

**Mieloma Multiplo:  
Il primo impatto con la malattia  
(definizione, sintomi, esami  
d'inquadramento).  
Domande frequenti**

**Andrea Nozza**

**U.O. di Ematologia**  
Humanitas Cancer Center  
Istituto Clinico Humanitas

# Mieloma Multiplo

Malattia **rara** : 1% di tutte le malattie tumorali

Incidenza annuale media:

9,5 casi/ 100.000 uomini

8,1 casi/ 100.000 donne.

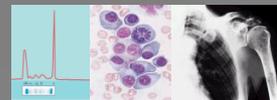
ogni anno: 2.315 nuovi casi fra gli uomini

2.098 fra le donne

Malattia dell'età adulta (età mediana **65 anni**)

il 10% dei pazienti ha meno di 50 anni

il 2% meno di 40 anni

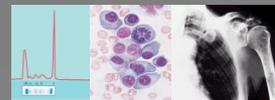


# Mieloma Multiplo: definizione

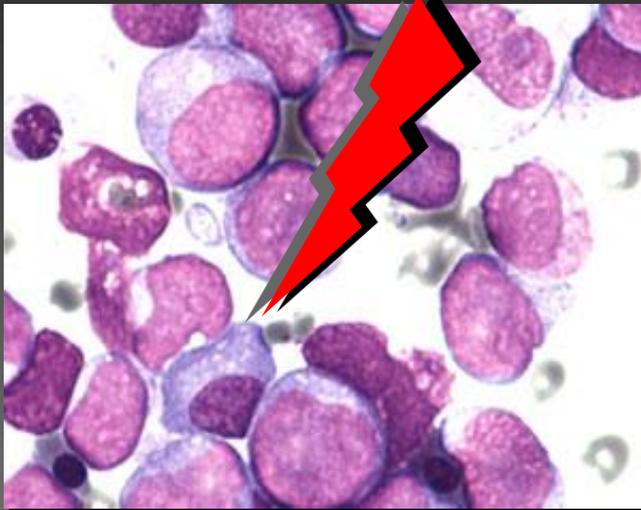
Il Mieloma Multiplo (MM) è una malattia ematologica dovuta alla proliferazione clonale di plasmociti midollari, in grado di produrre grandi quantità di immunoglobuline (Ig) monoclonali o frammenti di queste che si ritrovano nelle urine



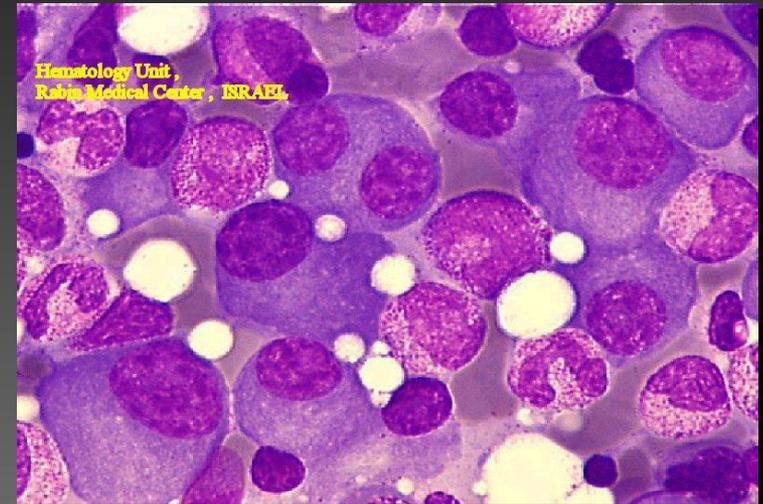
La malattia ematologica dovuta alla proliferazione clonale di plasmociti midollari, in grado di produrre grandi quantità di immunoglobuline (Ig) monoclonali o frammenti di queste che si ritrovano nelle urine



# MIDOLLO NORMALE



# MIELOMA



## Conseguenze

Proliferazione del clone  
neoplastico

Riduzione della normale  
funzione midollare



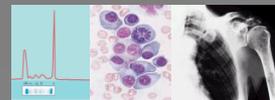
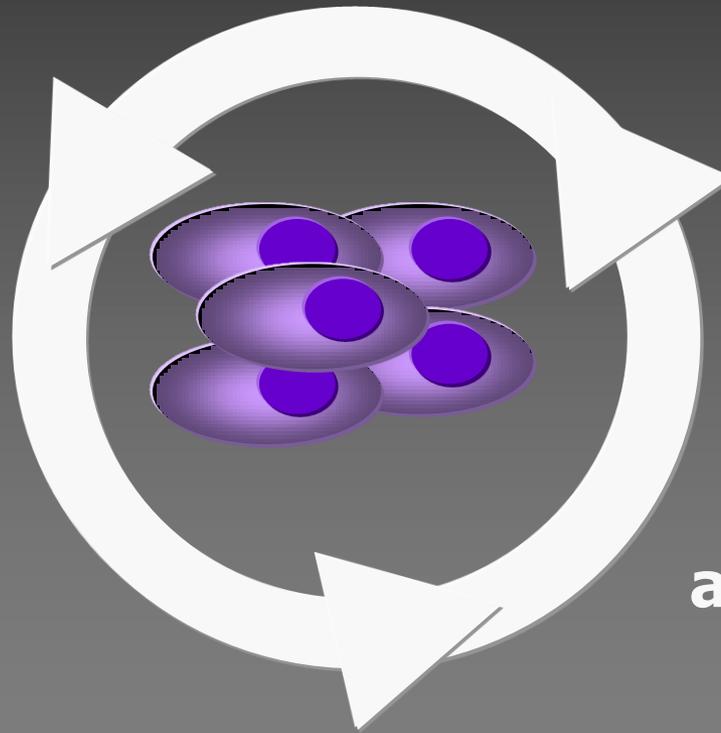
# Proliferaazione del Clone neoplastico

CM sierica

Alterazioni  
Ossee

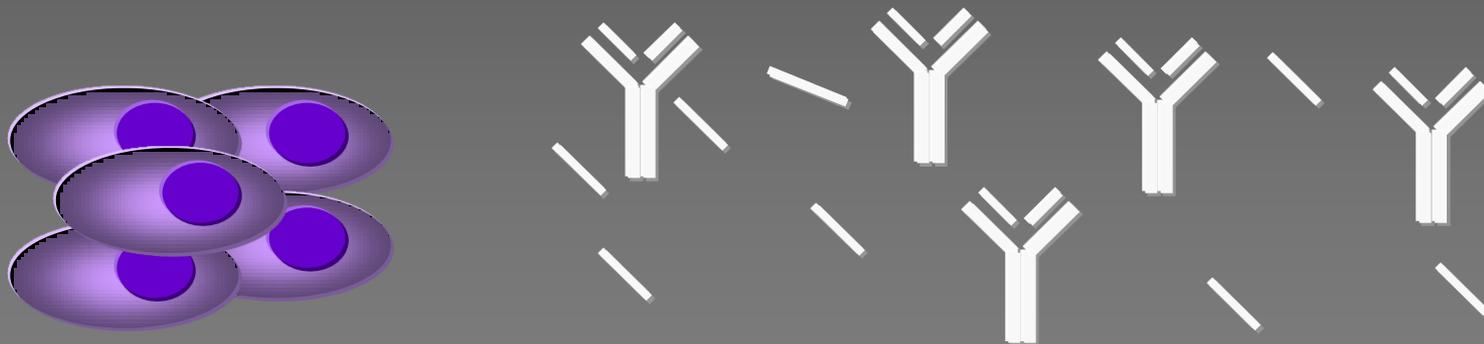
CM urinaria

alterazioni  
renali



# Proliferazione del Clone neoplastico (1)

La plasmacellule tumorale conserva (il più delle volte) la capacità di produrre una proteina (immunoglobulina), qualitativamente (ma non funzionalmente) simile all'anticorpo normalmente prodotto della plasmacellula sana



**COMPONENTE MONOCLONALE**



# Struttura delle Immunoglobuline

Le immunoglobuline sono formate da:

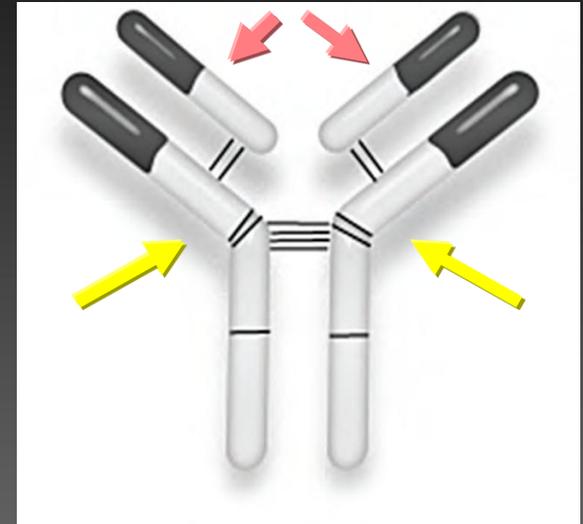
- due catene pesanti
- due catene leggere

