

 Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord	MODULO INFORMATIVO	ALL09_IOematT001_SIC	Pag 1 di 7
	GAMMOPATIE MONOCLONALI	Verifica Dr E Berselli - RAQ	Rev 00
		Approvazione Dr G Visani	Del 01.07.2022

Il presente modulo Le viene presentato – ai sensi di Legge – allo scopo di informarLa sui benefici, sui rischi, sulle modalità di esecuzione e sulle alternative relativi alla procedura alla quale verrà sottoposto. La preghiamo di leggere il modulo con attenzione e di porre al sanitario qualunque domanda, ove Lei necessitasse di ulteriori chiarimenti.

Il mieloma multiplo (MM), insieme alle gammopatie monoclonali di significato indeterminato (MGUS), fa parte del gruppo delle gammopatie monoclonali cioè un gruppo di malattie caratterizzate da una alterazione che avviene a livello della linea B linfocitaria, coinvolgendo la fase terminale di maturazione e differenziazione delle cellule B , a livello delle plasmacellule.

Le plasmacellule sono cellule del midollo osseo deputate alla produzione di immunoglobuline anticorpali in risposta alle infezioni.

Il termine gammopatia monoclonale indica l'esistenza di un clone di plasmacellule che produce immunoglobuline identiche tra loro che migrando in modo omogeneo al quadro elettroforetico formano il caratteristico “picco monoclonale”.

Con il nome di gammopatia monoclonale di significato indeterminato (M-GUS) si considerano quelle condizioni laboratoristiche caratterizzate dalla presenza di componente monoclonale senza danno d'organo.

MIELOMA MULTIPLO

Il **mieloma multiplo** rappresenta circa 1-2% di tutte le neoplasie e circa il 10% di quelle ematologiche; nella maggior parte dei pazienti l'insorgenza della malattia nella sua forma sintomatica è preceduta da una fase di “Gammopatia monoclonale di incerto significato” (MGUS) e/o da una fase di “mieloma indolente”, entrambi queste fasi sono asintomatiche.

Il MM è una patologia neoplastica avente origine da plasmacellule monoclonali che proliferano e si espandono a livello del midollo emopoietico provocando un danno all'organismo. Le plasmacellule monoclonali producono la cosiddetta componente monoclonale costituita da immunoglobuline identiche tra loro che migrano in modo

 Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord	MODULO INFORMATIVO GAMMOPATIE MONOCLONALI	ALL09_IOematT001_SIC	Pag 2 di 7
		Verifica Dr E Berselli - RAQ	Rev 00
		Approvazione Dr G Visani	Del 01.07.2022

omogeneo al quadro proteico elettroforetico e formano il picco monoclonale. Il quadro clinico del mieloma multiplo è eterogeneo ed è caratterizzato da una serie di segni e sintomi che sono espressione del danno d'organo derivante sia dalla proliferazione delle plasmacellule ma anche dalla loro interazione con l'ambiente circostante.

I sintomi caratteristici del mieloma sono:

- il dolore osseo correlato a patologiche anomalie ossee (lesioni litiche)
- l'ipercalcemia secondaria alla lisi ossea
- il danno renale legato all'aumentata produzione di immunoglobuline o di frazioni di esse
- l'astenia dovuta all'anemia
- le infezioni ricorrenti legata all'immunosoppressione secondaria alla ipoprodotzione di immunoglobuline normali
- le manifestazioni neurologiche dovute alla eventuale compressione midollare da masse plasmacellulari o dai crolli vertebrali oppure neuropatie sensitivo-motorie conseguenti alla produzione di anticorpi contro le diverse strutture nervose.

Il MM è attualmente considerato una patologia curabile, ma non guaribile. Tuttavia il quadro delle prospettive di vita e di cura del paziente affetto da MM è drasticamente cambiato negli ultimi due decenni. Infatti fino a pochi anni fa la terapia del MM si basava sull'utilizzo di farmaci chemioterapici convenzionali con intensità differente in base alle caratteristiche del paziente. Nelle ultime due decadi grazie all'introduzione di nuovi farmaci e all'utilizzo di differenti strategie di trattamento si è avuto un incremento della qualità della risposta alle terapie, della durata della remissione, della qualità di vita e in ultimo della sopravvivenza del paziente.

DIAGNOSTICA DEL MIELOMA MULTIPLO

La diagnosi del MM si avvale di esami specifici che prevedono:

- Esami ematici: emocromo, funzionalità renale ed epatica, calcio sierico, LDH,

	GAMMOPATIE MONOCLONALI	MODULO INFORMATIVO	ALL09_IOematT001_SIC	Pag 3 di 7
		Verifica Dr E Berselli - RAQ		Rev 00
		Approvazione Dr G Visani		Del 01.07.2022

- elettroforesi siero proteica, dosaggio delle immunoglobuline, immunofissazione sierica, albumina e beta2 microglobulina, dosaggio delle catene leggere libere sieriche
- Esami urinari: proteinuria delle 24 ore, ricerca e dosaggio della Proteinuria di Bence Jones, immunofissazione urinaria, dosaggio delle catene leggere libere urinarie
 - Indagini midollari: aspirato midollare, tipizzazione, analisi citogenetica e FISH, biopsia osteo-midollare
 - Indagini radiologiche: TAC low-dose total body e/o PET total body e/o RMN

FATTORI PROGNOSTICI

La prognosi del paziente affetto da mieloma è legata principalmente a due fattori: quelli correlati al paziente e quelli connessi con le caratteristiche biologiche della malattia stessa.

