



UN CASO AD «ARTICOLATA» GESTIONE PLURISPECIALISTICA



Regione Toscana
Ospedale San Jacopo di
Pistoia
S.O.C. Medicina II
Direttore Dott. Gabriele Nenci

*Gli Incontri dell'Accademia Medica Pistoiese «Filippo Pacini»
Martedì 19 novembre 2019*

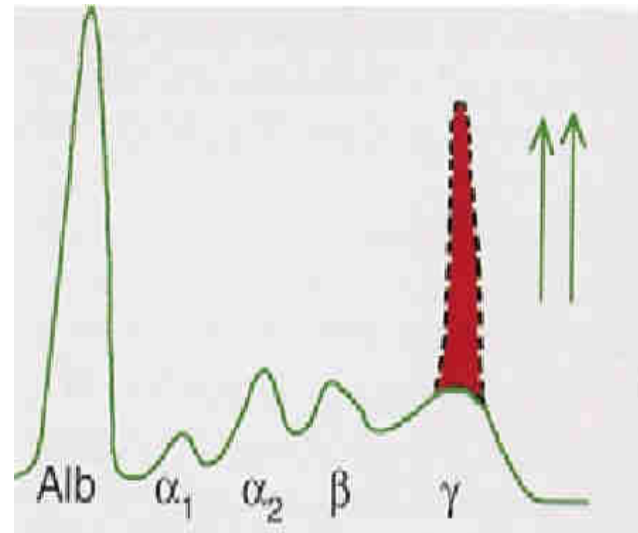
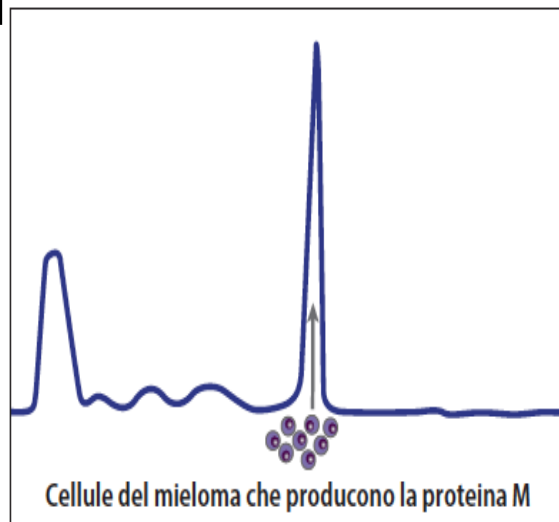


TEMA DI RIFLESSIONE

Gammopatie monoclonali

Le gammopatie monoclonali sono quadri clinico-laboratoristici caratterizzati dalla proliferazione e accumulo nel midollo osseo di **un clone di linfociti B e di plasmacellule sintetizzanti immunoglobuline (Ig)** identiche per caratteristiche isotipiche (stessa classe di Ig) e idiotipiche (stesso sito di legame con l'antigene nella regione variabile), complete o incomplete, rilevabili nel siero e/o nelle urine.

Tali Ig prendono il nome di **Componente monoclonale (CM)**



INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO DELLA CM

Al riscontro di una CM sierica, fare accurata anamnesi e valutazione clinica ed esami di screening di I livello.

Oltre che nel mieloma multiplo (MM), una CM può esserci in:

- Altri **tumori di origine linfoide** (LLC, linfomi a basso grado) e **mieloide** (LMC, mielodisplasia);
- **Tumori solidi** (K del colon e della mammella);
- **Malattie non neoplastiche** (cirrosi epatica, sarcoidosi, morbo di Gaucher, pioderma gangrenoso);
- **Malattie autoimmuni** (AR, myastenia gravis, malattia da crioagglutinine);
- **Malattie infettive** (Tbc, infezioni virali, parassitosi),