Le **catene pesanti** possono essere di quattro tipi:

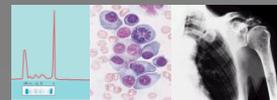
- G o A (più frequenti)
- D o M (molto più rare)

Le **catene leggere** possono essere di due tipi :

- kappa ( $\kappa$ )
- lambda ( $\lambda$ )



IgA cappa – IgA lambda  
IgG cappa – IgG lambda  
IgM cappa – IgM lambda  
IgD cappa – IgD lambda



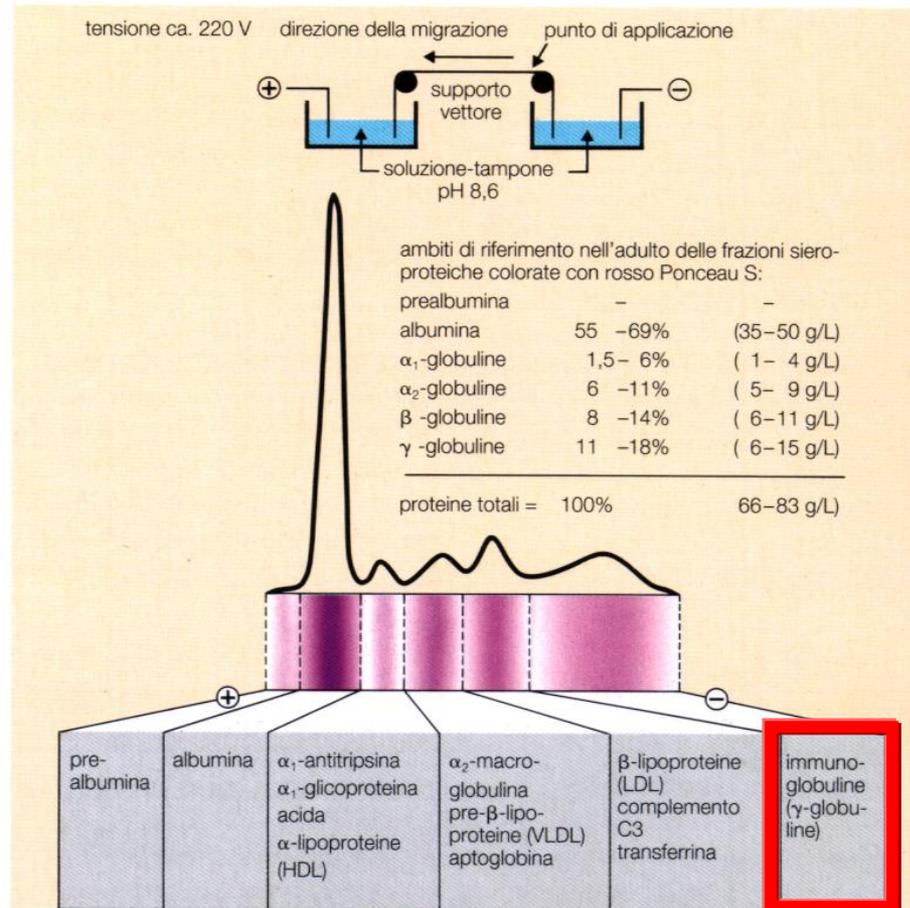
- Nella maggior parte dei casi, le plasmacellule patologiche secernono una CM completa (catena pesante + catena leggera)
- Nel 10-15% dei MM, le plasmacellule secernono unicamente catene leggere: **MM micromolecolare**
- 5% dei MM: le plasmacellule producono poca o nessuna CM: **MM non secernente**

<b>Tipi di mieloma multiplo</b>	
<b>Con componente monoclonale</b>	<b>80%</b>
•IgG	60%
•IgA	18%
•IgD	1%
•IgM	1%
<b>Micromolecolare (K o L)</b>	<b>15%</b>
<b>Non secernente</b>	<b>5%</b>



# ELETTROFORESI

## Principio dell'elettroforesi delle proteine del siero



(Modificato da: Bundschuh G, Schneeweiß B, © Bräuer H. Lexikon der Immunologie. Monaco: Medical Service, 1988:274.)



# Campione nr. 58

del 17/10/01

## Valori Frazioni

Nomi %

**Albumina** 62,5

**Alfa 1** 1,6

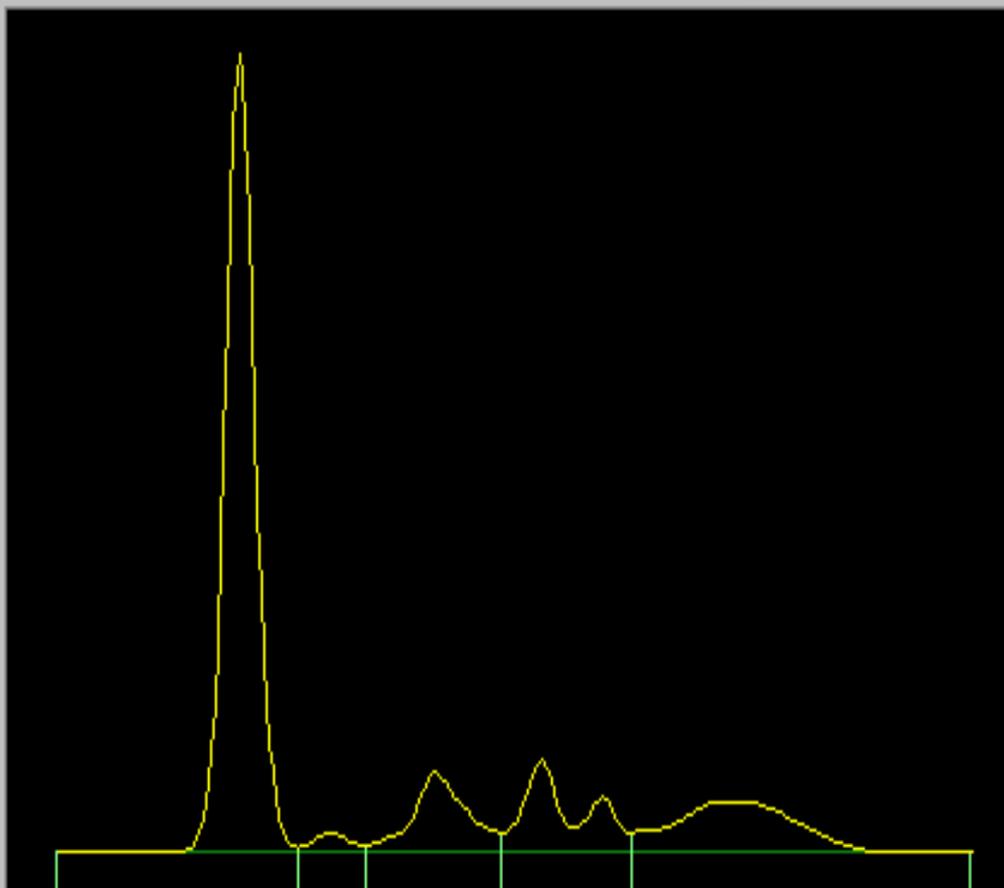
**Alfa 2** 10,1

**Beta** 11,5

**Gamma** 14,3



Rappresentazione in D.O.



Programma

**PROTEINE**

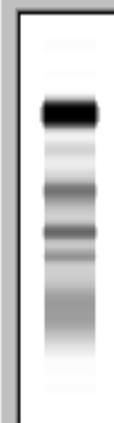
Oper.

Dati Anagrafici

Picchi



%



X =

Rapp. A/G

1,67

P.T.

Alb



Patologia

Curva Patologica

Scheda Dettagliata

Scheda

Visualizza

Commento

**Campione nr. 263**

del 15/10/02

**Valori Frazioni**

Nomi	%	g/dl
Albumina	45,6	3,88
Alfa 1	2,7	0,23
Alfa 2	10,2	0,87
Beta	12,1	1,03
Gamma	29,4	2,50

Rapp. A/G

0,84

P.T.

