Anno 6 - Numero 3 - 2019

Ematologia Oncologica.it

Disordini linfoplasmacellulari

Organo Ufficiale
della **Fondazione Matarelli** - Milano

Con il supporto non condizionante di

Celgene

Ematologia Oncologica.it

www.ematologiaoncologica.it

Disordini linfoplasmacellulari

Gammopatia monoclonale di incerto significato
Maria Teresa Petrucci, Federico Vozella 7

Macroglobulinemia di Waldenström
Anna Maria Frustaci, Marina Dedato, Giulia Zamprogna, Periana Minga, Roberto Cairoli, Alessandra Tedeschi 13

Leucemia plasmacellulare
Pellegrino Musto, Fiorella D'Auria, Filomena Nozza, Francesco La Rocca 27

Malattie delle catene pesanti
Alessandro Corso 37

Sindrome di POEMS
Andrea Nozza 43

Amiloidosi
Marco Basset, Margherita Bozzola, Giovanni Palladini 53

Ematologia Oncologica.it
Vol 6 - n.3 - 2019

Direttore Responsabile
Giorgio Maggiani

Direttore Scientifico
Giorgio Lambertenghi Deliliers
Fondazione Matarelli, Milano

Comitato Editoriale
Sergio Amadori
Università degli Studi Tor Vergata, Roma

Mario Boccadoro
Università degli Studi, Torino

Alberto Bosi
Università degli Studi, Firenze

Michele Cavo
Università degli Studi, Bologna

Paolo Corradini
Università degli Studi, Milano

Antonio Cuneo
Università degli Studi, Ferrara

Marco Gobbi
Università degli Studi, Genova

Cristina Mecucci
Università degli Studi, Perugia

Fabrizio Pane
Università degli Studi, Napoli

Francesco Passamonti
Università degli Studi, Varese

Gianni Pizzolo
Università degli Studi, Verona

Giorgina Specchia
Università degli Studi, Bari

Ematologia Oncologica.it
è una rivista quadrimestrale monotematica, di aggiornamento in lingua italiana, che ha essenzialmente lo scopo educativo di rendere disponibili le informazioni più aggiornate su argomenti pertinenti le malattie del sangue, in particolare quelle neoplastiche. Per raggiungere questo obiettivo la rivista desidera coinvolgere gli specialisti italiani più qualificati e informare il lettore sui più recenti progressi nel campo della ricerca di base, della clinica e della terapia.

La rivista si attiene alle raccomandazioni indicate dal World Association of Medical Editors (WAME) riguardante l'etica delle pubblicazioni in ambito sanitario.

Registrazione Tribunale di Milano
n. 348 del 19/11/2013

Progetto grafico
Dynamicom srl

Sito Internet
www.ematologiaoncologica.it

Coordinamento editoriale
Dynamicom - Milano
Tél. (+39)0289693750 - Fax (+39)02201176

Editore
Fondazione Matarelli

Periodicità
Quadrimestrale

Avvertenze ai lettori
L'Editore declina ogni responsabilità derivante da errori od omissioni eventualmente citati negli articoli, ed invita il lettore a controllare personalmente l'esattezza, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

Norme per gli Autori
- L'accettazione dei testi inviati è comunque subordinata al parere del Comitato Editoriale che deve verificare la loro compatibilità con le norme redazionali.
- Gli Autori dei testi sono gli unici responsabili del loro contenuto, e della riproduzione delle immagini allegate.
- Il primo Autore è tenuto ad ottenere l'autorizzazione di "Copyright" qualora utilizzi figure e/o tabelle già pubblicate altrove.
- La proprietà dell'articolo, una volta pubblicato, appartiene alla Fondazione Matarelli, (Largo Crocetta, 2 - 20122 MI) che ha depositato il nome della rivista presso il Tribunale di Milano in data 19/11/2013
- Il manoscritto deve essere inviato a Dynamicom Edizioni (segreteria@ematologiaoncologica.it) che, dopo averlo controllato ed impaginato, lo invierà al Direttore Scientifico (giorgio.lambertenghi@unimi.it) per la revisione e il controllo della stesura secondo le norme redazionali. Le bozze di stampa verranno quindi rinviate all'Autore per le opportune correzioni, che dovrà provvedere entro cinque giorni lavorativi a rinviarle a: segreteria@ematologiaoncologica.it

Norme redazionali
Il contenuto dell'articolo, redatto utilizzando il programma Microsoft Word per Windows o Macintosh, non deve superare le 30-35 cartelle dattiloscritte (2000 battute cad.) compresa la bibliografia, e corredato delle illustrazioni (tabelle, grafici, figure) nel numero che l'Autore ritiene necessario, in file ad alta risoluzione (salvate in formato pdf, jpg o eps).

Lo stile del manoscritto, le citazioni bibliografiche e il loro riferimento nel testo del manoscritto devono seguire le raccomandazioni dell'International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). Per le relative informazioni, gli Autori sono pregati di consultare il sito http://www.icmje.org.

L'articolo deve essere così strutturato:
- **Titolo conciso** e pertinente con il tema della rivista;
- **Prima pagina** con nome e cognome degli Autori, istituzione di appartenenza, foto tessera a colori del primo Autore;
- **Introduzione iniziale** che esponga in maniera chiara lo scopo dell'articolo;
- **Corpo del testo** suddiviso in sottocapitoli a contenuto omogeneo;

Pagina finale:
1) nome e cognome del primo autore, con telefono, fax, e-mail al quale andrà indirizzata la corrispondenza;
2) eventuali **ringraziamenti** a persone e/o associazioni;
3) 3-5 parole chiave.

Bibliografia
Per lo stile nella stesura seguire le seguenti indicazioni o consultare il sito "lnternational Committee of Medical Journal Editors Uniform Requirements far Manuscripts Submitted to Biomedical Journals Sample References".
Le **voci bibliografiche** non devono superare il numero massimo di 150, numerate secondo l'ordine di comparsa nel testo, citate tra parentesi con il testo in apice e con i numeri arabi, tenendo presente gli esempi sottostanti.

Articoli con 1-3 autori
Bianchi AG. Immunologic effect of donor lymphocytes in bone marrow transplantation. N Engl J Med. 2000;30(1):100-1.

Bianchi AG, Rossi M, Patruno S. Immunologic effect of donor lymphocytes in bone marrow transplantation. N Engl J Med. 2000;30(1):100-1.

Articoli con più di 3 autori
Bianchi AG, Rossi M, Patruno S, et al. Immunologic effect of donor lymphocytes in bone marrow transplantation. N Engl J Med. 2000;30(1):100-1.

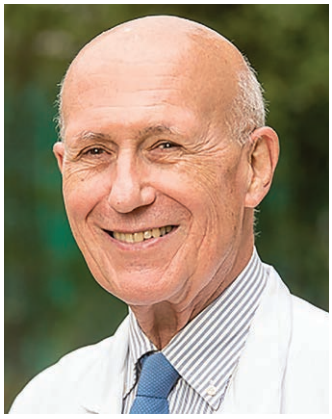
Abstract e Congressi
Bianchi AG. Immunologic effect of donor lymphocytes in bone marrow transplantation. ASH Annual Meeting Abstracts. 2000;100(10):1000.

Capitoli di libri
Bianchi AG. Immunologic effect of donor lymphocytes in bone marrow transplantation. In: Spagnoletti M. ed. The Hemoglobin, Vol 10. London: Raven Livingstone. 1980:10-15.

Bianchi AG. Immunologic effect of donor lymphocytes in bone marrow transplantation. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 1980:10-15.

Editoriale

Giorgio Lambertenghi Deliliers
Fondazione Matarelli - Milano



Ematologia Oncologica.it dedica questo numero ad un gruppo di disordini linfoplasmacellulari caratterizzati da una infiltrazione midollare di linfociti monoclonali, linfoplasmaciti o plasmacellule in diversi stadi di maturazione. La più frequente è la gammopatia monoclonale di incerto significato (MGUS), che a volte presenta alterazioni citogenetiche e del profilo di espressione genica simili al mieloma multiplo. Si tratta di lesioni nella maggior parte dei casi stabili, ma che suggeriscono lo studio sistematico di alcuni fattori di rischio, come il quantitativo e il tipo di componente monoclonale, il numero di plasmacellule midollari, la presenza dell'immunoparesi e il rapporto del dosaggio delle catene leggere seriche. Se la MGUS è di tipo IgM è indicata una valutazione istopatologica midollare nel sospetto di una macroglobulinemia di Waldenström che, quando sintomatica, necessita anche di un inquadramento con esami strumentali. In questo disordine linfoproliferativo alcune mutazioni, in particolare la CXCR4, sono correlate all'incremento delle IgM, e quindi a maggior rischio di iperviscosità. Il trattamento deve tenere conto delle caratteristiche cliniche e biologiche della malattia. Il rituximab è il farmaco di prima scelta sia come agente singolo che in varie combinazioni, in particolare associato all'ibrutinib nei pazienti resistenti o anziani non candidabili per comorbidità ai protocolli immunochemioterapici.

Altri disordini linfoplasmacellulari sono più rari, ma dotati di peculiari caratteristiche biologiche. Particolarmente aggressiva sul piano clinico è la leucemia plasmacellulare, che si differenzia dal mieloma multiplo per l'elevata attività proliferativa, il profilo mutazionale, l'instabilità genomica e la disseminazione extramidollare. La prognosi è migliorata negli ultimi anni per l'introduzione di regimi che contengono bortezomid o lenalidomide, integrati con il trapianto autologo e/o allogenico di cellule staminali e condizionamenti a ridotta intensità. Di raro riscontro il gruppo delle malattie delle catene pesanti, accomunate dalla presenza di una immunoglobulina incompleta, rappresentata solo dalla catena pesante. Possono essere considerate delle varianti di linfomi non-Hodgkin, in particolare il tipo α con il frequente interessamento del piccolo intestino e l'ipotetica correlazione eziologica con il *Campylobacter jejuni*. Pertanto negli stadi iniziali il primo approccio è la terapia antibiotica che, in un certo numero di casi, porta alla remissione completa, anche se di breve durata. Nelle recidive e negli stadi avanzati l'unica alternativa è la chemioterapia con regimi linfomi orientati. Molto rare sono le malattie a catene γ e μ, che clinicamente si presentano come sindromi linfoproliferative. Una discrasia plasmacellulare con gammopatia monoclonale IgG o IgA è un criterio mandatorio per la diagnosi di sindrome di POEMS, frequentemente associata a malattia di Castleman, molto eterogenea sul piano clinico. Nella POEMS sono state descritte alterazioni citogenetiche e mutazioni con profili trascrizionali distinti rispetto ad altre discrasie plasmacellulari, ed una notevole up-regolazione di varie citochine proinfiammatorie, in particolare il VEGF. Il decorso è cronico e progressivo, e al momento non è possibile definire quale sia la migliore terapia a causa della rarità della malattia e di studi prospettici randomizzati e controllati.

L'amiloidosi sistemica è una complicanza comune ai disordini linfoplasmacellulari, causata dalla presenza di un piccolo clone che produce una catena leggera libera λ che si deposita negli organi e tessuti sotto forma di fibrille. Le manifestazioni cliniche sono aspecifiche, ma prevalenti sono i sintomi legati al coinvolgimento cardiaco e renale. La diagnosi si basa sulla identificazione del clone e della catena leggera amiloidogenica. La prognosi e le scelte terapeutiche si basano su criteri di stratificazione del rischio clinico e sulla valutazione periodica dei biomarcatori clonali e di danno d'organo.

Gammopatia monoclonale di incerto significato



Maria Teresa Petrucci, Federico Vozella

Azienda Policlinico Umberto I, Ematologia Sapienza Università di Roma

Introduzione

Le gammopatie monoclonali sono state descritte, come entità cliniche, per la prima volta, da Jan Gosta Waldenström nel 1960, che le denomina ipergammaglobulinemie [1]. Nel 1978, Robert Kyle introduce il termine di gammopatia monoclonale di incerto significato (MGUS, dall'acronimo in inglese di *monoclonal gammopathy of undetermined significance*), condizione patologica caratterizzata dalla proliferazione di un clone plasmacellulare, che rimane quiescente per lungo tempo, in grado di secernere nel plasma e/o nelle urine una componente monoclonale (CM) [2]. La gammopatia monoclonale è la forma più comune nell'ambito di un gruppo di malattie linfoproliferative denominate discrasie plasmacellulari. La diagnosi è spesso occasionale per il riscontro di una alterazione a livello del quadro proteico, studiato con l'elettroforesi del siero che per lo più viene eseguita durante indagini di laboratorio per altre condizioni patologiche. Necessita di una diagnosi differenziale con le forme più maligne come il mieloma multiplo [3] o la macroglobulinemia di Waldenström [4] (Figura 1). Può accompagnare quadri morbosi come infiammazioni croniche, neoplasie solide, malattie autoimmunitarie e/o altre malattie linfoproliferative come linfomi non Hodgkin o leucemie linfatiche croniche (Figura 2), per cui è denominata anche paraproteina secondaria.

In alcuni casi, può essere considerata la fase preneoplastica, asintomatica che evolverà in mieloma multiplo (MM). Per tale motivo la caratteristica di benignità di una gammopatia monoclonale deve essere attribuita con cautela, in quanto è impossibile predire al momento della diagnosi se la CM rimarrà stabile o se il quadro evolverà verso una condizione di malignità. Per questo motivo la definizione usata in passato di gammopatia monoclonale benigna è stata attualmente sostituita da gammopatia monoclonale di incerto significato. Generalmente, il clone quiescente, e quindi di conseguenza la MGUS, non causa sintomi e l'immunodepressione è rara. Tuttavia, anche un clone veramente piccolo può produrre delle manifestazioni cliniche molto severe dovute alla tossicità della CM o ad altri meccanismi. Il rene ad esempio è un organo bersaglio molto fre-

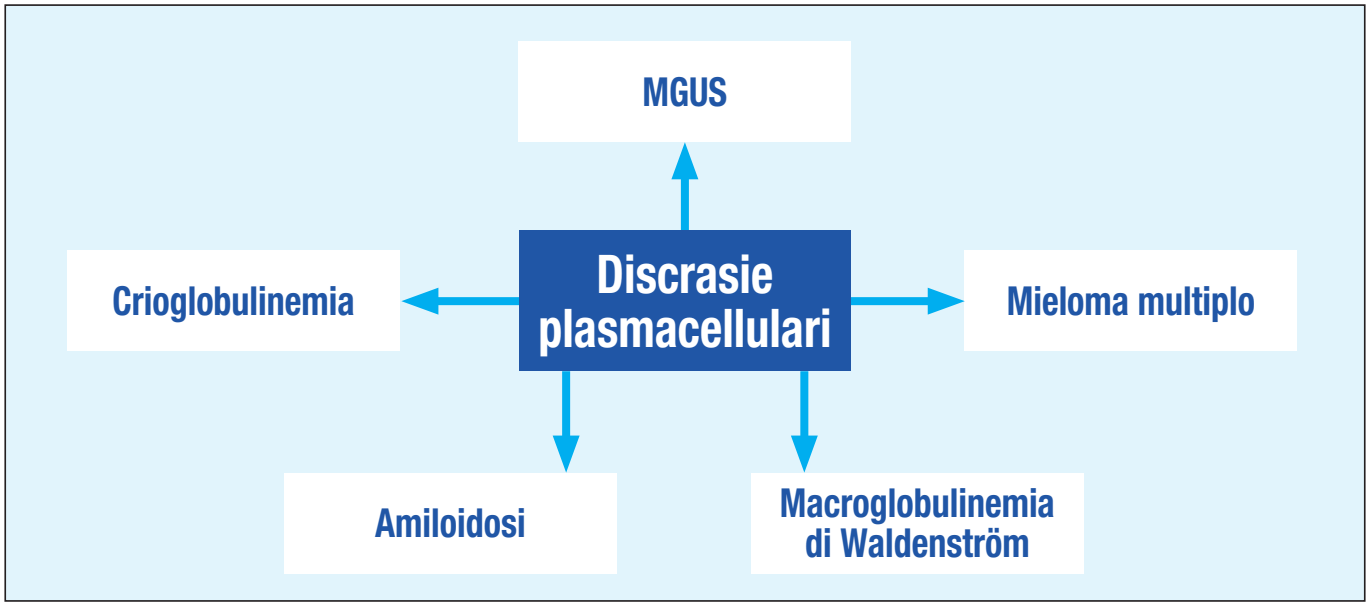


Figura 1 *- Malattie linfoproliferative denominate discrasie plasmacellulari.*

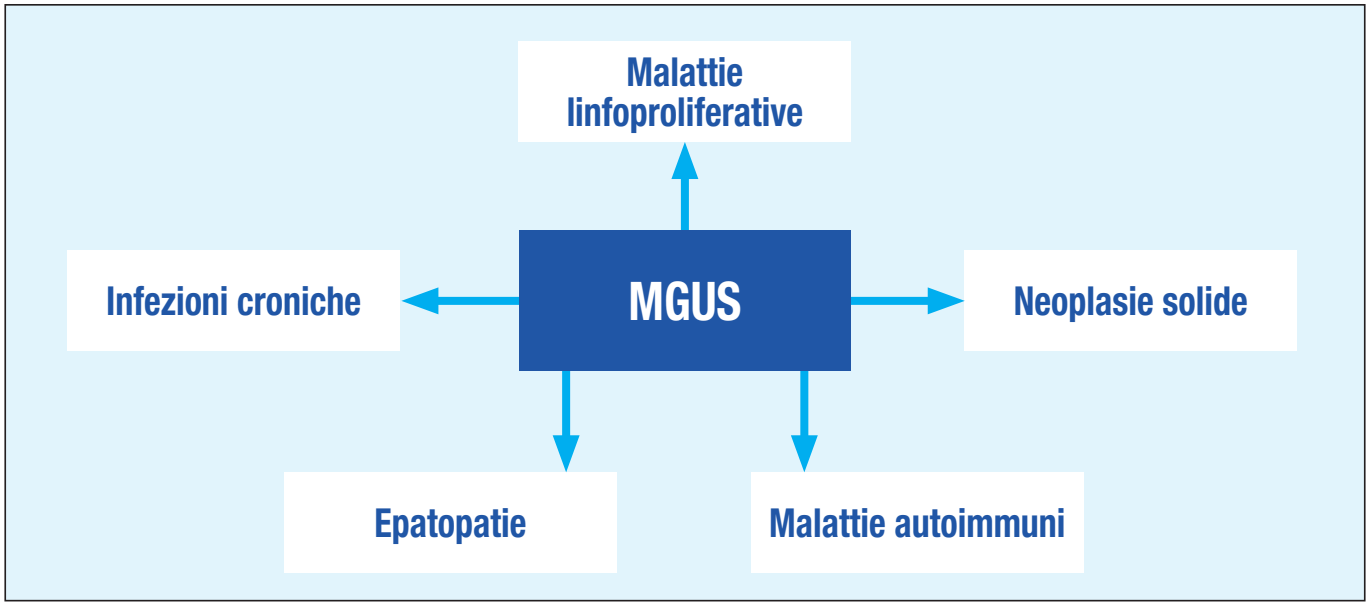


Figura 2 - Possibili quadri morbosi concomitanti.

quente per cui recentemente, per meglio distinguere queste forme dalle MGUS, è stato coniato il termine di gammopatia monoclonale di significato renale (MGRS) [5] e gammopatia monoclonale con significato clinico (MGCS) quando presenti danni d'organo quali ad esempio a livello cutaneo o neurologico [6], tutte forme morbose che, al contrario della MGUS, richiedono un trattamento specifico.

Epidemiologia

Tornando alla MGUS, questa viene diagnosticata prevalentemente in pazienti adulti. Generalmente il numero di pazienti coinvolti aumenta con l'aumentare dell'età e la sua incidenza si attesta intorno al 5,3% della popolazione che supera i 70 anni di età [7]. Sinonimi di gammopatie monoclonali sono le paraproteinemie, le malattie delle plasmacellule, le discrasie plasmacellulari e le disprotidemie.

Fenotipo e citogenetica

La MGUS rientra nel gruppo delle malattie linfoproliferative e più precisamente il clone cellulare, responsabile della patologia, appartiene alla linea B linfocitaria e può presentare delle caratteristiche morfologiche e fenotipiche di avanzato differenziamento come il linfocita maturo o la plasmacellula. Se il linfocita ha completato la sua maturazione in plasmacellula, avremo una produzione di immunoglobuline (Ig) di tipo IgG e IgA, mentre nel caso in cui la maturazione del linfocita non sia stata completata, la cellula avrà un aspetto più immaturo (linfoplasmocita), e secernerà una Ig di tipo IgM. In effetti, le plasmacellule clonali mostrano un fenotipo simile a quello delle plasmacellule mielomatose (CD38+, CD56+, CD19-), sebbene la proporzione di plasmacellule fenotipicamente normali (CD38+, Cd56-, Cd19+) sia decisamente maggiore nei soggetti con MGUS rispetto a quelli con MM (Tabella 1).
L'introduzione dello studio della citogenetica e del profilo di espressione genica ha sorprendentemente messo in evidenza come la maggior parte delle lesioni che ritroviamo nel MM possono essere identificate anche nelle plasmacellule separate dal midollo di pazienti con MGUS [8, 9-14]. Così come il profilo di espressione genica delle plasmacellule delle MGUS risulta essere più simile a quelle del MM piuttosto che a quelle di plasmacellule normali [15]. Anche nelle MGUS, possiamo trovare alterazioni citogenetiche quali del(17p), t(4:14), 1q gains, e iperdiploidia che non necessariamente identificano pazienti che evolveranno in malattia attiva. L'osservazione che la maggior parte di queste lesioni nelle MGUS sono stabili e non precedono l'evoluzione in MM suggerisce che la trasformazione neoplastica, forse in parte, dipende dalla interazione della plasmacellula con il microambiente [16], con le cellule dendritiche ed i macrofagi [17] così come dalla produzione di citochine [18].
Il clone neoplastico produce una CM costituita da Ig che possiamo ritrovare nel siero e/o nelle urine. Trattandosi di malattie monoclonali ne deriva che anche le Ig prodotte hanno carattere monoclonale. Esse risultano, cioè, accomunate dalla stessa identità strutturale, essendo tutte costituite dalla stessa classe di catena pesante e dallo stesso tipo di catena leggera (identità isotipica). Inoltre, le Ig monoclonali riconoscono, per ogni singolo paziente, tutte la medesima e specifica sequenza aminoacidica della regione variabile della catena pesante e leggera (identità idiotipica). Come detto, la MGUS nella maggior parte dei casi è diagnosticata incidentalmente grazie al riscontro occasionale della CM evidenziata mediante il tracciato elettroforetico, dove è possibile rilevare una duplice guglia

Plasmacellule	CD 38	CD 56	CD19
Mielomatose	+	+	-
Normali	+	-	+

Tabella 1 - Fenotipo di plasmacellule mielomatose e normali a confronto.

	MGUS	SMM	MM
CM	< 3 g/dl	≥ 3 g/dl	≥ 3 g/dl
Plasmacellule nel midollo osseo	< 10%	≥ 10%	≥ 10%
Ipercalcemia	assente	assente	+/-
Insufficienza renale	assente	assente	+/-
Anemia	assente	assente	+/-
Lesioni litiche	assente	assente	+/-
Rapporto catene leggere	< 100	< 100	≥ 100
	osservazione	osservazione/studi clinici	trattamento
MGUS: gammopatia monoclonale; SMM: mieloma smoldering; MM: mieloma multiplo			

***Tabella 2** - Criteri diagnostici dell' l'International Myeloma Working Group.*

(aspetto a corna) dovuto alla stessa velocità elettroforetica conferita alle immunoglobuline dalla loro assoluta identicità.

Patogenesi

I meccanismi patogenetici non sono ancora noti. Studi eziologici hanno identificato, come in altre patologie neoplastiche, un possibile ruolo dell'esposizione a noti cancerogeni ambientali, quali l'asbesto, il benzene e le radiazioni ionizzanti. Questo dato è ulteriormente rafforzato dal riscontro di una maggiore incidenza di gammopatie monoclonali nei fumatori e nei lavoratori impiegati nell'industria petrolifera o esposti a composti radioattivi. Inoltre è probabile che una predisposizione genetica sia fondamentale considerando come l'incidenza nelle popolazioni afro-americane è doppia rispetto alla popolazione caucasica, mentre è più bassa nelle popolazioni asiatiche e in modo particolare in Giappone.

Diagnosi

In accordo con l'*International Myeloma Working Group* (IMWG) (Tabella 2), la MGUS è diagnosticata per la presenza nel siero di una proteina monoclonale di tipo IgG o IgA che deve essere ≤ 3 g/dl e/o proteinuria di Bence-Jones < 1 g/24 h, < 10% di plasmacellule clonali presenti nel midollo osseo (BMPC), e assenza di danno d'organo indicati con l'acronimo CRAB (ipercalcemia, insufficienza renale, anemia, lesioni ossee) [19]. Parametri questi accettati nel mondo scientifico per uniformare i criteri diagnostici pur sapendo del limite dato ad esempio dalla plasmocitosi midollare, che è difficile valutare numericamente a causa della possibile infiltrazione focale.

Di conseguenza per l'inquadramento diagnostico sarà necessario eseguire in linea generale una attenta storia clinica ed esame obiettivo del paziente, indagini di laboratorio quali emocromo, studio proteico del siero e delle urine, dosaggio della calcemia e della creatininemia, aspirato midollare e valutazione delle possibili lesioni ossee (Tabella 3).