Screening di I livello in caso di CM

Indagine	Scopo
Emocromo	Valutazione di eventuali citopenie
Immunofissazione Siero – Immunofissazione urine	Conferma e Tipizzazione della CM sierica e urinaria
Elettroforesi sieroproteine	Quantificazione della CM sierica
Proteinuria totale, esame urine	Valutazione della funzionalità renale Distinzione fra danno glomerulare/tubulare
IgG, IgA, IgM	Valutazione dell'eventuale soppressione delle Immunoglobuline sieriche normali
Calcemia	Valutazione del danno osseo
Creatinina Azotemia	Valutazione della funzionalità renale (primo livello)
GOT, GPT, γ-GT, fosfatasi alcalina, bilirubina	Valutazione della funzionalità epatica
VES, PCR, Ferritina	Valutazione dello stato infiammatorio
Visita medica	Ricerca di linfadenomegalie, epatosplenomegalia, segni di amiloidosi (macroglossia, porpora periorbitaria, edemi declivi); neuropatia periferica
Anamnesi	Dolore osseo, sintomi sistemici, stile di vita ,diatesi infettiva, anamnesi di fratture,ipotensione ortostatica, impotenza, perdita di peso inspiegabile, astenia, alterazioni dell'alvo, sindrome da

Screening di **II livello** in caso di CM

Indagine	Scopo
Catene leggere libere sieriche κ e λ	Valutazione della malattia
Quantificazione proteinuria di Bence Jones	Valutazione malattia e quantificazione danno tubulare
RX scheletro	Valutazione della sede e dell'estensione del danno osseo
Mieloaspirato Biopsia osteomidollare	Valutazione dell'infiltrato plasmacellulare midollare

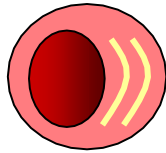
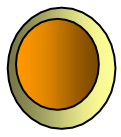
CLASSIFICAZIONE DELLE GAMMOPATIE MONOCLONALI

- **Gammopatia monoclonale di significato non determinato (MGUS)**

- **Gammopatie monoclonali neoplastiche:**
 - Mieloma multiplo
 - Plasmacitoma localizzato
 - Leucemia plasmacellulare
 - Macroglobulinemia di Waldenstrom

