

# **LE MALATTIE DEL SANGUE**

## **ASPETTI CLINICI**

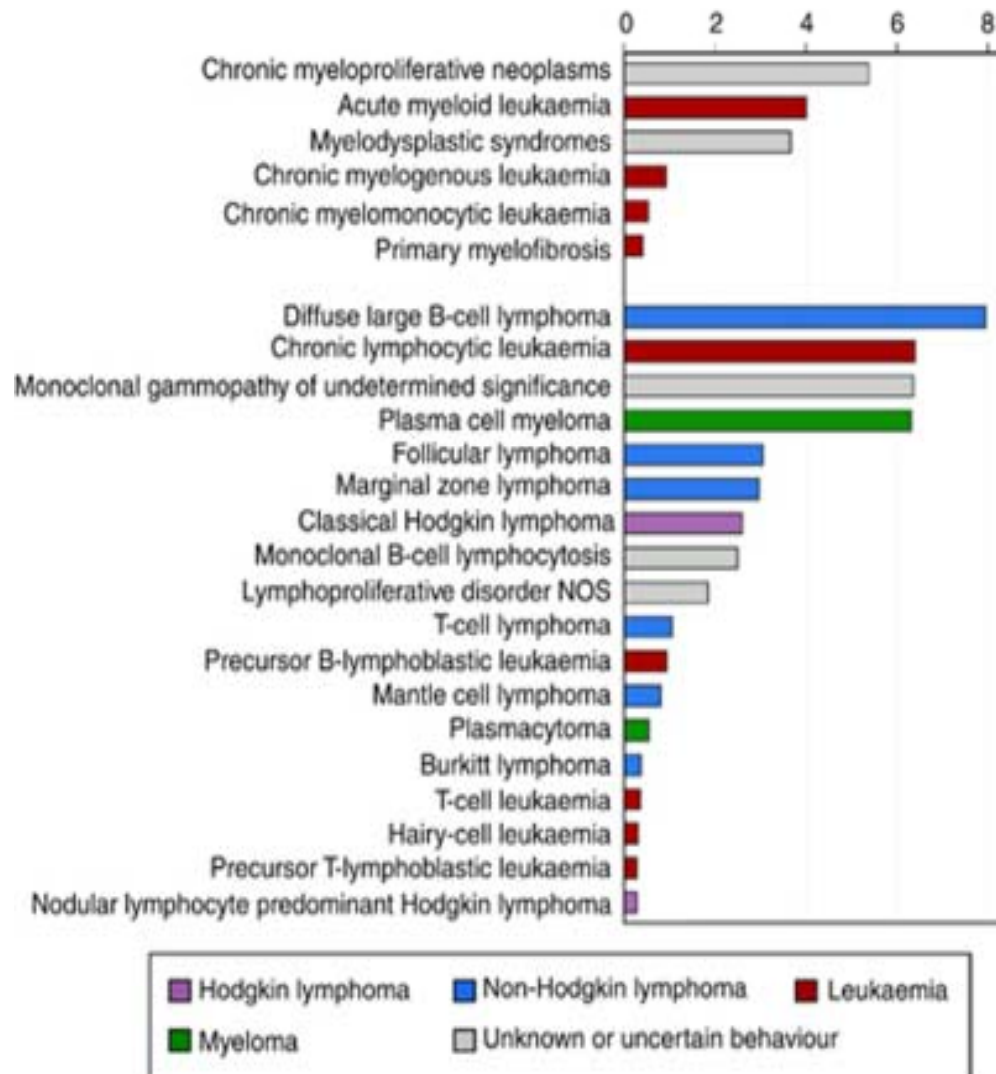
**Dr. Lucia Farina**  
**Ematologia**

**Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori**



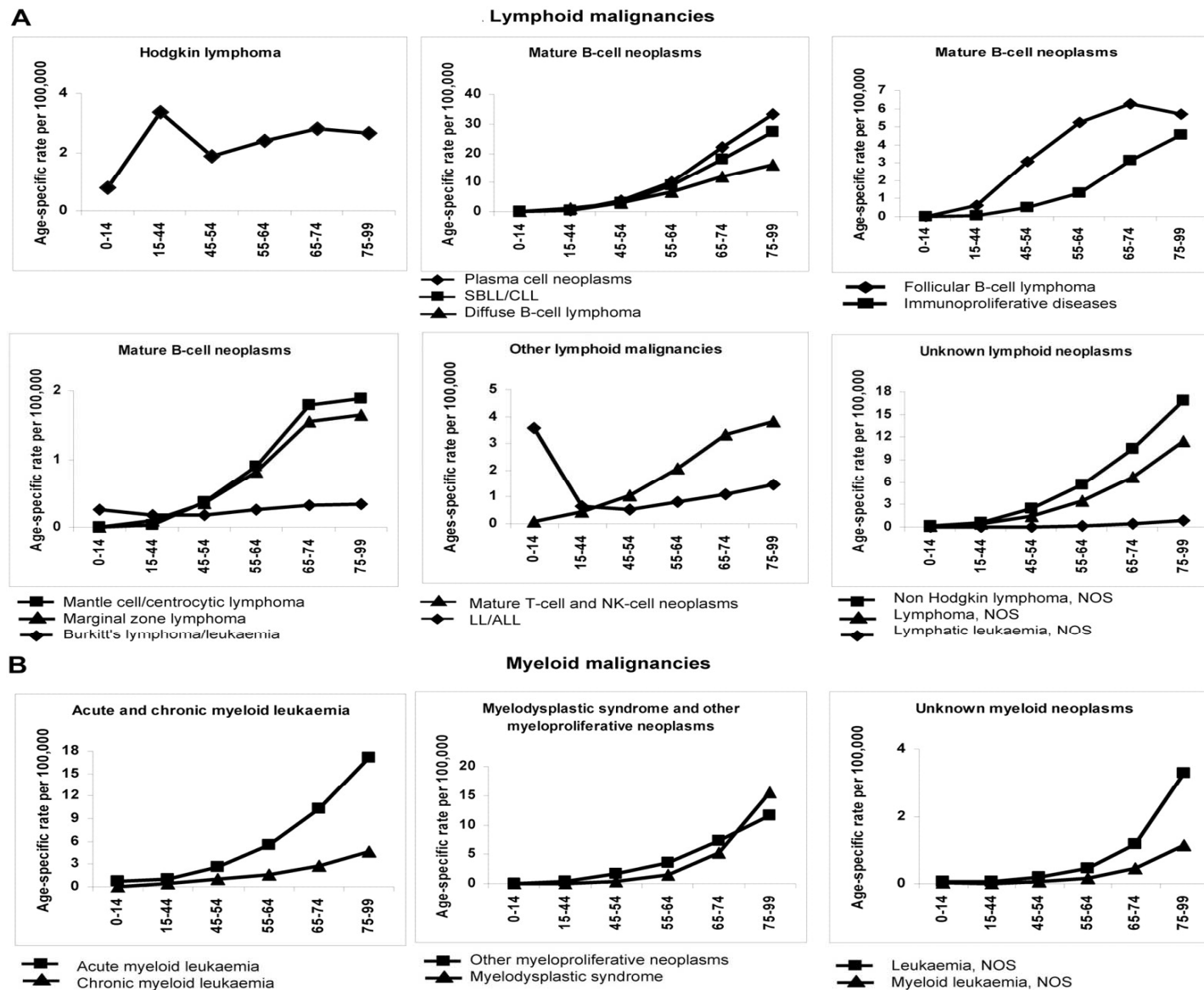
**ISTITUTO NAZIONALE  
PER LO STUDIO  
E LA CURA DEI TUMORI**

# Incidenza dei tumori ematologici



- I tumori ematologici costituiscono il 10% di tutti i tumori
- L'incidenza appare in crescita
- Non vi sono fattori di rischio significativi noti
- Si dividono in:
  - patologie linfoidi
  - patologie mieloidi
  - patologie acute
  - patologie croniche

# Incidenza (per 100000 abitanti) in base all'età per i tumori ematologici negli anni 2000-2002 in 44 nazioni europee

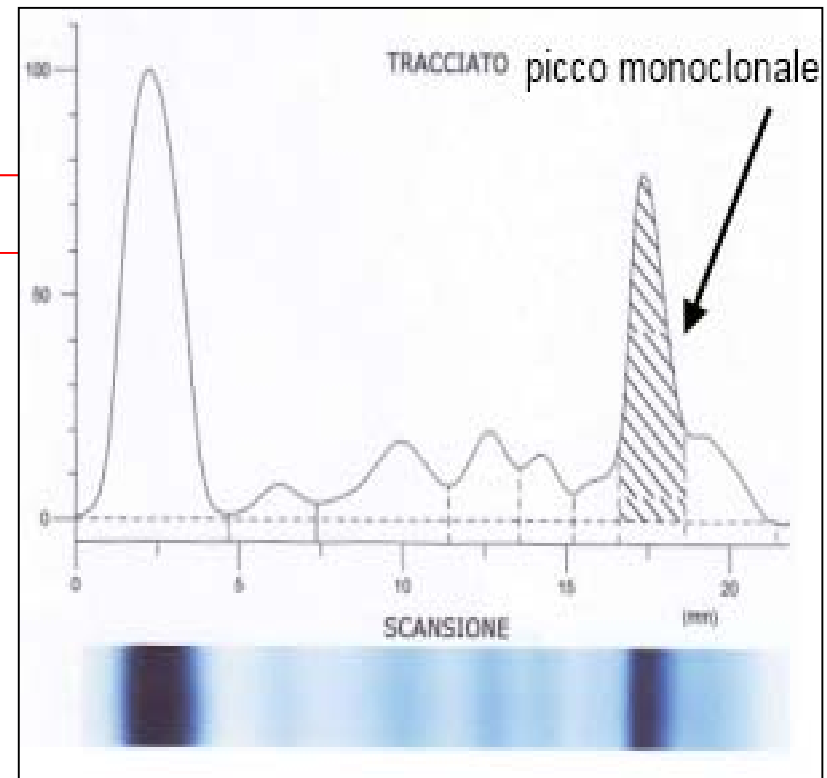
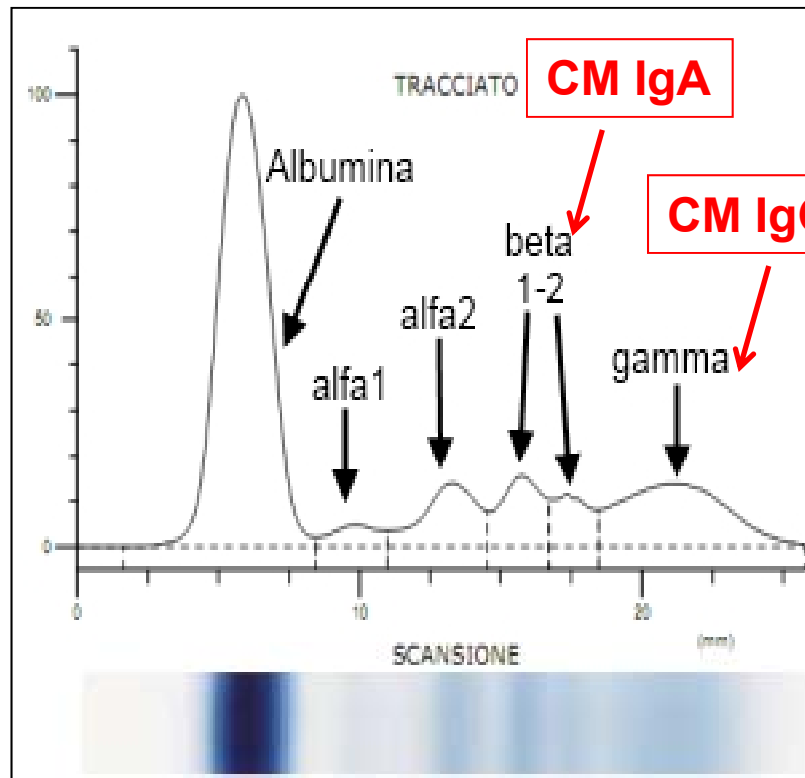