8,5

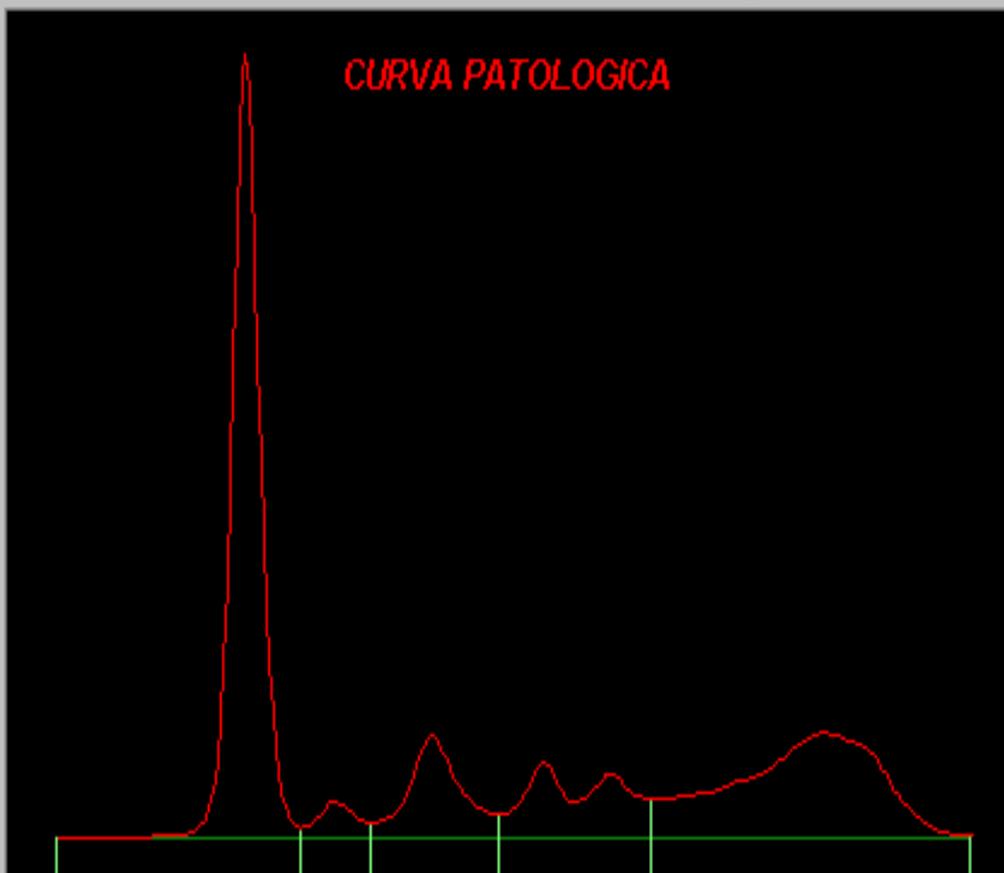
g/dl

Rib



Commento

ISPESSENTO A LIVELLO DELLE GAMMA GLOBULINE



Programma

PROTEINE

Oper.

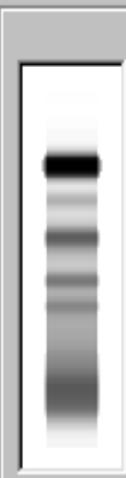
Dati Anagrafici



Picchi



%



X =

Patologia

Curva Patologica

Scheda Dettagliata

Scheda

Visualizza

**Campione nr. 278**

del 21/03/02

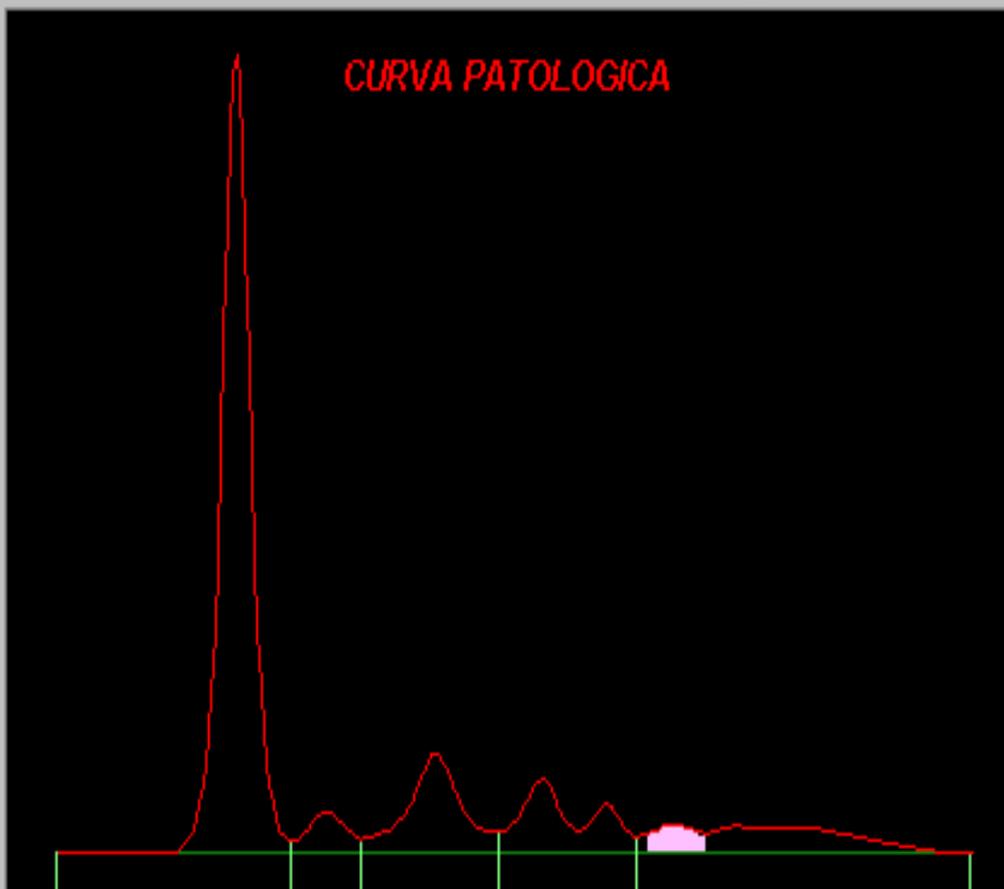


Programma **PROTEINE** Oper.

Rappresentazione in D.O.

**Valori Frazioni**

Nomi	%	g/dl
Albumina	61,4	3,44
Alfa 1	3,8	0,21
Alfa 2	12,5	0,70
Beta	10,8	0,60
Gamma	11,5	0,64



Dati Anagrafici

**Picchi**

	%	g/dl
CM	2,7	0.15

X =

Rapp. A/G **1,59** P.T. **5,6** g/dl **Alb**



**Patologia**  
 Curva Patologica

Commento  
**LIEVE COMPONENTE MONOCLONALE (C.M) IN ZONA GAMMAGLOE**

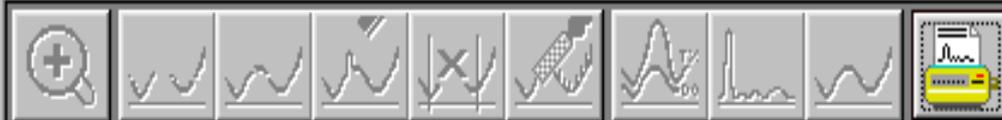
**Scheda Dettagliata**  
 Scheda **Visualizza**