La MGUS può essere considerata come uno stato che precede il MM considerando che l'1% dei casi progredisce ogni anno nella forma sintomatica. L'esperienza della Mayo Clinic (Rochester, USA), una delle più ampie per quanto riguarda questa specifica patologia, indica che dopo un'osservazione mediana di 19 anni, in base alla loro evoluzione, i pazienti con MGUS possono essere classificati in quattro gruppi (Figura 3):

- 1° Gruppo (35% circa delle MGUS): è rappresentato da pazienti che durante il periodo di osservazione non mostrano aumenti dei livelli di paraproteina.
- 2° Gruppo (5% circa delle MGUS): è rappresentato da quei soggetti in cui il livello di paraproteina, durante il periodo di osservazione, subisce un incremento del 50% rispetto ai valori iniziali oppure sviluppano una proteinuria di Bence Jones senza però sviluppare un MM o altra patologia linfoproliferativa.
- 3° Gruppo (40% circa delle MGUS): è costituito da pazienti che muoiono per cause non correlate alla presenza di paraproteina dopo un periodo di osservazione che può raggiungere anche i 10 anni. In genere la causa di morte è cardiaca o cerebrovascolare.
- 4° Gruppo (20% circa delle MGUS): in questo gruppo vi sono tutti quei pazienti che nel corso del periodo di osservazione vanno incontro allo sviluppo di una patologia immuno o linfoproliferativa, nella maggior parte dei casi si tratta di un MM. In genere questa evoluzione avviene dopo un periodo variabile dai 2 ai 10 anni con una mediana di circa 8 anni.

Storia clinica ed esame obiettivo
Emocromo completo con formula
Chimica clinica (calcio, creatinina, PCR, $\beta_2$microglobulina)
EF sierica con IFX
Proteinuria di BJ sulle urine delle 24h
Aspirato midollare (eventuale esame citogenetico)
Valutazione radiologica dello scheletro

EF: elettroforesi; IFX: immunofissazione

***Tabella 3** - Inquadramento diagnostico della MGUS.*

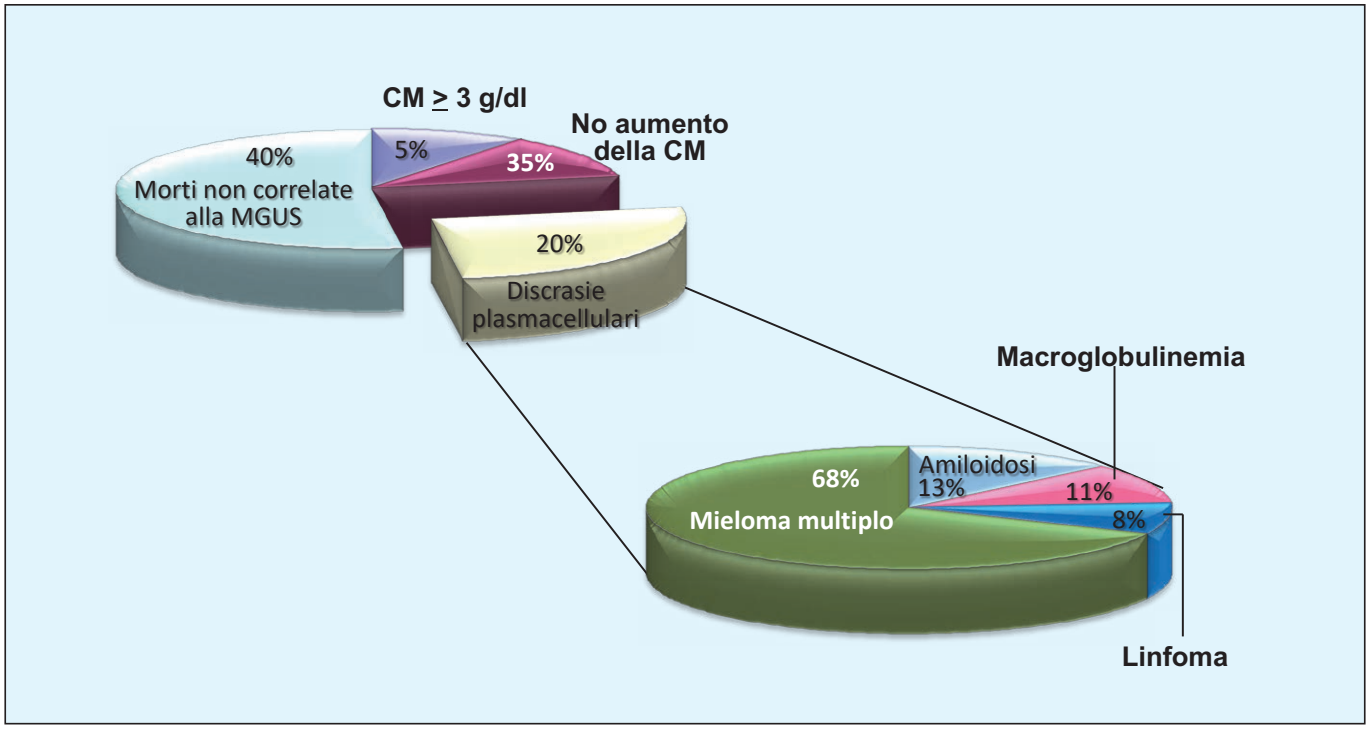


Figura 3 *- I pazienti con MGUS possono essere classificati in base alla loro evoluzione in quattro gruppi.*

In altre casistiche, la probabilità cumulativa di progredire è del 12% a 10 anni, 25% a 20 anni e 30% a 25 anni [20]. Questa possibile evoluzione sottolinea ulteriormente l'importanza di sottoporre a controlli periodici i pazienti con MGUS, considerando anche il loro più alto rischio di fratture ossee. In base al tipo di CM è possibile distinguere 3 tipi diversi di MGUS: le non-IgM, quindi IgG, IgA, o IgD che rappresentano il gruppo più frequente; le IgM; e le LC-MGUS caratterizzate dalla sola produzione delle catene leggere. Tipicamente, le MGUS IgG e IgA progrediscono in MM, le MGUS IgM in Macroglobulinemia di Waldenström (WM) o in altre malattie linfoproliferative, infine le MGUS a catene leggere possono rappresentare i precursori dei MM micromolecolari [21]. Nonostante la difficoltà di identificare quali siano i pazienti che evolveranno nella malattia attiva, alcuni fattori di rischio dovrebbero essere considerati maggiormente indicativi. Tra questi il quantitativo e il tipo di CM, il numero di plasmacellule nel midollo, la presenza dell'immunoparesi e il rapporto del dosaggio delle catene leggere sieriche (sFLC), [22-25]. In accordo con il consenso dell'IMWG [26], i pazienti con una MGUS di tipo IgG <15 g/l e normale rapporto delle sFLC dovrebbero essere considerati a basso rischio di evolvere in malattia sintomatica e quindi controllati con una elettroforesi del siero e un emocromo ogni 4-6 mesi, per circa 1 o 2 anni, e poi, se stabili, ogni 2 o 3 anni. In questi pazienti, se tutti gli esami ematochimici e la valutazione clinica fanno propendere per una MGUS, l'esame del midollo e la valutazione scheletrica non sono indicati di routine. Per i pazienti che non hanno queste caratteristiche, e di conseguenza considerati a rischio intermedio o alto, è indicato un aspirato midollare per valutare l'infiltrazione midollare e lo studio citogenetico e molecolare sulle plasmacellule midollari. Nel caso di una CM di tipo IgM, per escludere il possibile disordine linfoproliferativo, viene indicata una valutazione ecografica addominale ed una TAC *total body*. La clinica è, per definizione, assente per cui in assenza di sintomi e segni di malattia, i pazienti andranno osservati per tutta la vita, inizialmente ogni 6 mesi poi, se stabili, ogni anno. Per i pazienti a rischio intermedio o alto, in considerazione della possibile associazione tra MGUS ed eventuale coinvolgimento scheletrico fino a probabili fratture ossee, una valutazione radiologica dello scheletro viene raccomandata in modo da facilitare l'uso dei bisfosfonati come terapia di profilassi così come la precoce identificazione di pazienti che possono giovare di trattamenti chirurgici.

Terapia

Per quanto riguarda i trattamenti, al momento non c'è alcuna raccomandazione a trattamenti specifici per pazienti affetti da MGUS. I punti importanti sono:

- Le MGUS sono caratterizzate dalla presenza di un anticorpo monoclonale nel sangue < 3 g/dl, plasmacellule midollari < 10% e assenza di segni e sintomi di malattia attiva (CRAB).
- La progressione delle MGUS in MM è stimata nell'1% dei casi/anno.
- Le MGUS si distinguono in 3 gruppi in base al tipo di immunoglobulina coinvolta: non-IgM (IgG, IgA o IgD), IgM e LC-MGUS che più comunemente evolveranno rispettivamente in MM, in MW (macroglobulinemia di Waldenström), e MM micromolecolare.
- Non è richiesto alcun trattamento ed i pazienti vanno seguiti nel tempo per valutare l'insorgenza di segni e sintomi di progressione di malattia.

Bibliografia

1. Waldenström J. Studies on conditions associated with disturbed gamma globulin formation (gammopathies). Harvey Lect. 1960-1961;56:211-231.
2. Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. Natural history in 241 cases. Am J Med. 1978;64(5):814-826.
3. Rajkumar SV, DimopoulosMA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 2014;15(12):e538-e548.
4. Castillo JJ, Garcia-Sanz R, Hatjiharissi E, et al. Recommendations for the diagnosis and initial evaluation of patients with Waldenström macroglobulinaemia: a Task Force from the 8th International Workshop on Waldenström Macroglobulinaemia. Br J Haematol. 2016;175(1):77-86.
5. Leung N, Bridoux F, Hutchison CA, et al; Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. Blood. 2012;120(22):4292-4295.
6. Merlini G, Stone MJ. Dangerous small B-cell clones. Blood. 2006;108(8):2520-2530.
7. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med. 2002;346(8):564-9.
8. Morgan GJ, Walker BA, Davies FE. The genetic architecture of multiple myeloma. Nat Rev Cancer. 2012;12(5):335-348.
9. Fonseca R, Barlogie B, Bataille R, et al. Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: a workshop report. Cancer Res. 2004;64(4):1546-1558.
10. Fonseca R, Bailey RJ, Ahmann GJ, et al. Genomic abnormalities in monoclonal gammopathy of undetermined significance. Blood. 2002;100(4):1417-1424.
11. Kaufmann H, Ackermann J, Baldia C, et al. Both IGH translocations and chromosome 13q deletions are early events in monoclonal gammopathy of undetermined significance and do not evolve during transition to multiple myeloma. Leukemia. 2004;18(11):1879-1882.
12. L´opez-Corral L, Guti´errez NC, Vidriales MB, et al. The progression from MGUS to smoldering myeloma and eventually to multiple myeloma involves a clonal expansion of geneticall abnormal plasma cells. Clin Cancer Res. 2011;17(7):1692-1700.
13. Lopez-Corral L, Sarasquete ME, Bea S, et al. SNP-based mapping arrays reveal high genomic complexity in monoclonal gammopathies, from MGUS to myeloma status. Leukemia. 2012;26(12):2521-2529.
14. Mikulasova A, Smetana J, Wayhelova M, et al. Genomewide profiling of copy-number alteration in monoclonal gammopathy of undetermined significance. Eur J Haematol. 2016;97(6):568-575.
15. Zhan F, Hardin J, Kordsmeier B, et al. Global gene expression profiling of multiple myeloma, monoclonal gammopathy of undetermined significance, and normal bone marrow plasma cells. Blood. 2002;99(5):1745-1757.
16. Kawano Y, Moschetta M, Manier S, et al. Targeting the bone marrow microenvironment in multiple myeloma. Immunol Rev. 2015;263(1):160-172.
17. Roccaro AM, Sacco A, Purschke WG, et al. SDF-1 inhibition targets the bone marrow niche for cancer therapy. Cell Reports. 2014;9(1):118-128.
18. Tanno T, Lim Y, Wang Q, et al. Growth differentiating factor 15 enhances the tumor initiating and self-renewal potential of multiple myeloma cells. Blood. 2014;123(5):725-733.
19. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et. al International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 2014;15(12):538-48.
20. Kristinsson SY, Tang M, Pfeiffer RM, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of skeletal fractures: a population-based study. Blood. 2010;116(15):2651-2655.
21. van de Donk NW, Palumbo A, Johnsen HE, et al. The clinical relevance and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and related disorders: recommendations from the European Myeloma Network. Haematologica 2014;99(6):984-96.
22. Turesson I, Kovalchik SA, Pfeiffer RM, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of lymphoid and myeloid malignancies: 728 cases followed up to 30 years in Sweden. Blood. 2014;123(3):338-45.
23. Cesana C, Klersy C, Barbarano L, et al. Prognostic factors for malignant transformation in monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. J Clin Oncol. 2002;20(6):1625-34.
24. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. Blood. 2005;106(3):812-17.
25. Katzmann JA, Clark R, Kyle RA, et al. Suppression of uninvolved immunoglobulins defined by heavy/light chain pair suppression is a risk factor for progression of MGUS. Leukemia. 2013;27(1):208-12.
26. Kyle RA, Durie BGM, Rajkumar SV, et. al Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. Leukemia. 2010;24(6):1121-1127.

Parole Chiave

MGUS, paraproteinemia, gammopatia monoclonale, discrasie plasmacellulari, componente monoclonale.

Indirizzi per la corrispondenza

Maria Teresa Petrucci
Tel. 06 49974 430; 338 9888427
Fax 06 44241984
m.petrucci@policlinicoumberto1.it

Macroglobulinemia di Waldenström



Anna Maria Frustaci, Marina Dedato, Giulia Zamprogna, Periana Minga, Roberto Cairoli, Alessandra Tedeschi

Dipartimento di Ematologia, Niguarda Cancer Center, ASST Grande Ospedale Metropolitano

Introduzione

Per macroglobulinemia di Waldenström (MW), si intende un disordine linfoproliferativo cronico conseguente all'infiltrazione midollare da parte di linfociti monoclonali, linfoplasmociti e plasmacellule secernenti una immunoglobulina M (IgM) monoclonale.

Secondo la classficazione WHO delle neoplasie linfoidi del 2008, il linfoma linfoplasmocitico è la patologia linfoproliferativa all'origine della MW [(1)].

L'incidenza di MW aggiustata per età è di 3,8 milioni di persone per anno e tende ad aumentare con l'avanzare dell'età. La malattia colpisce prevalentemente gli individui di sesso maschile (incidenza 5,4 vs 2,7 milioni negli uomini rispetto alle donne) [(2)]. I pazienti possono essere asintomatici all'esordio di malattia ed in questi casi la diagnosi deriva dal riscontro occasionale di una componente monoclonale IgM all'elettroforesi proteica, confermata attraverso l'immunofissazione. Poiché però, la diagnosi necessita della dimostrazione della presenza di un infiltrato da linfoma linfoplasmocitico nel midollo, è necessario effettuare una biopsia osteomidollare con valutazione immunoistochimica.

L'andamento clinico della patologia è estremamente eterogeneo. In alcuni casi segni e sintomi della malattia sono secondari all'infiltrazione d'organo da parte delle cellule neoplastiche, in altri sono specificatamente attribuibili alle caratteristiche immunologiche e chimico-fisiche della componente IgM.

Nonostante le caratteristiche di indolenza proprie della malattia, in alcuni casi è necessario effettuare trattamenti in emergenza volti ad evitare danni d'organo irreparabili o complicanze fatali; è questo il caso della sindrome da iperviscosità [(3)].

Lo scenario terapeutico della MW è notevolmente cambiato negli ultimi anni e questo anche grazie alla scoperta di due mutazioni, *myeloid differentiation primary response 88* (MYD88) e *C-X-C chemokine receptor type 4* (CXCR4) che hanno permesso di definire in maniera più chiara la biologia della malattia [(4,5)].

Scopo di questo testo è descrivere le caratteristiche fondamentali della MW in termini di diagnosi e prognosi ed analizzare le opzioni terapeutiche attuali ed emergenti.

Diagnosi ed inquadramento clinico

Secondo i criteri stabiliti nel secondo *International Workshop on Waldenström Macroglobulinemia* (IWWM), la diagnosi di MW richiede l'evidenza istologica della presenza di un infiltrato midollare di qualsiasi entità da parte di un linfoma linfoplasmocitico, associato ad una componente IgM periferica monoclonale [(1)]. Secondo i criteri proposti dalla Mayo Clinic invece, un infiltrato midollare maggiore o uguale al 10% rappresenta il cut-off per la diagnosi [(6)].

Valutazione istopatologica

L'infiltrato midollare da linfoma linfoplasmocitico può essere diffuso, interstiziale o nodulare, più raramente paratrabecolare [(7)]. I linfociti ed i linfoplasmociti neoplastici esprimono IgM con restrizione kappa o lambda, CD19, CD20 e, debolmente, il CD22. Il CD5 ed il CD23 sono generalmente negativi. Le plasmacellule monoclonali esprimono il CD38 o il CD138 e presentano la stessa restrizione per le catene leggere della componente da linfoma [(8-10)].

Citogenetica

L'analisi citogenetica non è richiesta per la diagnosi di MW, tuttavia esistono alcune alterazioni ricorrenti. In particolare sono frequenti la delezione del braccio lungo del cromosoma 6 (6q-) e la trisomia del cromosoma 4, spesso associata alla trisomia del cromosoma 1. Al contrario risultano rare le traslocazioni coinvolgenti il gene IGH e non è riportata la traslocazione t(11;14), comune invece nel mieloma multiplo (MM) IgM [(11,12)].

Mutazioni MYD88 L265P e CXCR4

Nel 2012 Treon et al. [(4)] hanno identificato una mutazione somatica ricorrente nel gene MYD88, consistente in uno scambio nucleotidico di una leucina in prolina nella posizione aminoacidica 265.

MYD88 è una molecola adattativa del segnale del *toll-like receptor* (TLR) ed *interleukin 1 receptor* (IL-1R). A seguito della stimolazione da parte di TLR o di ILR, il MYD88 viene reclutato nel complesso del recettore attivato come omodimero e la sua associazione con IRAK4 attiva IRAK1 e IRAK2. Il *tumor necrosis factor receptor-associated factor 6* viene quindi attivato dall'IRAK1, portando all'attivazione del fattore nucleare kB (NF-kB) ed alla crescita e la sopravvivenza delle cellule neoplastiche tramite la fosforilazione di IkBa [(4)].

Diversi studi hanno dimostrato come la mutazione MYD88 L265P sia identificabile in oltre il 90% dei casi di MW ed in una percentuale del 50-80% di casi di MGUS IgM (componente monoclonale IgM di significato indeterminato). L'identificazione di tale mutazione risulta particolarmente importante nella diagnosi differenziale fra MW ed altri disordini linfoproliferativi, dato che è stata evidenziata raramente nel linfoma della zona marginale (LZM) o nella leucemia linfatica cronica (LLC), mentre non è mai stata identificata nel MM IgM. Per tale motivo la valutazione dello stato mutazionale del gene MYD88 è fortemente raccomandata nel work-up diagnostico della MW [13-17].
Il secondo gene più comunemente mutato nella MW è il CXCR4, presente in circa il 30% dei pazienti. In questa mutazione è coinvolta la porzione C-terminale che contiene i siti di fosforilazione della serina che regolano il segnale di CXCR4 attraverso il suo unico ligando noto, *stromal derived factor-1*α (SDF-1α) (CXCL12).
Oltre 30 differenti mutazioni, incluse mutazioni nonsense (CXCR4WHIM/NS) o *frameshift* (CXCR4WHIM/FS), sono state descritte attraverso l'utilizzo del *Sanger sequencing*; la più frequente è la mutazione C1013G (S338X). La presenza di mutazioni CXCR4 attiva il segnale di AKT, ERK e BTK e porta all'incremento della migrazione, adesione, crescita e sopravvivenza cellulare nella MW [5,18-19].
La valutazione della stato mutazionale di CXCR4 non è attualmente raccomandata nel work-up diagnostico dei pazienti con MW [20].

Esami di inquadramento iniziale

A causa della bassa frequenza di adenopatie, l'effettuazione della TC collo, torace, addome/pelvi, non è raccomandata nella valutazione alla diagnosi del paziente e dovrebbe essere riservata a casi sintomatici e con necessità di iniziare un trattamento [20].
In accordo con le linee guida internazionali, gli esami clinici e strumentali utili per la stadiazione dei pazienti con MW sono schematizzati nella Tabella 1.

Prognosi

La MW è una patologia caratterizzata da un andamento clinico indolente. Nonostante per molti pazienti la mortalità sia legata a fattori diversi dalla progressione di malattia [21, 22], la sopravvivenza mediana dei pazienti è di 7-10 anni [23].
Esistono diverse pubblicazioni volte ad identificare le variabili che possono essere associate alla sopravvivenza nella MW [23-27]. Al momento, l'unico score prognostico validato è l'*International Scoring System for WM* (ISSWM) proposto nel 2009 per i pazienti con malattia progressiva (Tabella 2). Attraverso questo score è possibile identificare 3 categorie di pazienti: a rischio basso, intermedio o alto che presentano una sopravvivenza a 5 anni rispettivamente dell'87%, 68% e 36% [28].
Dal punto di vista biologico, lo stato mutazionale di MYD88 ha mostrato un impatto sulla sopravvivenza. Pazienti con mutazione MYD88 L265P infatti, presentano una sopravvivenza significativamente superiore rispetto ai pazienti *wild-type*, indipendentemente dalla presenza o meno di mutazioni di CXCR4 [18].
La presenza di mutazioni di CXCR4 caratterizza la presentazione clinica della malattia. Pazienti con mutazioni nonsense di CXCR4 tendono ad avere infiltrato midollare più significativo, valore di IgM sieriche più elevato e/o maggior rischio di iperviscosità [18,29].
L'esistenza di una familiarità per la MW da sola o associata ad altre malattie linfoproliferative è stata descritta in diversi report in letteratura ed in una percentuale del 20 e 26% di casi in due lavori retrospettivi [30-31].
Un'anamnesi familiare positiva per MW o altre malattie linfoproliferative rappresenta un fattore prognostico indipendente di progressione di malattia e si associa ad un rischio di 1,3 volte

Anamnesi ed esame obiettivo	• Storia familiare di MW o di altri disordini linfoproliferativi • Esame del fondo dell'occhio • Anamnesi generali
Esami ematochimici	• Emocromo completo • Funzionalità epato-renale • Livelli sierici immunoglobuline (IgA IgG IgM) • Elettroforesi ed immunofissazione sierica ed urinaria • B2MG
Se clinicamente indicato	• Crioglobuline • Crioagglutinine • Viscosità sierica • Screening per malattia di von Willebrand • Proteinuria/24h
Agoaspirato midollare e biopsia osteomidollare	• Immunoistochimica • Citofluorimetria • Valutazione di mutazione MYD88 L265P
TAC *total body* con mdc	• Nei pazienti candidati a terapia

***Tabella 1** - Valutazioni necessarie per la stadiazione dei pazienti con MW.*

ISSWM fattori di rischio	**Valore**
Età	> 65 anni
Emoglobina	≤ 11,5 g/dl
Conta piastrinica	< 100 x 10^9/l
B2 microglobulina	> 3 mg/l
Componente IgM sierica	> 7,0 g/dl
Categoria di rischio	**Score**
I (basso rischio)	0 o 1 fattore (≤ 65 anni)
II (rischio intermedio)	2 fattori o età > 65 anni
III (alto rischio)	> 2 fattori

***Tabella 2** - ISSWM, fattori di rischio.*

maggiore di morte rispetto alle forme sporadiche. È stato inoltre dimostrato un incrementato hazard ratio per ogni familiare con un disordine linfoproliferativo (MW, linfoma non Hodgkin, MM, LLC o MGUS) [32].
Da un punto di vista clinico, nelle forme di Waldenström familiare è stato osservato un maggior coinvolgimento midollare e valore di IgM al *baseline* rispetto alle forme sporadiche senza invece differenze per quel che riguarda anomalie citogenetiche o coinvolgimento nodale o splenico [33].