# Discrasie Plasmacellulari

Le discrasie plasmacellulari sono un gruppo eterogeneo di malattie accomunate dalla presenza di un clone linfocitario B che giunge a maturazione, con produzione di plasmacellule e, spesso, di immunoglobuline (anticorpi) monoclonali. Si riconoscono differenti entità cliniche:

- Gammopatia monoclonale di significato indeterminato (MGUS)
- Mieloma Multiplo
- Plasmocitomi localizzati
- Macroglobulinemia di Waldenström
- Amiloidosi AL

# Elettroforesi sieroproteica



La componente monoclonale puo' anche essere identificata nelle urine (da sola o in associazione a componente monoclonale nel sangue), definita come proteinuria Di Bence Jones.

# Elettroforesi sieroproteica

- Oltre alla elettroforesi che dosa la 'quantità' di componente monoclonale:
  - **L'immunofissazione sierica** tipizza la componente (IgG, IgA, IgM)
  - **Le catene libere sieriche 'freelite' k e  $\lambda$**  sono un test ancora più sensibile per valutare il rischio di evoluzione e la risposta alle terapie

# Gammopatia Monoclonale di Significato Indeterminato (MGUS)

- La MGUS è una discrasia plasmacellulare caratterizzata da una modesta componente monoclonale e da un quadro clinico asintomatico.
- La diagnosi è spesso occasionale, per l'esecuzione di esami ematici.
- La MGUS può essere definita 'di accompagnamento' se associata a patologie croniche quali epatiti virali, malattie autoimmuni o tumori solidi.

# Gammopatia Monoclonale di Significato Indeterminato (MGUS)

- Presenza di 'componente monoclonale' all'elettroforesi sieroproteica, costituita da un anticorpo della classe IgG, IgA, o IgM.
- Assenza di plasmacellule monoclonali alla biopsia osteomidollare.
- Assenza di lesioni litiche ossee o altri segni di mieloma multiplo (es. ipercalcemia, insufficienza renale, anemia)
- Le componenti monoclonali  $\leq 500$  mg/dl o proteinuria di Bence Jones  $\leq 300$  mg/24h hanno scarsa tendenza evolutiva



# MGUS

Stratificazione del rischio per predire la possibilità di evoluzione in mieloma multiplo

Gruppi di rischio	Rischio Relativo	Rischio a 20 anni
<b>Basso rischio</b> <i>(CM &lt;1.5 gr/dL, IgG, Freelite normali)</i>	1	5%
<b>Intermedio – basso rischio</b> <i>(1 fattore sfavorevole)</i>	5	21%
<b>Intermedio – alto rischio</b> <i>(2 fattori sfavorevoli)</i>	10	37%
<b>Alto rischio</b> <i>(tutti e 3 i fattori sfavorevoli)</i>	21	58%

# MGUS

## Implicazioni pratiche del rischio: come seguire il paziente nel tempo

---

### *Basso rischio*

Esami del sangue ogni 6 mesi poi se stabili ogni 2-3 anni. Non necessità di prelievo di midollo osseo o rx scheletro

---

### *Intermedio – basso rischio*

### *Intermedio – alto rischio*

### *Alto rischio*

Eseguire prelievo del midollo osseo.  
Prelievo venoso ogni 6 mesi e poi se stabile ogni anno.

---

# Mieloma Multiplo (MM)

- Il Mieloma Multiplo è una malattia neoplastica caratterizzata da un accumulo di plasmacellule nel midollo osseo e una produzione di immunoglobuline monoclonali.
- E' una patologia dell'adulto-anziano, con un'età media di insorgenza di 65 anni.
- L'incidenza è di 3-5 /100000 anno.

# Mieloma Multiplo (MM)

Il decorso clinico è indolente, cronico.

E' sempre stata considerata una patologia incurabile, pertanto ancora oggi vi è indicazione al trattamento solo in caso di sintomi.

In base ai segni e sintomi della malattia parliamo di:

**-MIELOMA MULTIPLO ASINTOMATICO O COSIDETTO 'SMOULDERING'** che deve essere mantenuto in osservazione

**-MIELOMA MULTIPLO SINTOMATICO** che richiede un trattamento.

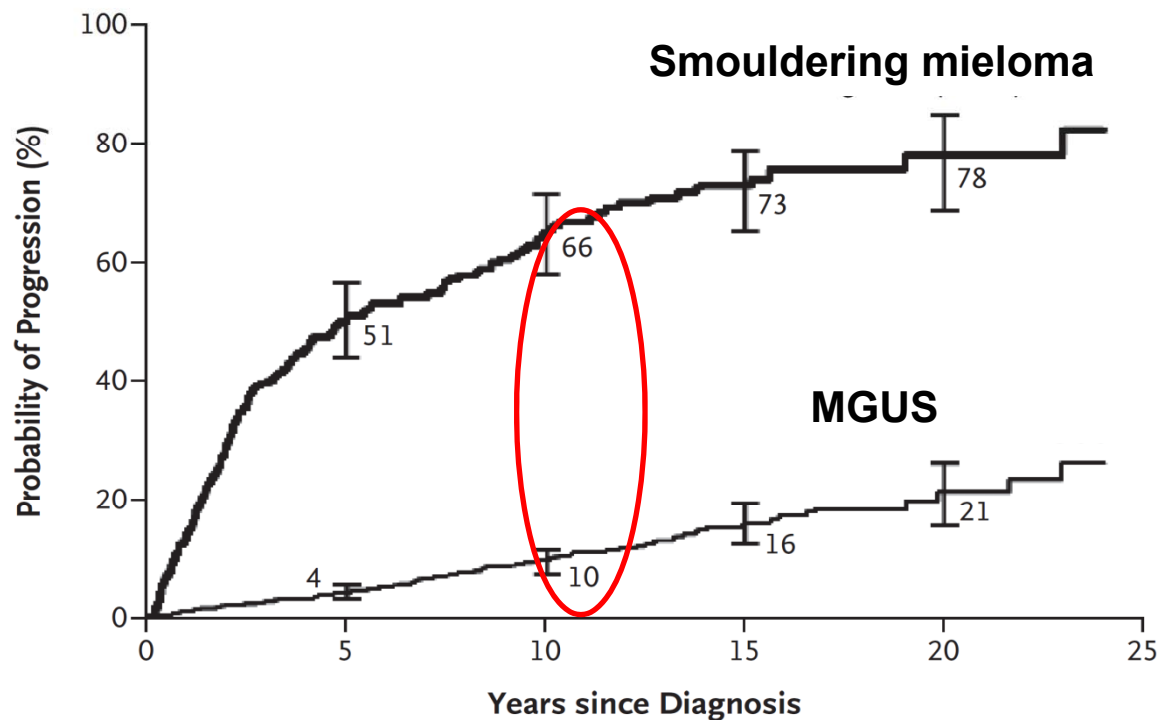
# Diagnosi di Mieloma Multiplo asintomatico o 'smouldering'

- Presenza di componente monoclonale sierica e plasmacellule clonali midollari  $\geq 10\%$
- Assenza di danno d'organo, come lesioni ossee litiche, anemia, ipercalcemia, insufficienza renale

# Mieloma multiplo asintomatico

Il mieloma multiplo asintomatico ha un maggior rischio di progressione rispetto alla MGUS