# Campione nr. 58

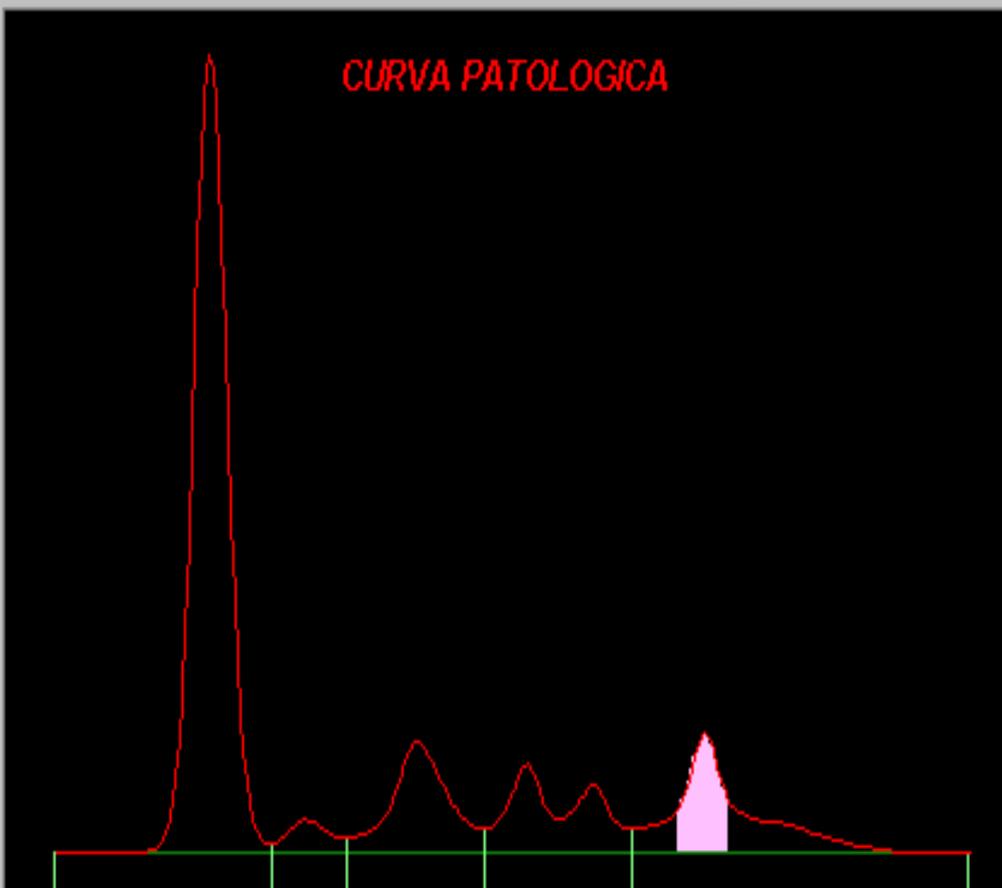
del 30/08/01

## Valori Frazioni

Nomi	%	g/dl
Albumina	58,4	4,26
Alfa 1	2,8	0,20
Alfa 2	12	0,88
Beta	11,9	0,87
Gamma	14,9	1,09



Rappresentazione in D.O.



Programma **PROTEINE** Oper.

Dati Anagrafici

**Picchi**

	%	g/dl
CM	7	0.51

X =

Rapp. A/G **1,4** P.T. **7,3** g/dl **Alb**



Patologia  Curva Patologica

Commento **COMPONENTE MONOCLONALE (C.M.) IN ZONA GAMMAGLOBULINI**

Scheda Dettagliata  Scheda **Visualizza**

**Campione nr. 172**

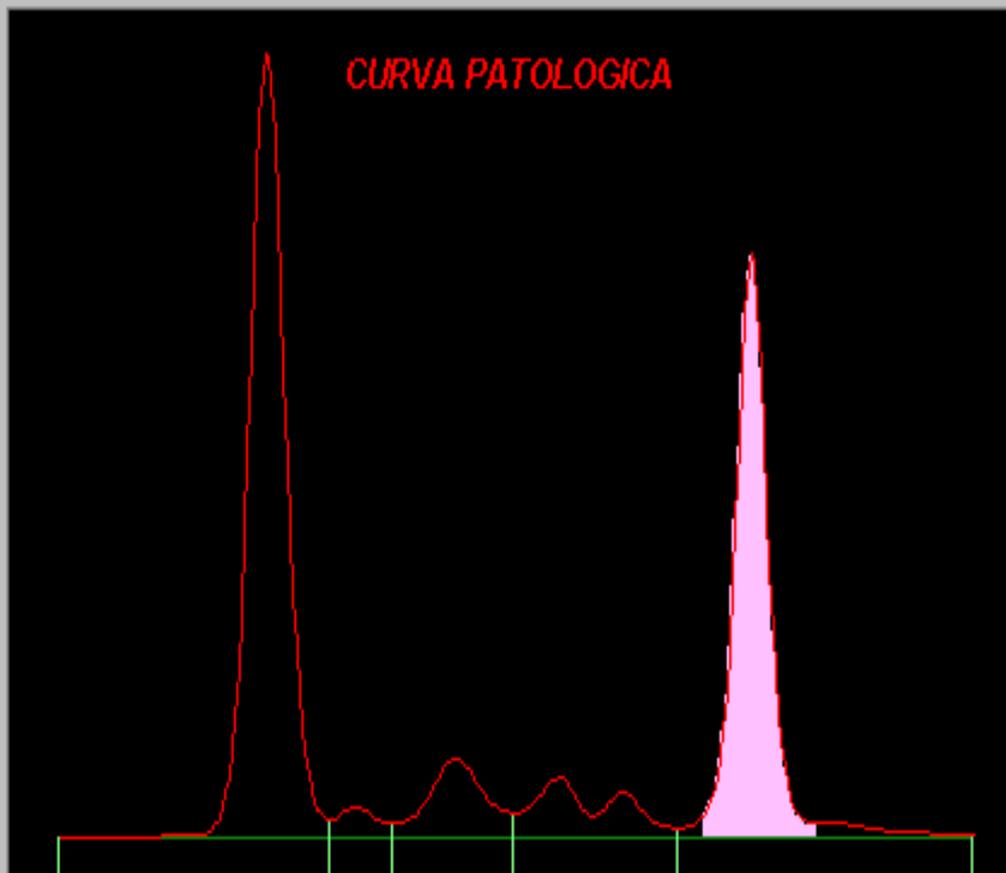
del 16/01/03

**Valori Frazioni**

Nomi	%	g/dl
Albumina	50,5	4,55
Alfa 1	1,9	0,17
Alfa 2	7,3	0,66
Beta	7,4	0,67
Gamma	32,9	2,96



Rappresentazione in D.O.



Programma

**PROTEINE**

Oper.

Dati Anagrafici

Blank fields for patient data.

Picchi

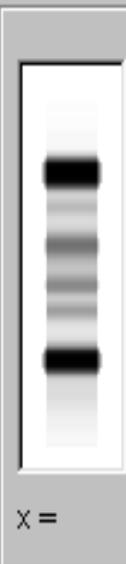


...

**CM** 30,8

g/dl

2.77



Rapp. A/G

1,02

P.T.

9

g/dl

Rib



Patologia

Curva Patologica

Scheda Dettagliata

Scheda

Visualizza

Commento

PICCO IN ZONA GAMMA - GLOBULINE

Campione nr. 237

del 03/02/03



Programma

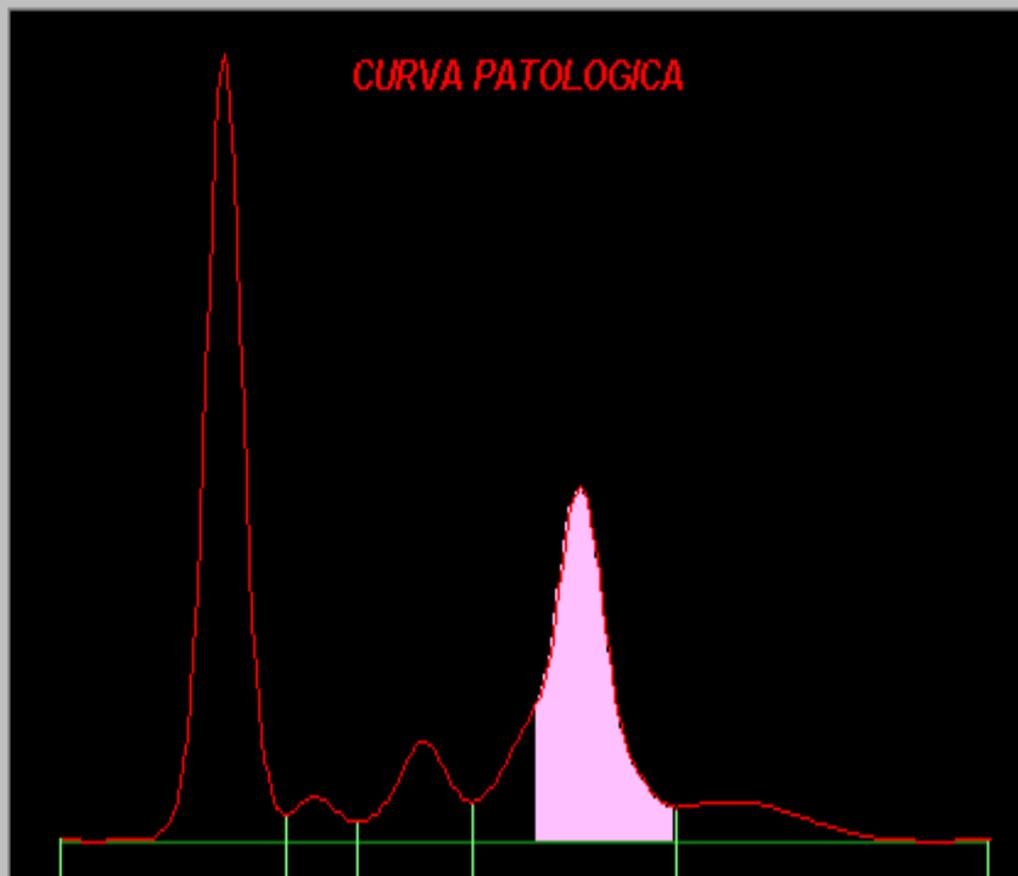
PROTEINE

Oper.

