per quanto concerne i problemi vescico-sfinteriali, riteniamo di fondamentale importanza il contributo urologico ed urodinamico. L'esatta definizione del tipo di vescica neurogena ed il suo precoce controllo o bilanciamento sono obiettivi primari.

In conclusione possiamo affermare, in estrema sintesi, che una presa incarico riabilitativa precoce con ortesi vertebrale corretta, controllo del dolore, rieducazione motoria quantitativamente e qualitativamente adeguata, corretta e tempestiva rieducazione viscerale, prevenzione attenta ed efficace delle complicanze, possano consentire, nella maggior parte dei casi, risultati soddisfacenti, con recuperi di menomazioni neurologiche inizialmente anche severe, permettendo di emendare disabilità altrimenti molto problematiche per il paziente ed il suo contesto familiare e sociale.

### **Bibliografia**

- Fisher SV, Winter RB. Ortesi per il rachide in riabilitazione. In: Bradom R.L. Medicina Fisica e Riabilitazione. A. Delfino ed., 1998.
- Franchignoni F. TENS. In: Valorra GN. Trattato di medicina Fisica e Riabilitazione. UTET, Torino, 1992.
- Granger CV, Hamilton BB, Shervin FS. Guide for the use of the uniform data set for medical rehabilitation. New York, Buffalo General Hospital, Uniform Data System for Medical Rehabilitation Project Office. 1986.
- Lotta S. La riabilitazione del soggetto mieloleso. In: Basaglia N. Trattato di Medicina Riabilitativa, Iderson Gnocchi. Napoli. 2000.
- Melzack R, Casey KL. Sensory motivational and central control determinants of pain. A new conceptual model. In: Kenshalo D.R., ed. The skin senses. Thomas, Springfield, Illinois, 1968;423-39.
- Melzack R. The Mc Gill pain Questionnaire: major properties and scoring methods. Pain 1975; 1:277-99.
- Melzack R. The short form Mc Gill Pain Questionnaire. Pain 1987; 30: 191-7.
- Scott-Huskisson et al. Graphic representation of pain. Pain 1976; 2: 175-84.

L. MANFRÉ

Servizio di Neuroradiologia,  
Azienda Ospedaliera "Cannizzaro", Catania

## La vertebroplastica nelle neoplasie del rachide

**N**onostante il primo trattamento di vertebroplastica percutanea su uomo sia stato eseguito nel lontano 1984 da Deramond, in un paziente affetto da angioma espansivo dell'odontoide,<sup>4</sup> la letteratura scientifica — anche recente — attestante il successivo quanto vertiginoso sviluppo, in Europa come negli Stati Uniti, della metodica ha focalizzato maggiormente l'attenzione sulle possibilità applicative dell'introduzione del cemento al polimetilmetacrilato (PMMA) nell'ambito di vertebre affette da crolli primitivi da patologia osteoporotica.<sup>8,9,11,13,18,22</sup>

Negli ultimi anni tuttavia la comunità scientifica ha tuttavia guardato con interesse crescente l'uso della vertebroplastica in corso di neoplasie benigne (angiomi, localizzazioni leucemiche) o maligne (metastasi in particolare) a localizzazione vertebrale. Il conseguimento infatti di una stabilizzazione del complesso vertebrale affetto da malattia, con la riduzione del rischio di crollo vertebrale secondario e conseguente possibile danno a carico delle strutture nervose intraspeciali fa della vertebroplastica uno dei trattamenti principali nella patologia tumorale vertebrale; non si dimentichi inoltre il potente effetto antalgico ottenuto con l'intervento<sup>2,12</sup> con sollievo pressoché immediato per il paziente e miglioramento della sua qualità di vita, in accordo con uno dei principali temi di interesse delle linee guida attuali del Ministero della Sanità, rappresentato proprio dalla terapia del dolore. La metodica appare quindi sostitutiva, o comunque di sostegno, ai trattamenti radioterapici, non sempre in grado di ottenere un soddisfacente effetto antalgico, mentre appare decisamente meno invasiva e più efficace della vertebrectomia, cioè dell'ablazione chirurgica della vertebra colpita dalla malattia neoplastica.<sup>23</sup> In caso di angioma espansivo, infine, la vertebroplastica può precedere, ove necessario, un eventuale trattamento embolizzante con colle della lesione, riducendo il letto vascolare della stessa.