## Probabilità di progressione



## Rischio di progressione

**10%/aa** per i primi **5 anni**

**3%/aa** per i successivi **5 anni**

**1%/aa** per i successivi anni

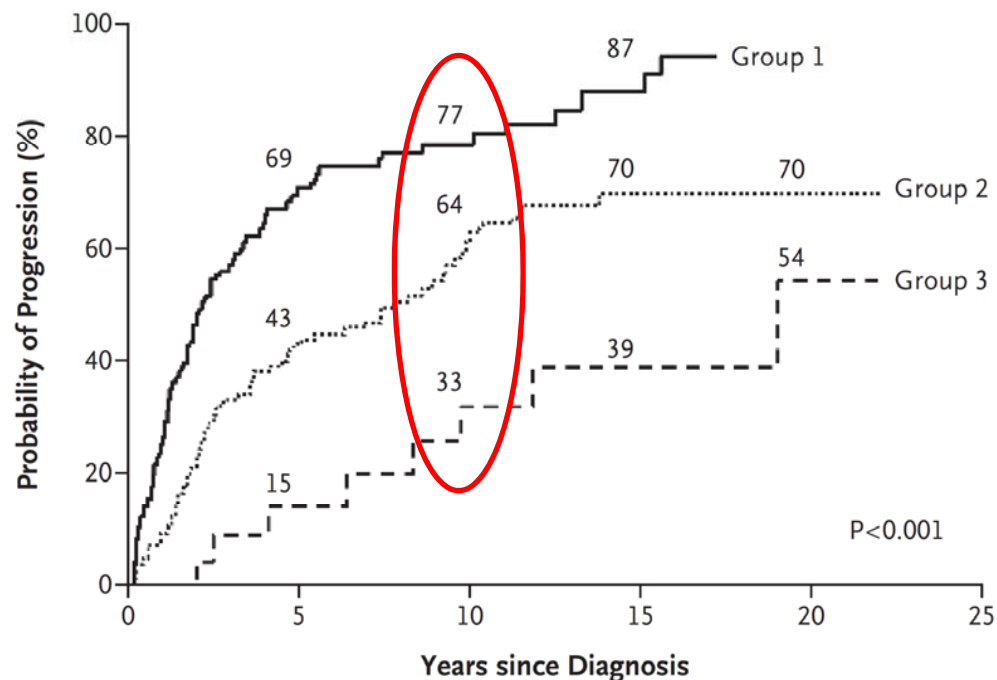
# Mieloma Multiplo asintomatico

Fattori di rischio di progressione verso mieloma multiplo sintomatico

Isotipo: **IgA vs. IgG**

Plasmacellule midollari: **<20% vs. 20-50% vs. >50%**

Componente monoclonale: **<4 gr/dL vs.  $\geq$  4 gr/dL**



Kyle et al, NEJM 2007

# Mieloma multiplo asintomatico

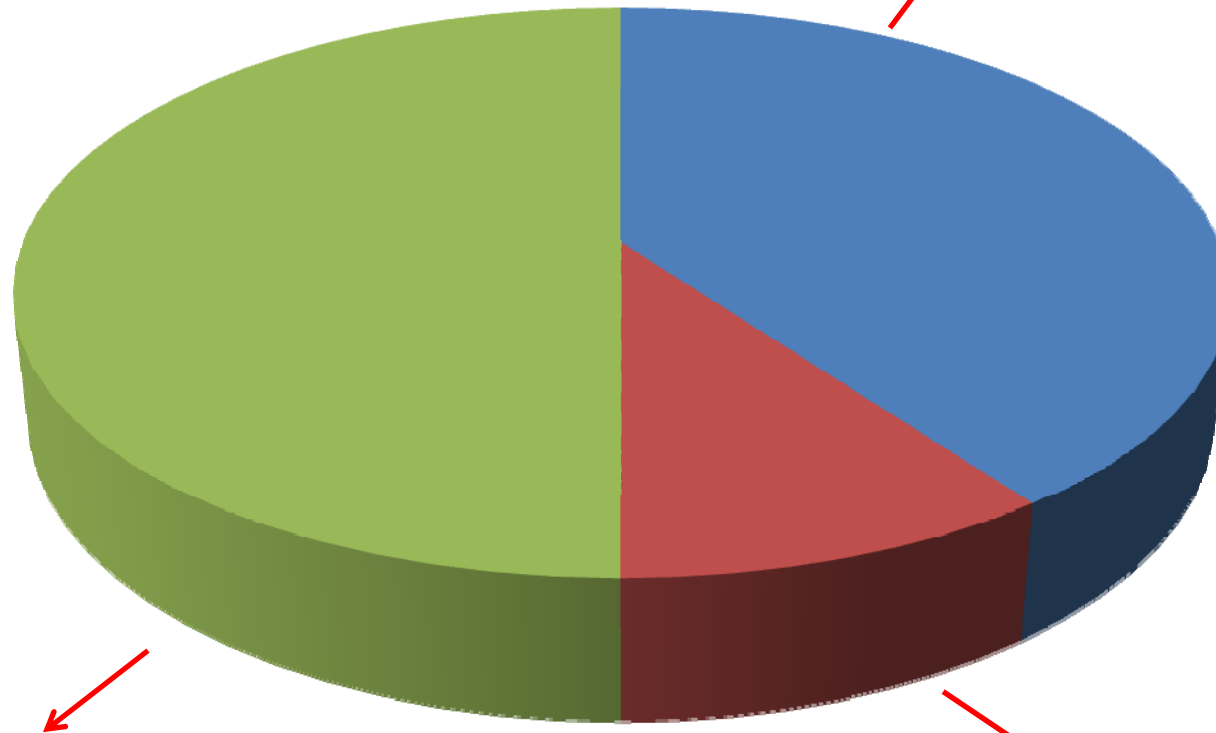
- Sono stati identificati altri fattori di rischio in grado di predire la progressione verso mieloma multiplo:
  - rapporto free light chains  $<0.125$  o  $>8$
  - una o più lesioni focali alla RMN rachide e bacino
- Con l'avvento di terapie più efficaci e meno invasive i criteri per l'inizio del trattamento si stanno modificando. Anticipare il trattamento potrebbe allungare la sopravvivenza.



# Mieloma multiplo asintomatico

Plasmacellule midollari > 60%  
Catene free lite kappa o lambda > 100  
> 1 lesione focale alla RMN

Alto rischio: 25%/anno



Rischio basso: 5%/anno

Altissimo rischio: 40%/anno

# Mieloma Multiplo sintomatico

- Presenza di componente monoclonale sierica e/o urinaria
- Presenza di plasmacellule midollari  $\geq 10\%$
- Presenza di danno d'organo che possa essere attribuito al mieloma:
  - Ipercalcemia  $\geq 11,5$  mg/dL
  - Insufficienza renale: creatinina  $\geq 2$  mg/dl
  - Anemia: normocromica, normocitica con valori di Hb  $< 2$  gr/dl sotto il livello minimo o un valore assoluto  $< 10$  gr/dl
  - Lesioni ossee: lesioni litiche all'rx scheletro, osteopenia severa, fratture patologiche.

## Terapia

Negli ultimi 15 anni la terapia del mieloma multiplo è cambiata radicalmente per l'introduzione di farmaci 'non chemioterapici' che hanno aumentato le risposte, migliorato la sopravvivenza e ridotto gli effetti collaterali.

In generale i pazienti di età >65-70 anni vengono trattati con combinazioni di farmaci biologici/cortisone +/- chemioterapia per OS.

I pazienti di età <65-70 anni vengono trattati con tali combinazioni seguite da singolo o doppio autotrapianto di midollo osseo.

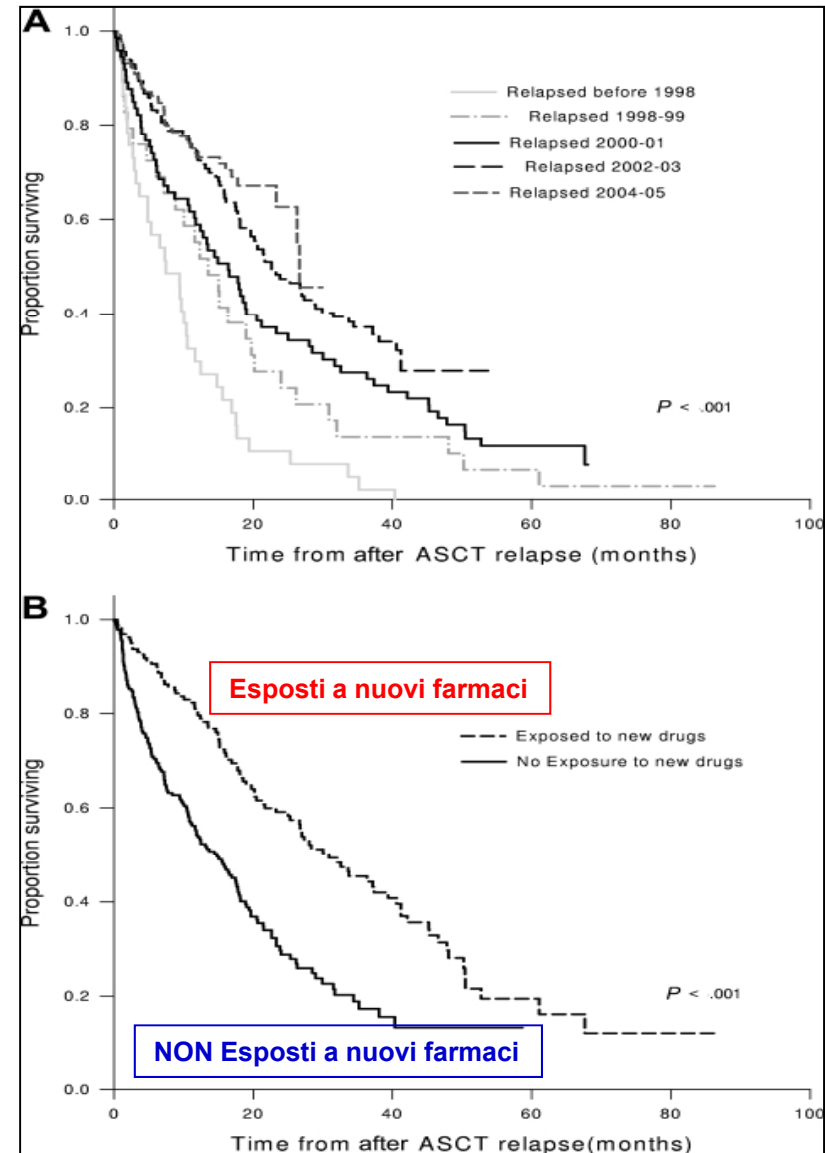
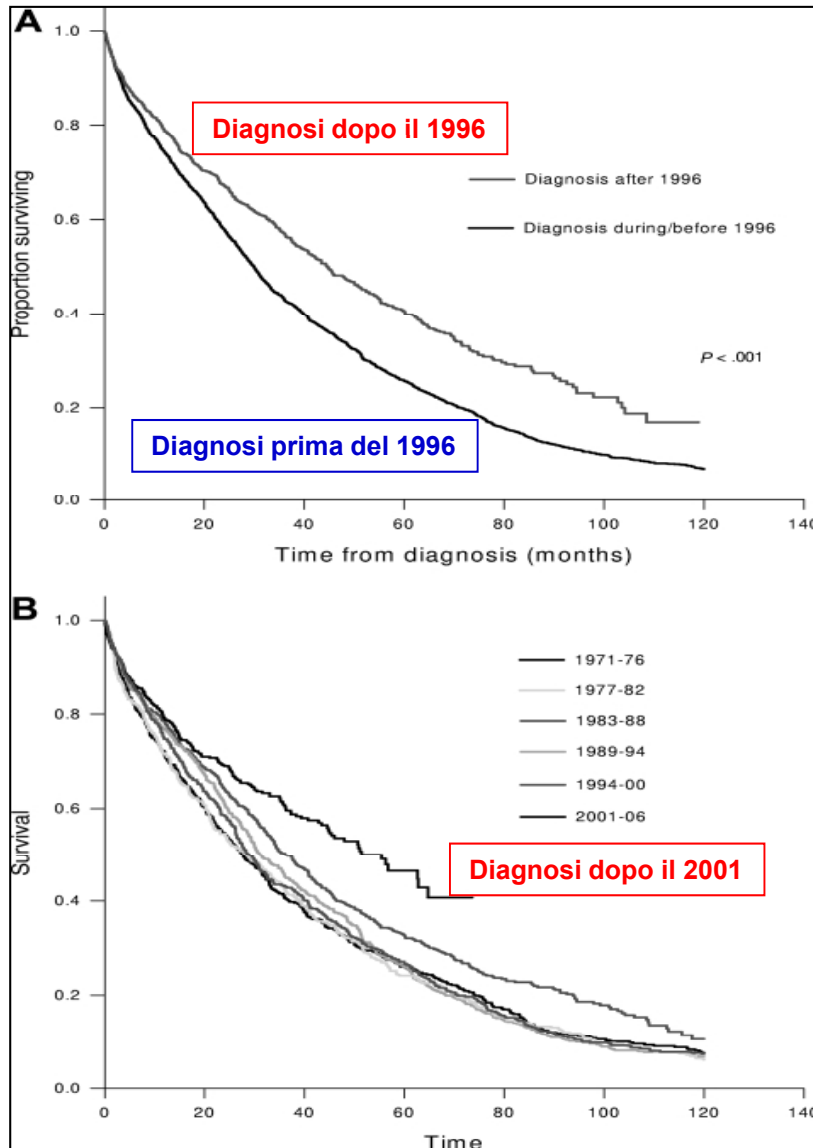
Il trapianto allogenico viene considerato nei pazienti plurirecidivati.