Valori Frazioni

Nomi	%	g/dl
Albumina	46,9	3,71
Alfa 1	2,9	0,23
Alfa 2	8,2	0,65
Beta	35,2	2,78
Gamma	6,8	0,54

Rappresentazione in D.O.



Dati Anagrafici

Picchi

	%
CM	28,9
	g/dl
	2.28



x =

Rapp. A/G

0,88

P.T.

7,9

g/dl

Alb



Patologia

Curva Patologica

Scheda Dettagliata

Scheda

Visualizza

Commento

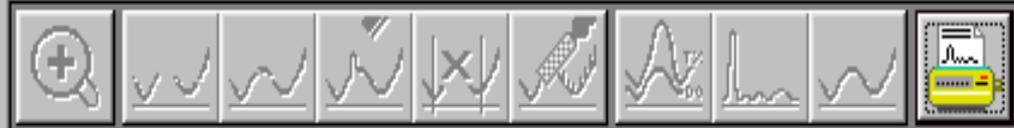
PICCO IN ZONA BETA -GLOBULINE

**Campione nr. 114**

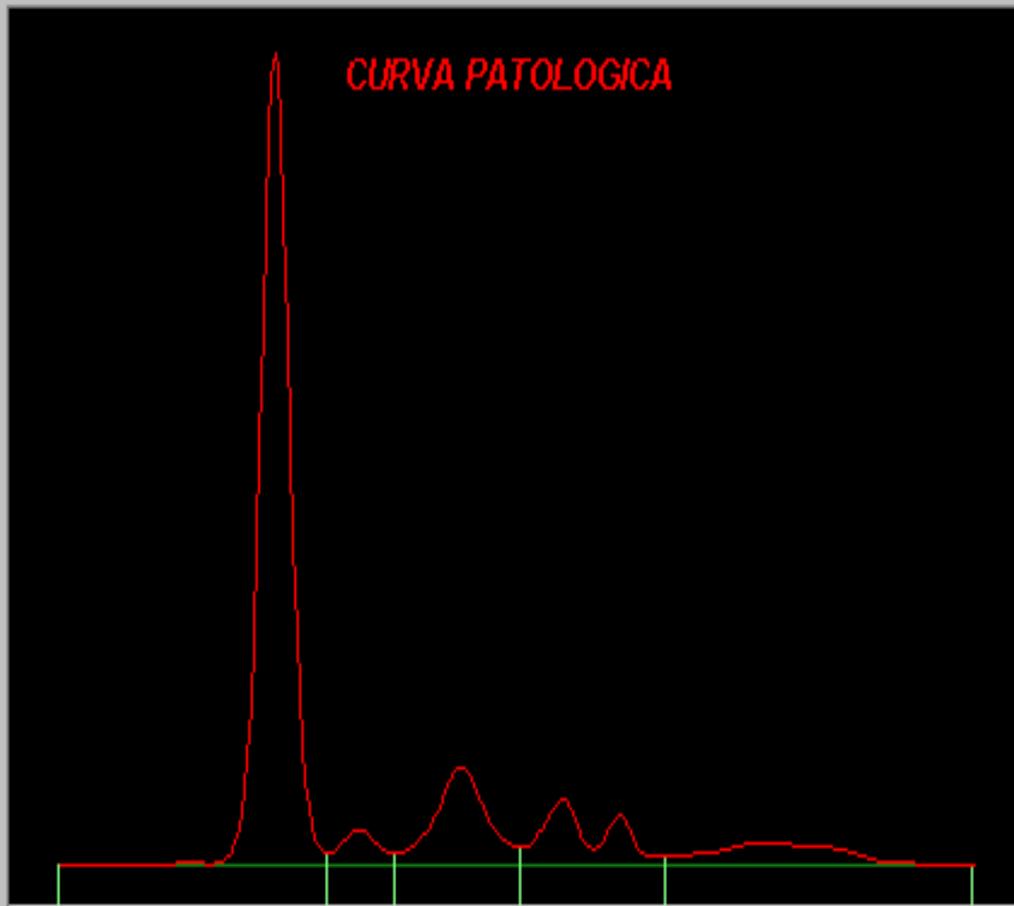
del 12/08/02

**Valori Frazioni**

Nomi	%
Albumina	67,2
Alfa 1	3,2
Alfa 2	12,6
Beta	9,7
Gamma	7,3



Rappresentazione in D.O.



Programma **PROTEINE** Oper.

Dati Anagrafici

[Empty text boxes]

Picchi

[Small graph icon] [X icon]

[... icon] %

X =

Rapp. A/G **2,05** P.T. **Aib**

[Print icon] [Copy icon] [Paste icon] [Zoom icon] [QC icon] [Save icon] [Export icon]

Patologia

Curva Patologica

Commento

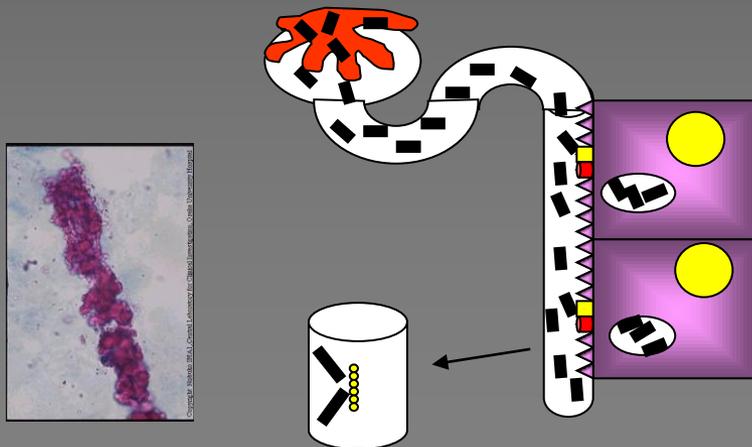
**MARCATA IPOGAMMA. SI CONSIGLIA IMMUNOFISSAZIONE SER:**

Scheda Dettagliata

Scheda **Visualizza**

# Proliferazione del Clone neoplastico (2)

Le catene leggere delle immunoglobuline (catene cappa e lambda), quando prodotte in grande quantità (soprattutto nel MM micromolecolare) passano il filtro renale, si depositano a livello tubulare, determinando un danno al tessuto renale (myeloma cast-nephropathy)



**PROTEINURIA  
DI BENCE JONES**



# Proliferazione del Clone neoplastico (2)

Alla diagnosi, il 20-50% dei pazienti presenta insufficienza renale (IR)

Creatinina > 2 mg/dl	20%
Creatinina > 1,5 mg/dl	30-50%

IR severa con necessità di dialisi	10%
------------------------------------	-----

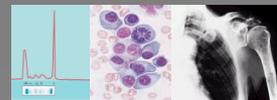
## Sintomi:

Prevalentemente nessuno

Nausea e sonnolenza

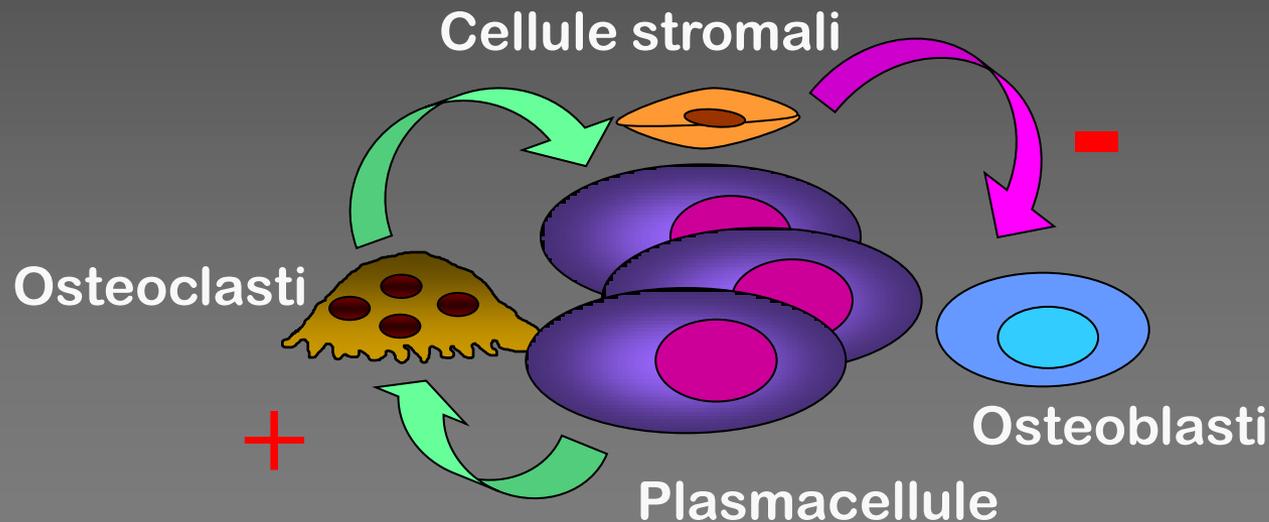
Gonfiore arti inferiori

Riduzione della diuresi

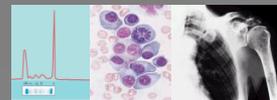


# Proliferazione del Clone neoplastico (3)

Le plasmacellule patologiche sono in grado di alterare il metabolismo osseo

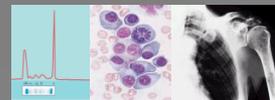
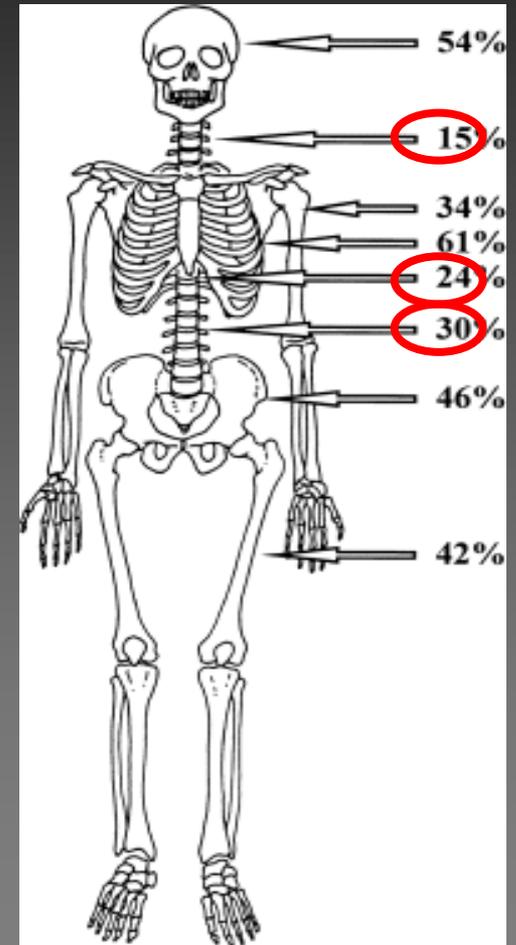


**LESIONI- DANNO OSSEO**



# Proliferazione del Clone neoplastico (3)

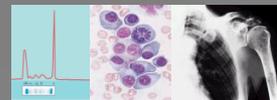
- Fragilità ossea, osteoporosi con rischio di fratture
- Ipercalcemia (effetto anche su rene)
- Dolore (sintomo più frequente)
- Neuropatia



# Riduzione della normale funzione midollare (1)

Le plasmacellule patologiche sostituiscono il normale tessuto emopoietico:

- Ridotta produzione di globuli rossi (anemia): stanchezza, astenia, cardiopalmo
- Ridotta produzione di piastrine (piastrinopenia): diatesi emorragica
- Ridotta produzione di globuli bianchi (leucopenia): aumentato rischio infettivo
- Ridotta produzione delle normali classi di Immunoglobuline (immunoparesi): aumentato rischio infettivo



# Come si sospetta un Mieloma Multiplo?

## **SINTOMI**

**Dolore osseo**

**Astenia**

**Insufficienza renale**

**Infezioni/febbre**

## **SEGNI**

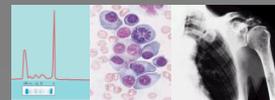
**Riscontro CM**

**Anemia**

**Lesione ossea**

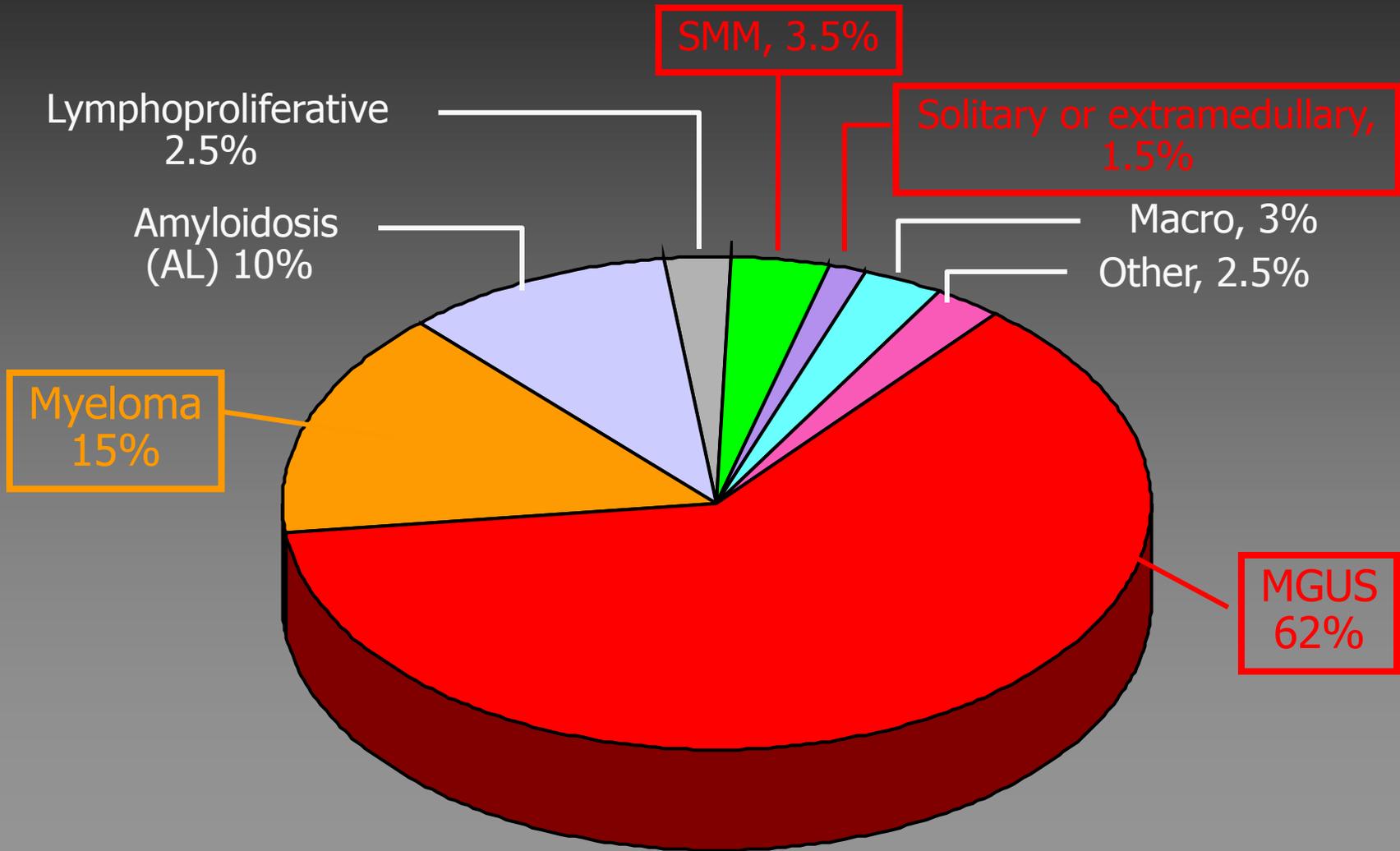
**Insuff. renale**

**15% Mieloma ASINTOMATICO**



# Discrasie Plasmacellulari

Mayo Clinic Experience: **1296 Pazienti**



# Cosa di deve fare nel caso di sospetto Mieloma Multiplo



**ANAMNESI**

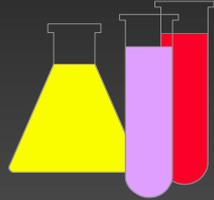
**SINTOMI**

**ESAME CLINICO**

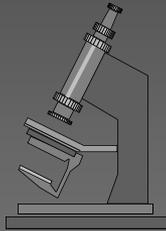
**INDAGINI  
DIAGNOSTICHE**



# Esami diagnostici



Esami di laboratorio



Valutazione midollare

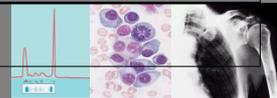


Valutazione strumentale



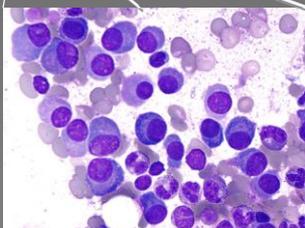
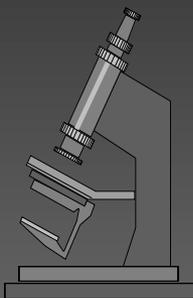
# Esami ematochimici