### Indicazioni della vertebroplastica

Come già riferito, il trattamento di cementificazione percutanea può, in caso di patologia espansiva vertebrale, rientrare nel protocollo terapeutico di pazienti che devono essere sottoposti a trattamento radiante: la vertebroplastica infatti non preclude in alcun modo l'efficacia della radioterapia, ed anzi, distruggendo in ampia parte, come vedremo, il tessuto neoplastico, riduce la massa tumorale che dovrà poi essere trattata dal radioterapista, potenziando il risultato positivo della radioterapia: nessun tessuto, integro o patologico che sia, può permanere integro all'interno del nucleo di cemento posto in sede intravertebrale, e non è pertanto possibile che il cemento inserito funga da *schermo attenuante* al fascio radioattivo utilizzato. Sarebbe peraltro opportuno che, nell'iter terapeutico del paziente con malattia tumorale vertebrale, la vertebroplastica preceda il trattamento di radioterapia, la cui indubbia efficacia è però vincolata da un effetto a medio-lungo termine (alcuni mesi in genere), mentre la stabilizzazione con cemento della vertebra avviene in maniera pressoché immediata (solidificazione del cemento in 4-6 minuti circa, e dimissione del paziente — in grado di deambulare autonomamente — nell'arco di 24h): in questo modo, si previene un'altrimenti imminente crollo vertebrale. È stato parimenti dimostrato ormai da tempo come l'effetto della Radioterapia post-trattamento cementificante non alteri le caratteristiche chimico-fisiche (elasticità e resistenza in particolare) del cemento.<sup>17</sup>

Le patologie espansive delle vertebre ove è indicato il trattamento percutaneo di vertebroplastica sono rappresentate dagli angiomi espansivi, dalle localizzazioni intrasomatiche di malattia neoplastica (solitamente neoplasie della serie ematica come la leucemia mieloide cronica o il mieloma multiplo) e dalle metastasi, purché sia risparmiato l'arco posteriore vertebrale: una sua eventuale compromissione infatti precluderebbe nella maggior parte dei casi una

vera stabilità vertebrale, anche dopo il trattamento, e ridurrebbe comunque le potenzialità antalgiche dello stesso.

L'angioma espansivo vertebrale è indubbiamente uno dei campi applicativi della vertebroplastica di maggior interesse. L'angioma cavernoso semplice vertebrale, sempre asintomatico, costituisce una delle patologie di più frequente riscontro (dal 8.9% al 12.5% dei tumori vertebrali), e solo in minima parte esiste la degenerazione in angioma *espansivo*, un angioma cioè caratterizzato da capacità destruenti l'osso vertebrale, con la tendenza alla crescita continua subperiosteale extra-ossa: ne deriva la comparsa di algia vertebrale gravativa e continua, secondaria all'instabilità del corpo vertebrale, la tendenza al crollo vertebrale, lento ma inesorabile, e il possibile rischio di compressione sulle strutture midollari e sulle radici nervose in sede intra- e peri-foraminale, con conseguente comparsa di un dolore a fascia, radicolare, che si sovrappone al dolore mediano di origine vertebrale. Da non dimenticare poi la stenosi per deformazione del canale vertebrale e il rischio di emorragia secondaria alla malattia.

Le localizzazioni tumorali di malattie della serie ematica, dal plasmocitoma-mieloma multiplo alle forme leucemiche e linfomatose, e le lesioni secondarie delle vertebre costituiscono infine un altro importante campo di applicazione della vertebroplastica in patologia tumorale, essendo ben documentato per queste malattie il rischio di crollo vertebrale e in considerazione della spiccata sintomatologia algica dei pazienti.

### **L'effetto analgesico del cemento**

La scomparsa del dolore dipendente dalla vertebroplastica avviene solitamente in un periodo oscillante tra le prime 24-48h sino a 30 giorni, con una media di 7 giorni.<sup>13</sup>

Nel corso dello sviluppo della metodica, differenti teorie sono state proposte per spiegarne il potente effetto analgesico in pazienti affetti da patologia tumorale vertebrale trattati con cementoplastica vertebrale. Le principali teorie sull'effetto analgesico del cemento che si sono avvicinate sono fondamentalmente tre, e sono legate rispettivamente all'azione chimica, termica e meccanica del cemento stesso.