# Nuovi farmaci nel mieloma multiplo

Farmaco	Indicazione	Costo
Thalidomide	Terapia di prima linea in combinazione a Velcade (o in recidiva)	Galenica
Bortezomib (Velcade)	Terapia di prima linea in combinazione (o in recidiva)	<b>4400 euro a ciclo</b>
Lenalidomide* (Revlimid)	Terapia del paziente ricaduto	<b>5800 euro al mese</b>
Pomalidomide* (Imnovid)	Terapia del paziente recidivato dopo Revlimid e Velcade	<b>7850 euro al mese</b>

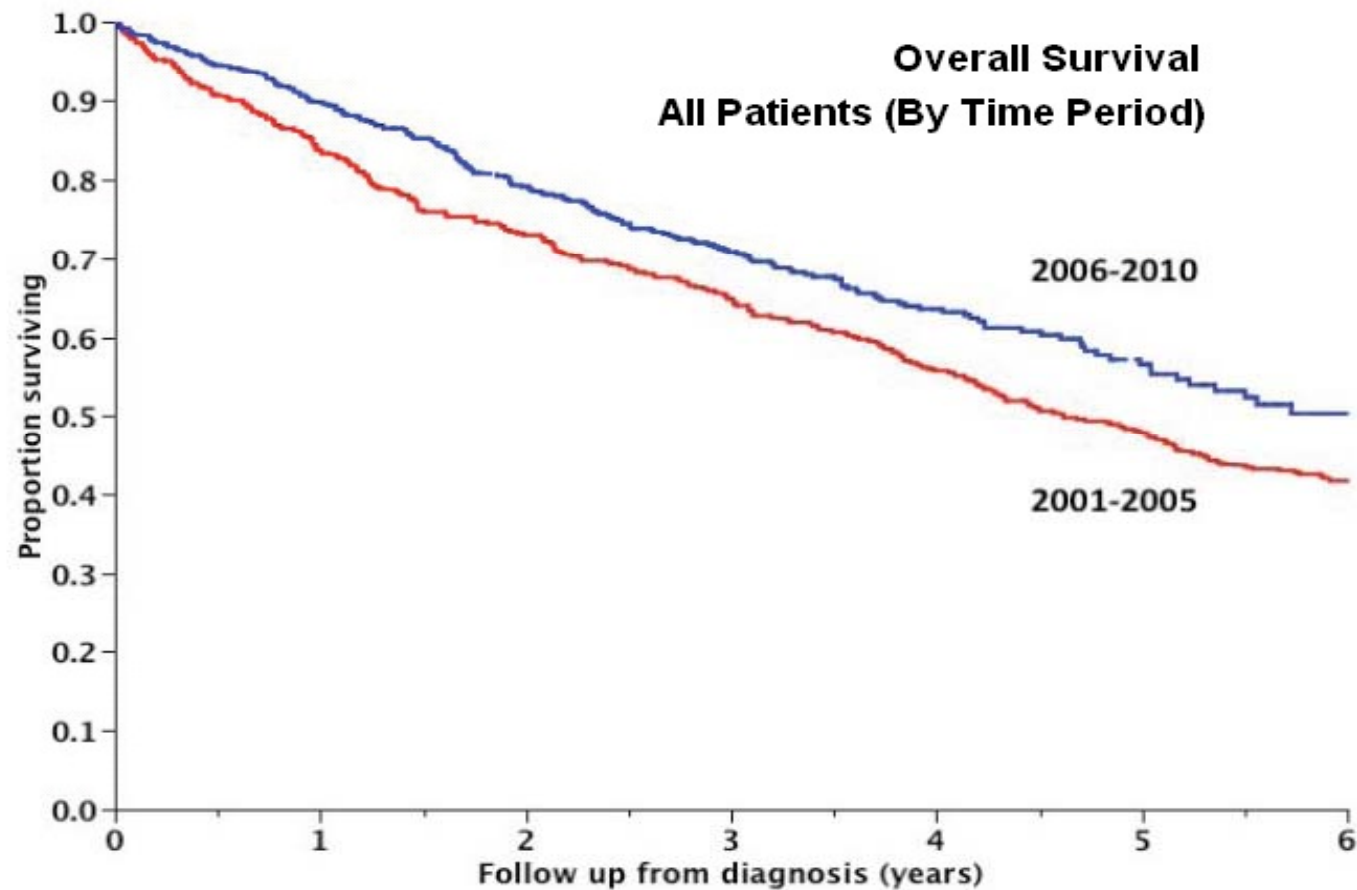
\* Da eseguire sino a progressione di malattia

# Miglioramento della sopravvivenza nel mieloma multiplo



# Sopravvivenza globale dei pazienti con mieloma multiplo dal 2001

## Dati Mayo Clinic



# **Mieloma multiplo sintomatico**

**Fattori di rischio per la sopravvivenza:**

**Età**

**Stadio** (stadiazione di Durie-Salmon e International scoring system, ISS)

**Alterazioni genetiche delle cellule tumorali** (valutate in FISH)

# Criteri di risposta al trattamento e follow-up

Per valutare la risposta dopo la terapia:

- elettroforesi sieroproteica
- immunofissazione sierica → *remissione completa*
- dosaggio free lite → *remissione completa stringente*
- biopsia osteomidollare → *per confermare la remissione completa*
- valutazione radiologica (Rx, RMN, PET) → *per escludere nuove lesioni ossee*

**La qualità della risposta correla con la sopravvivenza**



# Il plasmocitoma solitario

- Il plasmocitoma solitario è una forma 'localizzata' di mieloma multiplo, dove le cellule tumorali sono localizzate solo in masse, prevalentemente a crescita dallo scheletro assiale o dal rinofaringe.
- Agli esami vi è una componente monoclonale che decresce lentamente dopo terapia; il midollo osseo e l'rx scheletro sono nella norma.
- La prognosi è ottima con sopravvivenze superiori all'80% dopo chirurgia e/o radioterapia.

# Le patologie linfoproliferative

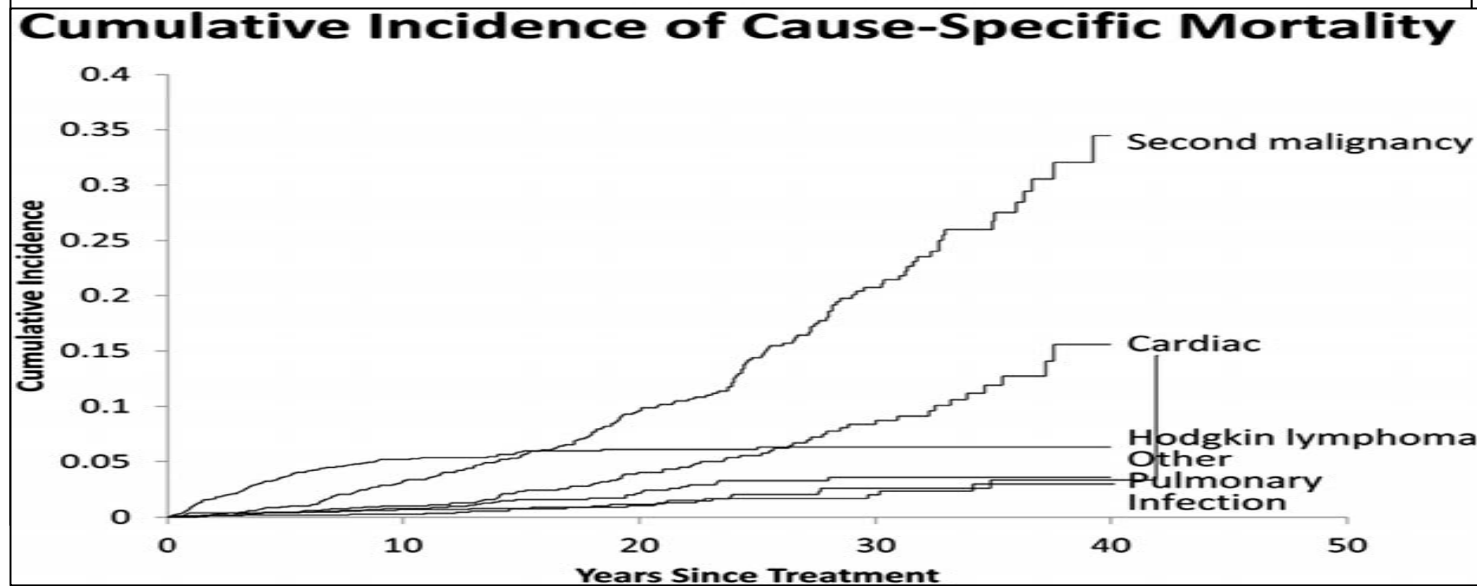
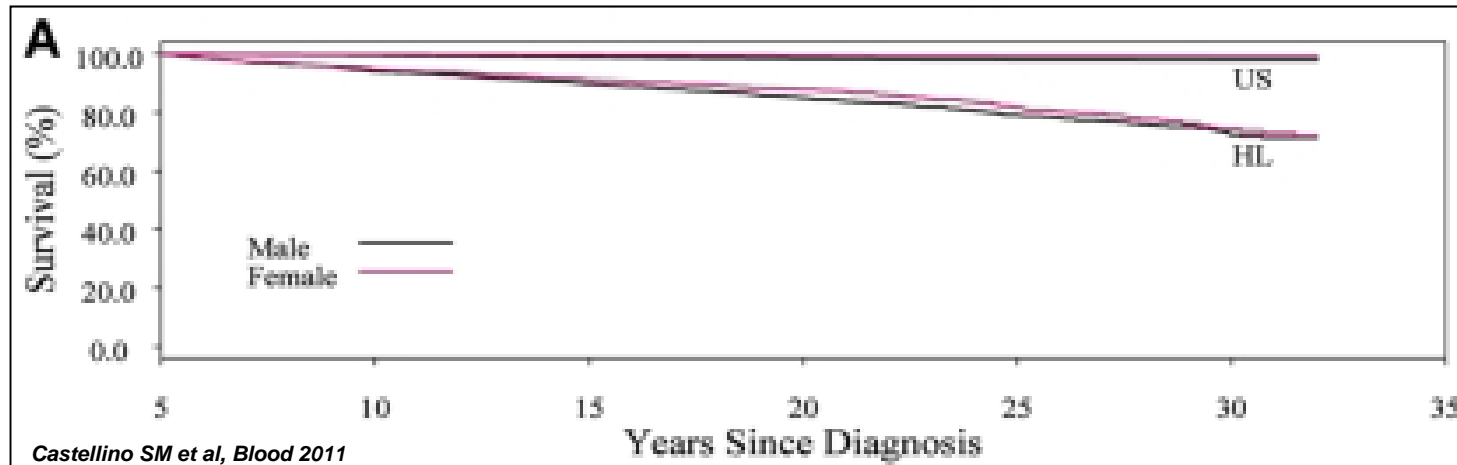
- Le malattie linfoproliferative derivano dai linfociti B (e più raramente T) che vanno incontro a trasformazione neoplastica.
- Si caratterizzano per presenza di ingrossamento dei linfonodi e talora coinvolgimento del midollo osseo e degli organi solidi (l'emocromo e gli esami ematici possono essere del tutto normali).
- **Si dividono in LINFOMI DI HODKGIN e NON HODKGIN.**
- Tra i linfomi non Hodgkin si riconoscono **le forme aggressive e le forme indolenti.**
- Tra le forme indolenti è inclusa la leucemia linfatica cronica, dove si riscontra un aumento dei linfociti all'emocromo.