Presentazione clinica

I sintomi della MW possono essere secondari ad infiltrazione midollare, nodale o splenica o correlati alla componente clonale [3].
L'anemia, correlata ad insufficienza midollare, rappresenta la causa più frequente di trattamento. In presenza di anemia, tuttavia, è importante valutare altre eziopatogenesi [34]. La carenza marziale funzionale o assoluta è infatti una causa comune di anemia nei pazienti con MW, anche in presenza di livelli di ferritina normali o aumentati ed è correlabile alla secrezione diretta di epcidina da parte delle cellule neoplastiche [35,36]. In presenza di anemia è inoltre importante escludere un fenomeno emolitico [34].
Similmente ad altre patologie linfoproliferative, l'infiltrazione neoplastica può portare ad epatosplenomegalia, linfoadenopatie e, meno frequentemente, coinvolgimento extranodale [37].
La paraproteina IgM di per sé può essere responsabile di sintomi clinici. Livelli di IgM superiori a 4.000 mg/dl rappresentano un fattore di rischio per lo sviluppo della sindrome da iperviscosità [38-40]. Questa complicanza è riportata in letteratura nel 5-10% dei pazienti alla diagnosi [40]. In un ampio studio retrospettivo su pazienti con MW di nuova diagnosi, un livello sierico di IgM >6.000 mg/dl alla diagnosi si mostrava correlato ad un tempo mediano di sviluppo di sindrome di iperviscosità di 3 mesi *versus* circa 3 anni in pazienti con IgM comprese fra 5.000-6.000 mg/dl. Questi dati hanno portato all'aggiunta, fra i criteri di trattamento, della presenza di un valore di IgM >6.000 mg/dl anche in assenza di sintomi clinici [41].
I sintomi da iperviscosità sono eterogenei e possono includere epistassi spontanee, disturbi visivi ed uditivi (vista offuscata, mal di testa, tinnito e vertigini). L'incremento della viscosità plasmatica può coinvolgere il microcircolo anche a livello del sistema nervoso centrale e condurre ad emergenze cliniche [39-40].
Una crioglobulinemia di tipo I e II può emergere clinicamente come alterazioni cutanee (porpora, ulcere, livedo) specialmente a livello delle estremità o peggiorare manifestazioni da iperviscosità [42].
Le neuropatie periferiche da IgM (IgM NP), rappresentano un gruppo di disordini eterogenei ed associati a MW o MGUS IgM e non direttamente correlabili all'entità della componente monoclonale [43].
La presenza di anticorpi anti-MAG o di anticorpi IgM diretti verso altri antigeni neurali (come GD1a, GD1b, GM2) può portare ad una forma di neuropatia demielinizzante prevalentemente distale e lentamente progressiva [44]. Alti titoli di anticorpi anti-GM1 possono essere associati ad una neuropatia motoria multifocale [45]. Alti titoli di anticorpi contro i gangliosidi (GQ1b, GT1a, GT1b, GD1b, GD2 e GD3) in presenza di neuropatia con oftalmoplegia e atassia possono invece configurare la sindrome cosiddetta CANOMAD (neuropatia atassica cronica con oftalmoplegia, proteina M, agglutinine fredde ed anticorpi del disosil-ganglioside) [46]. Infine, l'amiloidosi AL e la neuropatia a piccole fibre dovrebbero essere sempre considerate come possibile causa di neuropatia [47,48].
Altri disturbi più rari sono descritti come complicanze del Waldenström. L'amiloidosi rappresenta un evento raro e grave nella MW con un coinvolgimento più frequentemente riportato a livello di reni, cuore, fegato e terminazioni nervose periferiche [49].
Il coinvolgimento da parte dei linfoplasmociti a livello del sistema nervoso centrale prende invece il nome di sindrome di Bing-Neel, una complicanza che coinvolge circa 1% dei pazienti con WM. Segni e sintomi neurologici sono estremamente variabili e dipendenti dalla localizzazione del linfoma a livello cerebrale o della colonna vertebrale [50].
La sindrome di Schnitzler è una forma di orticaria autoimmune cronica associata a gammopatia IgM ed ad altre manifestazioni reumatiche, come febbre ricorrente o dolori osteo-articolari [51].

Indicazioni per l'inizio del trattamento

Come per altri disordini linfoproliferativi cronici il trattamento è indicato solo nei casi di malattia sintomatica. Nessuno studio ad oggi ha dimostrato un beneficio sulla sopravvivenza nel trattare pazienti asintomatici e non vi sono dati che indichino un miglioramento della prognosi qualora la terapia venga ritardata sino alla comparsa di sintomi [21,52]. L'approccio di osservazione del paziente sino alla progressione clinica permette quindi da un lato di garantire la qualità di vita dei pazienti, dall'altro di limitare esposizione a trattamenti che possono comunque determinare eventi avversi ed eventualmente lo sviluppo successivo di resistenze.
I criteri che definiscono l'inizio del trattamento aggiornati nel IWWM-8 [53], sono riportati nella Tabella 3.

Criteri clinici	Criteri laboratoristici
Sintomi sistemici (febbre ricorrente, sudorazioni notturne, calo ponderale, fatigue)	Crioglobulinemia sintomatica
Iperviscosità	Anemia da agglutinine
Adenopatie sintomatiche o bulky (≥5 cm di diametro maggiore)	Anemia emolitica e/o piastrinopenia autoimmune
Splenomegalia e/o epatomegalia sintomatica	Neuropatia correlata a MW
Organomegalie sintomatiche e/o infiltrazione d'organo	Amiloidosi correlata a MW
Neuropatia periferica correlata alla MW	Emoglobina ≤10 g/dl e/o piastrine < 100 x 10^9/l

***Tabella 3** - Criteri che definiscono l'inizio del trattamento (IWWM-8).*

Una osservazione stretta dovrebbe essere effettuata nei pazienti che non soddisfano i criteri della Tabella 3 ma che presentano alterazioni laboratoristiche, decremento del livello dell'emoglobina o incremento rapido della CM, o linfoadenopatie o splenomegalia progressive.

Criteri di risposta

A differenza degli altri linfomi i criteri di risposta nella MW devono tener conto anche dell'andamento della componente monoclonale. La biopsia osteomidollare deve essere effettuata solo qualora si sospetti il raggiungimento di una remissione completa (RC), assenza della CM alla immunofissazione, assenza di malattia midollare ed extramidollare.

Alla stregua della categorizzazione delle risposte nei mielomi, anche nella MW viene presa in considerazione la *very good partial response* (VGPR) caratterizzata da risoluzione della malattia a livello extramidollare, assenza di segni e sintomi di malattia, riduzione delle IgM ≥90%.

Per soddisfare i criteri della remissione parziale (RP) la componente monoclonale deve essere ridotta del 50-90% con contemporanea riduzione della malattia extramidollare in assenza di segni e sintomi della MW. La remissione minore si ottiene nel caso di una riduzione della IgM sierica fra il 25 e 50%.

La presenza di una componente monoclonale influisce nella MW anche nella definizione dei criteri di progressione. Insieme ai criteri, comuni agli altri linfomi, che definiscono la progressione (comparsa di malattia sintomatica, nuove linfoadenomegalie o incremento delle linfoadenomegalie residue, comparsa di splenomegalia o incremento ≥50% rispetto al nadir, comparsa di malattia extranodale), nella MW anche l'incremento ≥25% o ≥500 mg/dl rispetto al nadir delle IgM configura una malattia progressiva [54].

Così come per la prima linea, è la malattia sintomatica e non la semplice progressione a rappresentare il criterio di inizio di una terapia di salvataggio. L'introduzione dei nuovi inibitori anche nel trattamento della MW porterà sicuramente alla ridefinizione dei criteri di risposta dal momento che con questi agenti si ottengono delle notevoli discrepanze fra il livello delle IgM sieriche e la quantità di residuo di malattia a livello midollare.

I criteri di risposta nella MW sono riportati nella Tabella 4.

Terapia

Non esiste al momento un algoritmo terapeutico standardizzato nei pazienti con MW anche a causa della rarità della malattia. Delle raccomandazioni terapeutiche vengono pubblicate ogni 2 anni dal panel dell'IWWM e si basano per lo più sui risultati di studi di fase II. Purtroppo, molti degli agenti attivi sono *off-label* e non specificatamente approvati per la MW, con la conseguenza che i trattamenti per questa patologia sono, nella maggior parte dei paesi, derivati dalle terapie impiegate per le altre malattie linfoproliferative indolenti. Al momento ibrutinib è l'unico farmaco specificatamente approvato da FDA ed EMA per la MW.

Oltretutto, in una malattia che si presenta con manifestazioni cliniche tanto eterogenee, la scelta terapeutica deve tener conto di diversi fattori:

- età del paziente e comorbidità;
- eventuale presenza di manifestazioni cliniche correlate alla presenza della componente monoclonale (agglutinine, crioglobuline, neuropatia);
- candidabilità a trapianto autologo;
- necessità di ottenere un rapido controllo della malattia;
- presenza di malattia bulky.

La sindrome di iperviscosità rappresenta generalmente un'emergenza clinica ed il paziente che ne presenti segni e sintomi deve essere immediatamente sottoposto a procedure di plasmaferesi sino alla remissione clinica. È importante precisare che la plasmaferesi

Tipo di risposta	
Risposta completa	• Assenza di componente monoclonale IgM all'immunofissazione • Normali valori di IgM sieriche • Completa risoluzione di localizzazioni extramidollari • Normale morfologia midollare su aspirato e biopsia
Very good partial response	• Presenza di componente monoclonale IgM ma con riduzione ≥90% del livello di IgM sieriche rispetto ai valori basali • Completa risoluzione di localizzazioni extramidollari • Assenza di nuovi segni/sintomi di malattia
Risposta parziale	• Presenza di componente monoclonale IgM con riduzione ≥50% ma <90% del livello di IgM sieriche rispetto ai valori basali • Riduzione di localizzazioni extramidollari • Assenza di nuovi segni/sintomi di malattia
Risposta minima	• Presenza di componente monoclonale IgM con riduzione ≥25% ma <50% del livello di IgM sieriche rispetto ai valori basali • Assenza di nuovi segni/sintomi di malattia
Malattia stabile	• Riduzione < 25% della componente monoclonale IgM e riduzione <25% del livello di IgM sieriche rispetto ai valori basali • Non progressione delle localizzazioni extramidollari • Assenza di nuovi segni/sintomi di malattia
Malattia progressiva	• Incremento ≥25% dei livelli di IgM sieriche rispetto al nadir (il valore deve essere confermato)* • e/o progressione clinica attribuibile alla malattia
* un incremento assoluto di almeno 0,5 g/dl è richiesto nel caso in cui l'incremento delle IgM rappresenti l'unico criterio di progressione	

***Tabella 4** - Criteri di risposta.*

rappresenta un trattamento che va riservato solo al controllo dei sintomi e non rappresenta di per sé una terapia per la MW, a questa procedura deve quindi comunque seguire un trattamento sistemico [53].

Terapia di prima linea

Monoterapia Nei pazienti anziani con comorbidità la monoterapia può ancora rappresentare una scelta terapeutica adeguata. Nell'unico studio randomizzato di prima linea nella MW che confrontava clorambucile (Chl) e fludarabina, i pazienti trattati con l'analogo hanno ottenuto un beneficio in termini di sopravvivenza libera da progressione (36,3 *versus* 27,1 mesi), durata della risposta (38,3 mesi *versus* 19,9 mesi). La mediana della sopravvivenza è stata di 69,8 mesi nei pazienti trattati con Chl, non raggiunta nei pazienti trattati con fludarabina. Va peraltro sottolineato nei pazienti trattati con Chl una più elevata incidenza cumulativa a 6 anni di neoplasie secondarie, incluse neoplasie ematologiche, 20,6% *versus* 3,7% [55].

Considerato che le risposte al Chl sono molto lente e l'aumentato rischio di insorgenza di neoplasia secondarie, vi è generale accordo di riservare questo trattamento ai pazienti anziani che non necessitano di un controllo rapido della malattia.

Il rituximab per il suo favorevole profilo di tossicità è tutt'ora, soprattutto negli Stati Uniti, estensivamente utilizzato in monoterapia. Il rituximab a dosaggio standard, settimanale per 4 settimane consecutive, determina risposte globali del 18 - 40% [56-57]. Con l'utilizzo di uno schema più estensivo, ulteriori 4 infusioni settimanali a distanza di 8 settimane, si possono ottenere non solo delle risposte globali migliori (65%) ma soprattutto una sopravvivenza libera da progressione più prolungata (PFS dopo follow up mediano di 29 mesi del 89,5% versus 33% con un follow up di 15,7 mesi) [58-59].

Va ricordato come il trattamento con rituximab sia associato ad un transitorio incremento paradosso del valore delle IgM (IgM *flare*) che può determinare un peggioramento clinico della sindrome da iperviscosità. Le linee guida consigliano quindi di effettuare procedure di plasmaferesi nel caso di presenza di IgM superiori a 5.000 mg/dl al fine di evitare complicanze cliniche [53].

Il rituximab in monoterapia rappresenta una valida opzione anche nel controllo dei disordini immunologici correlabili alla CM, crioglobulinemia, crioagglutinine, anemie emolitiche [6,53]. Il farmaco ha dimostrato anche di essere efficace in presenza di neuropatie periferiche: in un recente studio più della metà dei pazienti con positività agli anticorpi anti-MAG ha mostrato un miglioramento dei sintomi [59].

Terapie di combinazione con rituximab Non esiste un trattamento standard di prima linea per la MW. Considerata la rarità della patologia, la gran parte dei dati della letteratura si riferisce a studi retrospettivi o studi di fase II e ad oggi sono stati effettuati solo due studi randomizzati in pazienti mai precedentemente trattati [55,60]. Esistono tuttavia numerose evidenze di studi di fase II e studi retrospettivi di confronto fra chemioterapia e trattamento con aggiunta di rituximab che dimostrano la migliore prognosi dei pazienti trattati con l'anticorpo monoclonale anti CD20 [61].

Rituximab ed alchilanti Il trattamento chemioterapico da associare al rituximab è strettamente dipendente dall'età, dalle comorbidità del paziente e dalle caratteristiche cliniche della malattia.

Lo schema R-CHOP (ciclofosfamide, vincristina, doxorubicina, prednisone) determina una percentuale di risposte globali del 91% e un prolungato tempo mediano ad un successivo trattamento (*time to next treatment*, TTNT) [60]. L'elevata percentuale di neutropenie e conseguente rischio infettivo e l'aumentato rischio di neurotossicità rendono il trattamento poco fruibile in pazienti con MW. Peraltro, studi di confronto fra R-CVP e R-CHOP non mostrano un vantaggio dell'aggiunta dell'antraciclina in questa patologia.

Al fine di ridurre la tossicità, Dimopuolous et al. [62] hanno disegnato uno schema terapeutico basato sull'associazione di rituximab, ciclofosfamide e desametasone (DRC). La combinazione si è dimostrata altamente efficace permettendo di ottenere un tasso di risposte globali dell'83% (7% di RC). L'aggiornamento dei dati dello studio è stato riportato nel 2015 [63]. Ad un tempo mediano di osservazione di 8 anni, la PFS mediana è risultata di 35 mesi ed il TTNT di 51 mesi. È importante notare come la mortalità correlata alla patologia ematologica e quella non correlabile fossero sovrapponibili (circa il 20% dei pazienti).

La combinazione si è dimostrata sicura; solo il 9% dei pazienti ha infatti sviluppato neutropenia di grado 3-4 con un profilo favorevole di tossicità a lungo termine. Se da un lato i dati di tollerabilità ed efficacia confermano l'applicabilità della combinazione DRC in prima linea, è importante precisare che, con un tempo mediano di risposta di 4,1 mesi, questo regime terapeutico non può essere utilizzato nei pazienti che necessitino di un rapido controllo della malattia.

Rituximab e bendamustina L'efficacia dell'associazione della bendamustina con il rituximab (BR) in prima linea nella MW è stata dimostrata dai risultati dallo studio di fase III proposto dal *German study group on indolent lymphomas*, nel quale BR veniva confrontato con R-CHOP nei disordini linfoproliferativi [64]. L'analisi del sottogruppo dei pazienti con MW ha dimostrato la superiorità di BR rispetto a R-CHOP in termini di PFS (69,5 vs 28,1mesi) e di tollerabilità. Quello che nasceva come uno studio di non-inferiorità di BR, ha portato quindi all'approvazione ed indicazione di questo schema in prima linea secondo linee-guida internazionali e raccomandazioni da panel di esperti. Un aspetto da tenere in considerazione nella maneggevolezza di bendamustina è anche la possibilità di modularne il dosaggio nei pazienti anziani o con compromissione renale [65].

Per valutare l'efficacia di due regimi terapeutici comunemente utilizzati nella pratica clinica, Paludo et al. [66] hanno confrontato retrospettivamente l'outcome di 77 pazienti in prima linea di terapia: 27 trattati con DRC e 50 con lo schema BR. Il tasso di risposte globali è risultato sovrapponibile nei 2 gruppi, così come la PFS a 2 anni (88 e 61% rispettivamente per DRC e BR, p = 0,07). È importante sottolineare come lo stato mutazionale di MYD88 sia risultato non significativo per l'outcome dei pazienti [66].

Rituximab ed analoghi purinici Numerosi studi sono stati condotti con utilizzo di analoghi delle purine in associazione a rituximab con o senza la ciclofosfamide. Tra i più importanti, tre sono basati sull'utilizzo di fludarabina. Treon et al. [67] hanno trattato con fludarabina e rituximab (FR) 43 pazienti con MW, di cui 27 non precedentemente trattati. La percentuale di risposte globale è risultata del 96,3% (86%, escludendo le risposte minori) con una PFS del 67% a 2 anni (mediana di osservazione dello studio 40,3 mesi). È importante sottolineare come le risposte fossero sovrapponibili fra pazienti in prima linea di terapia e precedentemente trattati. L'aggiunta della ciclofosfamide (FCR) allo schema FR [68] ha permesso di ottenere il 79,1% di risposte (di cui il 74% di risposte maggiori) in 43 pazienti, 28 dei quali *treatment-naïve*. Ad un tempo mediano di osservazione di 38,8 mesi inoltre, la PFS non è stata raggiunta e l'88,4% dei pazienti era vivo a 2 anni. Souchet et al. [69] nel 2016 ha pubblicato i risultati di uno studio retrospettivo su 27 pazienti in prima linea di terapia. Le risposte globali e la PFS a 3 anni sono risultate rispettivamente 88% e 96%.

La cladribina è stata somministrata in combinazione con il rituximab in 29 pazienti (il 55% dei quali *treatment-naïve*) con MW. L'89,6% dei pazienti ha mostrato una risposta (il 93%, nei pazienti in prima linea), senza differenze statisticamente significative fra pazienti precedentemente trattati e non. Ad un follow up mediano di 50 mesi, 4 pazienti hanno presentato una recidiva di malattia; il tempo mediano alla perdita della risposta non è stato raggiunto ma il limite inferiore del 95% di intervallo di confidenza è stato stimato a 60,3 mesi [70].

Nonostante l'indiscutibile efficacia in termini di ottenimento di qualità e durata della risposte, è stata rilevata una significativa incidenza di infezioni e neutropenie tardive, soprattutto dopo utilizzo di FCR. In considerazione dell'immunosoppressione e il possibile rischio a lungo termine di sviluppo di neoplasie secondarie e impatto sulla raccolta di cellule staminali emopoietiche, le combinazioni terapeutiche con analoghi purinici dovrebbero essere evitate in prima linea [55].

Rituximab e inibitori del proteasoma Benché in Italia il bortezomib per la MW non sia indicazione in prima linea di terapia, ma solo in presenza di malattia recidivata e/o refrattaria, diversi trial hanno dimostrato l'attività dei farmaci inibitori del proteasoma in pazienti mai precedentemente trattati. Treon et al. hanno ottenuto in 23 pazienti *treatment-naïve* con bortezomib, desametasone, rituximab il 96% di risposte globali con una PFS del 78,3% ad un tempo di osservazione mediano di 22,8 mesi [71]. La significativa durata di risposta è stata successivamente confermata dall'aggiornamento dello studio nel quale la mediana di sopravvivenza libera da progressione veniva raggiunta a 66 mesi [72]. È importante sottolineare inoltre, come l'utilizzo di bortezomib si associ ad una mediana di risposta di 1,4 mesi e possa pertanto essere considerato nei pazienti che presentino urgenze cliniche legate ad un alto valore di IgM. Nonostante i dati di efficacia, lo studio ha evidenziato un alto tasso di discontinuazione (60%) per tossicità neurologica con la somministrazione bi-settimanale di bortezomib.

Lo schema alternativo proposto da Ghobrial et al., che prevedeva l'utilizzo settimanale del farmaco, ha permesso di ridurre in maniera significativa l'incidenza di tossicità neurologiche. Dei 26 pazienti trattati infatti, l'88% ha mostrato una risposta con una sopravvivenza libera da eventi (EFS) del 79% ad 1 anno ed in assenza di neurotossicità di grado ≥3 [73].

Il gruppo Europeo del Mieloma network ha condotto, sempre nei pazienti *treatment-naïve*, uno studio di fase II con bortezomib rituximab, desametasone (BDR) con uno schema terapeutico differente che prevedeva solo nel ciclo 1 somministrazioni bi-settimanali di bortezomib (giorni 1, 4, 8, 11 solo al ciclo 1) e settimanali nei successivi 4 cicli [95 m]. Le risposte globali sono risultate dell'85% con durate delle risposte successivamente aggiornate di una sopravvivenza mediana libera da progressione di 43 mesi e una sopravvivenza globale non raggiunta ad oltre 7 anni di follow up. La tossicità neurologica è stata solo del 7% e solo l'8% ha interrotto la terapia per complicanze neurologiche [74,75].

Rituximab nel mantenimento Il ruolo del rituximab come mantenimento è ancora dibattuto. Il primo lavoro retrospettivo pubblicato a tal riguardo, evidenziava come la somministrazione prolungata di questo anti CD20 migliora i risultati di PFS ed OS ma è responsabile di un'incrementata incidenza di infezioni del tratto respiratorio superiore e della riduzione dei valori di immunoglobuline [76].

Un analogo recente studio osservazionale condotto solo su pazienti trattati con rituximab in combinazione a bendamustina, bortezomib o ciclofosfamide avvalora il ruolo della terapia di mantenimento con rituximab. La mediana di sopravvivenza libera da malattia è stata di 6,8 anni nei pazienti che hanno ricevuto terapia di mantenimento versus 2,8 anni con una sopravvivenza globale a 10 anni dell'84% versus 66%. [77]

Nella Tabella 5 sono riportati i risultati dei principali schemi di trattamento pubblicati in pazienti in prima linea di terapia.

Terapia di salvataggio

Poiché la MW è per sua natura una patologia incurabile, la maggior parte dei pazienti è destinata a recidivare dopo la prima linea di terapia. Il tipo di trattamento da utilizzare al momento della recidiva deve tenere in considerazione le caratteristiche delle risposte ottenute dopo precedente terapia oltre ai fattori già sottolineati per la scelta terapeutica della I linea. Tutti i regimi terapeutici descritti per la prima linea di terapia possono essere utilizzati nel salvataggio. Può essere ragionevole ripetere un precedente trattamento in caso di risposta durevole (>3 anni) [21]. Differentemente, sarà più vantaggioso l'utilizzo di un trattamento alternativo [6,53,78].

Anche nei pazienti con malattia recidiva o refrattaria, il rituximab in monoterapia ha dimostrato di essere efficace. La percentuale di risposte con rituximab somministrato per 4 o 8 cicli varia dal 31 al 60% negli studi, con una durata di risposta comparabile ai pazienti non precedentemente trattati. È però importante evidenziare che si tratta di esperienze basate su un numero ristretto di pazienti [53, 57, 98 m].

L'efficacia e la tollerabilità della bendamustina sono state finora valu-

	Trattamento	N° Pz	Risposta (%)	Follow up	Follow up mediano mesi
Dimopoulos 2002	R: 4 infusioni settimanali per 4 settimane	27 (15, I linea)	Risposte 44% (40% in I linea)	PFS 33,3%	**15,7**
Gertz 2004	R: 4 infusioni settimanali per 4 settimane	34	Risposte 18%	mPFS 27 m	NR
Dimopoulos 2002	R: 8 infusioni settimanali per 8 settimane (1-4 e 12-16)	17	Risposte 35% MR 35%	PFS 41,2% OS 94,1%	16 - 40
Treon 2005	R: 8 infusioni settimanali per 8 settimane (1-4 e 12-16)	29 (12. I linea)	Risposte 65% MR 48%	PFS 89,5%	29
Furman 2011	Ofatumumab per 4 o 5 settimane con possibili 5 somministrazioni aggiuntive	37 (9, I linea)	Risposte 66,7% RP 35%	NR	NR
Leblond 2013	Clorambucile	170, I linea	Risposte 36%	mPFS 27 m	36
	Fludarabina	169, I linea	Risposte 46%	mPFS 38 m	
Dimopoulos 2007	DRC	72	Risposte 81,9% MR 73,6%	2 anni PFS 67% 2 anni OS 81%	23,4
Treon 2009	RF	43 I linea, 63%	Risposte 96,3% MR 88,9%	2 anni PFS 67%	40,3
Tedeschi 2012	FCR	43 I linea, 65%	Risposte 79,1% MR 76,7%	PFS NR 2 anni OS 88,4% 4 anni OS 69.1%	38,8
Souchet 2016	FCR	82 I linea, 33%	Risposte 88% MR 76%	3 anni PFS 96% 3 anni OS 96%	47
Laszlo 2011	R- cladribrina	29 (16, I linea)	Risposte 93,7%	NR	50
Rummel 2013	R- bendamustina	22, I linea	Risposte 93% RC 40%	mPFS 69,5 m	45
Treon 2009	BDR B gg 1, 4, 8, 11	23, I linea	Risposte 96% MR 83%	PFS 78,3% OS 100%	22,8
Ghobrial 2010	BR B settimanale	26, I linea	Risposte 88% MR 65%	1 anno EFS 79%	14
Dimopoulos 2013	BDR: B gg 1, 4, 8 e 11 dal ciclo 2 al ciclo 5 settimanale	60, I linea	Risposte 85% MR 73%	mPFS 42 m	42

B: bortezomib; D: desametasone; C: ciclofosfamide; F: fludarabina; ORR: overall response rate; m: mesi; MR: risposta maggiore; R: rituximab; RP: remissione parziale; VGPR: very good partial remission; RC: remissione completa; PFS: sopravvivenza libera da progressione; OS: sopravvivenza globale; mPFS: sopravvivenza libera da progressione mediana; EFS: sopravvivenza libera da eventi; NR: non riportato

***Tabella 5** - Studi clinici di terapia con inclusi pazienti di I linea.*

tate in 2 studi retrospettivi specificatamente destinati a pazienti con MW. Treon et al. [79], hanno riportato un tasso di risposta dell'83% con una PFS di 13 mesi in 30 pazienti trattati con bendamustina associata o meno a rituximab [79]. Nonostante il buon profilo di tollerabilità, sono stati descritti episodi prolungati di mielosoppressione nei pazienti precedentemente trattati con analoghi purinici.

I dati retrospettivi di uno studio Italiano [80] su 71 pazienti trattati con rituximab e bendamustina (BR), con bendamustina somministrata a 50/70 e 90 mg/m^2 indicano un 90% di risposte, maggiori nel 74,6% dei casi e una sopravvivenza libera da progressione non raggiunta dopo un follow up di 19 mesi [80]. Nonostante l'impiego di dosaggi più alti di bendamustina fosse correlato con una miglior qualità di risposta, l'ottenimento di una RC/VGPR non ha dimostrato un impatto significativo sulla sopravvivenza. Non sono state descritte dagli autori tossicità significative e circa il 70% dei pazienti ha completato i 6 cicli di trattamento previsti.