I fattori correlati al paziente sono l'età, le comorbidità e le condizioni cliniche.

I principali fattori prognostici correlati alla biologia del mieloma sono costituiti da parametri clinici e da anomalie citogenetiche presenti nelle plasmacellule.

Solitamente i pazienti vengono suddivisi in categorie a prognosi differente sulla base della stadiazione di Durie e Salomon, che suddivide i pazienti in 3 stadi a prognosi progressivamente peggiore sulla base di dati clinici, quali l'entità della componente monoclonale e la presenza di segni di danno d'organo. Negli ultimi anni questa classificazione è stata prima affiancata poi progressivamente soppiantata da un nuovo sistema di stadiazione, l'International Staging System (ISS) che prende in considerazione due parametri sierici: la beta 2 microglobulina e l'albumina definendo così 3 classi di rischio.

Accanto ai sistemi di stadiazione, la presenza di determinate anomalie citogenetiche rappresenta uno dei più forti fattori prognostici.

IL TRATTAMENTO

Ad oggi solo i pazienti affetti da MM sintomatico necessitano di un trattamento chemioterapico.

 Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord	MODULO INFORMATIVO GAMMOPATIE MONOCLONALI	ALL09_IOematT001_SIC	Pag 4 di 7
		Verifica Dr E Berselli - RAQ	Rev 00
		Approvazione Dr G Visani	Del 01.07.2022

Il MM è una patologia estremamente eterogenea da un punto di vista biologico e clinico, la sopravvivenza può variare da pochi anni a oltre 10 anni.

Il paziente che necessita di una terapia, viene trattato con quella che viene definita “terapia di I linea”, ad essa può seguire un periodo di remissione o di stabilità della malattia più o meno duraturo, in base all’efficacia del trattamento. Spesso però il clone plasmacellulare torna a proliferare stabilendo quindi un quadro di recidiva di malattia che rende necessario l’inizio di un nuovo trattamento. Ne deriva la storia clinica della malattia che è caratterizzata da un’alternanza di fase di latenza e di recidiva che caratterizzano un andamento “cronico” della patologia.

Fino all’inizio degli anni Novanta, il bagaglio terapeutico del MM prevedeva l’utilizzo di farmaci chemioterapici classici, principalmente agenti alchilanti e steroidi.

La prima rivoluzione è sopraggiunta con l’introduzione del trapianto autologo, che ha permesso di incrementare la percentuale di pazienti che raggiungevano la Remissione Completa e pertanto un miglioramento della Sopravvivenza Globale.

La seconda rivoluzione è avvenuta con l’introduzione di un nuovo farmaco, la Talidomide, capostipite dell’era dei cosiddetti “nuovi farmaci”.

L’era dei nuovi farmaci è stata resa possibile grazie allo sviluppo ed una più profonda conoscenza della biologia del mieloma e del microambiente in cui le cellule mielomatose proliferano e che ha portato allo sviluppo di farmaci bersaglio con meccanismi d’azione specifici, differenti e a volte sinergici tra loro.

Due le classi principali protagoniste di questa rivoluzione: i farmaci immunomodulanti (talidomide, lenalidomide, pomalidomide) e gli inibitori del proteosoma di 1° generazione (Bortezomib) e quelli più recenti di 2° generazione (Carfizomib) e Ixazomib.

Ad oggi queste sono le due classi di farmaci cardine nel trattamento del MM.

Accanto a ciò, nuove molecole si sono affacciate nel panorama terapeutico del MM, gli anticorpi monoclonali, i cui target sono per lo più molecole di superficie espressi sulle plasmacellule (Elotuzumab, Daratumumab).

 Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord	MODULO INFORMATIVO GAMMOPATIE MONOCLONALI	ALL09_IOematT001_SIC	Pag 5 di 7
		Verifica Dr E Berselli - RAQ	Rev 00
		Approvazione Dr G Visani	Del 01.07.2022

L'approccio terapeutico al paziente con MM dipende essenzialmente da due elementi: lo stadio della patologia, esordio o recidiva, e la candidabilità del paziente al trapianto autologo definita non solo in base all'età anagrafica ma anche alle condizioni cliniche preesistenti (comorbidità, funzionalità d'organo).

La strategia terapeutica di **I linea nel paziente candidato a trapianto autologo** consta di diverse fasi:

- la terapia di induzione che ha come scopo citoreduzione della malattia
- terapia a scopo mobilizzante seguita dalla raccolta delle cellule staminali
- la fase del trapianto autologo che prevede una chemioterapia ad alte dosi e la successiva reinfusione delle cellule staminali autologhe precedentemente raccolte; il trapianto di cellule staminali può essere ripetuto una seconda volta a distanza di 3 mesi dal primo al fine di ottenere una risposta più profonda sulla malattia
- successivamente al trapianto autologo il paziente può iniziare la terapia di mantenimento con lo scopo di mantenere e/o migliorare la risposta ottenuta e prolungare il periodo di remissione.