Indagine	Scopo
<b>emocromo</b>	Valutazione di eventuali citopenie
<b>Elettroforesi sieroproteine</b>	Quantificazione della CM sierica
<b>Immunofissazione siero – Immunofissazione urine</b>	Conferma e Tipizzazione della CM
<b>Proteinuria totale, esame urine</b>	Valutazione della funzionalità renale Distinzione fra danno glomerulare/tubulare
<b>IgG IgA IgM</b>	Valutazione dell'eventuale soppressione delle Immunoglobuline sieriche normali (immunoparesi)
<b>Calcemia</b>	Valutazione del danno osseo
<b>Creatinina - Azotemia</b>	Valutazione della funzionalità renale
<b>GOT, GPT, <math>\gamma</math>-GT, FA, bilirubina</b>	Valutazione della funzionalità epatica
<b>VES, PCR, Ferritina</b>	Valutazione dello stato infiammatorio
<b>Free light chains <math>\kappa</math> e <math>\lambda</math></b>	Valutazione delle frazioni libere delle catene leggere (unico test quantitativo utile in corso di mieloma non secernente)
<b><math>\beta_2</math>microglobulina</b>	Indice di massa tumorale e di funzionalità renale (in associazione all'albumina per la definizione dell'ISS)
<b>LDH</b>	Indice di massa tumorale

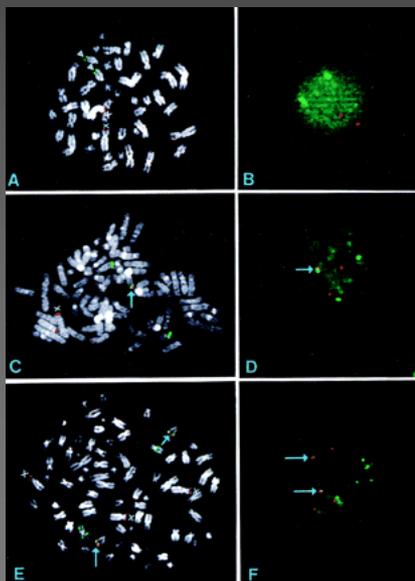


# Valutazione midollare

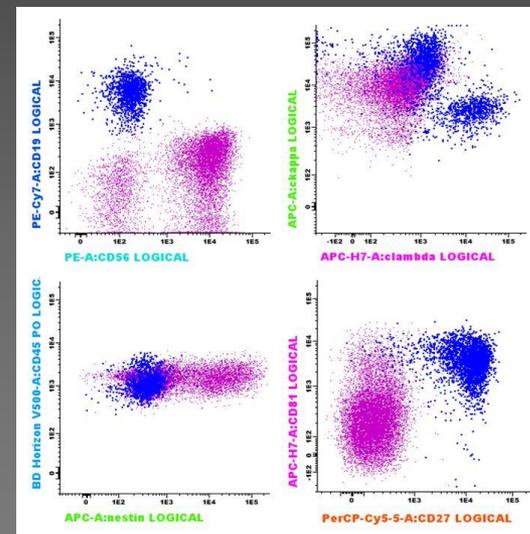
## Morfologia



## Citogenetica/ FISH

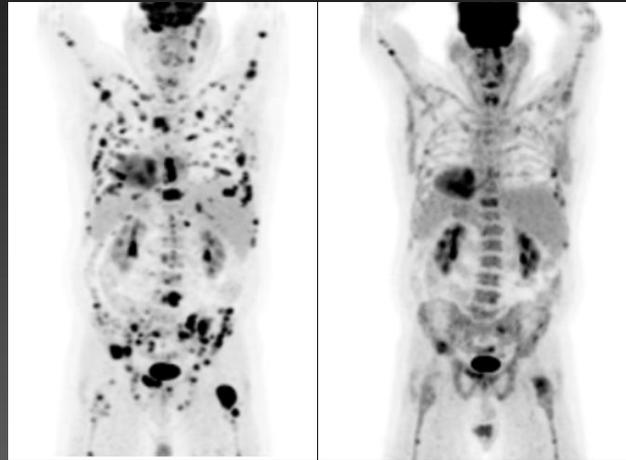
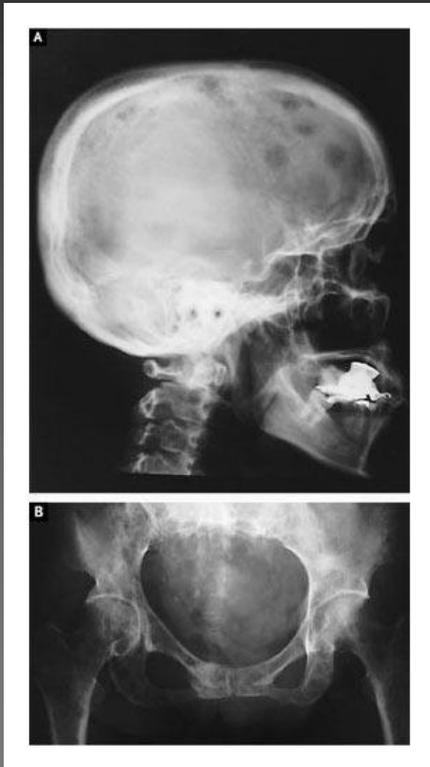


## Immunofenotipo

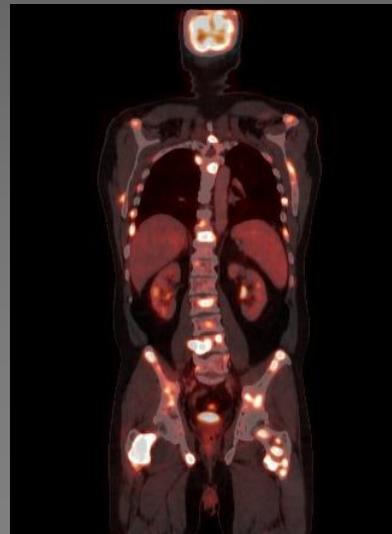


# Valutazione radiologica

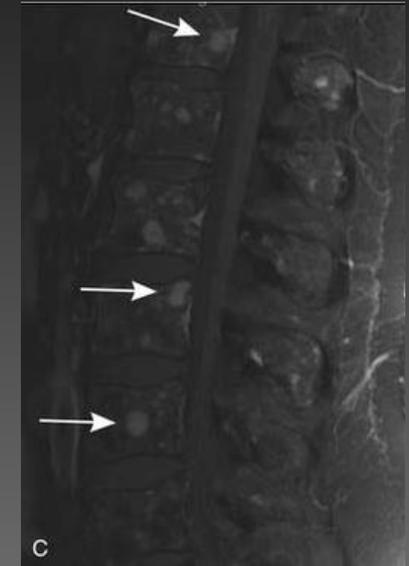
## Rx standard



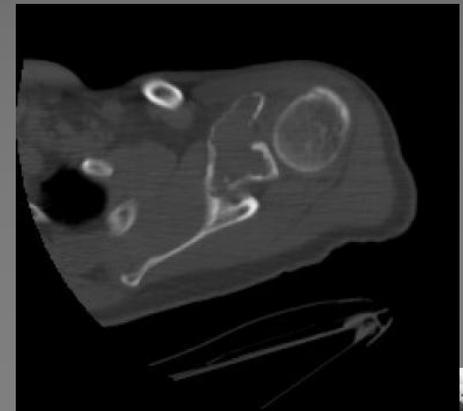
## PET



## RMN



## TAC



# Valutazione radiologica

**Rx standard**

**Il 30% del tessuto osseo deve essere perduto**  
**Alcune aree non sono visualizzate**  
**Limitata sensibilità , Limitata specificità**  
**Non serve per monitorare la risposta al trattamento**  
**Fino a poco tempo fa unico esame Previsto da Stadiazione per valutare danno osseo e criterio CRAB**

**TAC**

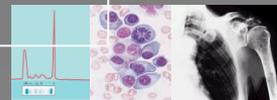
**Può identificare piccole lesioni**  
**Permette valutazione di masse extraossee**  
**Utile per fini bioptici**  
**Dose di radiazioni > 2-3 vv vs Rx standard**

**RMN**

**Maggiore sensibilità rispetto all'RX**  
**Indispensabile se sospetto compressione midollare**  
**Discrimina l'infiltrazione midollare (pattern)**  
**Utile per valutare risposta**