L'idea che la scomparsa del dolore potesse essere correlata alla neurolisi termica delle terminazioni nervose vertebrali e del periostio in particolare è stata proposta da Radin e collaboratori.<sup>20</sup> Studi più recenti tuttavia hanno dimostrato come l'effetto termico è in grado di determinare una necrosi dei nervi a contatto con lo stesso solo se si raggiunge una temperatura superiore ai 50°C per un periodo di tempo superiore al minuto: tuttavia, se è comunque vero che il nucleo del materiale protesico cementante può raggiungere, in

base al tipo di cemento, una temperatura oscillante tra i 70°C e i 90°C, in periferia e ancor di più sulla superficie della massa di polimero la temperatura è spesso inferiore a 50°C, e mantenuta solo per poche decine di secondi. L'effetto termico non può quindi spiegare — almeno interamente — l'analgesia.

Una neurolisi chimica si ottiene esponendo le radici nervose al metilmetacrilato in alte dosi e solo per un periodo di tempo superiore ai 3 minuti: *in vivo* il tessuto tumorale non sempre rimane esposto a dosi voluminose (spesso l'efficacia analgesica si ottiene con 1-1.5 cc di cemento).

La neoplasia vertebrale, indipendentemente dall'istotipo, non è dotata di innervazione propria, ed il dolore secondario alla presenza del tumore è quindi legato alla frattura vertebrale in sé, ed alla conseguente stimolazione delle terminazioni sensitive del periostio in particolare. Ecco perché l'effetto meccanico sembra in realtà spiegare meglio l'azione del cemento, stabilizzando i movimenti della vertebra non solo in senso caudo-craniale ma anche latero-laterale. Tuttavia, in considerazione del fatto che sovente l'analgesia è comunque raggiunta a dispetto del volume di cemento iniettato, ed anche in caso di incompleto riempimento del corpo vertebrale, è possibile ipotizzare un concorso degli effetti chimici e termici del cemento stesso.

Se si pongono a confronto le casistiche principali di pazienti affetti da patologia vertebrale espansiva trattati con vertebroplastica e non sottoposti, prima o dopo il trattamento cementificante, a radioterapia rispetto ai pazienti sottoposti a sola radioterapia, le percentuali di successo sono sostanzialmente simili, essendo riportata la scomparsa del dolore nel 76% dei pazienti trattati con vertebroplastica, e nel 73-75% in caso di solo trattamento radiante.<sup>6,21</sup> Rilievi analoghi vengono documentati in caso di embolizzazione di angiomi cavernosi espansivi con colla, per quanto quest'ultima procedura presenti qualche rischio per il possibile indesiderato interessamento di strutture vascolari afferenti o efferenti il midollo spinale.

Il fallimento dell'effetto antalgico, che si verifica in una percentuale tra il 6% ed il 25% dei casi a seconda delle casistiche riportate in letteratura, può essere legato all'esistenza di una neoplasia che si sviluppa nel peduncolo o in sede paravertebrale, con difficile raggiungimento della stessa da parte del cemento, in caso di estensione della neoplasia in sede intraforaminale, o in caso di coesistenza o comparsa successiva di altre lesioni vertebrali.

### **L'effetto antitumorale**

Il metilmetacrilato è un agente altamente citotossico quando non ancora completamente polimerizzato, cioè solidificato, e quindi è immaginabile una poten-

te azione destrutturante le cellule tumorali da parte del cemento appena introdotto all'interno della vertebra.<sup>10</sup>

Questa azione citolitica spiega anche perché non si apprezzino significativi cambiamenti del profilo dell'estensione tumorale extravertebrale dopo una cementificazione anche abbondante della vertebra: non si assiste cioè alla dislocazione extravertebrale del tessuto patologico precedentemente contenuto all'interno del corpo vertebrale, quanto piuttosto ad una sua distruzione. L'azione citotossica spiega anche la rarità di una neoproliferazione metastatica a carico delle vertebre sottoposte al trattamento di Vertebroplastica, come già notato da Weill nella sua ampia casistica.<sup>23</sup>

Nel caso poi di trattamento di angiomi cavernosi espansivi è anche possibile che la componente perivertebrale del tumore, pur non direttamente cementificata, vada incontro a una trombosi progressiva, secondaria alla cementificazione del principale letto vascolare intravertebrale, come da noi documentato mediante controlli successivi con RM: la vertebroplastica assume in questi casi efficacia terapeutica, e non solo quindi semplicemente sintomatica, sulla malattia del paziente, evitando ove possibile il ricorso a embolizzazione con colle, o all'alcolizzazione della lesione angiomatosa, tecniche queste non scevre da rischi principalmente connessi all'interessamento di strutture vascolari del midollo spinale.<sup>5</sup>