L'associazione di rituximab con analoghi purinici rappresenta un trattamento efficace che ha permesso di ottenere in differenti studi anche nei pazienti precedentemente trattati una mediana di PFS superiore a 50 mesi [67,81].

Nel tentativo di identificare la miglior opzione di trattamento per il salvataggio, è stato effettuato uno studio retrospettivo di confronto fra FCR e BR. Nonostante i pazienti trattati con FCR presentassero un maggior numero di tossicità in corso di trattamento, la percentuale di interruzioni di terapia è risultata simile fra i 2 gruppi [82]. Le percentuali e la qualità delle risposte sono risultate paragonabili fra i due schemi con una sopravvivenza libera da progressione significativamente superiore nei pazienti trattati con FCR anche se questo dato perdeva di significatività nel momento in cui si prendevano in considerazione solo i pazienti che avevano ottenuto una risposta. La sopravvivenza libera da eventi è risultata simile fra FCR e BR sia considerando l'intera coorte di pazienti che solo i rispondenti. I pazienti trattati con FCR hanno però mostrato rispetto all'altro gruppo un numero significativamente superiore di mielodisplasie/leucemie acute mieloidi.

Come già citato per la prima linea, anche nel setting della recidiva sono stati messi a confronto i regimi BR e DRC. Lo studio ha rilevato risposte globali sovrapponibili con una sopravvivenza libera da malattia a 2 anni del 66% con BR *versus* 53% (p = 0,08). Gli eventi avversi di grado ≥ 3 sono sovrapponibili con i due regimi terapeutici [66].

Nel 2017 Paludo et al.[83] hanno riportato i risultati del trattamento con DRC in pazienti in recidiva o refrattari ad una precedente linea terapeutica. La percentuale di risposte è stata dell'87% con il 68% di risposte maggiori. Il tempo mediano di sopravvivenza libera da progressione e TTNT è risultato rispettivamente di 32 e 50 mesi, simile a quello riportato per i pazienti non precedentemente trattati. È importante sottolineare come anche in questo studio, le risposte e la sopravvivenza siano risultate indipendenti dalla presenza o meno di mutazioni di MYD88 [83].

Similmente ai pazienti in prima linea, bortezomib si è confermato una valida opzione terapeutica anche nel subset dei pre-trattati consentendo l'ottenimento dell'81% di risposte con un tempo medio di riduzione delle IgM di 1 mese. La breve durata di risposta rimane tuttavia il principale limite nel setting dei pazienti pretrattati (tempo mediano alla progressione e TTNT 16 e 17 mesi, rispettivamente) [84].

Nella Tabella 6 sono riportati i risultati dei principali schemi di

	Regime	N. Pz	Risposta al trattamento (%)	Sopravvivenza	Osservazione (mesi)
Gertz 2004	Rituximab x 4 settimane consecutive	35	ORR 31,4% MRR 0%	PFS NR OS 71,4%	NR
Treon 2001	Rituximab settimanale	30	ORR 60% MRR 27%	mPFS 8 mesi	NR
Treon 2011	Bendamustina + rituximab o ofatumumab per 6 cicli ogni 28 giorni	30	ORR 83.3% MRR 83,3%	NR	7,5
Tedeschi 2013	Rituximab + fludarabina + ciclofosfamide x 6 cici ogni 28 giorni	40	ORR 80% VGPR 33%	mEFS 77 mesi	51
Tedeschi 2015	Rituximab + bendamustina per 6 cicli ogni 28 giorni	71	ORR 80% MRR 75%	NR	19
Paludo 2017	Desametasone + rituximab + ciclofosfamide per 6 cicli ogni 21 giorni	50	ORR 87% MRR NR	mPFS 32 mesi	NR
Ghobrial 2010	Bortezomib + R: bortezomib settimanale x 6 cicli, R settimanale solo per i cicli 1 e 4	37	ORR 62,2% MRR 86.5%	1 anno PFS 58% 1 anno OS 94%	16
Treon 2015	Ibrutinib: 420 mg in continuo	63	ORR 90,5% MRR 73.0%	2 anni PFS 69.1% 2 anni OS 95.2%	NR
Dimopolous 2017	Ibrutinib: 420 mg in continuo	31	ORR 90% MRR 71%	18 mesi PFS 86% 18 mesi OS 97%	18,1 mesi
Dimopulous 2018	Ibrutinib rituximab Placebo rituximab		ORR 92% MRR 82% ORR 47% MRR 82%	30 mesi PFS 82% 30 mesi OS 92% 30 mesi OS 94% 30 mesi PFS 28%	26,5 mesi

R: rituximab; ORR: risposte globali; MRR: risposte maggiori; VGPR: *very good partial remission*; PFS: *progression free survival*; OS: *overall survival*; mPFS: median progression free survival; NR: non riportato

***Tabella 6** - Terapie di salvataggio nelle MW.*

trattamento pubblicati nei pazienti ricaduti o refrattari ad una precedente linea di terapia.

Ibrutinib

Nel 2015 ibrutinib è stato il primo farmaco specificatamente approvato da FDA ed EMA per la MW [85,86]. La sua efficacia nella MW è legata alla mutazione MYD88 L265P che è in grado di attivare il *nuclear factor* κB (NF-κB) attraverso due distinte vie: BTK ed IRAK1/IRAK4 [87]. Ibrutinib è un inibitore in grado di legarsi in maniera selettiva al BTK inducendo così l'apoptosi.

Nello studio di approvazione, ibrutinib è stato somministrato al dosaggio di 430 mg/die a 63 pazienti con malattia refrattaria o recidivata che avevano ricevuto una mediana di 2 linee di terapia precedenti [88]. Oltre il 90% dei pazienti ha ottenuto una risposta (maggiore nel 73%) con un tempo mediano di ottenimento di una risposta minore di 4 settimane. Il trattamento con ibrutinib ha determinato un rapido miglioramento del livello di Hb con contemporaneo rapido decremento delle IgM sieriche. Come precedentemente osservato in altre malattie linfoproliferative, i risultati da valutazione midollare a 6 mesi sono risultati discordanti rispetto al miglioramento significativo dell'emometria e del valore di IgM con una progressiva riduzione dell'infiltrato nel follow up successivo.

Ibrutinib è risultato efficace anche in pazienti refrattari a rituximab. La sopravvivenza libera da progressione e la sopravvivenza a 2 anni sono rispettivamente del 69,1 e 95,2%. Le maggiori tossicità di grado ≥2 sono risultate la neutropenia (22% di pazienti) e la trombocitemia (14%), evidenziate soprattutto nei pazienti più pesantemente pretrattati. Le fibrillazioni atriali sono risultate del 5% e un episodio emorragico maggiore post-procedurale.

Fattori in grado di influenzare la PFS dei pazienti sono risultate in questo studio il numero di trattamenti precedenti (prognosi migliore in presenza di <3 linee di terapia), lo score IPSSWM (miglior prognosi in score basso ed intermedio) lo stato mutazionale di MYD88 e CXCR4 (miglior efficacia e PFS nei pazienti con MYD88L265P CXCR4WT e minore efficacia in assenza di entrambe le mutazioni) [88,89].

Nel 2017, Treon et al.[90] hanno riportato l'esperienza di 30 pazienti trattati in prima linea con ibrutinib in monoterapia. In tutti i pazienti era presente la mutazione MYD88 L265P e nella metà mutazioni di CXCR4. Il 100% dei pazienti ha mostrato una risposta al trattamento maggiore nell'83% dei casi. Similmente a quanto riscontrato nei pazienti pre-trattati, lo stato mutazionale di CXCR4 ha mostrato una significativa influenza sulla risposta al trattamento in termini di qualità e velocità. A 14,6 mesi di osservazione, solo 2/30 pazienti hanno perso la risposta al farmaco, in entrambi i casi si trattava di pazienti CXCR4 mutati. Non sono state riportate tossicità di grado >3, mentre gli eventi avversi sono risultati in linea con il profilo di tossicità noto di ibrutinib [90].

Lo studio INNOVATE, pubblicato nel 2018, prevedeva una randomizzazione in 150 pazienti pretrattati o in prima linea, fra il trattamento di combinazione rituximab-ibrutinib *versus* rituximab-placebo. L'ibrutinib è stato somministrato al dosaggio approvato in associazione ad 8 infusioni settimanali [1-4,17-20] di rituximab. Nonostante possa essere criticabile la scelta di utilizzare il rituximab in monoterapia come braccio di controllo, bisogna considerare che il disegno dello studio prevedeva confronto fra due regimi di terapia chemio-free e che il rituximab come agente singolo rappresenta un trattamento comunemente impiegato nella pratica clinica. La sopravvivenza libera da progressione è risultata significativamente più lunga nei pazienti trattati con la combinazione ibrutinib-rituximab, 82% a 30 mesi rispetto al 28% dei pazienti trattati con solo rituximab (HR, 0,20; p<0,001) indipendentemente anche dal genotipo del MYD88 o CXCR4. Le risposte maggiori così come l'incremento del livello dell'Hb sono risultate maggiori nel gruppo ibrutinib-rituximab (rispettivamente 72% versus 32%, p <0,001 e 73% versus 41%, p <0,001). La sopravvivenza mediana risulta inoltre superiore anche con un confronto indiretto con i regimi chemioimmunoterapici più comunemente utilizzati in seconda linea. Nei pazienti trattati con l'inibitore del BTK sono stati osservati una maggiore percentuale di eventi avversi di grado ≥ 3 per quanto concerne la fibrillazione atriale (12% *versus* 1%) e ipertensione (13% *versus* 4%), ma una minore percentuale di reazioni infusionali (1% *versus* 16%) e di IgM *flare* (8% *versus* 47%); la percentuale di emorragie maggiori è stata simile nei due gruppi [91].

All'interno dello studio è stato riservato un braccio di trattamento con ibrutinib in monoterapia a pazienti con malattia refrattaria al rituximab per i quali non sarebbe stata etica una randomizzazione per effettuare terapia con rituximab [92]. Le risposte nei 31 pazienti rituximab-refrattari, pesantemente pretrattati con una mediana di 4 linee di terapia, sono state molto simili a quelle osservate nei pazienti degli altri studi a dimostrazione che l'ibrutinib riesce a superare l'impatto prognostico negativo della refrattarietà al rituximab.

A 18 mesi di terapia le risposte globali sono state del 90% con tempo mediano alla prima risposta di 1 mese, la sopravvivenza libera di progressione stimata a 18 mesi è stata dell'86% e la sopravvivenza globale del 97%. Il profilo di tossicità è stato molto simile a quello evidenziato negli altri studi. Nonostante la considerevole efficacia di ibrutinib nella MW, è stato dimostrato lo sviluppo di resistenze al farmaco. In particolare, la mutazione somatica WHIM-*like* CXCR4 S338X è in grado di indurre resistenza ad ibrutinib attraverso l'attivazione dei segnali AKT ed ERK [93]. Inoltre, come già riportato nella LLC, anche nella MW sono state evidenziate mutazioni di BTKcys 481, PLCγ2 e CARD11, identificate più frequentemente in pazienti con mutazioni CXCR4WHIM-*like*.

Ancora similmente alla LLC, in alcuni pazienti sono state evidenziate mutazioni sub-clonali del BTK, successivamente espanse in corso di trattamento. Nessuna delle mutazioni è stata riscontrata nei prelievi effettuati pre-terapia, ciò ad ulteriore dimostrazione che l'acquisizione di mutazioni sia probabilmente legata alla pressione selettiva di ibrutinib sul clone leucemico [94].

Al fine di capire le caratteristiche dei pazienti che sospendono la terapia con ibrutinib al di fuori degli studi clinici, Gustine et al. hanno condotto uno studio retrospettivo su 189 pazienti trattati con ibrutinib [95]. Il 27% dei pazienti ha interrotto il trattamento.

L'incidenza di sospensione è risultata del 22%, 26%, 35%, e 43%, rispettivamente a 12, 24, 36, 48 mesi di trattamento. Le ragioni di sospensione sono state: progressione nel 14% dei pazienti, tossicità nell'8%, non risposta nel 3%.
La risposta al trattamento di salvataggio è stata del 71%. La sopravvivenza globale è risultata inferiore nei pazienti che hanno interrotto per progressione rispetto ai pazienti che hanno sviluppato tossicità (21 *versus* 36 mesi).

Nuove prospettive terapeutiche

Ofatumumab, un anticorpo anti-CD20 interamente umano, attualmente approvato per la LLC, ha permesso di ottenere nella MW una percentuale di risposte globali del 59% (maggiori nel 35%) con un tasso più alto nei pazienti in prima linea [96].
Everolimus, un inibitore orale della via Akt-mTOR, si è dimostrato efficace nei pazienti con MW in prima o successive linee di terapia permettendo di raggiungere risposte maggiori in oltre il 50% dei pazienti. L'elevata incidenza di tossicità di grado >3 tuttavia, ha bloccato ulteriori sviluppi del farmaco [97,98]. Diversi farmaci già approvati nel MM, sono stati testati anche nella MW.
Il carlfizomib in associazione a rituximab e desametasone, ha permesso di ottenere il 35% di VGPR e RC con conseguente estensione della PFS [99].
Il 96% dei pazienti ha ottenuto una risposta con la combinazione di ixazomib, desametasone e rituximab senza mostrare significativi eventi avversi anche in termini di neurotossicità [100].
Talidomide e lenalidomide sono stati entrambi valutati in trial di fase II da soli o in combinazione con rituximab [101-103]. Nonostante una percentuale di RP pari al 64% e della PFS prolungata con talidomide, l'elevata dose di farmaco necessaria per ottenere risposte soddisfacenti ha portato nello studio ad un eccesso di eventi avversi (prevalentemente da neurotossicità) con conseguenti interruzioni precoci del trattamento. I risultati dell'analisi ad interim di 30 pazienti trattati con venetoclax come terapia di salvataggio ha portato al raggiungimento dell'80% di risposte globali con una mediana di risposta di 9 settimane. È importante sottolineare come la qualità della risposta non sia risultata influenzata dallo status di refrattarietà/recidiva, da un precedente trattamento con inibitori del BTk o dalla presenza di mutazioni di CXCR4 [104].

CONCLUSIONI

La scoperta negli ultimi anni della mutazione ricorrente MYD88 L265P ha cambiato radicalmente l'approccio alla *Macroglobulinemia di Waldenström*, aprendo la strada a nuove terapie mirate.
Ancora più che in altre malattie linfoproliferative, nella MW il trattamento deve tenere fortemente conto delle caratteristiche cliniche del paziente (età, comorbidità, terapie concomitanti, eleggibilità a procedura trapiantologica) oltre che alle caratteristiche specifiche ciniche e biologiche della malattia.
Poiché la maggior parte dei pazienti con MW sono anziani, nella scelta del trattamento deve essere necessariamente considerato che spesso una maggior efficacia terapeutica, intesa come profondità di risposta, prevede una più alta tossicità a breve e lungo termine.
Trattandosi di una patologia rara, la maggior parte degli studi sulla MW comprende un numero limitato di pazienti con un breve periodo di osservazione. Sono pochi inoltre gli studi prospettici per cui è difficile effettuare confronti fra popolazioni, disomogenee per caratteristiche, dei vari trials.
Tuttavia, alcuni principi dovrebbero essere sempre presi in considerazione nella scelta dell'iter terapeutico.
L'aggiunta del rituximab conferisce sempre un beneficio in termini di sopravvivenza, senza comportare un incremento di tossicità. La sua somministrazione, anche come agente singolo, risulta efficace nella MW e dovrebbe essere considerata in tutte le condizioni in cui la paraproteina IgM di per sé più che l'infiltrazione da linfoma, sia responsabile del quadro clinico.
In pazienti con masse *bulky*, bendamustina insieme a rituximab rappresenta un trattamento attivo e tollerato. La rapidità di azione lo rende un farmaco attivo anche nei casi in cui sia richiesto un rapido decremento del valore di IgM.
In pazienti più anziani che presentano citopenie, lo schema DRC si è dimostrato valido e scarsamente mielotossico, con risultati consolidati anche a lungo termine.
Regimi terapeutici contenenti inibitori del proteasoma agiscono rapidamente ed in maniera efficace sulla componente monoclonale e sulle citopenie rappresentando una opzione valida nei casi caratterizzati da iperviscosità e/o citopenia da insufficienza midollare in assenza di adenopatie importanti.
Grandi sono infine le aspettative terapeutiche con ibrutinib. Questo farmaco dovrebbe essere preso in considerazione in tutti i pazienti che presentano una breve durata di risposta (<36 mesi) al trattamento precedente, o nei pazienti anziani non candidabili per comorbidità a chemioimmunoterapia.
Purtroppo, con l'avanzare dei periodi di osservazione, così come in altre patologie linfoproliferative, cominciano ad emergere fenomeni di resistenza che richiedono l'introduzione di nuovi agenti. Inoltre, lo stato mutazionale di MYD88 e CXCR4 influenza l'outcome dei pazienti con ibrutinib, mentre non sembra avere impatto nei trattamenti immunochemoterapeutici.
Questo ultimo fattore potrebbe essere ancora una volta superato dall'aggiunta di rituximab all'inibitore del BTK. Tuttavia, i trial attualmente in corso con inibitori BTK di seconda generazione o con venetoclax saranno vitali per il salvataggio di quei pazienti che perdono la risposta ad ibrutinib. Allo stesso modo, similmente alla LLC, sarà importante valutare la combinzione di ibrutinib con altri agenti biologici in modo da potenziarne la sinergia e minimizzare l'insorgenza di resistenze.

Bibliografia

1. Owen RG, Treon SP, Al-Katib A, et al. Clinicopathological definition of Waldenström's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia. Semin Oncol. 2003;30(2):110-115.
2. Wang H, Chen Y, Li F, et al. Temporal and geographic variations of Waldenström macroglobulinemia incidence: a large population-based study. Cancer. 2012;118(15):3793-3800.
3. Dimopoulos MA, Panayiotidis P, Moulopoulos LA, et al. Waldenström's macroglobulinemia: clinical features, complications, and management. J Clin Oncol. 2000;18(1):214-26.
4. Treon SP, Xu L, Yang G, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia. N Engl J Med. 2012;367(9):826-33.
5. Hunter ZR, Xu L, Yang G, et al. The genomic landscape of Waldenström macroglobulinemia is characterized by highly recurring MYD88 and WHIM-like CXCR4 mutations, and small somatic deletions associated with B-cell lymphomagenesis. Blood. 2014;123(11):1637-46.
6. Ansell SM, Kyle RA, Reeder CB, et al. Diagnosis and management of Waldenström macroglobulinemia: mayo stratification of macroglobulinemia and risk-adapted therapy (mSMART) guidelines. Mayo Clin Proc. 2010;85(9):824-33.
7. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016;127(20):2375-90.
8. Feiner HD, Rizk CC, Finfer MD, et al. IgM monoclonal gammopathy/Waldenström's macroglobulinemia: a morphological and immunophenotypic study of the bone marrow. Mod Pathol. 1990;3(3):348-56.
9. San Miguel JF, Vidriales MB, Ocio E, et al. Immunophenotypic analysis of Waldenström's macroglobulinemia. Semin Oncol. 2003;30(2):187-95.
10. Hunter ZR, Branagan AR, Manning R, et al. CD5, CD10, CD23 expression in Waldenström's macroglobulinemia. Clin Lymph. 2005;5(4):246-9.
11. Nguyen-Khac F, Lambert J, Chapiro E, et al. Chromosomal aberrations and their prognostic value in a series of 174 untreated patients with Waldenström's macroglobulinemia. Haematologica. 2013;98(4):649-54.
12. Avet-Loiseau H, Garand R, Lodé L, et al. Translocation t(11;14)(q13;q32) is the hallmark of IgM, IgE, and nonsecretory multiple myeloma variants. Blood. 2003;101(4):1570-71.
13. Xu L, Hunter ZR, Yang G, et al. MYD88 L265P in Waldenström macroglobulinemia, immunoglobulin M monoclonal gammopathy, and other B-cell lymphoproliferative disorders using conventional and quantitative allele-specific polymerase chain reaction. Blood. 2013;121(11):2051-8.
14. Varettoni M, Zibellini S, Arcaini L, et al. MYD88 (L265P) mutation is an independent risk factor for progression in patients with IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. Blood. 2013;122(13):2284-2285.
15. Varettoni M, Arcaini L, Zibellini S, et al. Prevalence and clinical significance of the MYD88 (L265P) somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia and related lymphoid neoplasms. Blood. 2013;121(13):2522-2528.
16. Jiménez C, Sebastián E, Chillón MC, et al. MYD88 L265P is a marker highly characteristic of, but not restricted to, Waldenström's macroglobulinemia. Leukemia. 2013;27(8):1722-1728.
17. Poulain S, Roumier C, Decambron A, et al. MYD88 L265P mutation in Waldenström macroglobulinemia. Blood. 2013;121(22):4504-4511.
18. Treon SP, Cao Y, Xu L, et al. Somatic mutations in MYD88 and CXCR4 are determinants of clinical presentation and overall survival in Waldenström macroglobulinemia. Blood. 2014;123(18):2791-2796.
19. Dotta L, Tassone L, Badolato R. Clinical and genetic features of Warts, Hypogammaglobulinemia, Infections and Myelokathexis (WHIM) syndrome. Curr Mol Med. 2011(4);11:317-25.
20. Castillo JJ, Garcia-Sanz R, Hatjiharissi E, et al. Recommendations for the diagnosis and initial evaluation of patients with Waldenström Macroglobulinaemia: a Task Force from the 8th International Workshop on Waldenström Macroglobulinaemia. Br J Haematol. 2016;175(1):77-86.
21. Gertz MA. Waldenström macroglobulinemia: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol. 2018;94(2):266-286.
22. Ghobrial IM, Fonseca R, Gertz MA, et al. Prognostic model for disease specific and overall mortality in newly diagnosed symptomatic patients with Waldenström macroglobulinaemia. Br J Haematol. 2006;133(2):158-164.
23. Facon T, Brouillard M, Duhamel A, et al. Prognostic factors in Waldenström's macroglobulinemia: a report of 167 cases. J Clin Oncol. 1993;11(8):1553-8.
24. Morel P, Monconduit M, Jacomy D, et al. Prognostic factors in Waldenström's macroglobulinemia: a report on 232 patients with the description of a new scoring system and its validation on 253 other patients. Blood. 2000;96(3):852-8.
25. Merlini G, Baldini L, Broglia C, et al. Prognostic factors in symptomatic Waldenström's macroglobulinemia. Semin Oncol. 2003;30(2):211-5.
26. Owen RG, Barrans SL, Richards SJ, et al. Waldenström macroglobulinemia: development of diagnostic criteria and identification of prognostic factors. Am J Clin Pathol. 2001;116(3):420-8.
27. Dimopoulos MA, Hamilos G, Zervas K, et al. Survival and prognostic factors after initiation of treatment in Waldenström's macroglobulinemia. Ann Oncol. 2003;14(8):1299-305.
28. Morel P, Duhamel A, Gobbi P, et al. International prognostic scoring system for Waldenström macroglobulinemia. Blood. 2009;113(18):4163-70.
29. Schmidt J, Federmann B, Schindler N, et al. MYD88 L265P and CXCR4 mutations in lymphoplasmacytic lymphoma identify cases with high disease activity. Br J Haematol. 2015;169(6):795-803.
30. Kristinsson SY, Björkholm M, Goldin LR, et al. Risk of lymphoproliferative disorders among first-degree relatives of lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström's macroglobulinemia patients: a population-based study in Sweden. Blood. 2008;112(8):3052-6.
31. Hanzis C, Ojha RP, Hunter Z, et al. Associated malignancies in patients with Waldenström's macroglobulinemia and their kin. Clin Lymph Myel Leuk. 2011;11(1):88-92.
32. Steingrímsson V, Lund SH, Turesson I, et al. Population-based study on the impact of the familial form of Waldenström macroglobulinemia on overall survival. Blood. 2015;125(13):2174-5.
33. Treon SP, Hunter ZR, Aggarwal A, et al. Characterization of familial Waldenström's macroglobulinemia. Ann Oncol. 2006;17(3):488-94.
34. Dimopoulos MA, Kyle RA, Anagnostopoulos A, et al. Diagnosis and management of Waldenström's macroglobulinemia. J Clin Oncol. 2005;23(7):1564-77.
35. Ciccarelli BT, Patterson CJ, Hunter ZR, et al. Hepcidin is produced by lymphoplasmacytic cells and is associated with anemia in Waldenström's macroglobulinemia. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2011;11(1):160-3.
36. Treon SP, Tripsas CK, Ciccarelli BT, et al. Patients with Waldenström macroglobulinemia commonly present with iron deficiency and those with severely depressed transferrin saturation levels show response to parenteral iron administration. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2013;13(2):241-3.
37. García-Sanz R, Montoto S, Torrequebrada A, et al. Waldenström macroglobulinaemia: presenting features and outcome in a series with 217 cases. Br J Haematol. 2001;115(3):575-82.
38. Mackenzie MR, Babcock J. Studies of the hyperviscosity syndrome. II. Macroglobulinemia. J Lab Clin Med. 1975;85(2):227-34.
39. Stone MJ, Bogen SA. Evidence-based focused review of management of hyperviscosity syndrome. Blood. 2012;119(10):2205-8.

40. Mehta J, Singhal S. Hyperviscosity syndrome in plasma cell dyscrasias. Semin Thromb Hemost. 2003;29(5):467-71.

41. Gustine JN, Meid K, Dubeau T, et al. Serum IgM level as predictor of symptomatic hyperviscosity in patients with Waldenström macroglobulinaemia. Br J Haematol. 2017;177(5):717-25.