B linfocita
CG

Long-lived PC



MGUS



smoldering
myeloma



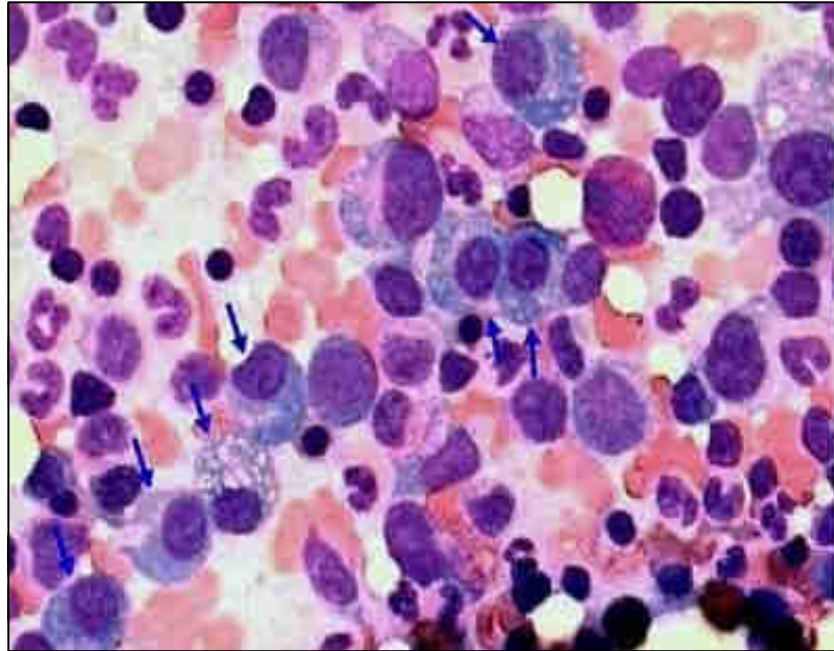
symptomatic
myeloma
intramedullary



symptomatic
myeloma
extramedullary



microambient
midollare



<i>NOME</i>	<i>DEFINIZIONE</i>
Gammopatia monoclonale di incerto significato (MGUS)	<ul style="list-style-type: none"> • Proteina monoclonale presente, ma in genere < 3,0 g/dl • Assenza di CRAB o di altri indicatori di mieloma attivo • Plasmacellule monoclonali presenti nel midollo osseo in percentuale < 10%
Mieloma multiplo smoldering (SMM)	<ul style="list-style-type: none"> • Grado di malattia più elevato rispetto all'MGUS: la componente monoclonale sierica può essere > 3,0 g/dl e/o le plasmacellule nel midollo osseo tra il 10% e il 60%, ma • Assenza di CRAB o di altri indicatori di mieloma attivo
Mieloma attivo in fase iniziale	<ul style="list-style-type: none"> • Plasmacellule monoclonali presenti nel midollo osseo in percentuale > 60% • Rapporto catene leggere libere > 100 • lesioni focali rilevate mediante risonanza magnetica (MRI) > 1
Mieloma attivo	<ul style="list-style-type: none"> • Proteina monoclonale presente, e • Uno o più segni di "CRAB" e/o indicatori di danno d'organo*

*Danno d'organo classificato come "CRAB" o qualunque altro problema clinico correlato alla progressione del mieloma come infezioni ricorrenti o neuropatia non riconducibile al trattamento

C – IperCalcemia (> 10 mg/dl)

R – insufficienza Renale (creatinina > 2 mg/dl o clearance della creatinina < 40 ml/min)

A – Anemia (emoglobina < 10 g/dl o una diminuzione di > 2 g/dl dal normale)

B – lesioni dell'osso (una o più lesioni osteolitiche rilevate mediante radiografia dello scheletro, WBLC CT, o PET/CT)

Uno o più segni di "CRAB", o altro problema significativo, richiesti per una diagnosi di **Mieloma sintomatico**

GAMMAPATIA MONOCLONALE DI INCERTO SIGNIFICATO (MGUS)

Presenza di una componente monoclonale (sierica e/o urinaria) e di Plasmacellule monoclonali midollari < 10%

Assenza di sintomi clinici e segni (anemia, lesioni osteolitiche, insufficienza renale, ipercalcemia e iperviscosità).

La MGUS interessa l'adulto e l'anziano (incidenza: 5% >70 aa e 10% >80 aa). È "benigna" perché >70% dei pazienti muore per altre cause.

In base all'evoluzione clinica si distinguono tre tipologie di pazienti:

Gruppo I (55% delle MGUS): aumento non significativo della CM.

Gruppo II (20% delle MGUS): incremento della CM senza

CATENE LEGGERE LIBERE SIERICHE (FLC) nella MGUS



Rappresentano una novità nell'approccio diagnostico laboratoristico classico della MGUS.

La determinazione delle catene leggere libere κ e λ nel siero (*free light chains*, o FLC) e la stima del rapporto κ / λ (FLC-R) rappresentano indici sensibili di clonalità

Tabella 1 - Rischio di progressione a mieloma

Rischio	Fattori di rischio	Evoluzione a 20 anni
Basso	CM < 1,5 g/dl; IgG; normale rapporto FLC	< 5%
Intermedio-1	Uno di questi fattori: CM > 1,5 g/dl; non IgG; alterato rapporto FLC	21%
Intermedio-2	Due di questi fattori: CM > 1,5 g/dl; non IgG; alterato rapporto FLC	37%
Alto	Tre di questi fattori: CM > 1,5 g/dl; non IgG; alterato rapporto FLC	58%

neoplastica monoclonale.

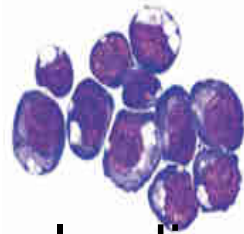
Su di essi si basa la tabella di rischio di progressione a mieloma delle gammopatie che vengono suddivise in diversi gruppi a differente prognosi e distinta necessità di *follow-up*:

CATENE LEGGERE LIBERE SIERICHE (FLC) nel *MM*



Le FLC sono un esame fondamentale: l'80% dei mielomi non secernenti una componente monoclonale (M. non secernenti) presentano una alterazione delle FLC che rappresentano quindi l'unico metodo per monitorare la malattia.