### **L'effetto meccanico**

La dimostrazione che l'introduzione di un cemento all'interno della vertebra umana ne potenzia le caratteristiche di resistenza è stata già effettuata da Dermond e collaboratori nel 1990.<sup>3</sup>

L'azione immediata sulla stabilità vertebrale apportata dal nucleo di cemento è una delle motivazioni del successo della metodica: il cemento polimerizza — raggiungendo la solidità definitiva — nel giro di pochi minuti (da 3 a 6 minuti in media). Se ne intuisce quindi la superiorità rispetto ai processi di fisiologica ricalcificazione vertebrale descritti in seguito a radioterapia o embolizzazione di tumori vertebrali, che impiegano solitamente alcuni mesi per conseguire uno stato ottimale di resistenza.<sup>1</sup>

In confronto alle convenzionali tecniche neurochirurgiche poi, la cementoplastica pone a suo vantaggio la mini-invasività della metodica, che non necessita laminectomia alcuna e non influisce quindi sulla fisiologica biomeccanica vertebrale, rinforzando lo scheletro osseo del corpo vertebrale dall'interno.

### **Gli esami clinici e neuroradiologici**

E' sempre utile indagare sulla qualità di vita del paziente, sull'entità del dolore esistente e sulla sua localizzazione (non è consigliabile trattare pazienti con imprecisati dolori diffusi, dato che il dolore vertebrale

ha in genere una sua precisa localizzazione spaziale) e sull'eventuale assunzione di farmaci analgesici, oppiacei e non: il miglioramento della qualità di vita infatti verrà valutato nei risultati dell'intervento proprio sulla base del rilievo soggettivo di scomparsa o riduzione della sintomatologia, ed è per questo opportuno chiedere al paziente di identificare, in una scala da 0 (assenza di dolore) a 10 (dolore invalidante e posizione obbligata a letto), la sua condizione, in analogia a quanto già fatto in caso di pazienti affetti da dolore lombare in corso di trattamento con infiltrazione perigangliare steroidea (*Owestry Back Pain Scale*).<sup>15,16</sup>

Gli esami clinico-strumentali non possono prescindere da una valutazione dei tempi di coagulazione, e di eventuali deficit coagulativi (carenza dei fattori epatici, piastrinopenia) che possono essere riscontrati in pazienti affetti da malattia tumorale come manifestazione della malattia (malattie della serie ematica) o come conseguenza di trattamenti precedentemente effettuati (chemio- e radioterapia).

E' necessario inoltre richiedere sempre prima un ECG ed una radiografia del torace, in considerazione della necessità di effettuare una seppur blanda neuroleptoanalgesia durante l'intervento.

Gli esami neuroradiologici includono, oltre al tradizionale bilancio radiografico (utile per il calcolo dell'entità di crollo vertebrale, ma sostituibile da una valutazione TC3D con relative misurazioni), in uno studio mirato ed in alta risoluzione con metodica TC, e nel bilancio con RM condotto almeno su 2 piani, assiale e sagittale, con sequenze T1 e T2 ponderate (queste ultime preferibilmente in tecnica STIR a lungo TE), con indagine finale contrastografica a soppressione del segnale del grasso.

*Angioma espansivo.* Il bilancio radiografico convenzionale è sufficiente nella dimostrazione del tradizionale aspetto *a palizzata* o a *nido d'ape* del corpo vertebrale angiomatoso. La valutazione neuroradiologica dell'angioma espansivo non deve tuttavia prescindere da uno studio mirato TC del corpo vertebrale, sempre in grado di identificare non solo l'aspetto *a palizzata anarchica* e le ampie lacune ematiche della angioma espansivo, ma anche le discontinuità ossee del corpo vertebrale colpito dalla malattia, che costituiscono possibili vie di fuga per il cemento durante il momento della sua introduzione. Il bilancio con RM dimostra un aspetto "atipico" dell'angioma espansivo rispetto al più tradizionale angioma cavernoso: il ridotto contenuto in grasso dell'angioma espansivo ed il più elevato contenuto cellulare infatti spiegano il basso segnale della lesione nelle sequenze T1-ponderate di base, l'elevato segnale al bilancio T2 dipendente, meglio se eseguito con tecnica STIR a lungo TE, e l'enhancement massivo dopo somministrazione di mezzo di contrasto: la RM appare insostituibile nello

studio di estensioni intraspeciali dell'angioma, e nella valutazione del midollo e delle strutture radicolari.