**PET**

**Lesioni osteolitiche  $\emptyset < 5$  mm - in tutto il corpo**  
**Lesioni metabolicamente attive (vs necrosi vs lesioni pregresse)**  
**Meno sensibile della RMN sulla colonna vertebrale**  
**Malattia extramidollare - Falsi positivi?**



# PROGNOSI

Infiltrato  
Plasmacellulare

Labelling Index

Piastrine

T-cell Subset

Citogenetica/  
FISH

Azotemia

Citogenetica/FISH  
del(17p)  
t(4;14)  
t(14;16)  
t(11;14)

B2micro + Albumina Score  
prognostico ISS

OS

LDH

Albumina

Fenotipo

Emoglobina

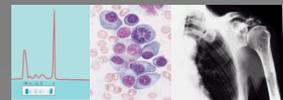
PCR

Età

$\beta_2$ microglobulina



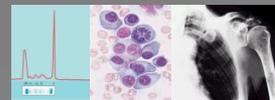
SI	NO
✓CM sierica	✓Anemia
✓Proteinuria	✓Lesioni ossee
✓Insufficienza renale	✓B2 micro normale
✓Infiltrato midollare 30%	✓Febbre



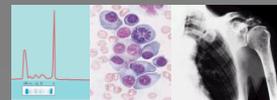
# Mieloma Multiplo

MGUS	Mieloma asintomatico	Mieloma sintomatico
CM sierica <3 g/dl	CM sierica >3 g/dl – Urinaria > 500 mg/24 ore e/o Infiltrato plasmacellulare midollare tra 10-60%	CM sierica o urinaria di qualunque entità
Infiltrato plasmacellulare midollare <10%		Plasmacellule > 60% Almeno 1 criterio CRAB FLC ratio ≥ 100 > 1 lesione ossea alla RMN
No sintomi d'organo (CRAB)	No sintomi d'organo (criteri CRAB)	

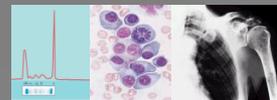
Criteri CRAB	Valori di riferimento
ipercalcemia	Calcemia >11 mg/dl)
Insufficienza Renale	Creatinina > 2 mg/dl o clearance < 40 ml/min
Anemia	Emoglobina < 2 gr rispetto ai valori normali o Hb <10 g/dl
Lesioni Ossee (Bone)	Lesioni litiche, crolli vertebrali, osteoporosi ( <b>Rx scheletro standard. TAC , RMN o PET )</b>
Altri criteri	Sindrome da iperviscosità - Amiloidosi - Infezioni ricorrenti (ultimi 2 anni)



# Comunicazione diagnosi, definizione del programma terapeutico



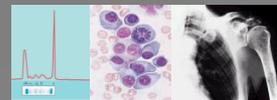
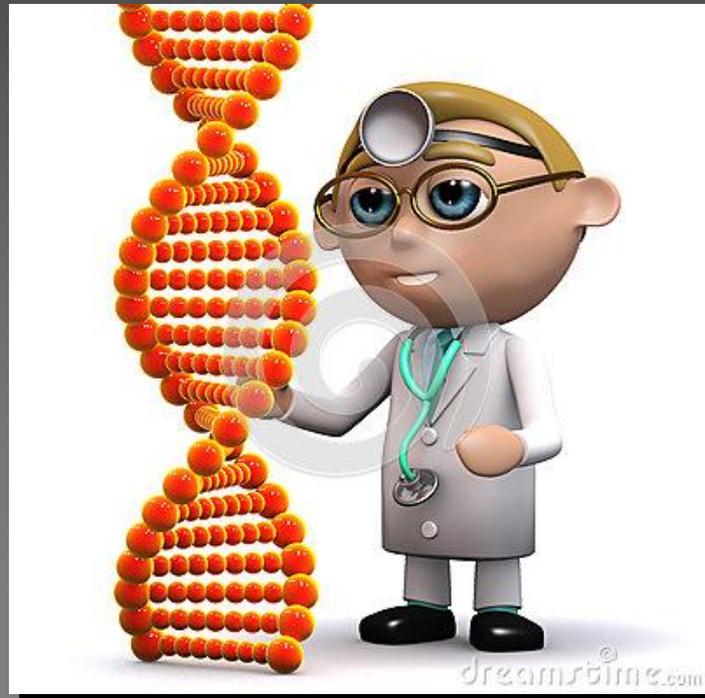
# Domande frequenti



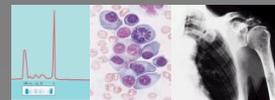
# Perchè mi sono ammalato?



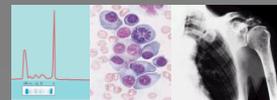
# Il mieloma multiplo è una malattia ereditaria?



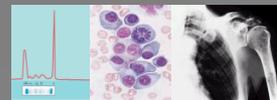
# E' sempre necessario un trattamento?



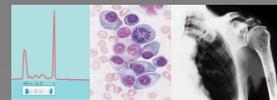
**Devo iniziare una terapia:  
come cambierà la mia vita da ora  
in avanti?**



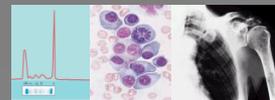
# Sono preoccupato degli effetti collaterali della terapia



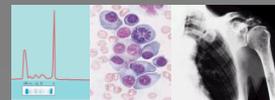
**Durante la terapia è necessario seguire una alimentazione particolare?**



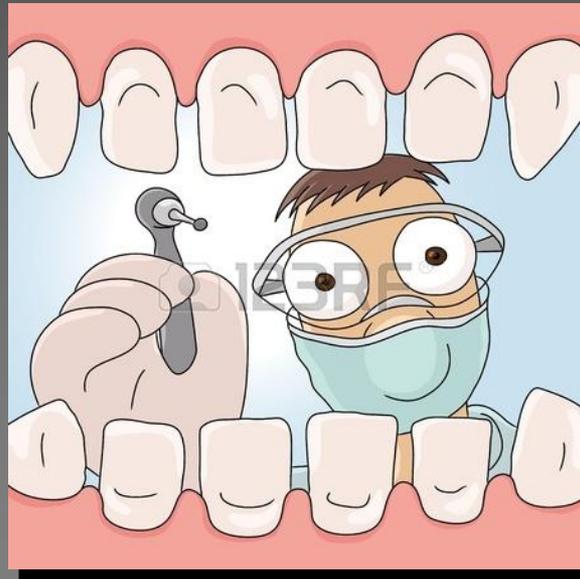
# Posso fare attività fisica?



# Potrò espormi al sole?



# Che rischio corro se faccio terapia con bifosfonati?



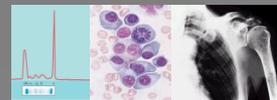
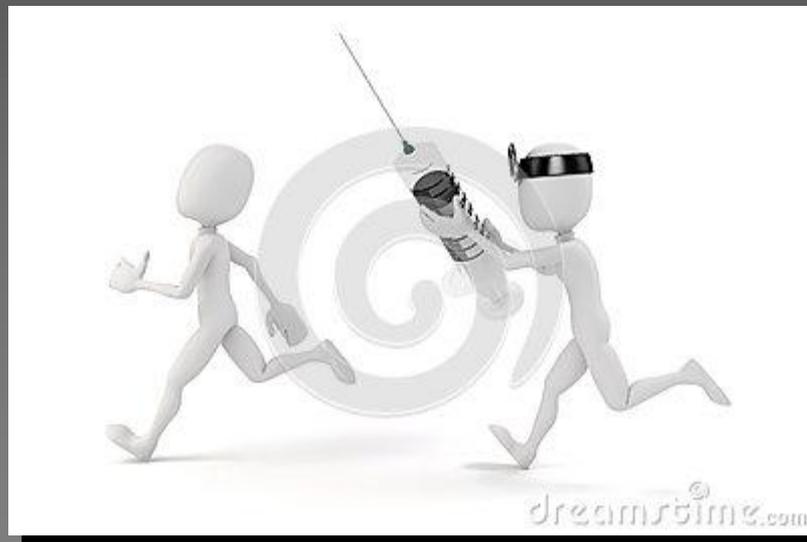
**Ho più di 70 anni: perché non mi avete proposto il trapianto autologo?**



**Nel mio programma terapeutico  
è possibile prevedere un  
trapianto allogenico?**



**Sono indeciso se partecipare as  
una sperimentazione clinica.  
Non vorrei fare la cavia**



# E' possibile guarire dal Mieloma?

Velcade  
Formulazione

M



CARFILZOMIB  
Front Line MM

2017

IMiD  
d MM

APLIDIN  
Relapsed MM

MLN 9079  
Relapsed MM



# Vorrei sapere.....



**Tutto chiaro  
adesso?**