# Il linfoma di Hodgkin

- **Il linfoma di Hodgkin** è una patologia del giovane adulto, con picco di incidenza intorno ai 25-30 anni (2-3 casi/100000/anno).
- Si manifesta con masse linfonodali, talora molto grandi e comunemente localizzate nel collo e/o nel mediastino.
- E' altamente curabile con la chemioradioterapia di prima linea: circa il 75-90% (in base allo stadio della malattia) dei pazienti viene curato definitivamente.
- Rischio di recidiva marginale dopo 5 anni.

# Il linfoma di Hodgkin

- La mortalità a lungo termine può essere più elevata della popolazione generale per gli effetti tossici a lungo termine della chemioradioterapia.



# I linfomi non Hodgkin

- **I linfomi non Hodgkin** rappresentano i più comuni tumori ematologici e il 3% dei tumori a livello mondiale.
- L'età mediana di insorgenza è di circa 65 anni.
- La curabilità varia in base a:
  - istotipo
  - età del paziente
  - performance status
  - stadio di malattia (esami radiologici, es TAC e PET)
  - LDH (esami ematici)
  - localizzazioni extralinfonodali
- La terapia di prima linea è rappresentata dalla chemioimmunoterapia.
- Alla recidiva il trapianto di cellule staminali è un'opzione nei pazienti con età inferiore a 65 anni.

# I linfomi non Hodgkin

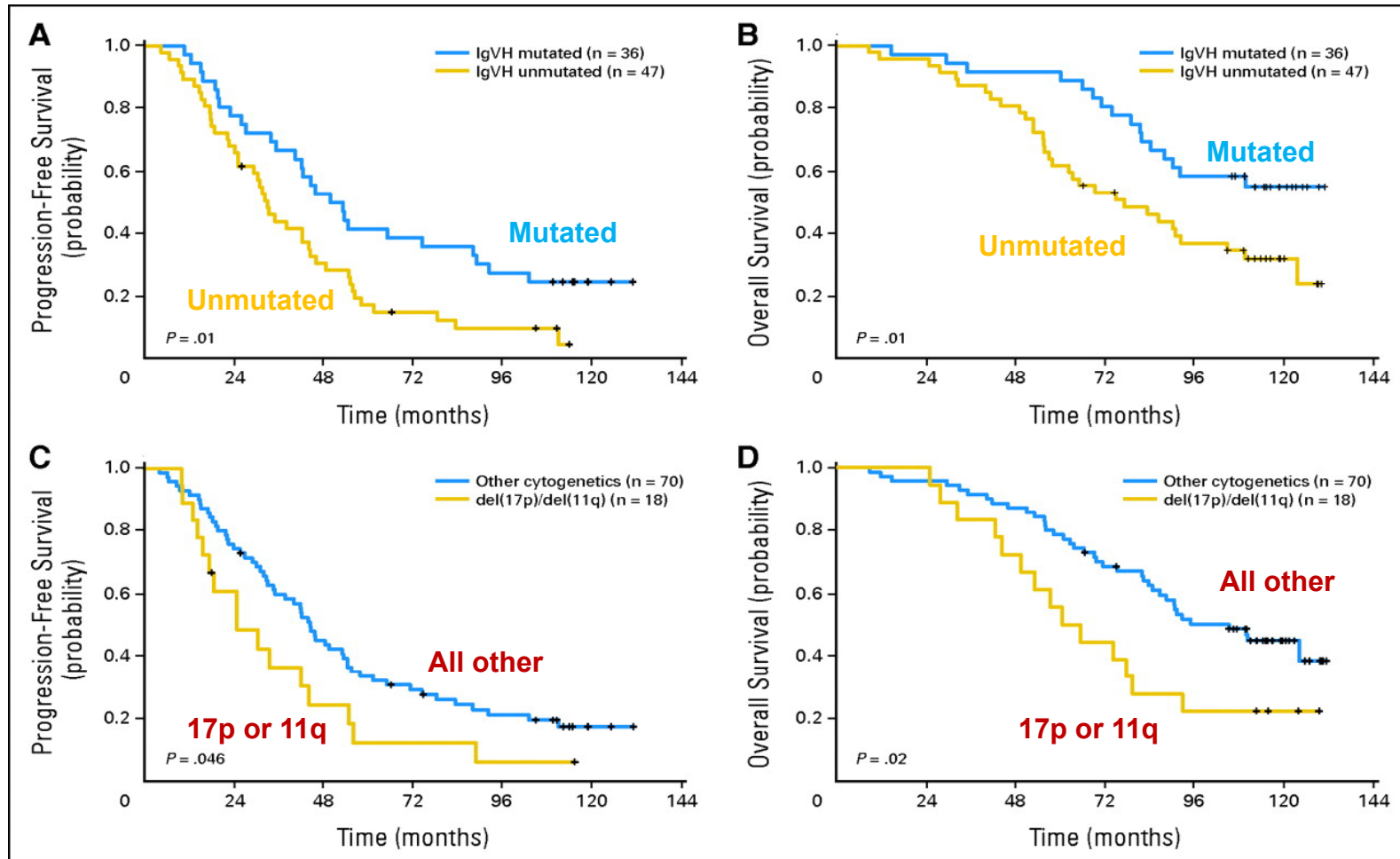
- **I linfomi non Hodgkin aggressivi** sono caratterizzati da un esordio rapido, ma da una potenziale curabilità definitiva con la terapia di prima linea.
- Il più comune è il linfoma diffuso a grandi cellule B che ha una curabilità variabile dal 20 all'80% con la terapia di prima linea. Le recidive avvengono solitamente nei primi 5 anni post-terapia.
- **I linfomi indolenti** sono caratterizzati da un esordio spesso asintomatico, talora la diagnosi è occasionale per riscontro di un aumento dimensionale dei linfonodi. Tendono a recidivare nel tempo, pertanto vengono trattati alla comparsa di segni e sintomi di progressione.
- Il più comune è il linfoma follicolare.
- I pazienti in remissione completa 10 anni dopo terapia hanno un basso rischio di recidiva.

# Le leucemia linfatica cronica

- **La leucemia linfatica cronica** è la leucemia più comune nei Paesi Occidentali, con un'incidenza di circa 5 nuovi casi/100000 anno.
- L'età mediana di insorgenza è di circa 65-70 anni (solo il 15% dei pazienti ha un'età inferiore a 50 anni).
- Il decorso è lento, la diagnosi talora occasionale per riscontro di inversione della formula leucocitaria. L'80% viene diagnosticato in fase iniziale.
- L'approccio terapeutico si basa sui segni e sintomi di progressione (anemia, piastrinopenia, rapido aumento dei linfociti nel sangue periferico, aumento dei linfonodi o della milza).
- La sopravvivenza mediana dei pazienti in stadio iniziale è di 12 anni, in stadio avanzato 7 anni.
- Alcuni pazienti non riceveranno mai terapia per la LLC.

# Le leucemia linfatica cronica

I risultati della chemioimmunoterapia di prima linea variano in base a fattori biologici, di cui il peggiore è la delezione del cromosoma 17





# Le leucemia linfatica cronica

- Nel 2015 entrano in commercio i **primi farmaci molecolari per la leucemia linfatica cronica**, pertanto la prognosi e la sopravvivenza dei pazienti è destinata a migliorare drasticamente.
- Tali farmaci sono orali e privi di effetti collaterali.
- Il costo è di circa 2500-5000 euro al mese e si assumono sino a progressione.

# Leucemia mieloide acuta (LAM)

- La LAM rappresenta il 20% delle leucemie acute nei bambini e circa l' 80% tra gli adulti (picco nella IV decade). L'incidenza è di 2-3 nuovi casi/100000 anno.
- Le LMA sono definite "de novo" quando insorgono come prima malattia in soggetti senza importanti precedenti anamnestici, mentre si dicono "secondarie" quando insorgono in pazienti con storia pregressa di trattamenti chemioterapici e/o radioterapici, o come fase evolutiva di precedenti emopatie (mielodisplasia)
- La malattia è caratterizzata dall'infiltrazione midollare da parte dei blasti leucemici con conseguente soppressione della normale emopoiesi e successiva alterazione dell'emocromo (aumento o diminuzione dei leucociti, anemia e piastrinopenia)

# Leucemia mieloide acuta

- Il rischio di mortalità per infezione e/o sanguinamento è molto alto alla diagnosi, se il trattamento non è tempestivo.
- La chemioterapia di induzione e consolidamento può essere sufficiente nella LAM a buona prognosi.
- **Il trapianto allogenico di midollo osseo** è indicato nelle ricadute e nei pazienti in prima remissione completa se ad alto rischio di recidiva.
- Il rischio di recidiva è marginale dopo 3 anni dalla terapia.