MIELOMA MULTIPLO



Emopatia maligna caratterizzata da proliferazione clonale di plasmacellule.

È l'1-2% di tutte le neoplasie e 10-15% delle emopatie maligne. In Italia si possono calcolare circa 4000 nuovi casi l'anno (età media 65 anni, prev. ♂).

Nel 98% dei casi: elevata quantità di Ig (la CM) nelle urine o nel siero (tracciato elettroforetico "a corna").

Quando la CM è rappresentata solo da una delle catene leggere κ o λ si avrà un **mieloma micromolecolare** e può esserci un'ipogammaglobulinemia.

La terapia va considerata in presenza di **CRAB** (elevated **C**alcemia, **R**enal failure, **A**naemia, **B**one disease).

La stadiazione di Durie e Salmon: tre gruppi clinici prognostici

INDAGINI NECESSARIE NEL SOSPETTO DI UN MIELOMA MULTIPLO

Emocromo

Elettroforesi proteine sieriche

Dosaggio immunoglobuline

Immunofissazione sierica

Es. urine, elettroforesi,
immunofissazione urinaria

Proteinuria 24 ore

Ricerca proteina di Bence Jones

Free Light Chains (κ / λ)

Creatininemia

Calcemia

β 2 microglobulinemia

Citogenetica

Fish

Aspirato midollare / biopsia ossea

Rx scheletro *in toto*

RMN rachide

PET

PET/TC e RMN



Nel 30% dei mielomi si riscontrano lesioni litiche alla RMN o alla TC/PET, che non sono evidenziate dall’RX: i due esami, tra loro complementari, sono dunque da considerare sempre integrativi dell’indagine radiologica standard dello scheletro.

Inoltre, nel caso in cui alla RMN del rachide/bacino sia manifestina >1 lesione, ciò è criterio sufficiente per decidere di iniziare una terapia (anche se il paziente è asintomatico).

DURIE/SALMON

Include i principali parametri clinici in relazione alla massa mielomatosa.

Il Sistema continua ad essere utilizzato in tutto il mondo soprattutto perché fornisce la migliore correlazione diretta con le singole caratteristiche cliniche del paziente.

I pazienti in Fase I sono affetti da mieloma smoldering mentre i pazienti in Fase II e III sono affetti da mieloma attivo.

Nel 2005 è stato sviluppato il nuovo Sistema di stadiazione internazionale (ISS).

La $\beta 2$ microglobulina sierica (S- $\beta 2$ M), l'albumina sierica, il numero di piastrine, la creatinina sierica e l'età

STADIO	CRITERI	MASSA DI MIELOMA MISURABILE (cellule mielomatose in miliardi/m ²)*
Stadio I (massa con poche cellule)	<i>Tutti i seguenti:</i> <ul style="list-style-type: none">• Valore di emoglobina > 10 g/dl• Valore di calcio sierico normale o < 10,5 mg/dl• Radiografia dello scheletro con normale struttura ossea (scala 0) o con un singolo plasmocitoma osseo solitario• Basso tasso di produzione della componente M<ul style="list-style-type: none">valore IgG < 5 g/dl;valore IgA < 3 g/dlComponente M della catena leggera dell'urina all'elettroforesi < 4 g/24h	600 miliardi*
Stadio II (massa intermedia)	<i>Criteri che non rientrano né nello Stadio I né nello Stadio III</i>	Da 600 a 1200 miliardi*
Stadio III (massa con molte cellule)	<i>Uno o più dei seguenti valori:</i> <ul style="list-style-type: none">• Valori di emoglobina < 8,5 g/dl• Valori di calcio sierico > 12 mg/dl• Lesioni litiche avanzate (scala 3)• Alti tassi di produzione della componente M<ul style="list-style-type: none">valore IgG > 7 g/dl;valore IgA > 5 g/dlComponente M della catena leggera dell'urina all'elettroforesi > 12 g/24h	> 1.200 miliardi*
Sottoclassificazione (A o B)	<ul style="list-style-type: none">• A: funzione renale relativamente normale (valori di creatinina sierica) < 2,0 mg/dl• B: funzionalità renale alterata (valori di creatinina sierica) > 2,0 mg/dl <i>Esempi: Stadio IA (massa con poche cellule con funzionalità renale normale); Stadio IIIB (massa con molte cellule con funzionalità renale anomala)</i>	