42. Ghobrial IM. Are you sure this is Waldenström macroglobulinemia? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2012;2012(1):586-94.

43. Kyle RA. Neuropathy associated with the monoclonal gammopathies. In: Noseworthy JH, ed. Neurologic therapeautics: principles and practice. London, New York. Martin Dunitz. 2003;2126-36.

44. D'Sa S, Kersten MJ, Castillo JJ, et al. Investigation and management of IgM and Waldenström-associated peripheral neuropathies: recommendations from the IWWM-8 consensus panel. Br J Haematol. 2017;176(5):728-42.

45. Treon SP, Hanzis CA, Ioakimidis LI, et al. Clinical characteristics and treatment outcome of disease-related peripheral neuropathy in Waldenström's macroglobuli-nemia (WM). J Clin Oncol. 2010;28(15s):8114-8114.

46. Willison HJ, O'Leary CP, Veitch J, et al. The clinical and laboratory features of chronic sensory ataxic neuropathy with anti-disialosyl IgM antibodies. Brain. 2001;124(Pt10):1968-77.

47. Rajkumar SV, Gertz MA, Kyle RA. Prognosis of patients with primary systemic amyloidosis who present with dominant neuropathy. Am J of Med. 1988;104(3):232-7.

48. Themistocleous AC, Ramirez JD, Serra J, et al. AL amyloidosis associated with IgM monoclonal protein: a distinct clinical entity. Clin Lymph Myel. 2009;9(10):80-3.

49. Palladini G, Russo P, Bosoni T, et al. AL amyloidosis associated with IgM monoclonal protein: a distinct clinical entity. Clin Lymph Myel. 2009;9(1):80-3.

50. Minnema MC, Kimby E, D'Sa S, et al. Guideline for the diagnosis, treatment and response criteria for Bing-Neel syndrome. Haematologica. 2017;102(1):43-51.

51. Lipsker D, Veran Y, Grunenberger F, et al. The Schnitzler syndrome: four new cases and review of the literature. Medicine. 2001;80(1):37-44.

52. Alexanian R, Weber D, Delasalle K, et al. Asymptomatic Waldenström's macroglobulinemia. Semin Oncol. 2003;30(2):206-10.

53. Leblond V, Kastritis E, Advani R, et al. Treatment recommendations from the Eighth International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. Blood. 2016;128(10):1321-8.

54. Owen RG, Kyle RA, Stone MJ, et al. VIth International Workshop on Waldenström macroglobulinaemia. Response assessment in Waldenström macroglobulinaemia: update from the VIth International Workshop. Br J Haematol. 2013;160(2):171-6.

55. Leblond V, Johnson S, Chevret S, et al. Results of a randomized trial of chlorambucil versus fludarabine for patients with untreated Waldenström macroglobulinemia, marginal zone lymphoma, or lymphoplasmacytic lymphoma. J Clin Oncol. 2013;31(3):301-7.

56. Dimopoulos MA, Zervas C, Zomas A, et al. Treatment of Waldenström's macroglobulinemia with rituximab. J Clin Oncol. 2002;20(9):2327-33.

57. Gertz MA, Rue M, Blood E, et al. Multicenter phase 2 trial of rituximab for Waldenström macroglobulinemia (WM): an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E3A98). Leuk Lymphoma. 2004;45(10):2047-55.

58. Dimopoulos MA, Zervas C, Zomas A, et al. Extended rituximab therapy for previously untreated patients with Waldenström's macroglobulinemia. Clin Lymphoma. 2002;3(3):163-6.

59. Treon SP, Emmanouilides C, Kimby E, et al. Waldenström's Macroglobulinemia Clinical Trials Group. Extended rituximab therapy in Waldenström's macroglobulinemia. Ann Oncol. 2005;16(1):132-8.

60. Buske C, Hoster E, Dreyling M,et al. The addition of rituximab to front-line therapy with CHOP (R-CHOP) results in a higher response rate and longer time to treatment failure in patients with lymphoplasmacytic lymphoma: results of a randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group (GLSG). Leukemia. 2009;23(1):153-61.

61. Olszewski AJ, Chen C, Gutman R, et al. Comparative outcomes of immunochemotherapy regimens in Waldenström macroglobulinaemia. Br J Haematol. 2017;179(1):106-115.

62. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtsonis MC, et al. Primary treatment of Waldenström's macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab and cyclophosphamide. J Clin Oncol. 2007;25(22):3344-9.

63. Kastritis E, Gavriatopoulou M, Kyrtsonis MC, et al. Dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide as primary treatment of Waldenström macroglobulinemia: final analysis of a phase 2 study. Blood. 2015;126(11):1392-4.

64. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. Lancet. 2013;381(9873):1203-10.

65. Gordon MJ, Lewis LD, Brown JR, et al. Bendamustine hydrochloride in patients with B-cell malignancies who have comorbidities - is there an optimal dose? Expert Rev Hematol. 2017;10(8):707-718.

66. Paludo J, Abeykoon JP, Shreders A, et al. Bendamustine and rituximab (BR) versus dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide (DRC) in patients with Waldenström macroglobulinemia. Ann Hematol. 2018;97(8):1417-1425.

67. Treon SP, Branagan AR, Ioakimidis L, et al. Long-term outcomes to fludarabine and rituximab in Waldenström macroglobulinemia. Blood. 2009;113(16):3673-8.

68. Tedeschi A, Benevolo G, Varettoni M, et al. Fludarabine plus cyclophosphamide and rituximab in Waldenström macroglobulinemia: an effective but myelosuppressive regimen to be offered to patients with advanced disease. Cancer. 2012;118(2):434-43.

69. Souchet L, Levy V, Ouzegdouh M, et al. Efficacy and long-term toxicity of the rituximab-fludarabine-cyclophosphamide combination therapy in Waldenström's macroglobulinemia. Am J Hematol. 2016;91(8):782-6.

70. Laszlo D, Andreola G, Rigacci L, et al. Rituximab and subcutaneous 2-chloro-2'-deoxyadenosine as therapy in untreated and relapsed Waldenström's macroglobulinemia. Clin Lymp Myel Leuk. 2011;28(13):2233-8.

71. Treon SP, Ioakimidis L, Soumerai JD, et al. Primary therapy of Waldenström's macroglobulinemia with Bortezomib, Dexamethasone and Rituximab: results of WMCTG clinical trial 05-180. J Clin Oncol. 2009;27(23):3830-5.

72. Treon SP, Meid K, Gustine J, et al. Long-term outcome of a prospective study of bortezomib, dexamethasone and rituximab (BDR) in previously untreated, symptomatic patients with Waldenström's macroglobulinemia. Blood. 2015;126(23):1833.

73. Ghobrial IM, Xie W, Padmanabhan S, et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in untreated patients with Waldenström macroglobulinemia. Am J Hematol. 2010;85(9):670-4.

74. Dimopoulos MA, García-Sanz R, Gavriatopoulou M, et al. Primary therapy of Waldenström macroglobulinemia (WM) with weekly bortezomib, low-dose dexamethasone, and rituximab (BDR): long-term results of a phase 2 study of the European Myeloma Network (EMN). Blood. 2013;122(19):3276-82.

75. Gavriatopoulou M, García-Sanz R, Kastritis E, et al. BDR in newly diagnosed patients with WM: final analysis of a phase 2 study after a minimum follow-up of 6 years. Blood 2017;129(4):456-9.

76. Treon SP, Hanzis C, Manning RJ, et al. Maintenance rituximab is associated with improved clinical outcome in rituximab naïve patients with Waldenström's macroglobulinemia who respond to a rituximab containing regimen. Br J Haematol. 2011;154(3):357-62.

77. Castillo JJ, Gustine JN, Meid K, et al. Response and survival for primary therapy combination regimens and maintenance rituximab in Waldenström macroglobulinaemia. Br J Haematol. 2018;181(1):77-85.

78. Buske C, Leblond V, Dimopoulos M, et al. Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013;24(S 6):vi155-9.

79. Treon SP, Hanzis C, Tripsas C, et al. Bendamustine therapy in patients with relapsed or refractory Waldenström's macroglobulinemia. Clin Lymph Myel Leuk. 2011;11(1):133-5.

80. Tedeschi A, Picardi P, Ferrero S, et al. Bendamustine and rituximab combination is safe and effective as salvage regimen in Waldenström macroglobulinemia. Leuk Lymphoma. 2015;56(9):2637-42.

81. Tedeschi A, Ricci F, Goldaniga MC, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in salvage therapy of Waldenström's macroglobulinemia. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2013;13(2):231-4.

82. Tedeschi A, Picardi P, Goldaniga MC, et al. Long Term Toxicity and Follow-up of Waldenström's Macroglobulinemia Patients after Salvage Treatment with Fludarabine Cyclophosphamide Rituximab or Bendamustine and Rituximab. Blood. ASH Annual Meeting 2015;126(23):3958.

83. Paludo J, Abeykoon JP, Kumar S, et al. Dexamethasone, rituximab and cyclophosphamide for relapsed and/or refractory and treatment-naïve patients with Waldenström macroglobulinemia. Br J Haematol. 2017;179(1):98-105.

84. Ghobrial IM, Hong F, Padmanabhan S, et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in relapsed or relapsed and refractory Waldenström macroglobulinemia. J Clin Oncol. 2010;28(8):1422-8.

85. IMBRUVICA™ (ibrutinib). US Prescribing Information. Pharmacyclics, Inc; 2015 Jan.

86. IMBRUVICA™ (ibrutinib). European Medical Agency. EMEA/H/C/003791. Pharmacyclics, Inc; 2015 Jul.

87. Yang G, Zhou Y, Liu X, et al. A mutation in MYD88 (L265P) supports the survival of lymphoplasmacytic cells by activation of Bruton tyrosine kinase in Waldenström macroglobulinemia. Blood. 2013;122(7):1222-1232.

88. Treon SP, Tripsas CK, Meid K, et al. Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia. N Engl J Med. 2015;372(15):1430-4.

89. Palomba ML, Bantilan K, Meid K, et al. Long-term follow-up of a pivotal phase II trial of ibrutinib for relapsed Waldenström's Macroglobulinemia. IWWM-9 Session 9, October 7, 2016.

90. Treon SP, Giustine J, Meid K et al. Ibrutinib is highly active as first line therapy in symptomatic Waldenström's Macroglobulinemia. Blood. 2017;130(1):2767.

91. Dimopoulos MA, Tedeschi A, Trotman J, et al. Phase 3 trial of ibrutinib plus rituximab in Waldenström's macroglobulinemia. N Engl J Med. 2018;378(25):2399-2410.

92. Dimopoulos MA, Trotman J, Tedeschi A, et al. Ibrutinib for patients with rituximab-refractory Waldenström's macroglobulinaemia (iNNOVATE): an open-label substudy of an international, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017;18(2):241-250.

93. Cao Y, Hunter ZR, Liu X, et al. The WHIM-like CXCR4(S338X) somatic mutation activates AKT and ERK, and promotes resistance to ibrutinib and other agents used in the treatment of Waldenström's Macroglobulinemia. Leukemia. 2015;29(1):169-76.

94. Xu L, Tsakmaklis N, Yang G, et al. Acquired mutations associated with ibrutinib resistance in Waldenström macroglobulinemia. Blood. 2017;129(18):2519-25.

95. Giustine JN, Meid K, Dubeau T et al. Ibrutinib discontinuation in Waldenström macroglobulinemia: etiologies, outcomes, and IgM rebound. Am J Hematol. 2018;93(4):511-17.

96. Furman RR, Eradat H, DiRienzo CG, et al. A phase II trial of ofatumumab in subjects with Waldenström's macroglobulinemia. Blood. ASH Annual Meeting 2011;118(21):3701.

97. Ghobrial IM, Witzig TE, Gertz M, et al. Long-term results of the phase II trial of the oral mTOR inhibitor everolimus (RAD001) in relapsed or refractory Waldenström Macroglobulinemia. Am J Hematol. 2014;89(3):237-242.

98. Treon SP, Meid K, Tripsas CK, et al. Prospective, multicenter study of the mTor inhibitor everolimus (RAD001) as primary therapy in Waldenström's macroglobulinemia. Clin Cancer Res. 2017;23(10):2400-2404.

99. Treon SP, Tripsas CK, Meid K, et al. Carfilzomib, rituximab, and dexamethasone (CaRD) treatment offers a neuropathy-sparing approach for treating Waldenström's macroglobulinemia. Blood. 2014;124(4):503-510.

100. Castillo JJ, Meid K, Gustine J, et al. Prospective clinical trial of ixazomib, dexamethasone and rituximab as primary therapy in Waldenström macroglobulinemia. Clin Cancer Res. 2018;24(14):3247-3252

101. Dimopoulos MA, Zomas A, Viniou NA, et al. Treatment of Waldenström's macroglobulinemia with thalidomide. J Clin Oncol. 2001;19(16):3596-3601.

102. Treon SP, Soumerai JD, Branagan AR, et al. Thalidomide and rituximab in Waldenström macroglobulinemia. Blood. 2008;112(12):4452-4457.

103. Treon SP, Soumerai JD, Branagan AR, et al. Lenalidomide and rituximab in Waldenström's macroglobulinemia. Clin Cancer Res. 2009;15(1):355-360.

104. Castillo J, Gustine J, Meid K, et al. Prospective phase ii study of Venetoclax (VEN) in patients (PTS) with previously treated Waldenström Macroglobulinemia (WM). EHA 2018. Abstract S854.

Parole Chiave

Macroglobulinemia di Waldenström, ibrutinib, chemioimmunoterapia, MYD88, diagnosi.

Indirizzi per la corrispondenza

Alessandra Tedeschi, MD
Dip. di Ematologia, Niguarda Cancer Center, ASST Grande Ospedale Metropolitano
Piazza Ospedale Maggiore 3, Milano, Italy.
Tel: +390264442668
Fax: +39 02 64443263
e-mail: alessandra.tedeschi@ospedaleniguarda.it

Leucemia plasmacellulare



Pellegrino Musto [1,2], Fiorella D'Auria [3], Filomena Nozza [3], Francesco La Rocca [3]

[1] *Dipartimento Interaziendale di Ematologia della Basilicata*

[2] *Struttura Complessa di Ematologia e Trapianto Cellule Staminali, IRCCS-CROB, Centro di Riferimento Oncologico della Basilicata, Rionero in Vulture (Pz)*

[3] *Laboratorio di Ricerca Clinica e Diagnostica Avanzata, IRCCS-CROB, Centro di Riferimento Oncologico della Basilicata, Rionero in Vulture (Pz)*

Introduzione

La leucemia plasmacellulare primitiva (LPP) rappresenta una rara ed aggressiva variante del mieloma multiplo (MM), le cui peculiari caratteristiche clinico-biologiche ne hanno tuttavia consentito l'identificazione come entità nosologica autonoma. La prognosi della LPP rimane ancora oggi sfavorevole, sebbene l'introduzione di combinazioni di nuovi farmaci (in particolare bortezomib e lenalidomide) e la loro integrazione nell'ambito di procedure trapiantologiche, abbiano determinato un certo progresso negli ultimi anni.
In questa *review* verranno descritti gli aspetti epidemiologici, genomici, clinici e terapeutici della LPP, saranno fornite alcune raccomandazioni riguardanti la gestione pratica di questi pazienti e verranno riportati i principali trial clinici in corso e le possibili prospettive future.

Epidemiologia e diagnosi

Il primo caso di *Laeucaemia lymphatica plasmacellularis* è stato riportato probabilmente nel 1906 da Gluzinski e Reichensten, che descrissero un uomo di 47 anni con dolori ossei, masse palpabili, fratture costali, anemia, splenomegalia e marcata proteinuria, associate ad un elevato numero di plasmacellule circolanti (PC) [1]. Il paziente fu sottoposto a terapia con composti a base di arsenico ma, dopo una breve risposta clinica, morì a causa di una polmonite a sei mesi dalla diagnosi, con un quadro di malattia in progressione.
Attualmente la LPP è una entità nosologica ben caratterizzata, che rappresenta la più rara ed aggressiva delle discrasie plasmacellulari, riscontrabile, all'esordio, in circa lo 0,5-4% di tutti i pazienti a cui è diagnosticato un MM [2-8]. La sua incidenza grezza in Europa è pari allo 0,04-0,05/100.000 persone/anno, dato che potrebbe tuttavia essere sottostimato in virtù della infrequente valutazione morfologica e citofluorimetrica del sangue periferico alla diagnosi nei pazienti con MM.
Gli attuali criteri diagnostici della LPP prevedono la presenza all'esordio di almeno il 20% e/o un numero assoluto > $2x10^9$/l di PC nel sangue periferico [9]. Studi recenti hanno peraltro evidenziato come il riscontro alla diagnosi anche di percentuali minori di PC circolanti (2 -5%) possa conferire una prognosi sfavorevole a pazienti affetti da MM, del tutto sovrapponibile a quella della LPP, rimarcando la necessità di rivedere a breve i valori soglia attualmente utilizzati per la diagnosi [10-13].
La leucemia plasmacellulare secondaria (LPS), diversamente dalla LPP, deriva invece da uno stato pre-esistente di MM recidivato/refrattario e generalmente si sviluppa nelle fasi terminali di malattia. La trasformazione del MM in LPS si verifica approssimativamente nell'1% di tutti i MM (ma fino al 12% di quelli con un carico tumorale elevato), dopo un tempo mediano di circa 21 mesi [14]. La LPS è caratterizzata da una sopravvivenza globale (OS) mediana misurabile in settimane [4,15], sebbene le terapie di salvataggio con autotrapianto di cellule staminali (AuTCS) e regimi basati su inibitori del proteasoma possano leggermente attenuare l'esito avverso di questi pazienti [16].
La LPP deve essere anche distinta dal mieloma extra-midollare che, per definizione, esclude la disseminazione plasmacellulare neoplastica nel sangue periferico [17].
Complessivamente, il *work-up* diagnostico, le procedure di stadiazione e il monitoraggio post-trattamento nella LPP sono simili a quelli applicati nel MM, cui vanno comunque aggiunti il conteggio delle PC presenti nel sangue periferico e la PET-TC per la rilevazione di possibili localizzazioni extra-midollari [8]. In proposito, l'*International Myeloma Working Group* (IMWG) ha recentemente rivisto i criteri di risposta alla terapia per la LPP, richiedendo la completa *clearance* delle PC circolanti in aggiunta alle modalità convenzionali utilizzate nel MM per definire la remissione completa (CR) [3].

Clinica

La LPP manifesta numerose peculiarità rispetto al MM [2-7]. L'età media alla diagnosi, ad esempio, è di circa 10 anni più precoce. La presentazione clinica è peggiore, associandosi frequentemente ad uno stadio avanzato, comorbidità, *performance status* compromesso, coinvolgimento extra-midollare e insufficienza renale. Anche l'anemia e la trombocitopenia, legate alla massiccia infiltrazione del midollo osseo, sono più frequenti nella LPP rispetto al MM. Altre caratteristiche della LPP includono elevati livelli di LDH, β2-microglobulina e calcio e una riduzione dell'albumina. Al contrario,

le lesioni ossee osteolitiche sembrano essere meno frequenti in pazienti con LPP se paragonate al MM [8].

La LPP è spesso caratterizzata da una componente monoclonale a catene leggere libere (micromolecolare) o da malattia non secernente, nonché dalla presenza di PC midollari ad elevata attività proliferativa, non di rado con morfologia plasmablastica. Rispetto al MM, le PC della LPP esprimono più frequentemente gli antigeni CD20, CD44, CD45 e CD23, laddove CD9, CD27, CD56, CD71, CD11a, CD117 e HLA-DR risultano invece più raramente rilevabili [2,4,18,19]. In particolare, il CD38, che è un importante target per l'immunoterapia in MM, è costantemente espresso nella LPP [18,19] (Figura 1).

Biologia

Le alterazioni citogenetiche dei pazienti affetti da LPP non sono differenti da quelle osservate del MM [20], ma hanno frequenze diverse [15,21-24]. L'iperdiploidia, ad esempio, generalmente considerata un fattore prognostico favorevole nel MM, nella LPP viene riscontrata solo occasionalmente. Al contrario, la del(13q) e altre aberrazioni cromosomiche ad impatto prognostico negativo, quali l'ipodiploidia, la del(17p), il cariotipo complesso e il coinvolgimento del cromosoma 1 (guadagno/perdita) si osservano in maggior misura nella LPP. Per quanto concerne i riarrangiamenti del locus delle IgH, le traslocazioni t(11;14) e t(14;16) sono più frequenti della traslocazione t(4;14) (Figura 2). Questi dati sono stati di recente confermati da due trial clinici prospettici [25-26].

Le tecnologie di analisi genetica di ultima generazione hanno consentito di definire alcuni tratti caratteristici del genoma della LPP [20]. Uno studio dei polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) condotto su 27 casi di LPP ha identificato, ad esempio, la presenza costante di alterazioni del numero di copie (CNA) con un valore mediano di 20 CNA per campione [22]. L'arricchimento funzionale dei geni differenzialmente espressi che mappano all'interno delle regioni con CNA ha inoltre rivelato il coinvolgimento del trasporto intracellulare di proteine, del *signaling* di Wnt e di NF-kB nella fase di sviluppo neoplastico. Si è osservato inoltre come sia il guadagno (PSMB4, PSMD4, UCHL5) che la perdita (PPP2CB, PPP2R5C, PSMC6, PSMD7) di funzione di alcuni geni siano correlati al sistema ubiquitina-proteosoma e ad alcuni processi del metabolismo. L'integrazione dei dati degli SNP, di ibridazione fluorescente in situ (FISH), di espressione genica (GEP) e l'analisi di mutazioni di TP53 ha infine permesso di identificare caratteristiche genomiche simili in 4 pazienti su 23 (17%), mutazioni attivanti dell'oncogene BRAF in un solo caso e l'assenza di mutazioni nei geni N e K-RAS. D'altra parte, l'analisi di dataset pubblici contenenti informazioni di *next generation sequencing* (NGS) relativi a 24 pazienti affetti da LPP, ha riscontrato mutazioni dei geni TP53, DIS3, FAM46C, NRAS, KRAS e BRAF in percentuali variabili dal 4% al 25% dei casi [5].