La strategia terapeutica di **I linea nel paziente non candidato al trapianto autologo** si avvale dell'associazioni di più farmaci, accanto ai chemioterapici classici vengono utilizzati combinazioni con i "nuovi farmaci".

La terapia del **paziente recidivato e/o refrattario** attualmente prevede la possibilità di utilizzare diversi farmaci; la scelta tiene conto dell'età del paziente, delle comorbidità, delle precedenti combinazioni terapeutiche utilizzate alla diagnosi e sulla sensibilità o refrattarietà ai farmaci cardine della terapia di I linea. Ovviamente è necessaria una rivalutazione completa del paziente per poter scegliere la migliore terapia a fronte di ridotta tossicità. Negli ultimi anni tra le armi terapeutiche si sono aggiunti gli anticorpi monoclonali, gli anticorpi bispecifici, i linfociti ingegnerizzati

 <p>Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord</p>	MODULO INFORMATIVO GAMMOPATIE MONOCLONALI	ALL09_IOematT001_SIC	Pag 6 di 7
		Verifica Dr E Berselli - RAQ	Rev 00
		Approvazione Dr G Visani	Del 01.07.2022

Trapianto allogenico

Il trapianto allogenico è considerato un'opzione potenzialmente curativa per i pazienti giovani con patologia aggressiva e con un donatore compatibile. Tuttavia, la “*graft versus host disease*” rimane la principale morbilità con un impatto notevole sulla sopravvivenza e sulla qualità di vita dei pazienti. In seguito all'introduzione dei nuovi farmaci il trapianto allogenico è considerato un'opzione soprattutto all'interno di protocolli clinici o in particolari set di pazienti (es. pazienti con malattia ad altissimo rischio o nei pazienti con recidiva precoce dopo trapianto autologo).

RISCHI E COMPLICANZE DELLA TERAPIA

Tra i farmaci iniettati endovena, alcuni vengono somministrati per bocca, in siringa (in bolo) o sotto cute, altri richiedono l'infusione continua per alcune ore (fino a 24 ore) e vengono quindi somministrati in fleboclisi. Pertanto, in base all'idoneità degli accessi venosi periferici di ogni paziente, spesso è necessario il posizionamento di un un catetere venoso centrale.

Gli effetti collaterali della chemioterapia sono dovuti alla distruzione oltre che delle cellule neoplastiche, anche di cellule dell'organismo e soprattutto delle cellule altamente proliferanti quali i progenitori delle cellule del sangue, le cellule dell'epitelio di rivestimento del tubo digerente, dei follicoli piliferi e degli organi di riproduzione (gonadi: ovaio, testicolo). Essi possono essere più o meno gravi a seconda del tipo di farmaco impiegato, con insorgenza a breve o a lungo termine.

I più frequenti effetti collaterali dei farmaci attualmente utilizzati sono:

- disturbi gastrointestinali (nausea, vomito, inappetenza, diarrea, stipsi)
- tossicità ematologica con anemia, piastrinopenia, leucopenia e pertanto il rischio di sanguinamento e dello sviluppo di eventuali infezioni
- la caduta dei capelli (alopecia)
- la riduzione della fertilità o sterilità

	GAMMOPATIE MONOCLONALI	MODULO INFORMATIVO	ALL09_IOematT001_SIC	Pag 7 di 7
		Verifica Dr E Berselli - RAQ		Rev 00
		Approvazione Dr G Visani		Del 01.07.2022

- la tossicità neurologica
- la tossicità cardiologica
- trombosi venosa profonda
- infezioni virali

PROBLEMI PARTICOLARI

Accanto alla chemioterapia, che ha lo scopo di arrestare la progressione neoplastica, è spesso necessario un trattamento delle complicanze del mieloma. In particolare, l'interessamento osseo riveste notevole importanza a causa della sua frequenza e dell'impatto sulla qualità di vita del paziente. La terapia della malattia ossea si basa principalmente sull'impiego dei bifosfonati (Acido zoledronico -Zometa-) che riducono il riassorbimento osseo e alleviano il dolore osseo.

La tabella seguente elenca i principali interventi di supporto per le complicanze più frequenti del mieloma:

LESIONI SCHELETRICHE	<ul style="list-style-type: none"> · bifosfonati · busto ortopedico · radioterapia delle lesioni in segmenti ossei portanti
COMPLICANZE NEUROLOGICHE (compressione del midollo spinale)	<ul style="list-style-type: none"> · decompressione chirurgica · radioterapia locale · terapia steroidea come antiedemigeno
INSUFFICIENZA RENALE	<ul style="list-style-type: none"> · idratazione e compenso elettrolitico · dialisi · terapia steroidea
ANEMIA	<ul style="list-style-type: none"> · trasfusioni · eritropoietina
IPERCALCEMIA	<ul style="list-style-type: none"> · idratazione e corticosteroidi · bifosfonati · terapia steroidea