# Indicazioni al trapianto allogenico in prima remissione completa nella leucemia mieloide acuta

**Table 2. Current Stratification of Molecular Genetic and Cytogenetic Alterations, According to ELN Recommendations.\***

Risk Profile	Subsets
Favorable	t(8;21)(q22;q22); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> inv(16)(p13.1;q22) or t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> Mutated <i>NPM1</i> without <i>FLT3-ITD</i> (normal karyotype) Biallelic mutated <i>CEBPA</i> (normal karyotype)
Intermediate-I†	Mutated <i>NPM1</i> and <i>FLT3-ITD</i> (normal karyotype) Wild-type <i>NPM1</i> and <i>FLT3-ITD</i> (normal karyotype) Wild-type <i>NPM1</i> without <i>FLT3-ITD</i> (normal karyotype)
Intermediate-II	t(9;11)(p22;q23); <i>MLLT3-KMT2A</i> Cytogenetic abnormalities not classified as favorable or adverse‡
Adverse	inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2); <i>GATA2-MECOM (EVI1)</i> t(6;9)(p23;q34); <i>DEK-NUP214</i> t(v;11)(v;q23); <i>KMT2A</i> rearranged -5 or del(5q); -7; abnl(17p); complex karyotype§

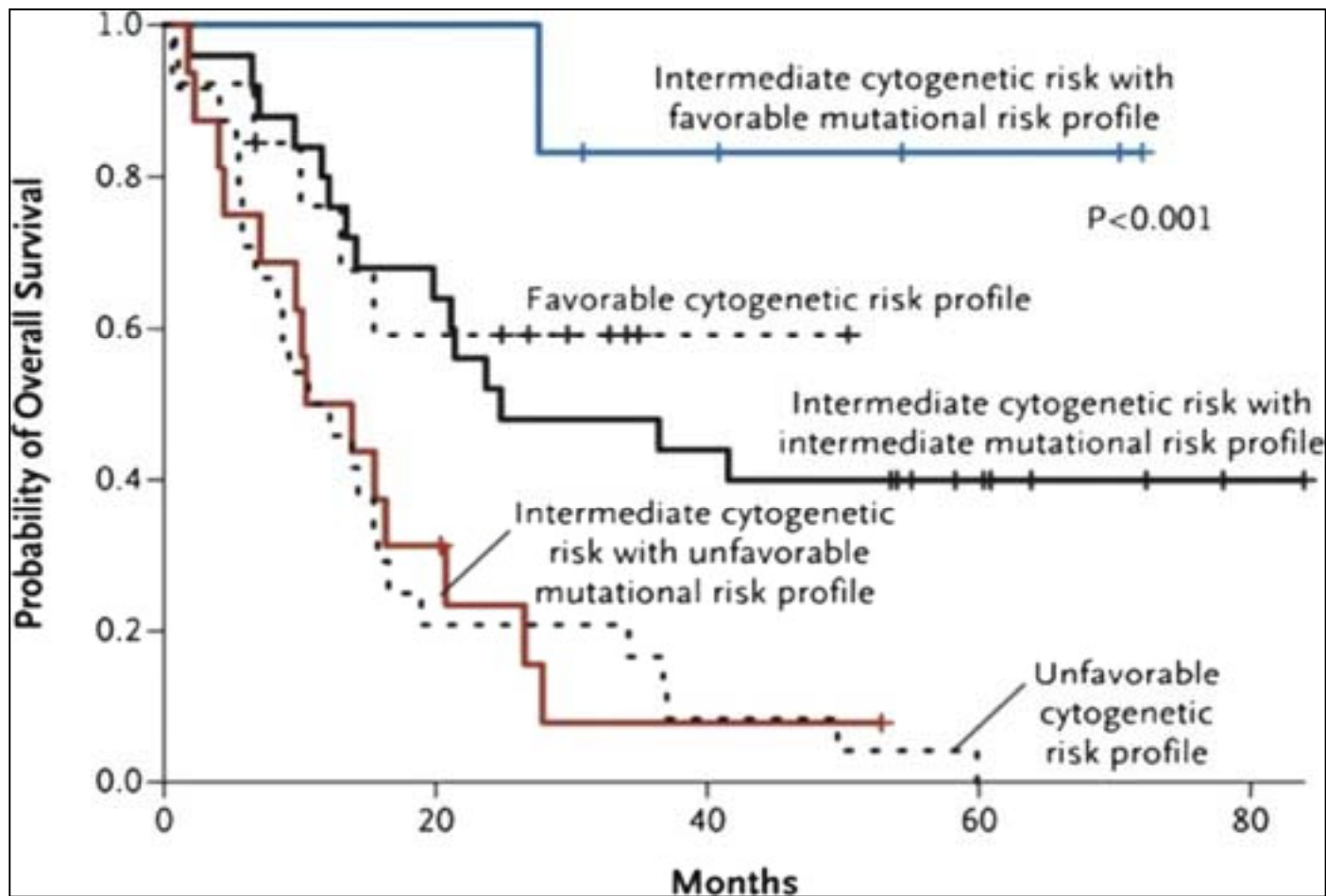
\* Three changes were made to the original recommendations reported by Döhner et al.<sup>1</sup> First, cases of AML with mutated *CEBPA* are now restricted to cases with biallelic *CEBPA* mutations.<sup>4</sup> Second, the molecular designation of inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2) has been changed to *GATA2-MECOM (EVI1)*.<sup>3</sup> Finally, for *MLL*, the official gene symbol *KMT2A* (lysine [K]-specific methyltransferase 2A) has been adopted.

† This category includes all cases of AML with a normal karyotype except for those included in the favorable subgroup; most of these cases are associated with a poor prognosis, but they should be reported separately because of the potential different response to treatment.

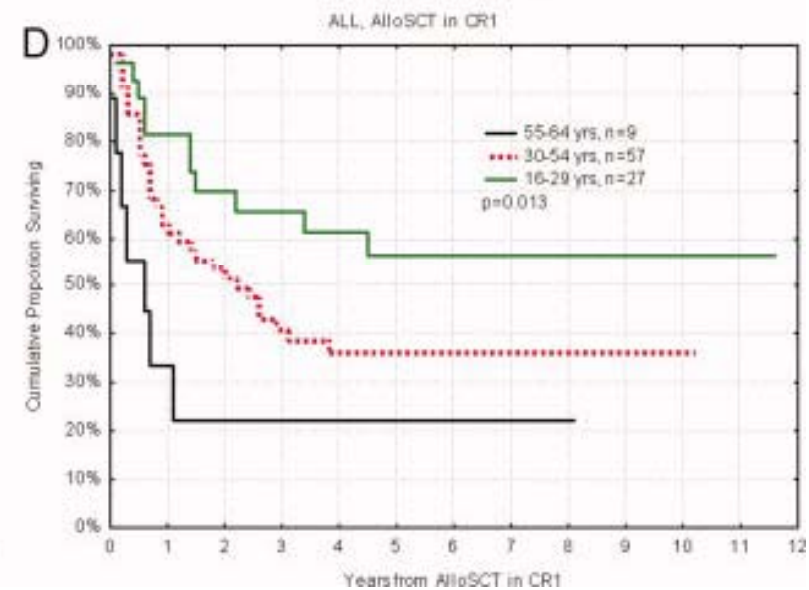
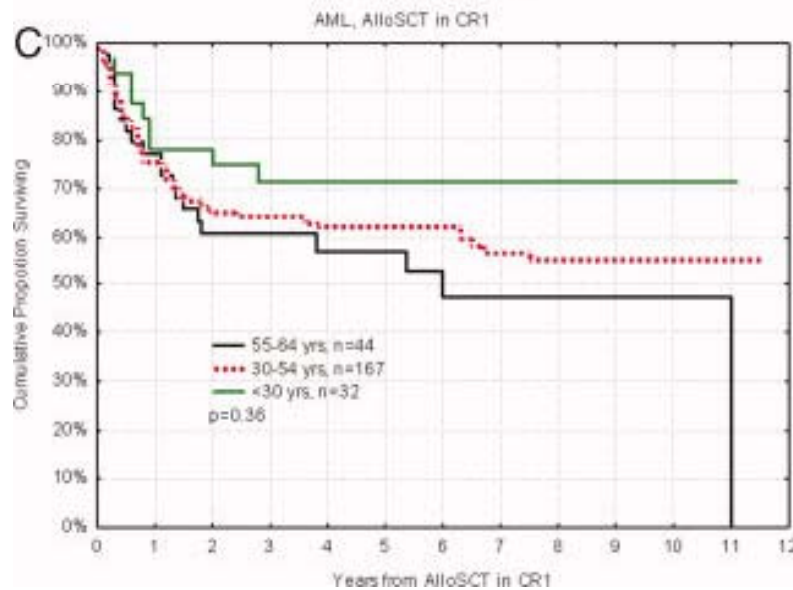
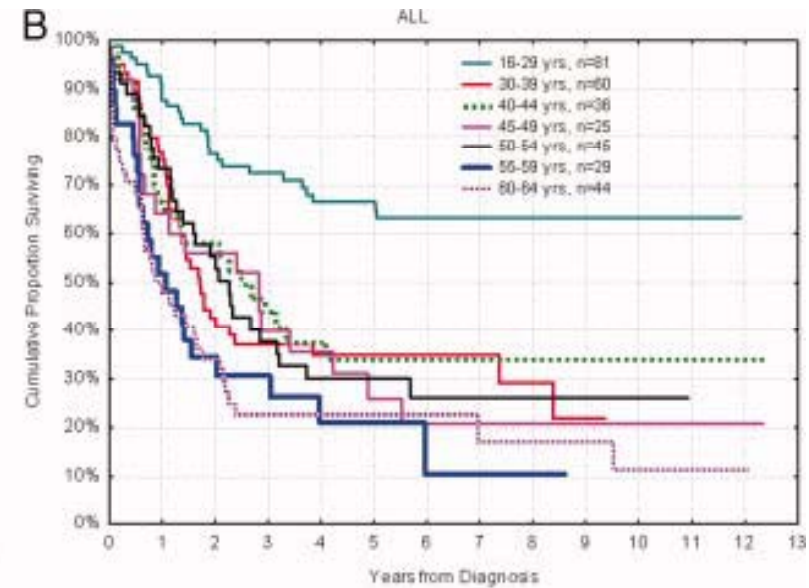
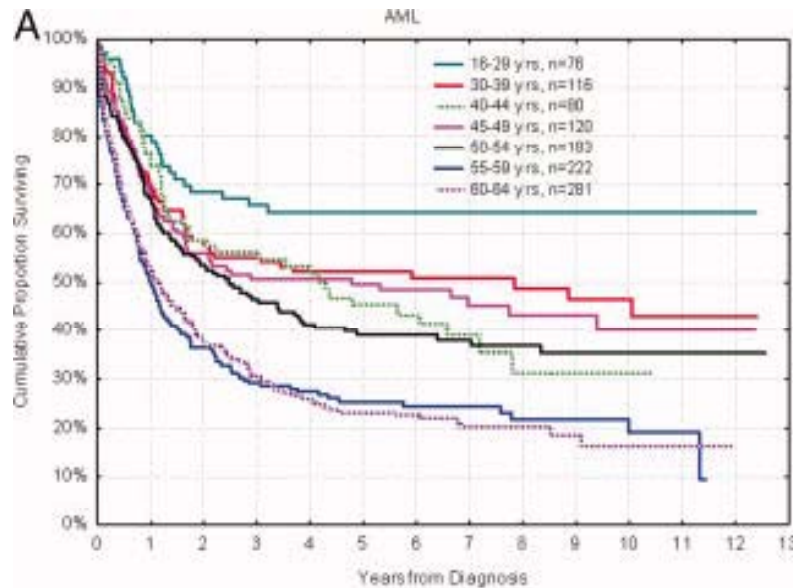
‡ Adequate numbers of most abnormalities have not been studied to draw firm conclusions regarding their prognostic significance.