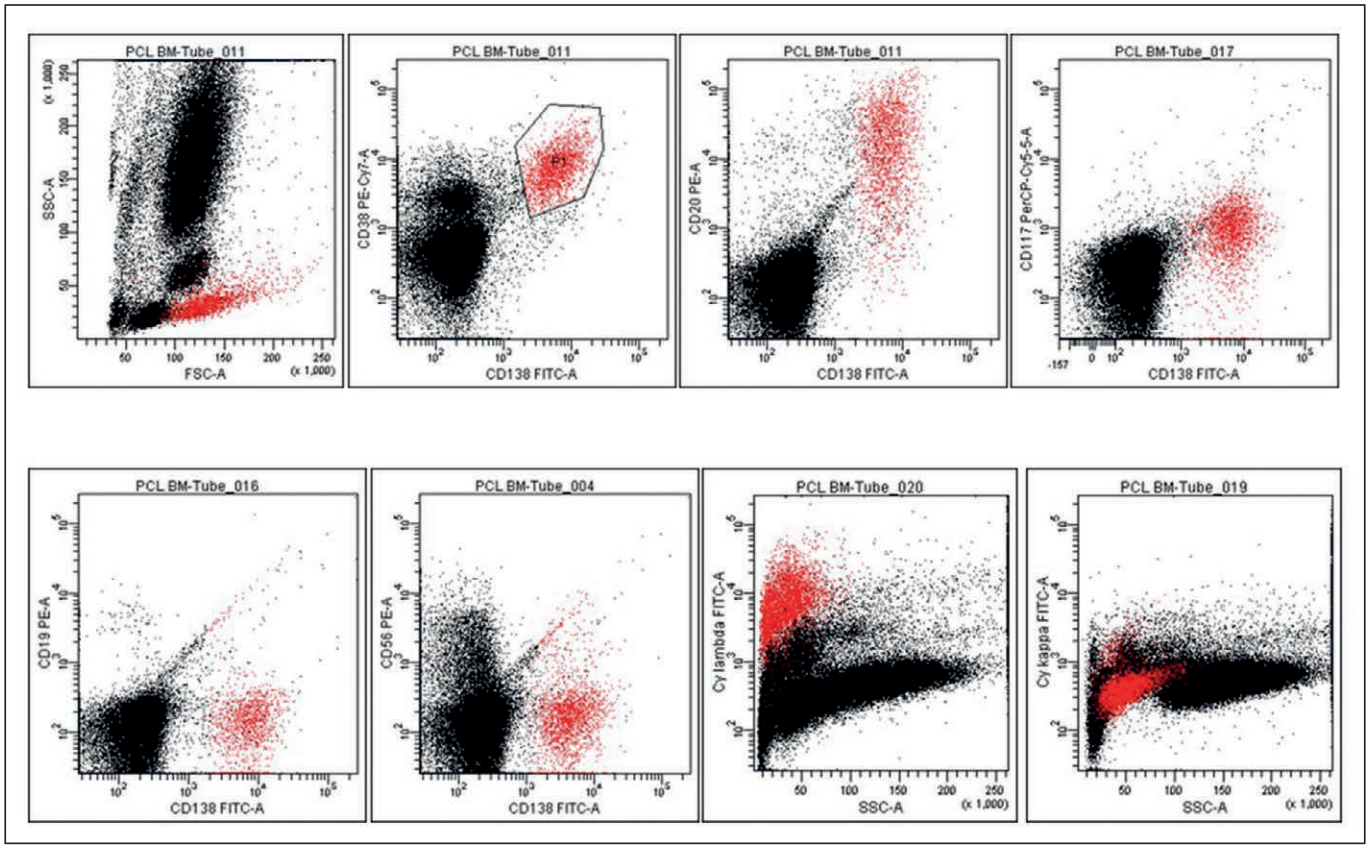


Figura 1 *- Profilo fenotipico citofluorimetrico di LPP (midollo osseo). CD138+, CD38+, CD20+, CD117+, lambda+, kappa-, CD19-, CD56- (FacsCanto II).*

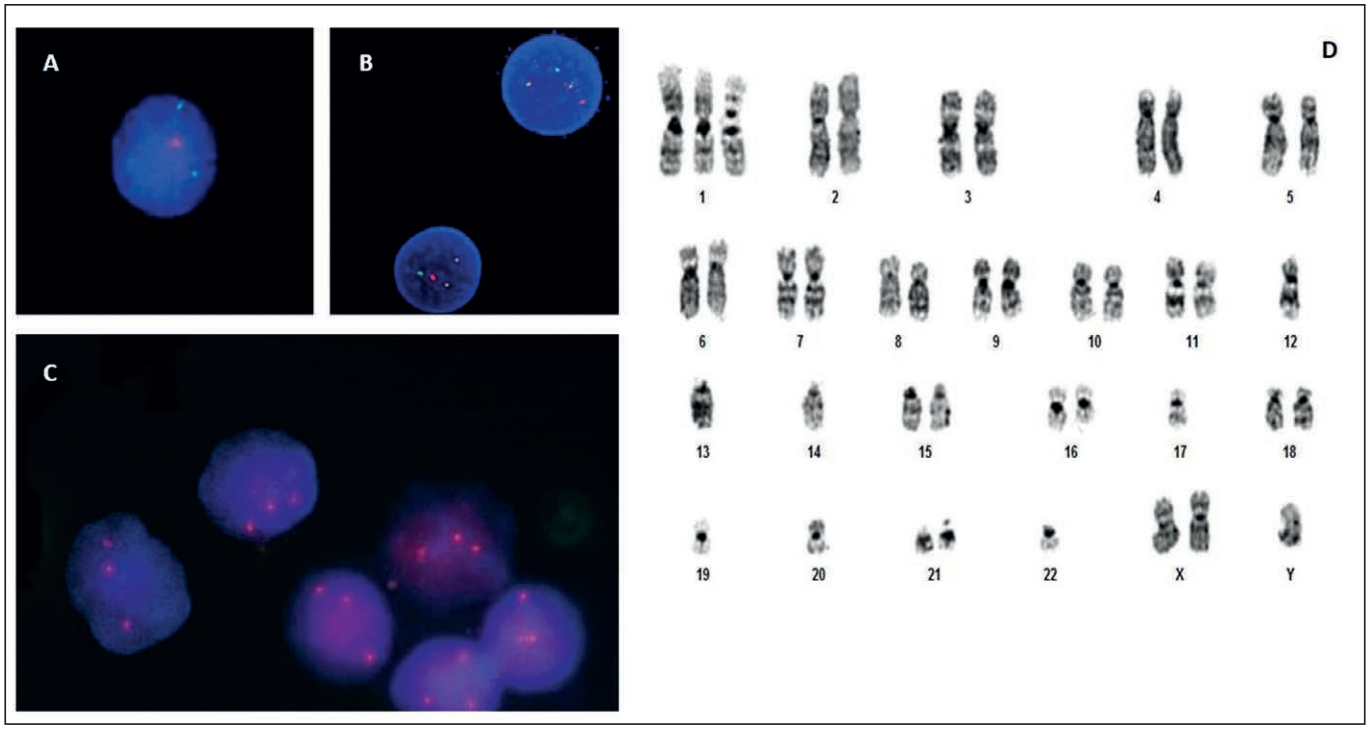


***Figura 2** - Alcuni esempi di alterazioni cromosomiche nella LPP.*
***A) Delezione di TP53:** sono presenti due segnali verdi (sonda per centromero cromosoma 17), indicanti che entrambi i cromosomi sono presenti, e un solo segnale rosso (sonda per TP53) (FISH). **B): Traslocazione t(11;14):** sono presenti due segnali arancioni, espressione della fusione reciproca dei geni IgH (sonda verde) e ciclina (sonda rossa). I segnali rosso e verde singoli indicano i cromosomi normali. **C) Duplicazione cromosoma 1:** sono presenti 3 segnali (sonda rossa per il gene CKS1B, presente sul braccio lungo del cromosoma 1) (FISH). **D) Cariotipo ipodiploide**, con duplicazione (gain) del braccio lungo del cromosoma 1 (1q), coinvolto in una traslocazione (derivativo del cromosoma 1), associata a monosomia di numerosi cromosomi, in particolare il 13 (perdita Rb1) e il 17 (perdita TP53), più marker.*

I risultati di GEP prodotti da Usmani et al. [27] hanno altresì identificato un cluster ristretto di LPP all'interno di varie tipologie di discrasie plasmacellulari, con 203 geni diversamente espressi, suggerendo caratteristiche genomiche uniche in questa patologia. Curiosamente, i geni distintivi della LPP appartenevano principalmente a vie del metabolismo lipidico. Analogamente, l'analisi GEP di Todoerti et al. [28] ha identificato una firma genomica di 503 geni in grado di distinguere le LPP dai MM. Questi autori hanno anche descritto 27 geni la cui over-espressione risultava associata a progressione di malattia e minore OS, indipendentemente dalla presenza delle principali alterazioni citogenetiche. Venivano inoltre identificati tre geni (CYB5D2, EDEM3 e YIPF6) la cui down-regolazione risultava correlata ad una minore risposta al trattamento di prima linea con lenalidomide e desametasone.
Lionetti et al. [29] hanno descritto una serie di miRNA deregolati in pazienti affetti da LPP (42 up-regolati e 41 down-regolati) rispetto al MM. In particolare, i livelli di espressione di quattro miRNA (miR-497, miR-106b, miR-181a e miR-181b) correlavano con una scarsa risposta al trattamento, mentre altri quattro (miR-92a, miR-330-3p, miR-22 e miR-146a) erano associati ad un peggiore outcome clinico. Geni e miRNA identificati in questi modelli svolgono potenzialmente un ruolo patogenetico rilevante e già ampiamente descritto nel MM, essendo coinvolti nell'angiogenesi e nel pathway di NF-κB.
Cifola et al.[30] hanno pubblicato l'unico studio, ad oggi, sull'analisi del profilo mutazionale della LPP mediante sequenziamento dell'intero esoma (WES) [30]. Sono state identificate 1.928 varianti non-silenti su 1.643 geni, con una media di 166 varianti per campione, con poche anomalie ricorrenti in due o più campioni nei 12 casi di LPP analizzati. Solo 14 geni risultavano potenzialmente correlati alla neoplasia, in quanto coinvolti principalmente nell'adesione alla matrice extra-cellulare, nel ciclo cellulare, nella stabilità del genoma, nel metabolismo del RNA e nel *folding* delle proteine. In particolare, i meccanismi di *signalling* maggiormente colpiti erano quelli della caderina/Wnt e dei check-point del ciclo cellulare. È interessante inoltre ricordare che il gene TP53 e altri geni della risposta al danno del DNA, come ad esempio ATM e ATR, sono frequentemente mutati nella LPP, suggerendone un ruolo sinergico nell'instabilità genomica. Infine, Todoerti et al.[31] hanno recentemente condotto una estesa analisi sulla metilazione del genoma in 14 pazienti alla diagnosi con LPP, parallelamente a 60 pazienti affetti da MM e a 5 soggetti con gammopatia monoclonale di significato incerto (MGUS) [31]. L'analisi ha permesso di identificare nella LPP un profilo globale di ipometilazione riguardante, in particolare, geni coinvolti nella adesione cellulare e nella migrazione, nonché alcuni geni espressi nelle fasi di progressione di malattia. Sono stati inoltre identificati *pattern* di metilazione correlati ad alcune aberrazioni cromosomiche e alle mutazioni di DIS3, in grado di influenzare l'attività di geni attivi nel metabolismo osseo, nella migrazione cellulare, nella regolazione della trascrizione o nella risposta al danno del DNA.

Prognosi

Uno studio epidemiologico condotto su 445 pazienti affetti da LPP appartenenti al registro SEER degli Stati Uniti ha mostrato un miglioramento statisticamente significativo della sopravvivenza globale, rispetto agli anni precedenti, di circa 5 mesi nei pazienti diagnosticati tra il 1973 e il 2005 e di 12 mesi in quelli diagnosticati tra il 2006 e il 2009, dopo l'introduzione dei cosiddetti *novel agents* (talidomide, lenalidomide e bortezomib) [32]. Il vantaggio più rilevante è stato osservato nei pazienti anziani, nei quali il tasso di mortalità precoce diminuiva dal 26% al 15%. Attualmente, dati cumulativi della letteratura recente sulla LPP riportano una OS mediana di circa 1 anno nei pazienti anziani e di 3 anni nei soggetti più giovani, sottoposti a procedure di trapianto [33].

Elevati livelli sierici di LDH e di β2-microglobulina, bassi livelli di albumina, citogenetica sfavorevole e le mutazioni di TP53 rimangono i fattori clinici e di laboratorio con un impatto prognostico sfavorevole sia nel MM che nella LPP [6]. È stato inoltre riportato come anche le mutazioni di c-Myc si associno ad una peggiore prognosi [26].

In un'esperienza *real-world* condotta in Grecia su 50 pazienti con LPP, i livelli di LDH e il raggiungimento di una *very good partial response* (VGPR) sono stati gli unici fattori prognostici statisticamente significativi in un'analisi statistica multivariata per l'OS [34].

In un altro studio retrospettivo multicentrico condotto su 117 LPP [35], nel quale la maggior parte dei pazienti aveva ricevuto nuovi farmaci e metà di loro era stato sottoposto ad AuTCS, età (> o <60 anni), conta piastrinica (> o <100x10^9/l) e PC circolanti (> o < 20x10^9/l) si sono dimostrati fattori prognostici significativi, in grado di stratificare, attraverso la elaborazione di uno score numerico, i pazienti con diverso *outcome* clinico, con una OS compresa tra 12 e 46 mesi. Età, ipoalbuminemia, ipercalcemia, ECOG status, livelli di acido urico e l'uso di IMID sono stati in altri studi descritti come prognosticamente rilevanti nella LPP [36-40], al pari della conta piastrinica nella LPS [14].

Terapia

Ad oggi, sono solo due gli studi prospettici di fase II pubblicati sulla LPP, mentre mancano invece completamente trial clinici di fase III randomizzati [25,26]. Con qualche importante eccezione [21,27], gli studi retrospettivi più recenti condotti su pazienti di nuova diagnosi dimostrano che i regimi che contengono bortezomib o lenalidomide possono indurre un *overall response rate* (ORR) che varia dal 57 al 100%, con una percentuale di RC fino al 45% [34-45]. Questi regimi sono associati ad una OS che va da 12 a 28 mesi nei pazienti anziani non eleggibili al trapianto e da 16 a 61 mesi in quelli sottoposti al trapianto, con i risultati migliori osservati nei pazienti che avevano ricevuto terapia di mantenimento.

Si tratta di dati certamente superiori a quelli ottenibili con chemioterapia convenzionale (media ORR <50% e OS di circa 8 mesi) [6]. Essi confermano, in particolare, l'efficacia dell'AuTCS nella LPP, come già suggerito sia da analisi retrospettive, che da tre studi di registro condotti dall'EBMT e dal CIBMTR in 711 pazienti con LPP sottoposti a procedure di trapianto tra il 1980 e il 2009, quando l'uso di nuovi farmaci era peraltro limitato [46-48]. In questi studi, tuttavia, il vantaggio derivante dal AuTCS rimaneva comunque inferiore a quello ottenibile a lungo termine con la stessa procedura nei pazienti con MM a causa di un aumento della mortalità non correlata alla recidiva (NRM) e una breve durata della risposta post-trapianto, sebbene un doppio AuTCS evidenziasse un trend migliore.

La talidomide ha dimostrato scarsa attività nelle LPP come agente singolo, anche se la sua combinazione con bortezomib ha evidenziato una certa efficacia [49]. Al contrario, due studi prospettici hanno confermato l'efficacia di lenalidomide e bortezomib in combinazione con l'AuTCS nei pazienti con LPP non precedentemente trattati.

Musto et al.[25] hanno utilizzato la combinazione di lenalidomide e desametasone a basso dosaggio (Rd) nel primo studio prospettico sulla terapia della LPP, un trial clinico di fase II che ha coinvolto 23 pazienti con nuova diagnosi di LPP (età media, 60 anni) [25]. L'ORR all'induzione era del 74% (VGPR o migliore: 39%, 56% dopo l'intero trattamento), mentre il tasso di CR era del 13%. Globalmente, con un follow up mediano di 34 mesi, la sopravvivenza libera da progressione mediana (PFS) era di 14 mesi e la OS di 28 mesi. Tuttavia, PFS e OS erano rispettivamente di 27 mesi e non raggiunta nei pazienti che successivamente erano stati sottoposti a una procedura trapiantologica, rispetto ai 2 e 12 mesi di quelli non eleggibili al trapianto o che comunque non lo avevano eseguito.

Royer et al.[26] hanno invece trattato 45 pazienti con LPP di nuova diagnosi (età media, 57 anni) con quattro cicli alternati di bortezomib, doxorubicina peghilata e desametasone (PAD) o bortezomib, ciclofosfamide e desametasone (VCD). Dopo l'induzione, l'ORR era del 69%, la VGPR del 26% e la CR del 10% [26]. I pazienti responsivi ricevevano successivamente una sequenza tandem con un AuTCS seguito da un trapianto allogenico di cellule staminali (AlloTCS) utilizzando un condizionamento a ridotta intensità (RIC) nei pazienti con disponibilità di un donatore compatibile, o da un secondo AuTCS, seguito da consolidamento/mantenimento con bortezomib, lenalidomide e desametasone, negli altri. Dopo un follow up mediano di 28,7 mesi, la PFS e la OS mediane erano rispettivamente di 15,1 e 36,3 mesi. In una *landmark analysis* dal secondo trapianto, tuttavia, sia la PFS che la OS mediane non venivano raggiunte nel gruppo che aveva ricevuto un doppio AuTCS rispetto a 11,3 e 28,6 mesi per il gruppo AutoTCS/AlloTCS.

L'efficacia dell'AlloTCS nella LPP è stata riportata in alcuni studi retrospettivi caratterizzati, tuttavia, da piccoli numeri, estrema eterogeneità dei trattamenti utilizzati e selezione dei pazienti [44]. Due studi di registro più consistenti, condotti da EBMT e CIBMTR tra il 1984 e il 2009 (quindi, ancora, con un uso limitato di nuovi agenti) hanno, in particolare, confrontato l'AlloTCS in 135 pazienti con LPP rispetto a popolazioni simili trattate con l'AuTCS [47,48]. Il tasso di recidiva è stato minore con l'allogenico, nonostante un rischio più elevato di NRM; tuttavia, non è emerso chiaramente un beneficio in termini di sopravvivenza dell'Allo-

SCT nei confronti all'AuTCS. Nello specifico, è stato osservato che PFS e OS in pazienti sottoposti ad AlloTCS erano del 20% e 39% a 3 anni e del 20% e 32% a 4 anni, rispettivamente; l'OS a 5 anni è stata del 19% per i trapianti RIC e del 27% per il condizionamento mieloablativo (MAC). È stato altresì osservato un *plateau* attorno al 20%, come generalmente accade nel MM dopo AlloTCS, ma ad un livello più basso.

Il principale studio retrospettivo sul trapianto nella LPP è rappresentato dal recente aggiornamento dell'esperienza EBMT presentata all'*ASH Meeting* di San Diego nel dicembre 2018, che ha incluso nell'analisi un totale di 751 pazienti registrati tra il 1998 e il 2014 [50]. Settanta pazienti hanno ricevuto un AlloTCS e 681 un AuTCS come primo trapianto; 239 di questi pazienti hanno ricevuto un doppio trapianto (122 una sequenza AuTCS/AlloTCS, 117 un doppio AuTCS). Il confronto diretto del primo AlloTCS rispetto al primo AuTCS ha mostrato che, a breve termine, i pazienti che avevano ricevuto l'allogenico in prima linea manifestavano un outcome peggiore (OS mediana 17,5 vs 33,5 mesi, mediana PFS 11,7 vs 14,3 mesi), verosimilmente a causa di una significativo NRM (27% vs 7,3%, p <0,0001). L'analisi *landmark* e modelli di previsione dinamica, tuttavia, hanno rilevato che la sequenza AuTCS/AlloTCS ha migliorato di 1 anno la PFS, con una riduzione del 44% del rischio di progressione della malattia se paragonato al singolo AuTCS (HR 0,56, p = 0,003). È stato altresì evidenziato un trend migliorativo a 3 anni dell'OS a favore del tandem AuTCS/AlloTCS versus AuTCS singolo, anche se non statisticamente significativo (HR 0,78, p=0,20). Non sono stati tuttavia riportati dati conclusivi sul confronto tra AuTCS/AlloTCS e doppio AuTCS.

L'*European Myeloma Network* (EMN) ha recentemente prodotto alcune raccomandazioni pratiche per la gestione dei pazienti con LPP, supportando l'uso delle triplette basate sul bortezomib come terapia di induzione di prima linea per pazienti idonei [8]. Le associazioni a tre farmaci con bortezomib utilizzabili includono talidomide e desametasone (VTD), lenalidomide e desametasone (VRD) o doxorubicina e desametasone (PAD). Una chemioterapia più aggressiva, combinata con bortezomib ± talidomide o lenalidomide, come mCBAD (alte dosi di ciclofosfamide, bortezomib, doxorubicina, desametazone), hyper-CVAD-VD (ciclofosfamide iperfrazionata, vincristina, infusione continua di doxorubicina, bortezomib, desametasone) o VTD/VRD-PACE (bortezomib, talidomide o lenalidomide, desametasone, infusione continua di cisplatino, doxorubicina, ciclofosfamide, etoposide) potrebbe essere presa in considerazione nei pazienti più giovani, con iperleucocitosi e malattia in rapida progressione (Figura 3).

In generale, la profilassi per la sindrome da lisi tumorale, i bifosfonati e la profilassi anti-infettiva sono raccomandati in tutti i pazienti. La profilassi intratecale dovrebbe essere considerata nei pazienti ad alto rischio di infiltrazione del sistema nervoso centrale (SNC) (cioè quelli con un numero elevato di PC circolanti) [51]. La tromboprofilassi dovrebbe essere somministrato ai pazienti che ricevono IMID.

L'AuTCS rappresenta lo standard di trattamento della LPP in tutti i pazienti eleggibili (da considerare anche nei pazienti tra 65 e 70 anni, in casi ben selezionati), dopo aver ottenuto una risposta si-

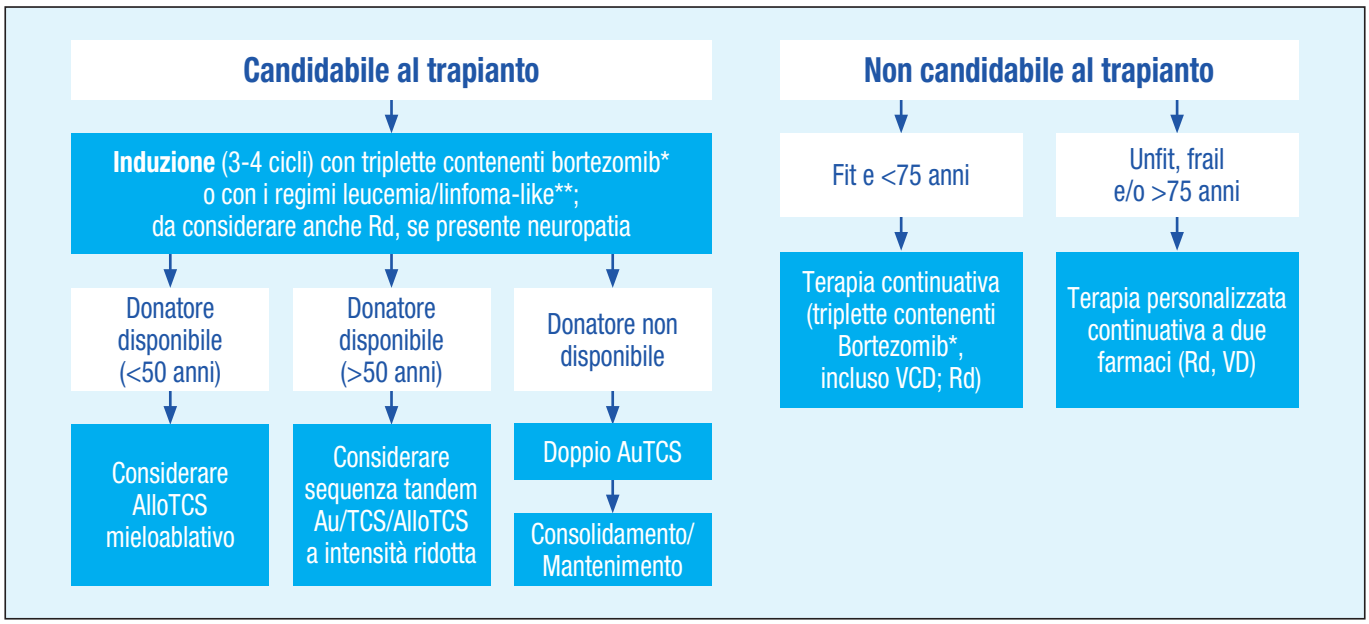


Figura 3 *- Possibile algoritmo per la terapia di prima linea della LPP.*
AlloTCS: *trapianto allogenico di cellule staminali;* ***AuTCS:*** *trapianto autologo di cellule staminali;* ***Rd:*** *lenalidomide, desametasone a basse dosi;* ***VCD:*** *bortezomib, ciclofosfamide, desametasone;* ***VD:*** *bortezomib, desametasone.*
** **PAD:** bortezomib, doxorubicina, desametasone; **VRD:** bortezomib, lenalidomide, desametasone; **VTD:** bortezomib, talidomide, desametasone;*
*** **mCBAD:** alte dosi di ciclofosfamide, bortezomib, doxorubicina, desametazone; **HyperCVAD-VD:** ciclofosfamide iperfrazionata, vincristina, doxorubicina in infusione continua, bortezomib, desametasone; **VTD/VRD-PACE:** bortezomib, talidomide o lenalidomide, desametasone, infusione continua di cisplatino, doxorubicina, ciclofosfamide, etoposide.*

gnificativa con un breve trattamento di induzione (3-4 cicli) (Figura 3). La raccolta di cellule staminali periferiche (CSP) dovrebbe raggiungere una soglia di almeno 5×10^6 CD34+/kg, utilizzando dosi elevate di ciclofosfamide (2-4 g/m^2) più G-CSF e aggiungendo come agente mobilizzante il plerixafor, se necessario. Le alte dosi di melfalan (200 o 140 mg/m^2, in base all'età e alla funzione renale) rimangono il regime di condizionamento d'elezione. L'utilizzo di un secondo AuTCS deve essere sempre preso in considerazione, anche in pazienti che hanno ottenuto una CR e persino in eventuale assenza di malattia minima residua dopo il primo AuTCS. Questo perché i pazienti con LPP dovrebbero essere sempre considerati, per sé, soggetti ad alto rischio, manifestando una PFS generalmente breve dopo una singola procedura trapiantologica. Tutto ciò costituisce anche un forte razionale per l'uso di terapie post-trapianto finalizzate a migliorare la profondità di risposta e a prolungare la durata della remissione. In base ai dati attualmente disponibili, la terapia di mantenimento con lenalidomide (o anche bortezomib) dovrebbe dunque essere effettuata dopo AuTCS in tutti i pazienti con LPP [41,42,44] (Figura 3).

La ricerca di un donatore idoneo dovrebbe iniziare il più presto possibile. Benefici e rischi di un AlloTCS *frontline*, tuttavia, devono essere discussi attentamente con i potenziali candidati, che sono soprattutto soggetti giovani, con condizioni cliniche adeguate e sensibili alla terapia di induzione. In questi casi dovrebbe essere pianificato un programma di condizionamento MAC se l'età è <50 anni, mentre un approccio RIC o non mieloablativo (NMA), eventualmente preceduto da un AuTCS, potrebbe essere giustificato in pazienti con età > di 50 anni [50, 52] (Figura 3).

Per quanto riguarda i pazienti più anziani, fino a 75 anni, generalmente non eleggibili al trapianto ma considerabili ancora *fit*, questi possono essere indirizzati verso terapie continuative, preferibilmente modulando le medesime triplette basate sull'impiego di bortezomib utilizzate in induzione nei pazienti più giovani, idealmente fino a quando viene mantenuta la risposta o al verificarsi di tossicità significative (Figura 3). VCD (bortezomib, ciclofosfamide e desametasone) o Rd (lenalidomide e desametasone) possono essere opzioni alternative per pazienti più compromessi, in particolare per quelli rispettivamente con insufficienza renale o neuropatia. Nei pazienti di età superiore ai 75 anni o comunque fragili, possono essere somministrati trattamenti personalizzati a due farmaci (ad es. combinazioni di lenalidomide o bortezomib più desametasone), modulati in base all'efficacia e alla tollerabilità, mirando, ancora una volta, a mantenere i pazienti in terapia il più a lungo possibile (Figura 3).