*cellule mielomatose nell'intero organismo

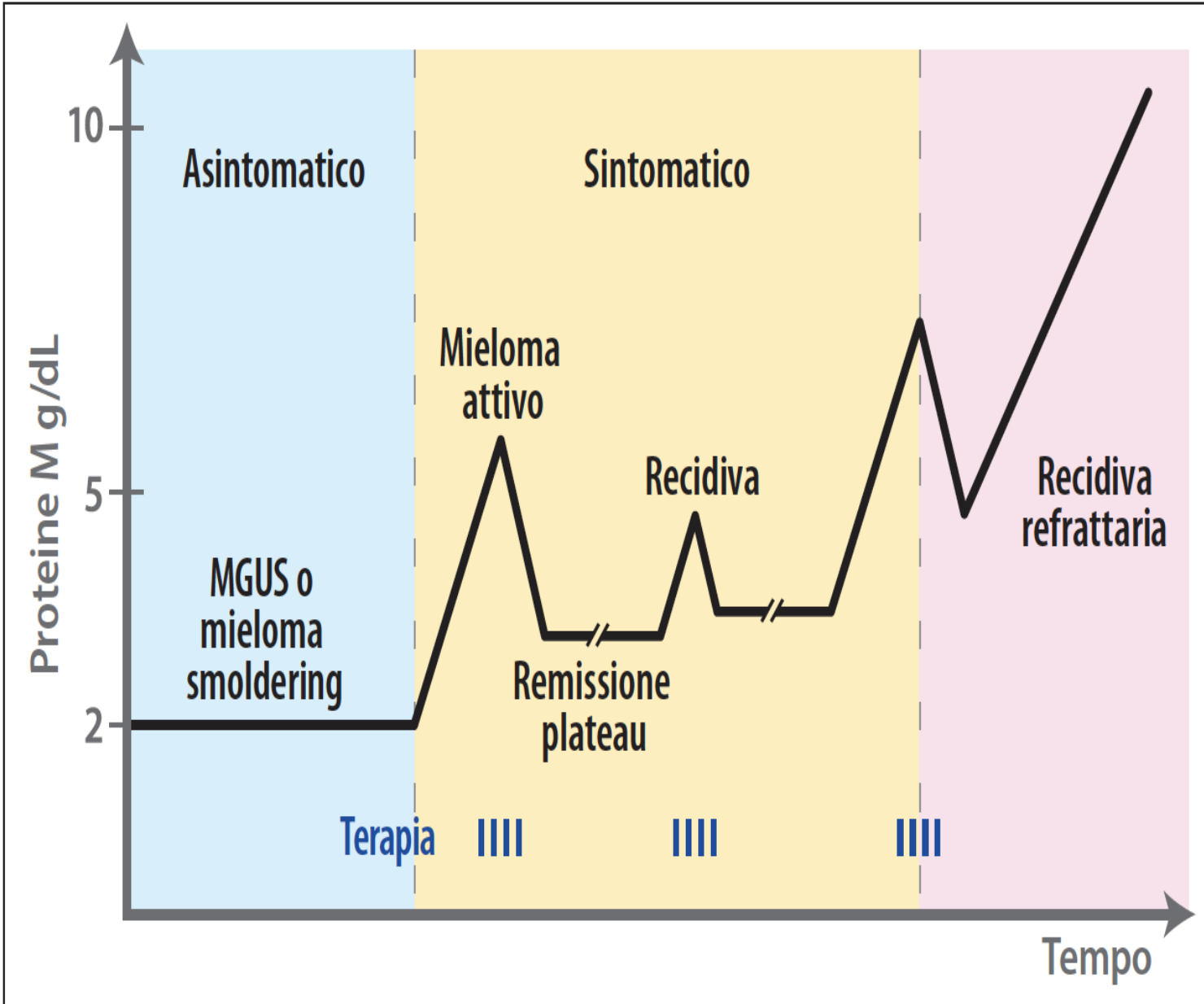
SISTEMA DI STADIAZIONE INTERNAZIONALE (ISS)

Nel 2005, sulla base di un'ampia raccolta di dati clinici e di laboratorio ottenuti da 10750 pazienti con mieloma sintomatico, è stato sviluppato un nuovo sistema di stadiazione, più semplice e molto efficace, che tiene conto solo della $\beta 2$ microglobulina sierica (S- $\beta 2$ M) e dell'albumina sierica.