§ A complex karyotype is defined as three or more chromosomal abnormalities in the absence of one of the World Health Organization–designated recurring translocations or inversions — t(8;21), inv(16) or t(16;16), t(9;11), t(v;11)(v;q23), t(6;9), and inv(3)/t(3;3). About two thirds of patients with AML with a complex karyotype have a mutation of *TP53*, a deletion of *TP53*, or both. *TP53* alterations in AML rarely occur outside a complex karyotype.

# Sopravvivenza nella leucemia mieloide acuta



# Sopravvivenza a lungo termine dopo trapianto allogenico nella leucemia acuta



# Leucemia mieloide cronica (LMC)

- La leucemia mieloide cronica si manifesta con accumulo di cellule mieloidi in diverse fasi maturative nel sangue (leucocitosi neutrofila) e nel midollo; si associa splenomegalia. Talora la diagnosi della malattia in fase cronica è occasionale.
- L'identificazione della traslocazione bcr/abl (t(9;22), cromosoma philadelphia) nelle cellule malate è patognomonica della malattia.
- La LMC rappresenta il 20-25% di tutte le leucemie con un'incidenza di 1,5-2 nuovi casi/100000 per anno. L'età mediana di insorgenza è di 50-55 anni.
- La cura, prima dell'avvento degli inibitori delle tirosin chinasi, era rappresentata solo dal trapianto allogenico e guariva il 40-50% dei pazienti.

MAY 28, 2001

www.time.com AOL Keyword: TIME

# TIME

THERE IS NEW **AMMUNITION**  
IN THE WAR AGAINST

# CANCER.

**THESE ARE THE BULLETS.**

Revolutionary new pills like **GLEEVEC**  
combat cancer by targeting only the  
diseased cells. Is this the breakthrough  
we've been waiting for?

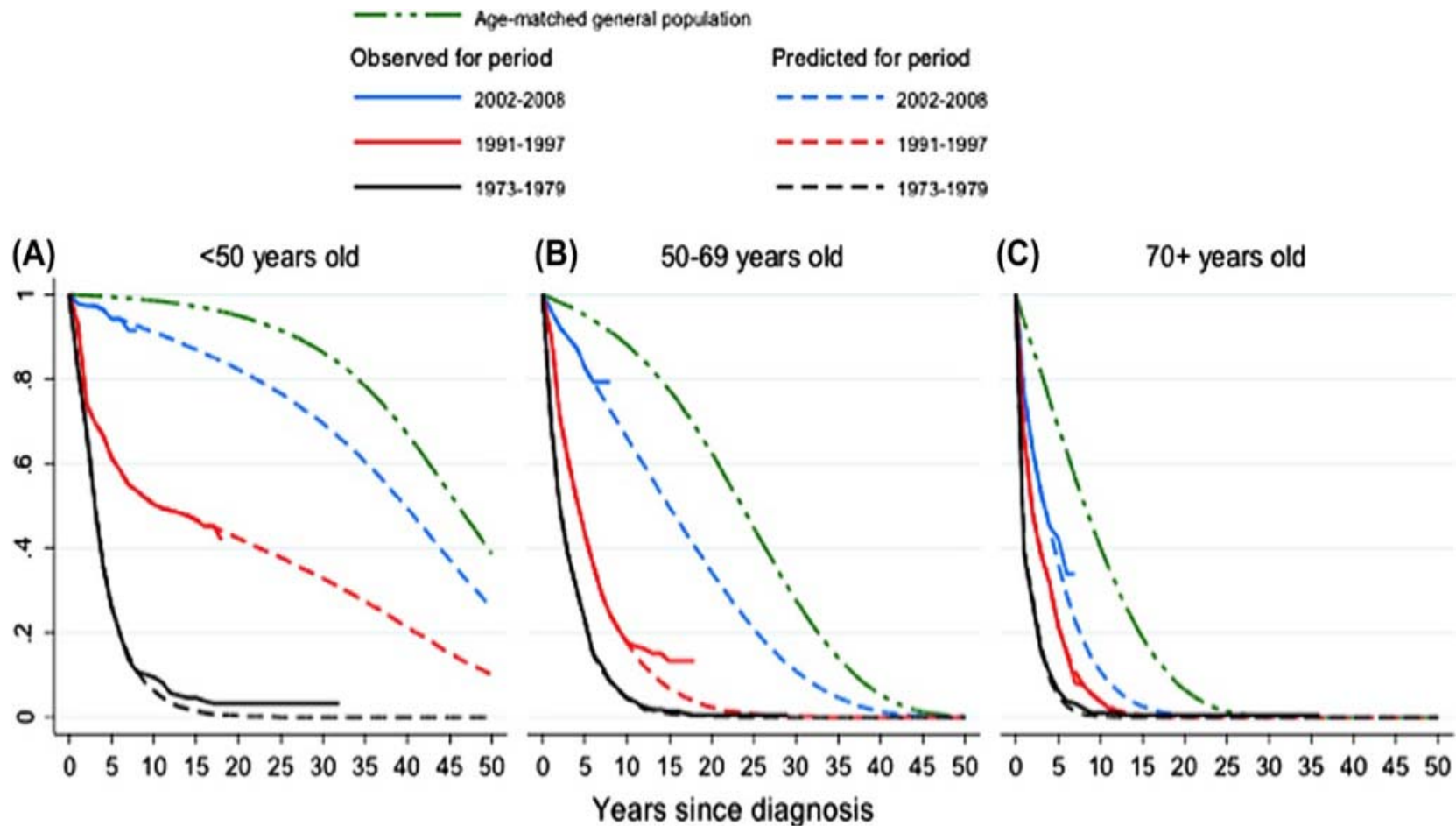


Nel 2001 è entrato in commercio  
il **primo inibitore orale**  
**delle tirosin chinasi**  
per la cura della LMC

La sopravvivenza dei pazienti  
è drasticamente  
cambiata  
grazie al fatto che tale farmaco  
colpisce in modo selezionato  
il meccanismo patogenetico  
della malattia: **la proteina bcr/abl**



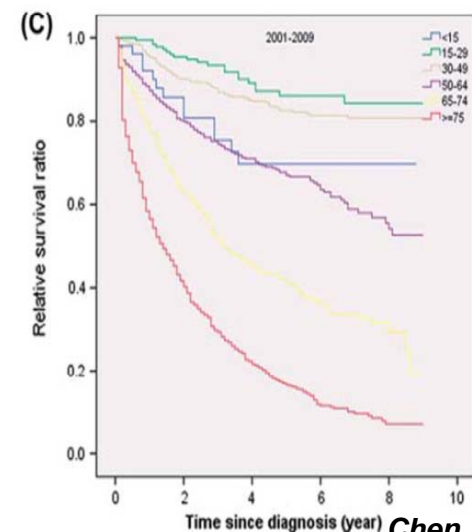
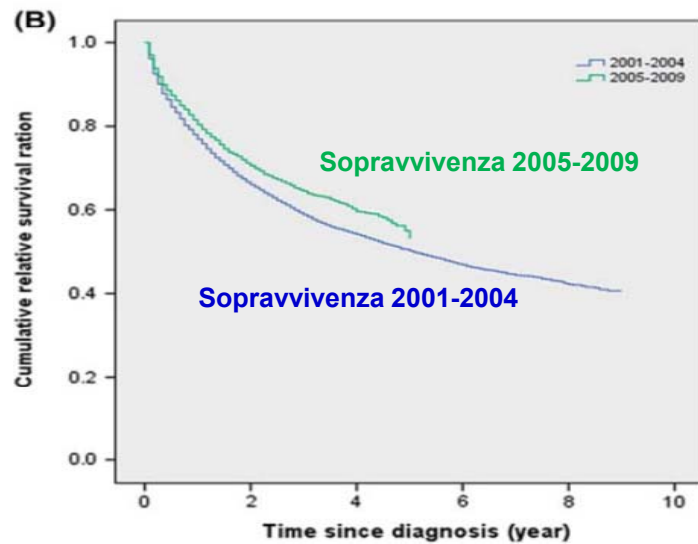
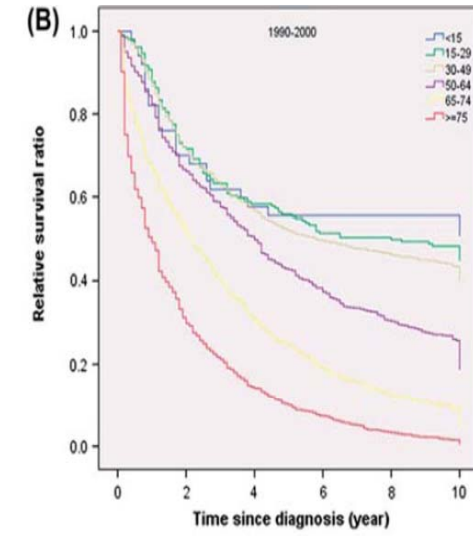
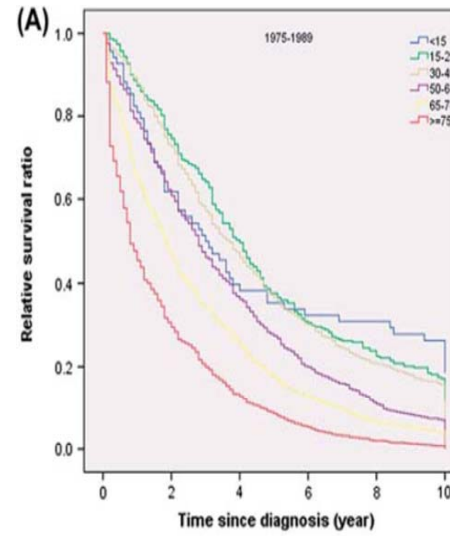
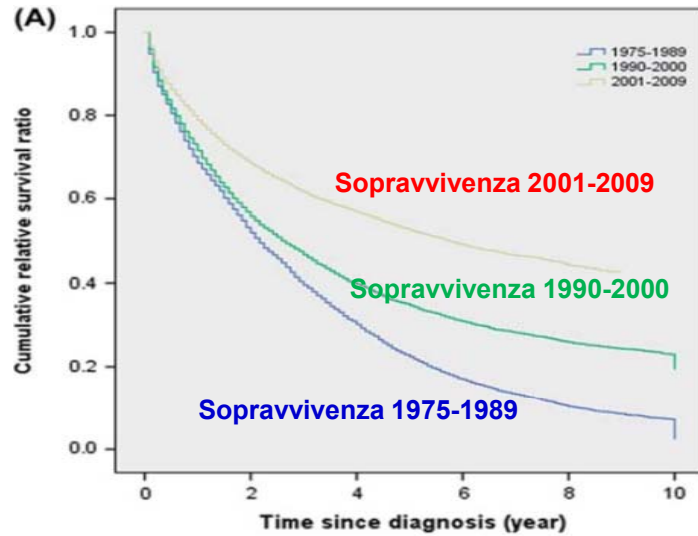
# Sopravvivenza nella LMC con inibitori delle tirosinchinasi