L'*outcome* dei pazienti con LPP recidivata/refrattaria è estremamente sfavorevole. Terapie di salvataggio, che prevedono l'uso di nuovi farmaci non utilizzati alla diagnosi, possono essere efficaci a breve termine, ma sono generalmente seguite da una rapida recidiva. Sulla base dei risultati ottenuti nel MM, combinazioni a tre farmaci che includano inibitori del proteosoma o IMID di seconda generazione (carfilzomib e pomalidomide), o l'anticorpo monoclonale anti-CD38 (daratumumab), possono essere impiegate per re-indurre una remissione di malattia nei pazienti di età inferiore ai 65 anni (Figura 4). Laddove questi pazienti non abbiano ricevuto in precedenza un AuTCS o vi sia stata una risposta prolungata

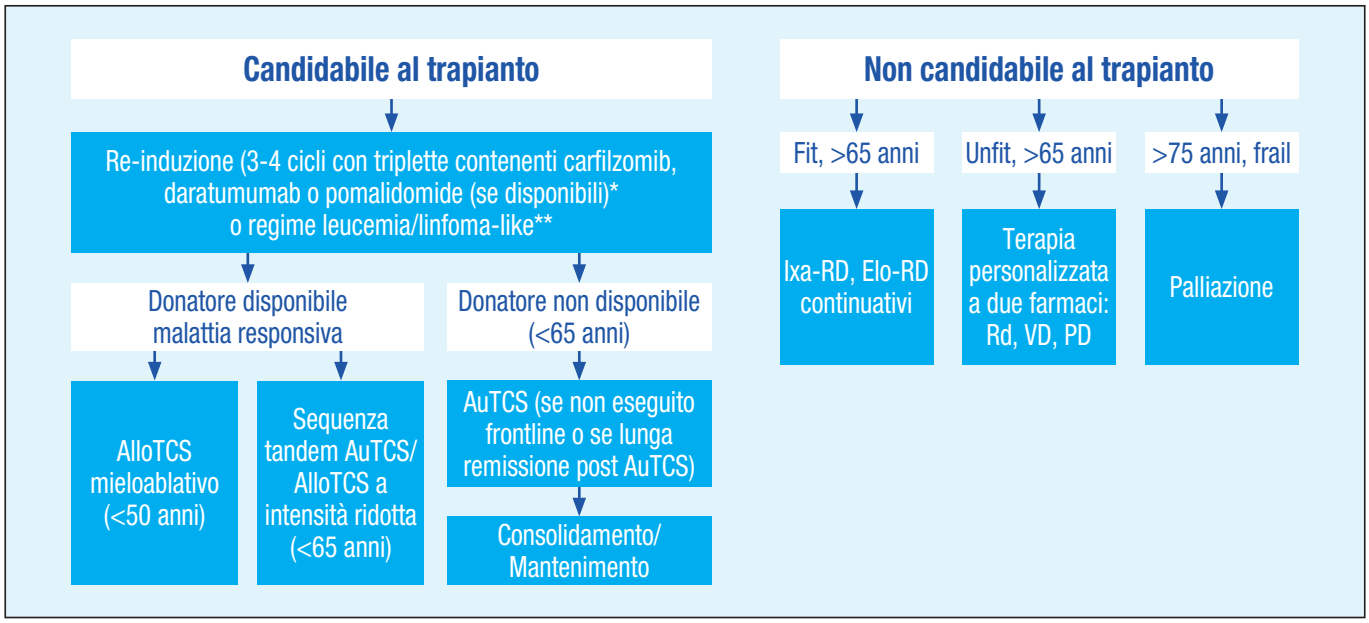


Figura 4 *- Possibile algoritmo terapeutico per la terapia della LPP in recidiva o refrattaria*

AlloTCS: *trapianto allogenico di cellule staminali; AuTCS: trapianto autologo di cellule staminali; Ixa-RD: ixazomib, lenalidomide, desametazone; Elo-RD: elotuzumab, lenalidomide, desmetazone;* ***PD:*** *pomalidomide, desametazone;* ***Rd:*** *lenalidomide, desametasone a basse dosi;* ***VD:*** *bortezomib, desametasone.*

** **Dara-PD:** daratumumab, pomalidomide, desametazone; **Dara-RD:** daratumumab, lenalidomide, desametazone; **Dara-VD:** daratumumab bortezomib, desametazone (se lenalidomide prima linea); **KPD:** carfilzomib pomalidomide, desametazone; **KRD:** carfilzomib, lenalidomide, desametazone.*

*** **mCBAD:** alte dosi di ciclofosfamide, bortezomib, doxorubicina, desametazone; **HyperCVAD-VD:** ciclofosfamide iperfrazionata, vincristina, doxorubicina in infusione continua, bortezomib, desametasone; **VTD/VRD-PACE:** bortezomib, talidomide o lenalidomide, desametasone, infusione continua di cisplatino, doxorubicina, ciclofosfamide, etoposide).*

dopo un autologo come trattamento di prima linea, in assenza di un donatore può essere preso in considerazione un ulteriore AuTCS seguito da terapia di mantenimento. L'AlloTCS (MAC se <50 anni, RIC/NMA se <65 anni, eventualmente preceduto da AuTCS) è raccomandato nei pazienti in recidiva più giovani, in buone condizioni cliniche, con un donatore appropriato e malattia sensibile dopo un breve trattamento di re-induzione (Figura 4).

Per pazienti di età superiore ai 65 anni, ma ancora in buone condizioni generali, combinazioni di ixazomib (inibitore orale del proteosoma di terza generazione) o elotuzumab (anticorpo monoclonale anti-SLAMF7) con lenalidomide e desametazone, somministrate possibilmente in maniera continuativa, possono rappresentare un trattamento proponibile, laddove associazioni a due farmaci rappresentano una possibile opzione per pazienti della stessa età, ma considerati clinicamente *unfit*. Per i pazienti molto anziani o *frail*, con malattia recidivante/refrattaria, la palliazione è probabilmente la scelta migliore (Figura 4).

Considerando i risultati nel complesso ancora poco soddisfacenti finora raggiunti, i pazienti con LPP dovrebbero sempre essere valutati per l'eventuale arruolamento in trial clinici prospettici. Diversi trattamenti integrati con *novel-novel agents* sono attualmente in corso, principalmente in pazienti con LPP in recidiva o refrattaria. Nel *setting* del trapianto essi includono l'uso di carfilzomib (NCT01658904), ixazomib (NCT02504359) o SVN53-67/M57-KLH (un vaccino peptidico) (NCT02334865) +/- lenalidomide come terapia di mantenimento. Il panobinostat (NCT02506959) è in corso di valutazione per il suo utilizzo come parte di un nuovo regime di condizionamento. Altri approcci *on-going* sono l'associazione di pomalidomide e ixazomib (NCT02547662), e l'uso di filanesib (ARRY-520, un inibitore del fuso mitotico) come agente singolo (NCT00821249) o in combinazione con bortezomib (NCT01248923) o carfilzomib (NCT01372540). Altri regimi in sperimentazione clinica includono il triossido d'arsenico (NCT00258245) o SNS01-T, una nuova nanoparticella che induce apoptosi (NCT01435720).

Per quanto riguarda pazienti di nuova diagnosi, l'EMN sta attualmente conducendo uno studio prospettico di fase II (EMN-12/HO129, EudraCT 2016-003105-33) dove pazienti di età fino a 65 anni ricevono quattro cicli di carfilzomib, lenalidomide e desametasone (KRD) seguiti da AutoTCS, un consolidamento con due cicli addizionali di KRD e, se idonei e con un donatore disponibile, un AlloTCS utilizzando un regime NMA. Dopo l'allogenico i pazienti ricevono una terapia di mantenimento con carfilzomib-lenalidomide (KR). In assenza di un donatore o nei pazienti comunque ritenuti non idonei per un AlloTCS, viene effettuato un secondo autologo, seguito da quattro cicli KRD aggiuntivi e, successivamente, da mantenimento con KR. I pazienti di età ≥ 66 anni ricevono invece otto cicli di KRD seguiti da mantenimento con KR fino alla progressione. In questo studio sono stati ad oggi arruolati una trentina di pazienti europei; i dati preliminari saranno probabilmente disponibili al Meeting dell'ASH del 2019.

Per quanto riguarda più specificatamente l'uso di anticorpi monoclonali, sono in fase di avvio due trial clinici negli Stati Uniti. Il primo è un studio di fase 2 con daratumumab, bortezomib, desametasone, doxorubicina liposomiale e lenalidomide (NCT03591744); il secondo è basato sulla somministrazione di cellule NK derivate da cordone ombelicale, combinata con elotuzumab e lenalidomide e seguita da AuTCS (NCT01729091).

Conclusioni e prospettive

La LPP rimane una delle neoplasie ematologiche più aggressive ed impegnative per gli ematologi, sebbene la prognosi sfavorevole dei pazienti affetti da questa patologia sia leggermente migliorata nel corso degli ultimi 10 anni. Quindi, la terapia ottimale per la LPP rappresenta ancora un *unmet clinical need*, con risultati attualmente insoddisfacenti e significativamente inferiori rispetto a quelli ad oggi ottenuti nel MM.

Le principali caratteristiche della LPP sono costituite da elevata attività proliferativa, instabilità genomica e disseminazione extra-midollare. Pertanto, idealmente, la sua terapia dovrebbe innanzitutto garantire un rapido controllo della malattia per ridurre il rischio di morte precoce a causa di complicazioni iniziali. Il trattamento dovrebbe anche impedire la comparsa di una eventuale resistenza farmacologica nel corso della malattia. Infine, la terapia dovrebbe ridurre il rischio di recidiva attraverso un'attività sulla malattia minima residua. La terapia della LPP deve essere dunque immediata, la più intensa possibile e preferibilmente basata su un modello *dose-dense*, comprendente combinazioni di farmaci con differenti meccanismi d'azione, somministrati in fasi successive e con brevi intervalli di trattamento.

Sebbene il trapianto allogenico rimanga probabilmente l'unico approccio potenzialmente curativo per alcuni pazienti con LPP, nessun chiaro vantaggio di sopravvivenza è stato ad oggi osservato con questa procedura rispetto all'AuTCS. L'AlloTCS ha mostrato un tasso di recidiva più basso, ma è risultato anche associato a un rischio molto più elevato di NRM. Pertanto, un AlloTCS in prima linea con regimi MAC o, in alternativa, l'utilizzo di una sequenza tandem AuTCS/AlloTCS a intensità ridotta, dovrebbe essere considerata solo in casi selezionati. D'altra parte, nelle persone più anziane e/o fragili, dovrebbero essere applicati approcci personalizzati. Le terapie di salvataggio per forme di LPP recidive/refrattarie sono generalmente poco efficaci. In questa situazione, un AlloTCS è raccomandabile in pazienti recidivati, clinicamente idonei e con malattia sensibile dopo i trattamenti di salvataggio.

Di recente sono stati ottenuti risultati molto promettenti nel MM mediante l'utilizzo di CAR-T [53], di nuovi anticorpi monoclonali [54], di inibitori altamente selettivi come selinexor (anti-esportina 1) [55] e venetoclax (anti BCL-2) [56]; queste nuove possibilità terapeutiche meriterebbero di essere rapidamente esplorate anche nella LPP. In effetti, alcune recenti segnalazioni hanno evidenziato l'efficacia di venetoclax come singolo agente o in combinazione con daratumumab, bortezomib e desametasone, in pazienti con LPP refrattaria/recidivante e t(11;14), un'aberrazione citogenetica ricorrente in questi pazienti e legata al coinvolgimento di BCL-2 [57,58].

Questi pazienti hanno evidenziato una risposta ematologica rapida e molto profonda, compresa la negatività della malattia minima residua analizzata mediante citometria a flusso e, in un caso, anche con la PET [58].

Purtroppo, come spesso capita alle malattie rare, le aziende farmaceutiche sembrano oggi poco interessate ad investire risorse sulla LPP. D'altra parte, questa patologia viene costantemente esclusa dagli studi clinici sul MM, in particolare da quelli registrativi, trattandosi di una condizione ritenuta difficile e in grado, teoricamente, di influenzare negativamente i risultati degli studi stessi. Sarebbe invece auspicabile che i pazienti affetti da LPP fossero considerati arruolabili nei trial prospettici progettati per il MM, nei quali dovrebbero essere ovviamente previste analisi *ad hoc* e obiettivi dedicati. Questo consentirebbe di estendere rapidamente le nuove terapie anche ai pazienti con LPP, permettendo, altresì, una preziosa raccolta di informazioni cliniche omogenee e di materiale biologico utile, in particolare, per l'identificazione di nuovi biomarcatori per la stratificazione del rischio e di potenziali bersagli molecolari o metabolici per terapie mirate più efficaci e meno tossiche. In questo contesto, sulla base di dati e valutazioni cliniche anche molto recenti che evidenziano l'impatto prognostico piuttosto significativo delle PC circolanti nel sangue periferico, [12,13,59,60], una strategia auspicabile potrebbe consistere nel ridefinire, riducendolo, il *cut-off* diagnostico delle PC circolanti (magari utilizzando approcci di citometria a flusso standardizzati in tutti i pazienti MM), al fine di poter condurre studi prospettici dedicati in una più consistente ed omogenea, nuova popolazione di pazienti con LPP.

Bibliografia

1. Gluzinski A, Reichenstein M. Myeloma und leucaemia lymphatica plasmocellularis. Wien Klin Wochenschr 1906;12:336-9.
2. Van de Donk NW, Lokhorst HM, Anderson KC, et al. How I treat plasma cell leukemia. Blood. 2012;120(12):2376-89.
3. Fernandez De Larrea C, Kyle RA, Durie BG, et al. Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group. Leukemia. 2013;27(4):780-91.
4. Jelinek T, Kryukov F, Rihova L, et al. Plasma cell leukemia: from biology to treatment. Eur J Haematol. 2015;95(1):16-26.
5. Neri A, Todoerti K, Lionetti M, et al. Primary plasma cell leukemia 2.0: advances in biology and clinical management. Expert Rev Hematol. 2016;9(11):1063-73.
6. Musto P, Simeon V, Todoerti K, et al. Primary plasma cell leukemia: identity card 2016. Curr Treat Options Oncol. 2016;17(4):19.
7. Mina R, D'Agostino M, Cerrato C, et. al. Plasma cell leukemia: update on biology and therapy. Leuk Lymphoma 2017;58(7):1538-47.
8. Gavriatopoulou M, Musto P, Caers J, et al. European myeloma network recommendations on diagnosis and management of patients with rare plasma cell dyscrasias. Leukemia. 2018;32(9):1883-98.
9. Kyle RA, Maldonado JE, Bayrd ED. Plasma cell leukemia. Report on 17 cases. Arch Intern Med. 1974;133(5):813-8.
10. Mohite S, Baladandayuthapani V, Thomas SK, et al. Circulating plasma cells by routine complete blood count identify patients with similar outcome as plasma cell leukemia. ASH Annual Meeting. Abstract 2013;122:5356.
11. An G, Qin X, Acharya C, et al. Multiple myeloma patients with low proportion of circulating plasma cells had similar survival with primary plasma cell leukemia patients. Ann Hematol. 2015;94(2):257-64.
12. Granell M, Calvo X, Garcia-Guiñón A, et al. Prognostic impact of circulating plasma cells in patients with multiple myeloma: implications for plasma cell leukemia definition. Haematologica. 2017;102(6):1099-104.
13. Ravi P, Kumar SK, Roeker L, et al. Revised diagnostic criteria for plasma cell leukemia: results of a Mayo Clinic study with comparison of outcomes to multiple myeloma. Blood Cancer J. 2018;8(12):116.
14. Jurczyszyn A, Castillo JJ, Avivi I, et al. Secondary plasma cell leukemia: a multicenter retrospective study of 101 patients. Leuk Lymphoma. 2019;60(1):118-123.
15. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. Br J Haematol. 2003;121(5):749-57.
16. Tiedemann RE, Gonzalez-Paz N, Kyle RA, et al. Genetic aberrations and survival in plasma cell leukemia. Leukemia. 2008;22(5):1044-52.
17. Touzeau C, Moreau P. How I treat extramedullary myeloma. Blood. 2016;127(8):971-6.
18. García-Sanz R, Orfao A, González M, et al. Primary plasma cell leukemia: clinical, immunophenotypic, DNA ploidy, and cytogenetic characteristics. Blood. 1999;93(3):1032-7.
19. Kraj M, Kopeć-Szlęzak J, Pogłód R, et al. Flow cytometric immunophenotypic characteristics of 36 cases of plasma cell leukemia. Leuk Res. 2011;35(2):169-76.
20. Simeon V, Todoerti K, La Rocca F, et al. Molecular classification and pharmacogenetics of primary plasma cell leukemia: an initial approach toward precision medicine. Int J Mol Sci. 2015;16(8):17514-34.
21. Avet-Loiseau H, Roussel M, Campion L, et al. Cytogenetic and therapeutic characterization of primary plasma cell leukemia: the IFM experience. Leukemia. 2012;26(1):158-9.
22. Mosca L, Musto P, Todoerti K, et al. Genome-wide analysis of primary plasma cell leukemia identifies recurrent imbalances associated with changes in transcriptional profiles. Am J Hematol. 2013;88(1):16-23.
23. Chiecchio L, Dagrada GP, White HE, et al. Frequent upregulation of MYC in plasma cell leukemia. Genes Chromosomes Cancer. 2009;48(7):624-36.
24. Chang H, Qi X, Yeung J, et al. Genetic aberrations including chromosome 1 abnormalities and clinical features of plasma cell leukemia. Leuk Res. 2009;33(2):259-62.
25. Musto P, Simeon V, Martorelli MC, et al. Lenalidomide and low-dose dexamethasone for newly diagnosed primary plasma cell leukemia. Leukemia. 2014;28(1):222-5.
26. Royer B, Minvielle S, Diouf M, et al. Bortezomib, doxorubicin, cyclophosphamide, dexamethasone induction followed by stem cell transplantation for primary plasma cell leukemia: a prospective phase II Study of the Intergroupe Francophone du Myelome. J Clin Oncol. 2016;34(18):2125-32.
27. Usmani SZ, Nair B, Qu P, et al. Primary plasma cell leukemia: clinical and laboratory presentation, gene-expression profiling and clinical outcome with total therapy protocols. Leukemia. 2012;26(11):2398-05.
28. Todoerti K, Agnelli L, Fabris S, et al. Transcriptional characterization of a prospective series of primary plasma cell leukemia revealed signatures associated with tumor progression and poorer outcome. Clin Cancer Res. 2013;19(12):3247-58.

29. Lionetti M, Musto P, Di Martino MT, et al. Biological and clinical relevance of miRNA expression signatures in primary plasma cell leukemia. Clin Cancer Res. 2013;19(12):3130-42.

30. Cifola I, Lionetti M, Pinatel E, et al. Whole-exome sequencing of primary plasma cell leukemia discloses heterogenous mutational patterns. Oncotarget. 2015;6(19):17543-58.

31. Todoerti K, Calice G, Trino S, et al. Global methylation patterns in primary plasma cell leukemia. Leuk Res. 2018;73:95-102.

32. Gonsalves WI, Rajkumar SV, Go RS, et al. Trends in survival of patients with primary plasma cell leukemia: a population-based analysis. Blood. 2014;124(6):907-12.

33. Musto P. Progress in the treatment of primary plasma cell leukemia. J Clin Oncol. 2016;34(18):2082-4.

34. Katodritou E, Terpos E, Delimpasi S, et al. Real-world data on prognosis and outcome of primary plasma cell leukemia in the era of novel agents: a multicenter national study by the Greek Myeloma Study Group. Blood Cancer J. 2018;8(3):31.

35. Jurczyszyn A, Radocha J, Davila J, et al. Prognostic indicators in primary plasma cell leukemia: a multicentre retrospective study of 117 patients. Br J Haematol. 2018;180(6):831-9.

36. Ganzel C, Rouvio O, Avivi I, et al. Primary plasma cell leukemia in the era of novel agents for myeloma - a multicenter retrospective analysis of outcome. Leuk Res. 2018;68:9-14.

37. Nakaya A, Yagi H, Kaneko H, et al. Retrospective analysis of primary plasma cell leukemia in Kansai Myeloma Forum registry. Leuk Res Rep. 2018;10:7-10.

38. Pagano L, Valentini CG, De Stefano V, et al. Primary plasma cell leukemia: a retrospective multicenter study of 73 patients. Ann Oncol. 2011;22(7):1628-35.

39. D'Arena G, Valentini CG, Pietrantuono G, et al. Frontline chemotherapy with bortezomib-containing combinations improves response rate and survival in primary plasma cell leukemia: a retrospective study from GIMEMA multiple myeloma working party. Ann Oncol. 2012;23(6):1499-502.

40. Iriuchishima H, Ozaki S, Konishi J, et al. Primary plasma cell leukemia in the era of novel agents: a multicenter study of the Japanese Society of Myeloma. Acta Haematologica. 2016;135(2):113-21.

41. Mina R, Joseph NS, Kaufman JL, et al. Survival outcomes of patients with primary plasma cell leukemia (pPCL) treated with novel agents. Cancer. 2019;125(3):416-23.

42. Jung SH, Lee JJ, Kim K, et al. Korean multiple myeloma working party. The role of frontline autologous stem cell transplantation for primary plasma cell leukemia: a retrospective multicenter study (KMM160). Oncotarget. 2017;8(45):79517-26.

43. Gowda L, Shah M, Badar I, et al. Primary plasma cell leukemia: autologous stem cell transplant in an era of novel induction drugs. Bone Marrow Transplant. 2019;54(7):1089-1093.

44. Nishihori T, Abu Kar SM, Baz R, et al. Therapeutic advances in the treatment of primary plasma cell leukemia: a focus on hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2013;19(8):1144-51.

45. Tabchi S, Nair R, Kunacheewa C, et al. Retrospective Review of the Use of High-Dose Cyclophosphamide, Bortezomib, Doxorubicin, and Dexamethasone for the Treatment of Multiple Myeloma and Plasma Cell Leukemia. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2019. doi: 10.1016/j.clml.2019.05.001.

46. Drake MB, Iacobelli S, van Biezen A, et al. Primary plasma cell leukemia and autologous stem cell transplantation. Haematologica. 2010;95(5):804-9.

47. Mahindra A, Kalaycio ME, Vela-Ojeda J, et al. Hematopoietic cell transplantation for primary plasma cell leukemia: results from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. Leukemia. 2012;26(5):1091-7.

48. Morris C, Iacobelli S, Gahrton G, et al. Has allogeneic transplantation a role in the management of plasma cell leukemia? A study on behalf of the myeloma subcommittee of the chronic leukemia working party of the EBMT. ASH Annual Meeting. Abstracts 2011;118(21):2008.

49. Petrucci MT, Martini V, Levi A, et al. Thalidomide does not modify the prognosis of plasma cell leukemia patients: experience of a single center. Leuk Lymphoma. 2007;48(1):180-2.

50. Lawless S, Iacobelli S, Knelange N, et al. Results of autologous and allogeneic transplantation in patients with primary plasma cell leukemia: a large retrospective analysis of the chronic malignancies working party of the EBMT. ASH Annual Meeting. Abstracts 2018;132(1):3425.

51. Paludo J, Painuly U, Kumar S, et al. Myelomatous Involvement of the central nervous system. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2016;16(11):644-54.

52. Landsburg DJ, Vogl DT, Plastaras JP et al. Melphalan/total body irradiation-conditioned myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with primary plasma cell leukemia. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2014;14(6):e225-8.

53. Cohen AD. CAR T cells and other cellular therapies for multiple myeloma: 2018 update. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2018;(38):e6-15.

54. Musto P. Evolution of monoclonal antibodies in multiple myeloma. Lancet Oncol. 2018;19(12):1554-5.

55. Vogl DT, Dingli D, Cornell RF, et al. Selective inhibition of nuclear export with oral selinexor for treatment of relapsed or refractory multiple myeloma. J Clin Oncol. 2018;36(9):859-66.

56. Vaxman I, Sidiqi H, Gertz M. Venetoclax for the treatment of multiple myeloma. Expert Rev Hematol. 2018;11(12):915-920.

57. Gonsalves WI, Buadi FK, Kumar SK. Combination therapy incorporating Bcl-2 inhibition with Venetoclax for the treatment of refractory primary plasma cell leukemia with t(11;14). Eur J Haematol. 2018;100(2):215-7.

58. Jelinek T, Mihalyova J, Kascak M, et al. Single-agent venetoclax induces MRD-negative response in relapsed primary plasma cell leukemia with t(11;14). Am J Hematol. 2019;94(1):E35-7.

59. Gundesen MT, Lund T, Moeller HEH, et al. Plasma Cell Leukemia: Definition, Presentation, and Treatment. Curr Oncol Rep. 2019;21(1):8.

60. Musto P, Statuto T, Valvano L, et al. An update on biology, diagnosis and treatment of primary plasma cell leukemia. Expert Rev Hematol. 2019;12(4):245-53.

Parole Chiave

Leucemia plasmacellulare, mieloma multiplo, fattori prognostici, nuovi farmaci, trapianto di cellule staminali.

Indirizzi per la corrispondenza

Pellegrino Musto

Dipartimento Interaziendale di Ematologia e Struttura Complessa di Ematologia e Trapianto Cellule Staminali

IRCCS-CROB, Centro di Riferimento Oncologico della Basilicata

Via Padre Pio, 1, 85028 - Rionero in Vulture (Pz)

Tel: 0972 726217

Mail: p.musto@crob.it; p.musto@tin.it

Malattie delle catene pesanti



Alessandro Corso

Struttura Complessa di Ematologia, Ospedale di Legnano, Milano

Introduzione

Le malattie delle catene pesanti (MCP) sono un gruppo di malattie linfoproliferative rare clinicamente distinte ma accomunate dalla presenza di una immunoglobulina incompleta rappresentata solo dalla catena pesante.