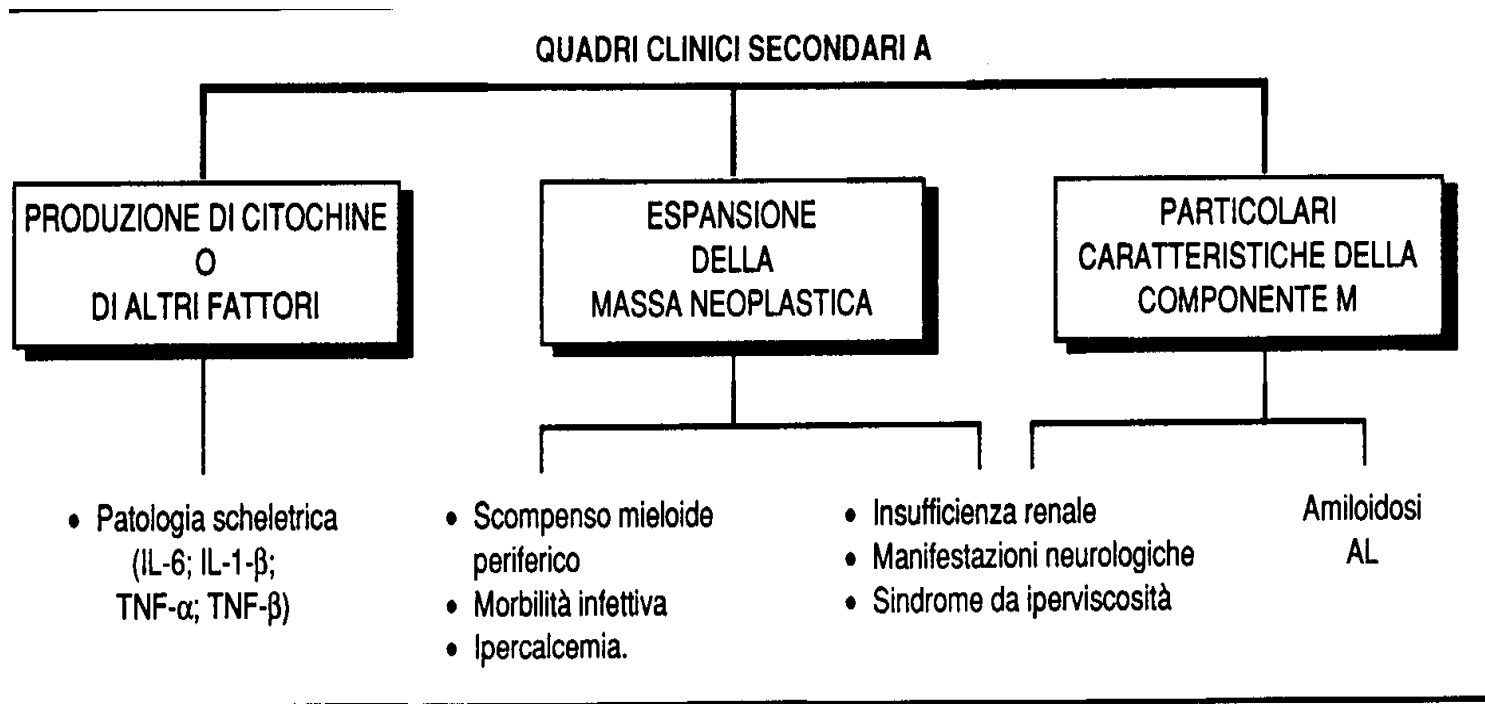
<i>STADIO</i>	<i>VALORI</i>
Stadio 1	$\beta 2M < 3,5 \text{ mg/l}$ $ALB \geq 3,5 \text{ g/dl}$
Stadio 2	$\beta 2M < 3,5 \text{ mg/l}$ $ALB < 3,5 \text{ g/dl}$ 0 $\beta 2M = 3,5-5,5 \text{ mg/l}$
Stadio 3	$\beta 2M > 5,5 \text{ mg/l}$