**Sopravvivenza osservata e attesa nei pazienti con LMC  
in confronto alla popolazione generale della medesima età**

# Sopravvivenza della LMC nell'era Glivec

## Sopravvivenza in base all'età



# IL TRAPIANTO ALLOGENICO

- Il trapianto di cellule staminali allogeniche (o midollo osseo) da donatore è indicato nelle neoplasie ematologiche recidivate e nelle leucemia acute ad alto rischio.
- Il trapianto è costituito da diverse fasi:



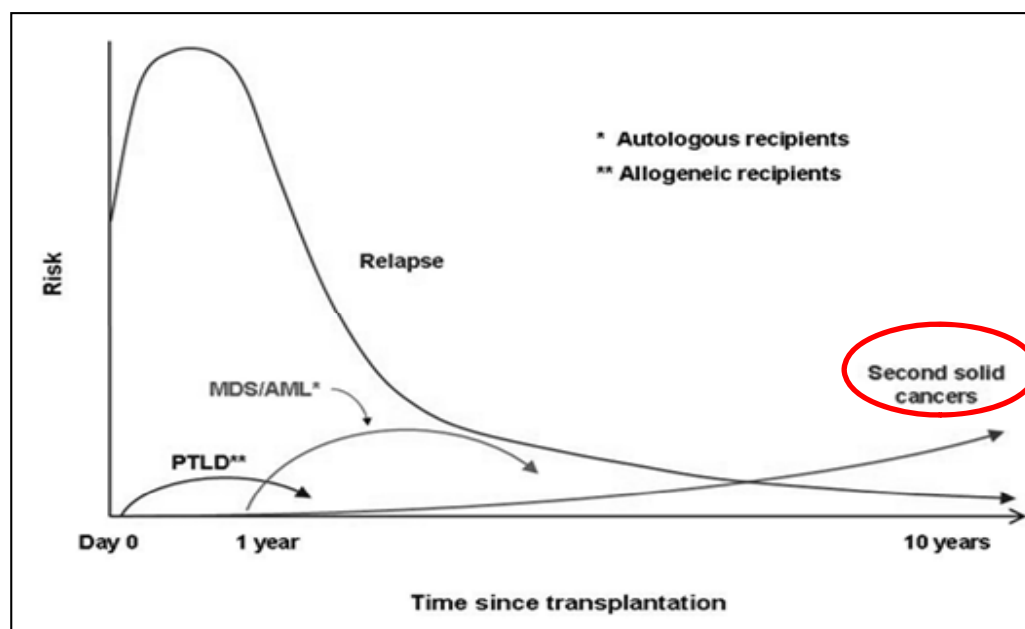
- Il costo del trapianto allogenico è di circa 80000 euro, ma è variabile in base alle complicanze post-trapianto e difficilmente stimabile a priori

# IL TRAPIANTO ALLOGENICO

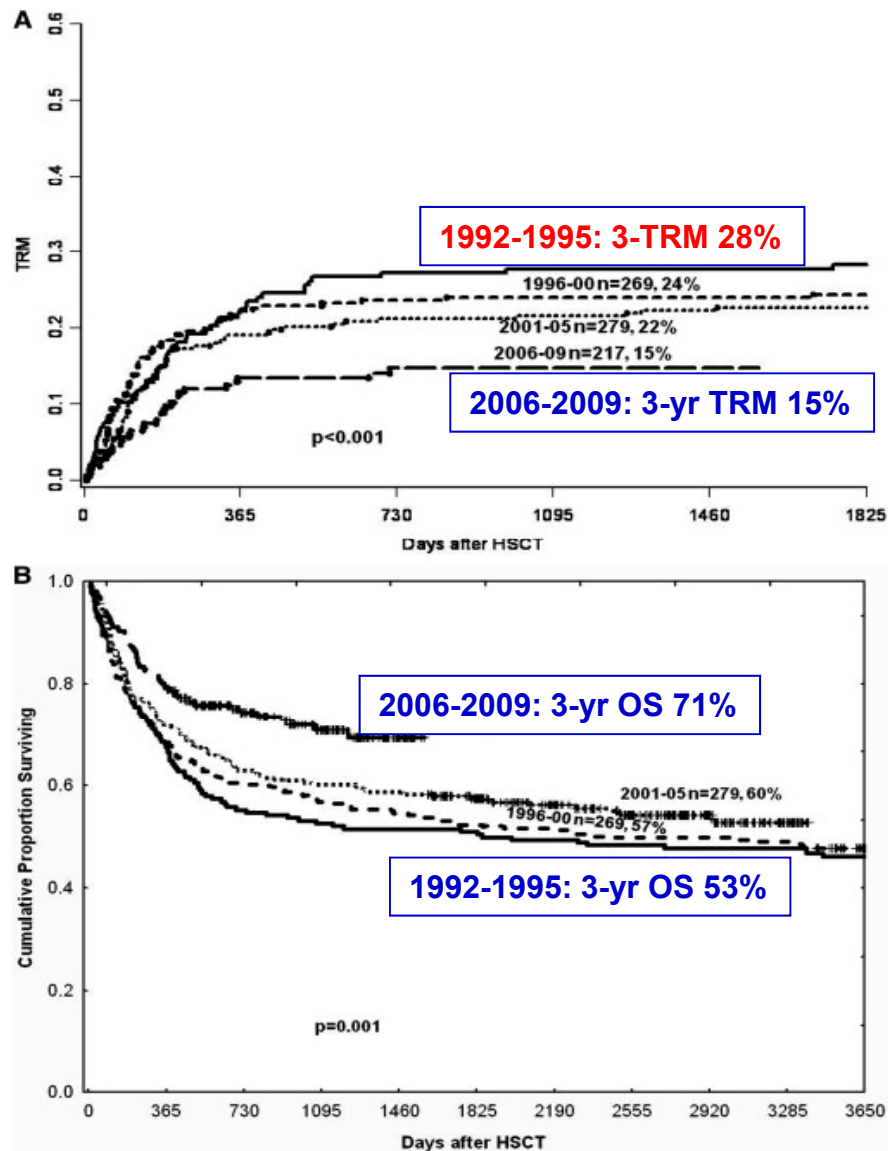
- La mortalità post-trapianto puo' essere attribuibile a:
  - Recidiva del tumore: varia in base alla malattia ematologica
  - Tossicità da trapianto: infezioni e reazioni immunitarie post-trapianto
- La mortalità tossica varia dal 10 al 30% circa ma è in progressivo calo dalla fine degli anni 90 per:
  - riduzione della tossicità della chemioterapia pre-trapianto
  - miglioramento delle terapie di supporto post-trapianto
- La mortalità è più elevata nel primo anno dal trapianto, si riduce progressivamente dopo 3 anni, sino a ridursi a eventi occasionali dopo 5 anni

# IL TRAPIANTO ALLOGENICO

- L'aumento dei pazienti allotrapiantati lungo sopravvissuti ha evidenziato una tendenza a maggior complicanze a lungo termine, sottolineando l'importanza di programmi di screening annuali per:
  - Incidenza di secondi tumori (rischio aumentato di due-tre volte)
  - Incidenza di malattie cardiovascolari (rischio maggiore di diabete e dislipidemie)



# Sopravvivenza e tossicità dopo trapianto allogenico



Da uno studio di registro su 38060 pazienti sottoposti ad allotrapianto dal 1994 al 2005:

la sopravvivenza a un anno è aumentata dal 43 al 63% nei pazienti con leucemia acuta, malgrado l'età mediana al trapianto sia aumentata da 33 a 40 anni

# CONCLUSIONI

- **Le neoplasie ematologiche**, sebbene in aumento, sono oggi maggiormente curabili:
  - In uno studio francese in pazienti con età inferiore di 55 anni, la mortalità è sovrapponibile a quella della popolazione generale 5 anni dopo una leucemia mieloide acuta, e 10 anni dopo una leucemia mieloide cronica o un linfoma
- **Le terapie biologiche innovative**, sebbene costose, sono in costante aumento ed offrono nuove possibilità di cura
- **La sfida del futuro** è incorporare le nuove terapie con le terapie tradizionali per un bilanciato rapporto costo beneficio
- **Le metodologie di sequenziamento del genoma umano** saranno in grado di rispondere ai quesiti attuali: **per chi, quando, per quanto tempo**

	Presente	Futuro
<b>MGUS</b>	😊😊😊	😊😊😊
<b>Mieloma Smouldering</b>	😞😞	😞
<b>Mieloma sintomatico</b>	😞😞😞	😞😞
<b>Linfoma di Hodgkin</b>	😊😊😊	😊😊😊😊
<b>Linfomi aggressivi</b>	😊	😊
<b>Linfomi indolenti</b>	😞😞	😞
<b>Leucemia linfatica cronica</b>	😊	😊😊
<b>Leucemia mieloide acuta</b>	😊	😊
<b>Leucemia mieloide cronica</b>	😊😊	😊😊😊



**ISTITUTO NAZIONALE  
PER LO STUDIO  
E LA CURA DEI TUMORI**

**GRAZIE PER L'ATTENZIONE!**