*Mieloma multiplo e tumori della serie ematica (leucemie e linfomi).* Innanzitutto, in considerazione della frequente compromissione di metameri multipli da parte della malattia, come per le metastasi è indispensabile abbinare il dato neuroradiologico a quello clinico, per la corretta identificazione del livello o dei livelli da trattare. Anche in questi casi il bilancio neuroradiologico integrato appare indispensabile, con la necessità di uno studio TC in alta risoluzione che risulta fondamentale per la valutazione dell'entità di distruzione del corpo vertebrale. Il bilancio RM dimostra in maniera raffinata la componente tissutale del tumore, solitamente a basso segnale al bilancio T1 ponderato, ad elevato segnale alla valutazione per lungo TR e con *enhancement* diffuso, indipendentemente dall'istotipo tumorale.

### **I materiali**

L'ago da vertebroplastica è un ago centimetrato, solitamente di calibro compreso tra 11G e 13G, di una lunghezza variabile da 10 cm a 15 cm, con estremo a "becco di flauto" e munito di "alette" laterali che ne facilitano la rotazione. L'ago da anestesia paravertebrale è invece un semplice ago spinale (da 18G a 22G), di 10-12 cm di lunghezza.

Il polimero preferito è un cemento a bassa viscosità e ridotta temperatura di polimerizzazione, costituito da una polvere di metacrilato, e da un solvente (il polimetilmetacrilato). Per aumentare la densità del cemento e migliorarne la visualizzazione durante la fase di iniezione, si preferisce miscelare la polvere di cemento a una polvere a elevato numero atomico (solfato di bario, tantalio, tungsteno), opportunamente sterilizzata ed in percentuale variabile, a seconda della preferenza dei vari autori ed anche del presunto campo operatorio da trattare.

Sono in procinto di commercializzazione nuovi tipi di cemento complessati con antibiotici (Gentamicina in genere) o polimeri che, solidificando, presentano all'analisi al microscopio una struttura porosa con una rete di canalicoli nel contesto, che facilitano la permeazione successiva da parte degli osteoblasti e quindi una naturale saldatura della frattura vertebrale patologica.

### **I rischi e le controindicazioni**

Il principale rischio della vertebroplastica in corso di patologia tumorale consiste nella fuoriuscita del cemento in sede extravertebrale durante la sua introduzione. In particolare, in considerazione delle fratture vertebrali — a volte di pur di minima entità — determinate dalla malattia neoplastica e sovente interessanti il profilo posteriore del corpo vertebrale, in caso

di tumori — come del resto nell'osteoporosi — esiste sempre la possibilità di una indesiderata espansione del cemento in sede intraspeciale, con compressione di radici nervose o, nel peggiore dei casi, direttamente del midollo spinale e conseguente possibile comparsa di sintomatologia dello stesso. Parimenti, l'esistenza di una vascolarizzazione intravertebrale "anarchica" che è poi caratteristica tipica dei tumori aggressivi, di ampie lacune ematiche spesso a flusso elevato (angiomi espansivi) o di neo-anastomosi venose intraparavertebrali conseguenti all'espansione tumorale (in analogia a quanto avviene secondariamente al crollo osteoporotico), possono facilitare la fuoriuscita del cemento in vena cava, con conseguente embolizzazione polmonare.<sup>13,19</sup>

L'esistenza di circoli patologici e degli scarichi venosi conseguenti viene comunque dimostrata in maniera ottimale e raffinata dalla Vertebrografia, eseguita immediatamente prima dell'introduzione del cemento: la corretta interpretazione dell'immagine da parte dell'esperto neuroradiologo è quindi *conditio sine qua non* per l'effettuazione di una procedura in modo corretto.<sup>7</sup> Parimenti, riteniamo indispensabile che la procedura di vertebroplastica, indipendentemente dalla tipologia di patologia da trattare, venga condotta dal neuroradiologo nell'ambito di un presidio ove sia presente un'esperta equipe neurochirurgica, per l'eventuale comparsa — e quindi risoluzione chirurgica — di complicanze a carico del midollo spinale.

Se affidata a mani esperte, il rischio di una importante embolizzazione polmonare è minimizzato: si ricorda come microembolie polmonari coinvolgenti un singolo piccolo vaso arteriolare non costituiscano in realtà rischio significativo per il paziente.