$\beta 2M = \beta 2$ microglobulina sierica, ALB = albumina sierica

FASI DELLA MALATTIA



QUADRI DEL MM E LORO PATOGENESI



SCHEMA PATOFISIOLOGICO DELLE MANIFESTAZIONI

Scheletro	<ul style="list-style-type: none"> • Lesioni osteolitiche solitarie o multiple 	<ul style="list-style-type: none"> • Osteoporosi diffusa (osteopenia)
Effetti correlati della distruzione ossea	<ul style="list-style-type: none"> • Elevato calcio sierico • Ipercalciuria (aumento del calcio nell'urina) 	<ul style="list-style-type: none"> • Fratture dell'osso • Perdita di altezza (collasso vertebrale)
Mieloma extramidollare (extrascheletrico)	<ul style="list-style-type: none"> • Coinvolgimento dei tessuti molli, più comunemente nell'area testa/collo (es. nasofaringe) ma anche nel fegato, reni e altri tessuti molli compresa la cute 	
Sangue periferico	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia • Coagulazione anormale 	<ul style="list-style-type: none"> • Trombocitopenia • Leucopenia • Leucemia plasmacellulare
Cambiamenti delle proteine plasmatiche	<ul style="list-style-type: none"> • Iperproteinemia (proteine elevate) • Ipervolemia (aumento del volume di sangue) • Immunoglobuline monoclonali (IgG, IgA, IgD, IgE, IgM o solo catene leggere) 	<ul style="list-style-type: none"> • Circolazione di plasmacellule • Circolazione dei linfociti B monoclonali (precursori delle cellule del mieloma) • Ridotto gap anionico (basso sodio sierico) • Elevati livelli di β_2-microglobulina • Diminuzione dell'albumina sierica • Elevati livelli sierici di IL-6 e proteina C-reattiva (PCR)
Anomalie del rene	<ul style="list-style-type: none"> • Proteinuria, cilindri senza leucociti o eritrociti • Disfunzione tubulare con acidosi (sindrome di Fanconi) 	<ul style="list-style-type: none"> • Uremia (insufficienza renale) • Amiloidosi o malattia della deposizione della catena leggera e disfunzione renale

MIELOMA MULTIPLO: RISCHIO DI INFEZIONI



Un'aumentata suscettibilità alle infezioni è un problema comune nel MM: oltre il 75% dei paz sviluppa un'infezione grave a qualche stadio della malattia (l'incidenza di polmonite è 16% nei paz <65 anni, 29% >65 anni),

Fattori che contribuiscono al rischio di infezione nel MM

Fattori legati alla malattia

- Disfunzione dei B-linfociti (espressa dalla ipogammaglobulinemia)
- Ridotta conta cellulare CD4+
- Disfunzione delle cellule NK

Fattori correlati al paziente e alla terapia

- Età avanzata (età media alla diagnosi di circa 70 anni)
- Predisposizione alle infezioni opportunistiche
- Schemi di terapia multipla

MIELOMA MULTIPLO (MM): SINTOMI E TERAPIA



Un trattamento specifico è raccomandato quando il mieloma diventa attivo con un aumento della componente monoclonale e/o con la comparsa di problemi clinici imminenti o “CRAB”.

I problemi che possono indirizzare ad iniziare un trattamento specifico sono:

- Distruzione dell'osso (lesioni litiche e/o osteoporosi)
- Insufficienza renale
- Riduzione della conta ematica (es. anemia, neutropenia)
- Calcemia elevata
- Danni al sistema nervoso o altri danni a livello di organi e tessuti causati dal mieloma o dalle proteine del mieloma.

Questi elementi possono essere riassunti nella parola CRAB: Iper**C**alcemia, insufficienza **R**enale, **A**nemia e lesioni dell'osso (**B**). L'obiettivo principale del trattamento è risolvere gli specifici problemi e raggiungere un controllo generale della malattia.