### **Conclusioni**

In conclusione, la vertebroplastica rappresenta oggi una nuova arma dell'arsenale a disposizione della neuroradiologia interventiva per il trattamento di lesioni singole o multiple di natura tumorale della colonna vertebrale. La duplice azione di stabilizzazione vertebrale, con ridotto rischio di crollo vertebrale secondario, ed il potente effetto analgesico, la rendono a buon diritto partecipe dell'iter terapeutico delle fratture patologiche dei corpi vertebrali.

### **Bibliografia**

1. Chuang VP et al. Arterial occlusion: management of giant cell tumor and aneurysmal bone cyst. AJR 1981; 136:1127-30.
2. Deramond H, et al. Percutaneous vertebroplasty with methylmethacrylate: technique, method, results. Radiology 1990; 177: 352.
3. Deramond H et al. La vertébroplastie. Feuilles Radiol 1990; 30: 262-8.
4. Galibert P, Deramond H, Rosat P, Le Gars D. Note préliminaire sur le traitement des angiomes vertébraux par vertébroplastie acrylique percutanée. Neurochirurgie 1987; 33:166-8.
5. Gangi A, et al. Injection of alcohol into bone metastases under CT

- guidance. *J Comp Ass Tomogr* 1994; 18:932-5.
6. Garmatis CJ, et al. The effectiveness of radiation therapy in the treatment of bone metastases from breast cancer. *Radiology* 1978, 126: 235-7.
  7. Gaughen JR, et al. Relevance of antecedent venography in percutaneous Vertebroplasty for the treatment of osteoporotic compression fractures. *Am J Neuroradiol* 2002; 23:594-600.
  8. Goltra DD. Vertebroplasty for Osteoporotic Compression Fracture: Effective Treatment for a Neglected Disease. *Am J Neuroradiol* 2001; 22:595.
  9. Jarvik JG, et al. Vertebroplasty for Osteoporotic Compression Fracture: Effective Treatment for a Neglected Disease. *Am J Neuroradiol* 2001; 22:594-5.
  10. Jefferiss CD, et al. Thermal aspects of self-curing polymethylmethacrylate. *J Bone Joint Surg* 1975; 57:511-8.
  11. Jensen ME, et al. Percutaneous polymethylmethacrylate vertebroplasty in the treatment of osteoporotic vertebral body compression fractures: technical aspects. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997; 18:1897-904.
  12. Kaemmerlem P, et al. Vertébroplastie percutanée dans le traitement des métastases: technique et résultats. *J Radiol* 1989; 70: 557-62.
  13. Kaufmann TJ, et al. Age of Fracture and Clinical Outcomes of Percutaneous Vertebroplasty. *Am J Neuroradiol* 2001; 22:1860-3.
  14. Kaufmann TJ, et al. Cardiovascular Effects of Polymethylmethacrylate Use in Percutaneous Vertebroplasty. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23:601-4.
  15. Manfrè L, et al. CT-guided periganglionic steroid treatment and pain relief in patients affected by sciatalgia. *Neuroradiology* 2000; 42:31.
  16. Manfrè L. Trattamento della lombosciatalgia acuta e cronica con infiltrazione perigangliare di steroide: esperienza personale. *Rivista Italiana di Neuroradiologia* 2001; 14:43-6.
  17. Murray JA, et al. Irradiation of polymethylmethacrylate. *J Bone Joint Surg* 1974; 56:311-2.
  18. O'Brien JP, et al. Vertebroplasty in Patients with Severe Vertebral Compression Fractures: A Technical Report. *Am J Neuroradiol* 2000; 21:1555-8.
  19. Padovani B, et al. Pulmonary Embolism Caused by Acrylic Cement: A Rare Complication of Percutaneous Vertebroplasty. *Am J Neuroradiol* 1999; 20:375-7.
  20. Radin EL, et al. Changes in the bone cement interface after total hip replacement. *J Bone Joint Surg* 1982; 64:1188-200.
  21. Salazar OM et al. Single-dose half-body irradiation for palliation of multiple bone metastases from solid tumors. *Cancer* 1986; 58: 29-36.
  22. Stanley Maynard A, et al. Value of Bone Scan Imaging in Predicting Pain Relief from Percutaneous Vertebroplasty in Osteoporotic Vertebral Fractures. *Am J Neuroradiol* 2000; 21:1807-12.
  23. Weill A, et al. Spinal metastases: indications for and results of percutaneous injection of acrylic surgical cement. *Radiology* 1996; 199:241-7.