MIELOMA MULTIPLO: OPZIONE TERAPEUTICA DEL TRAPIANTO

PAZIENTE CON MALATTIA ATTIVA

TRAPIANTO

- Età <70 anni
- Condizioni generali conservate
- Volere del paziente

NO TRAPIANTO

- Età >70 anni
- Co-morbidità
- Volere del paziente

Opzioni di trattamento del MM (I)

1. Terapia di induzione

2. Chemioterapia ad alte dosi con trapianto di cellule staminali ematopoietiche

3. Uso conservativo della radioterapia al fine di preservare il midollo osseo

4. Terapia di mantenimento

5. Terapia di supporto:

- Farmaci per il dolore
- Bifosfonati
- Fattori di crescita
- Antibiotici
- Cure di emergenza (es. dialisi, plasmateresi, chirurgia e radioterapia)
- Terapia antivirale
- Tutore/busto
- Cifoplastica/vertebroplastica
- Esercizio

6. Gestione della malattia resistente ai farmaci o refrattaria.

Opzioni di trattame nto del MM (II)

7. Trattamenti nuovi ed emergenti:
 - Farmaci immunomodulatori (IMiD)
Thalomid® (talidomide), Revlimid®
(lenalidomide), Pomalyst® (pomalidomide)
 - Inibitori del proteasoma IV approvati quali
Velcade® (bortezomib) e Kyprolis® (carfilzomib) e
inibitore orale del proteasoma Ninlaro (ixazomib);
inibitori orali del proteasoma oprozomib e
marizomib in sperimentazioni cliniche
 - Inibitore degli istoni deacetilasi (HDAC)
Farydak® (panobinostat); inibitore dell'HDAC
ACY-241 in sperimentazioni cliniche
 - Immunoterapie pembrolizumab,
pidilizumab, lambrolizumab, cellule T
CAR in sperimentazioni cliniche
 - Anticorpi monoclonali daratumumab e
elotuzumab; y isatuximab (SAR650984) e
siltuximab in sperimentazioni cliniche
 - Selinexor, promotore del gene oncosoppressore
in sperimentazioni cliniche

NUOVI FARMACI NEL MIELOMA MULTIPLO

Classi di farmaci	Nome del farmaco	Target del farmaco	Combinazioni approvate da FDA e/o EMA
Immunomodulanti	Talidomide	Effetto pro-apoptotico diretto e immunomodulante sul microambiente midollare	Td, MPT, CTD, VTD
	Lenalidomide		Rd, MPR, VRD, KRd, IRd, DaraRd, EloRd
	Pomalidomide		Pd, DaraPd
Inibitori del proteasoma	Bortezomib	Blocco dello smaltimento proteico cellulare mediante l'inibizione del proteasoma	VD, VMP, VCD, VTD, VRD, PAD, PanoVd
	Carfilzomib		KRd
	Ixazomib		IRd
Inibitori dell'istone deacetilasi	Panobinostat	Controllo epigenetico di diversi processi cellulari	PanoVd
Anticorpi monoclonali	Elotuzumab	Anti-CS1	EloRd
	Daratumumab	Anti-CD38	DaraRd, DaraVd

T: talidomide; R: lenalidomide; P: pomalidomide; V: bortezomib; P: bortezomib; K: carfilzomib; I: ixazomib; Pano: panobinostat; Elo: elotuzumab; Dara: daratumumab

NUOVI FARMACI NEL MIELOMA MULTIPLO

- Bortezomib (Velcade®): un inibitore del proteosoma. È indicato per il trattamento nei casi di MM in progressione che abbiano già ricevuto almeno 1 precedente linea di trattamento e che siano già stati sottoposti o non siano candidabili a trapianto di cellule staminali ematopoietiche.
- Pomalidomide (Imnovid®): inibitore dell'angiogenesi (meccanismo non chiaro). Si usa nel trattamento dei casi di MM recidivato e refrattario, sottoposti ad almeno 2 precedenti terapie (comprendenti sia lenalidomide che bortezomib).

Advancing Treatment Options in MM