Da un punto di vista strutturale, le alterazioni tipiche di queste condizioni possono essere rappresentate da delezioni, inserzioni o anche mutazioni puntiformi acquisite durante un'ipermutazione somatica e che conducono a una perdita del dominio CH-1 (constant-1) presente sulla catena pesante e responsabile del legame con la catena leggera (Figura 1). Normalmente il dominio CH-1 possiede dei siti di coniugazione sia per le catene leggere che per l'*heat shock protein* 78 (HSP78) per cui quando non si lega con la catena leggera viene coniugato alla *heat shock protein* e degradato dal proteasoma. Di conseguenza, le catene pesanti non associate alle catene leggere non vengono riscontrate nel siero o nelle urine. Al contrario nelle MCP le alterazioni strutturali del dominio CH-1 impediscono il legame con la HSP78 e, quindi, le catene pesanti anomale non essendo degradate passano nel siero e/o nelle urine [1].

Tutte e tre le principali classi di immunoglobuline (α, γ, μ) possono essere coinvolte anche se l'α-MCP è la più frequente ed è quella con una presentazione clinica più costante, mentre le altre due, γ, μ, presentano quadri clinici e persino istopatologici variabili. Le MCP possono essere considerate come delle varianti di linfomi non-Hodgkin e, in particolare l'α-MCP può presentarsi come un linfoma della zona marginale o MALT, i γ-MCP come un linfoma linfoplasmocitoide e i μ-MCP come un linfoma linfocitico o una leucemia linfatica cronica [2]. Lo scopo di questa review è di riportare le più recenti acquisizioni sulla patogenesi, la presentazione clinica, le caratteristiche di laboratorio e l'inquadramento diagnostico, sulle possibilità terapeutiche delle 3 forme di malattia da catene pesanti conosciute.

Malattia a catene pesanti α

Epidemiologia e patogenesi

Il primo caso descritto di α-MCP, conosciuta anche come IPSID (*immunoproliferative small intestinal disease*), per la sua più frequente presentazione con interessamento del piccolo intestino, risale al 1968 e da lì, pur nella rarità della patologia, moltissimi altri casi sono stati riportati in letteratura di cui la maggior parte in Africa del Nord, Israele e in Medio Oriente. C'è una lieve maggiore frequenza nei maschi ed è più frequente nei giovani di basso livello sociale con un'età fra i 20 e i 30 anni che vivono in scarse condizioni igieniche [3].

Nella classificazione della WHO del 2017 l'IPSID è stato classificato come una variante extranodale del linfoma marginale associato alla mucosa (MALT *lymphoma*) [4]. Da un punto di vista etiopatogenetico,

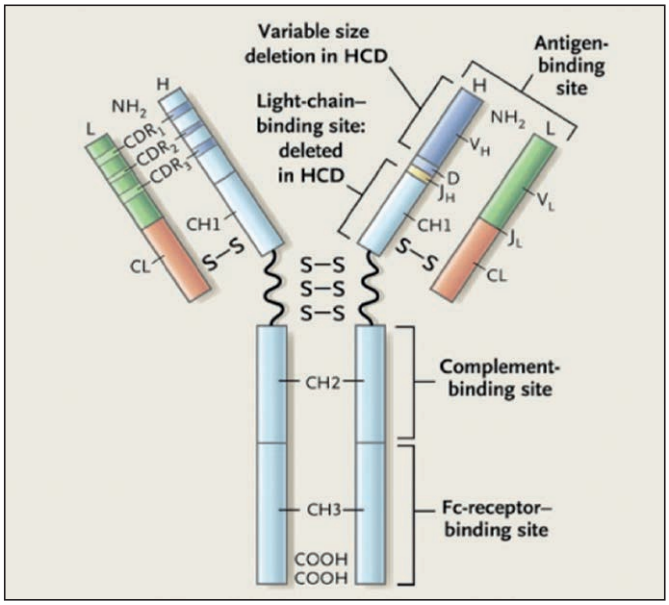


***Figura 1** - Le immunoglobuline sono composte da due catene pesanti (H) e due catene leggere (L) unite da un legame disulfossido (S-S). La catena pesante normale possiede 3 domini costanti: CH1 è responsabile del legame con la catena leggera, CH2 lega il complemento e CH3 lega il recettore Fc. In assenza della catena leggera, CH1 si lega alla heat shock protein 78 (HSP78) e va incontro a degradazione attraverso il proteasoma, di conseguenza normalmente le catene pesanti libere non vengono secrete. Nelle malattie da catene pesanti le alterazioni molecolari di CH1 impediscono non solo il legame con le catene leggere ma anche con la HSP78 evitando la degradazione proteosomica e quindi vegono secrete nel sangue. Delezioni di varie dimensioni possono interessare la diversity region delle catene pesanti (D), la joining region (JH) e la regione variabile (VH). CDR= complementary determining region; CL= regione costante delle catene leggere; COOH= carboxyl terminal; JL= joining regione delle catene leggere; NH2= terminal aminico; VL= regione variabile delle catene leggere [1].*

è stato ipotizzato che un'infezione cronica da *Campylobacter jejuni* potrebbe sottendere a tale patologia. Tale ipotesi è avvalorata dal fatto che in alcuni casi trattati nelle fasi iniziali con una terapia antibiotica mirata si è ottenuta la remissione completa [5]. Comunque, non è del tutto chiaro se la presenza del *C. jejuni* sia semplicemente una associazione o se ci sia realmente un rapporto di causalità come nel caso dell'*Helicobacter pilori* con il linfoma MALT gastrico. Inoltre *C. jejuni* è stato individuato anche in altri linfomi del piccolo intestino [6].
L'ipotesi attuale è che un'alterata immunocompetenza renda più difficile l'eliminazione del *C. jejuni* che quindi, attraverso una stimolazione antigenica cronica, porti a una proliferazione di plasmacellule secernenti IgA presenti nella mucosa intestinale. Queste cellule durante il processo di ipermutazione accumulano delle alterazioni genetiche e possono acquisire delle delezioni nel gene delle catene pesanti esitando in una perdita dell'idiotipo del *B-cell receptor* conferendo alle cellule clonali l'abilità di eludere l'immunosorveglianza e guadagnare un vantaggio proliferativo [7]. È stata riportata un'aumentata incidenza di tale forma nei soggetti che esprimono l'HLA AW19, A9 e B12 che, associato al riscontro di alcuni casi di familiarità, suggerisce una predisposizione genetica [8].

Presentazione clinica

L'α-MCP si presenta tipicamente con disturbi gastrointestinali tipo malassorbimento con perdita di peso, diarrea e dolori addominali. Nei pazienti con una lunga storia di malassorbimento si possono osservare ritardo nella crescita, amenorrea, tetania, alopecia e ippocratismo digitale con unghie a vetrino d'orologio. Negli stadi più avanzati possono comparire nausea e vomito, come espressione di ostruzione intestinale, ascite, linfoadenomegalie massive ed epatosplenomegalia [9]. In letteratura sono riportati anche dei rari casi di interessamento polmonare caratterizzati da dispnea, ipossiemia, presenza di infiltrati polmonari diffusi e un quadro di broncopneumopatia di tipo restrittivo ai test di funzionalità respiratoria [10].

Caratteristiche di laboratorio e *work-up* diagnostico

Tipicamente i pazienti con α-MCP presentano un'anemia lieve - moderata ipocromica, ipoalbuminemia, ipocalcemia, ipocaliemia e ipomagnesiemia. Si possono associare un deficit di vitamine lipofiliche e minerali e un rialzo delle fosfatasi alcaline [11]. All'elettroforesi di solito non è presente la caratteristica banda come nelle gammopatie monoclonali e può apparire un'ipogammaglobulinemia. In una metà dei casi può essere presente un'ampia banda anomala in zona α o β frutto di una polimerizzazione delle catene α. In ogni caso è fondamentale l'immunofissazione per identificare la catena α clonale [12]. La catena pesante α può essere riscontrata anche nelle secrezioni digiunali e, in alcuni casi, anche nei succhi gastrici. Raramente si trova nelle urine mentre la Bence Jones non è mai stata riscontrata [12, 13].
Nel sospetto di un'α-MCP bisogna sempre fare dei test microbiologici delle feci per la ricerca di batteri e parassiti. Da un punto di vista radiologico, i reperti più comuni sono il riscontro di pieghe mucose ipertrofiche e pseudopolipoidi associate a dilatazioni e restringimenti del piccolo intestino [14].
La diagnosi definitiva comunque deve passare attraverso un esame endoscopico con approfondimento bioptico del piccolo intestino. L'esame endoscopico mostra tipicamente delle lesioni nodulari polipoidi e più di rado un ispessimento eritematoso della mucosa. In uno studio franco-tunisino sono stati identificati 5 diversi pattern endoscopici. Ulcerazioni, pattern a mosaico, ispessimento isolato della mucosa non sono specifici [15].
Da un punto di vista istopatologico l'α-MCP si presenta con un infiltrato denso e diffuso di elementi linfoplasmocitici e plasmacellule mature della lamina propria che separano le cripte intestinali provocando atrofia dei villi. Come nel linfoma MALT l'infiltrato è composto da piccoli linfociti che ricordano le cellule B della zona marginale. Le plasmacellule e le cellule della zona marginale presentano una restrizione monoclonale per la catena pesante α senza catena leggera. Fenotipicamente gli elementi linfoidi si presentano come delle cellule pan-B positive per il CD19, CD20, PAX5, CD79 α e negative per CD5 e CD10, le plasmacellule sono positive per CD138 e CD79 α e negative per CD20 [16, 17].
I casi che vanno incontro a trasformazione istologica, sono caratterizzati dalla presenza di immunoblasti e plasmoblasti che si estendono alla sottomucosa provocando una subtotale o totale atrofia dei villi e nei casi più avanzati estese ulcerazioni della superficie, infiltrati a tutto spessore della parete intestinale e distruzione dell'architettura della mucosa sottostante [4]. Le stesse alterazioni istologiche descritte nell'intestino possono essere presenti nei linfonodi mesenterici mentre l'interessamento di fegato, milza e linfonodi periferici è raro [14].

Terapia

Considerata l'alta incidenza in pazienti con un basso livello sociale, il primo intervento dovrebbe essere mirato a migliorare le condizioni igienico-sanitarie del soggetto. Negli stadi iniziali in presenza di una malattia limitata all'intestino e ai linfonodi mesenterici il primo approccio è la terapia antibiotica che può dare risposte fra il 33 e il 71% e in un certo numero di casi porta anche alla remissione completa della malattia anche se le recidive non sono infrequenti [18,19]. Un tentativo iniziale con metronidazolo e tetraciclina dovrebbe essere quindi sempre intrapreso tenendo conto che il trattamento dovrebbe durare almeno 6 mesi. In assenza di una risposta significativa o nel caso non si sia raggiunta una remissione entro un anno si dovrebbe cambiare strategia terapeutica [14]. Nei pazienti con malattia più avanzata la presenza di massive linfoadenomegalie o masse producono complicazioni meccaniche intestinali come l'ostruzione, la perforazione o l'intussuscezione che possono portare anche a un esito fatale. Il primo intervento in questi casi, quindi, è il *debulking* chirurgico in associazione o meno con la radioterapia, che è stata riportata in segnalazioni isolate [20]. L'approccio più comune è la chemioterapia utilizzando schemi linfoma orientati. Non ci sono approcci standardizzati ma diversi schemi che contengano la doxorubicina sono stati adottati come il CHOP (ciclofosfamide, adriamicina, vincristina (oncovin) e prednisone), CHVP (ciclofosfamide, adriamicina, teniposide e prednisone), ABV (adriamicina, bleomicina e vinblastina) ottenendo delle remissioni complete nel 64% e una PFS (*progression free survival*)

a 5 anni del 67%. Anche schemi senza adriamicina sono stati testati come il COOP (ciclofosfamide, vincristina, procarbazide, prednisolone), o CVP (ciclofosfamide, vincristina, prednisone) con risultati inferiori ma con una migliore tollerabilità nei pazienti *unfit* [18;21-23]. Nei pazienti con malattia refrattaria o recidivata un programma di terapia ad alte dosi con *rescue* trapiantologico dovrebbe essere considerata [24].

Key points

- L'α-MCP è una variante del linfoma MALT extranodale che colpisce prevalentemente giovani maschi dei paesi del bacino mediterraneo che vivono in scarse condizioni igieniche.
- Una delle possibili ipotesi eziopatogenetiche è che una predisposizione genetica e la presenza di infezioni intestinali, principalmente da *Campilobacter jejuni*, possano creare le condizioni affinché si sviluppi la malattia.
- Istologicamente la malattia è caratterizzata dalla presenza di un denso infiltrato di plasmacellule e cellule B della zona marginale. Nelle fasi avanzate si osserva la comparsa di immunoblasti e plasmoblasti.
- La malattia si presenta tipicamente con sintomi intestinali quali diarrea, malassorbimento e, nei casi avanzati, con nausea e vomito come indice di ostruzione intestinale.
- All'elettroforesi non è presente il classico picco monoclonale tipico delle gammapatie monoclonali e la diagnosi deve essere fatta sempre con l'immunofissazione. Le catene α possono essere presenti nel liquido digiunale, raramente nelle urine. Non è mai presente la Bence Jones.
- Il trattamento si limita alla terapia antibiotica negli stadi iniziali che deve durare almeno 6 mesi. Negli stadi più avanzati o nei non responsivi alla terapia antibiotica, il paziente viene avviato a una chemioterapia con schemi che includano l'adriamicina. A questa possono essere combinate la terapia chirurgica come *debulking* o la radioterapia. Nei casi refrattari, la terapia ad alte dosi con autotrapianto può essere un'opzione.

Malattia a catene pesanti γ

Epidemiologia e patogenesi

La malattia a catene pesanti γ detta anche malattia di Franklin, dal medico che la descrisse per la prima volta nel 1968 [25], è molto rara al punto che ne sono stati descritti da allora solo 130 casi circa. L'età mediana alla diagnosi è fra i 50 e i 70 anni e c'è una prevalenza nel sesso femminile [26,27]. La patogenesi è sconosciuta anche se è stata descritta una certa associazione con alcune malattie autoimmuni come l'artrite reumatoide, la sindrome di Sjögren, il lupus eritematosus, la miastenia grave come pure la piastrinopenia idiopatica autoimmune [28]. Secondo la WHO la γ-MCP è classificata come una variante del linfoma linfoplasmocitico [4]. La proteina anormale è secreta da una popolazione di cellule B mature con differenziazione in senso plasmocitico [29,27].

Presentazione clinica

La γ-MCP ha una presentazione clinica molto variabile. In linea generale, si possono identificare 3 pattern di presentazione:

- una malattia linfoproliferativa disseminata, riportata nel 57-66% dei casi che si presenta tipicamente con linfoadenomegalie e sintomi costituzionali. All'esame obbiettivo sono presenti linfoadenomegalie alle stazioni superficiali nel 50-60% dei casi, splenomegalia nel 38-52% ed epatomegalia nel'8-37% dei casi [26,28,29];
- una malattia linfoproliferativa localizzata al midollo osseo o in una sede extranodale (malattia extramidollare). Un quarto dei pazienti si presenta con la forma midollare isolata, mentre la sede extramidollare più comune è la cute. Sono stati descritti casi con interessamento della tiroide, delle paratiroidi o dell'orofaringe [26];
- nessuna evidenza di malattia linfoproliferativa, questo avviene nel 9-17% dei casi ed è la forma più frequentemente preceduta da una malattia autoimmune (artrite reumatoide, LES, miastenia, tiroiditi, vasculiti, sindrome di Sjögren [26].

Caratteristiche di laboratorio e *work-up* diagnostico

Un'anemia normocromica normocitica è di frequente riscontro. Anemia emolitica Coombs positiva e porpora piastrinopenica idiopatica possono essere presenti. L'esame del midollo può mostrare un infiltrato plasmacellulare, linfoide o linfoplasmacellulare, pur rimanendo molto rari i casi di quadri tipici del mieloma o della leucemia linfatica cronica [14]. La diagnosi richiede il riscontro con l'immunofissazione di un'anomala catena pesante γ non legata a una catena leggera nel siero e/o nelle urine. La presenza nelle urine della catena gamma è molto più frequente che nelle forme con catene α o μ dato il suo basso peso molecolare [30]. La sottoclasse più frequentemente riscontrata è la IgG1 che si trova nel 65% dei casi, di seguito la IgG3 nel 27%, la IgG4 nel 5% e la IgG2 nel 3% dei casi. Raramente è possibile osservare una componente biclonale per la concomitante presenza di un'immunoglobulina completa o di piccole quantità di catene leggere libere che possono essere riscontrate nel siero o nelle urine [31]

La γ-MCP non ha un quadro istologico caratteristico, di solito è presente una proliferazione di elementi linfoplasmocitoidi nel midollo e nei linfonodi, ma possono essere interessati anche la milza, la cute, le ghiandole salivari, il tratto gastrointestinale e la congiuntiva [27,28]. Classicamente i tessuti coinvolti presentano un infiltrato misto di linfociti, plasmacellule, elementi linfoplasmocitoidi e istiociti. Raramente si possono riscontrare anche atipiche cellule di Reed-Stemberg costringendo a una diagnosi differenziale con un linfoma di Hodgkin o alcuni tipi di linfomi a cellule T-periferiche [28]. In alcuni casi si pongono in diagnosi differenziale altre neoplasie a cellule B come il linfoma MALT, il linfoma splenico della zona marginale confermando l'eterogeneità istopatologica della γ-MCP [27]. Tale diversità istologica rende la γ-MCP patogeneticamente diversa dal Morbo di Waldenström, dato supportato da uno studio su 11 casi di γ-MCP risultati tutti negativi per il MYD88 [32]. Da un punto di vista fenotipico le cellule neoplastiche della γ-MCP esprimono gli antigeni delle cellule B mature (CD19 e CD20), sono negative per CD5 e CD10 e possono mostrare una parziale o completa espressione delle cellule B post-germinali e delle plasmacellule come Mum/IRF4, CD38 e CD138 [27].

Terapia

Data l'eterogeneità di questa patologia, la scelta della terapia dipende dalla malattia di accompagnamento a seconda che sia una malattia autoimmune o un linfoma. I pazienti che si presentano con un quadro di linfoma disseminato o anche con un interessamento isolato del midollo saranno avviati a chemioterapia che sarà ritagliata sul quadro istologico. Nei casi in cui prevale la componente plasmacellulare si potranno adottare terapie mieloma orientate (melphalan, bortezomib, etc), mentre nei casi più tipicamente linfomatosi si adotteranno schemi linfoma orientati (clorambucile, CHOP con rituximab nei casi che esprimono il CD20). Sono stati riportati anche dei casi trattati con fludarabina e rituximab [27,28]. I pazienti con malattia autoimmune saranno trattati secondo le linee guida previste per le singole patologie, mentre quelli asintomatici senza evidenza di linfoma saranno tenuti in osservazione.

Data la spiccata eterogeneità del quadro clinico e istologico di questa patologia, la prognosi è estremamente variabile, variando da casi in cui la proteina sparisce spontaneamente, a casi con malattia sistemica molto aggressiva, rapidamente progressiva con una prognosi infausta. In una casistica della Mayo Clinic la sopravvivenza mediana è stata riportata di 7,4 anni con un range fra 1 mese e più di due decadi [26].

Key points

- La γ-MCP tipicamente si presenta come un linfoma linfoplasmocitoide ma può accompagnarsi semplicemente a una malattia autoimmune come l'artrite reumatoide o il lupus.
- La diagnosi deve essere fatta attraverso l'identificazione in immunofissazione di una catena pesante gamma non legata a una catena leggera.
- I pazienti con una presentazione tipo linfoma devono essere gestiti da un punto di vista di inquadramento diagnostico e terapia come i linfomi non Hodgkin adattando la terapia al pattern istologico e quindi utilizzando schemi mieloma o linfoma orientati a seconda della prevalenza di popolazioni plasmacellulari o linfoplasmocitoidi.
- I pazienti nei quali la γ-MCP si accompagna a una malattia autoimmune verranno gestiti solo con osservazione nei casi asintomatici o con terapie specifiche per la malattia di accompagnamento come da linee guida.
- Data la spiccata eterogeneità della malattia, la prognosi è estremamente variabile con una sopravvivenza che varia da pochi mesi a più decadi.

Malattia a catene pesanti μ

Epidemiologia e patogenesi

La μ-MCP è una patologia estremamente rara ed è la più rara delle MCP. Infatti, dai primi due casi riportati nel 1970 contemporaneamente [33,34] solo 30-40 ulteriori casi sono stati descritti in letteratura [35]. L'età mediana alla diagnosi è 58 anni (range 15-80) e colpisce prevalentemente gli uomini caucasici. La causa della μ-MCP è sconosciuta ma la maggior parte dei pazienti si presenta con un linfoma tipo leucemia linfatica cronica o linfoma linfocitico [35].

Presentazione clinica

I sintomi più frequenti sono quelli della malattia linfoproliferativa associata. La splenomegalia è sempre presente, l'epatomegalia è presente nel 75% dei pazienti e una linfoadenomegalia superficiale si osserva nel 40% dei casi [35]. In letteratura esistono casi di μ-MCP associata a lupus eritematoso, ipertensione portale, cirrosi epatica, infezioni polmonari ricorrenti, mielodisplasia, pancitopenia, malattie mieloproliferative, e amiloidosi sistemica [36;37]. Sono stati riportati anche casi di pazienti con lesioni litiche e con sindrome del tunnel carpale [38].

Caratteristiche di laboratorio e *work-up* diagnostico

L'anemia è l'anomalia di laboratorio più frequente, mentre piastrinopenia e linfocitosi sono più rari. L'elettroforesi risulta normale in più della metà dei casi, in un altro 50% si osserva un'ipogammaglobulinemia [35]. L'immunofissazione dimostra la presenza di una catena μ non associata a una catena leggera e, a differenza delle MCP α e γ, nel caso delle μ-MCP è possibile riscontrare la Bence Jones in più del 50% dei casi [39]. L'esame del midollo dimostra la presenza di plasmacellule con enormi vacuoli citoplasmatici misti a piccoli linfociti tipo linfatica cronica. Allo studio in citometria le cellule neoplastiche esprimono CD19, CD20 e CD38 [11].

Terapia

Non esiste una terapia codificata per la μ-MCP. Il riscontro di una catena pesante μ in un paziente apparentemente normale deve essere considerato come una gammopatia monoclonale di incerto significato (MGUS) e come in questi casi ci si limita a seguire il paziente nel tempo. Nei casi che si presentano con associato un linfoma o questo si sviluppa nel tempo, si ricorre alla chemioterapia. Vari schemi sono stati adottati in queste patologie tipo CHOP, CVP [14] ma anche fludarabina e ciclofosfamide utilizzati come agenti singoli [40]. La sopravvivenza mediana è di circa 24 mesi con un range molto ampio che varia da un mese a 11 anni. Bisogna però considerare che, dal momento che la diagnosi può essere molto ritardata, la sopravvivenza probabilmente è sottostimata. È stato riportato anche un caso di remissione spontanea [14].

Key points

- La μ-MCP è la più rara fra le malattie da catene pesanti e colpisce prevalentemente uomini caucasici di età intorno ai 58 anni.
- Deve essere sempre considerata nella diagnosi differenziale dei pazienti che si presentano con una malattia linfoproliferativa, in particolare in quelli che mostrano nel midollo la presenza di plasmacellule con enormi vacuoli citoplasmatici.
- Una componente monoclonale è riscontrata nel 50% dei casi e la diagnosi, come per gli altri tipi di MCP, deve essere fatta identificando, con l'immunofissazione del siero o delle urine, la catena pesante non legata a una catena leggera.
- Il trattamento dipende dalla malattia di accompagnamento e si ricorre di solito a schemi linfoma o LLC orientati. La sopravvivenza mediana è intorno ai due anni con un ampio range (1 mese-11 anni).

Conclusioni

Le malattie a catene pesanti sono una famiglia di disordini molto rari che rappresentano una vera sfida per l'ematologo nella loro definizione. Il quadro clinico infatti non è specifico e si accompagna spesso anche a reperti istologici di non univoca interpretazione. Questa loro peculiarità si riflette ovviamente anche sulle scelte terapeutiche che non sempre sono facili, data la varietà di presentazione e gravità della malattia.
Nella Tabella 1 sono riportate le principali caratteristiche delle 3 forme descritte.

	α - MCP	γ - MCP	μ - MCP
Incidenza	Più comune	Intermedia	Meno comune
Epidemiologia	Giovani maschi di basso livello socioeconomico e con scarse condizioni igieniche	Donne mature a distribuzione globale	Maschi adulti caucasici
Età media	20-30 anni	51-68 anni	58 anni
Linfoma associato	IPSID Caratteristiche simili a linfoma extranodale a zona marginale tipo MALT	Caratteristiche simili a LPL o piccoli BCL a differenziazione plasmocitica	Caratteristiche simili a CLL o linfoma linfocitico
Disturbi correlati	Infezioni intestinali a livello batterico *(Campylobacter jejuni)* o parassitario	AID, in particolare artrite reumatoide	Casi clinici di lupus, ipertensione e amiloidosi
Presentazione clinica	Quasi esclusivamente disturbi gastrointestinali con diarrea e malassorbimento, possibili sintomi ostruttivi Raramente forme respiratorie	Linfoadenopatie disseminate; possibile isolato interessamento midollare o extranodale; minoranza con solo AID	Splenomegalia, epatomegalia, linfoadenopatia
Dati di laboratorio, con inclusione di SPEP/IFE	Anemia ipocromica; banda larga monoclonale nella regione α2 o β	Anemia normocromica, elevato IgG con banda monoclonale nella regione β, tipo Υ senza associazione a κ o λ	Anemia ipoproliferativa, linfocitosi, SPEP normale in più della metà dei casi; IFE: μ senza associazione a κ o λ, Bence Jones proteinuria
Trattamento	Terapia antimicrobica; *debulking* chirurgico con chemioterapia; trapianto di cellule staminali	Per pazienti asintomatici senza evidenza di linfoma solo osservazione; negli altri casi chemioterapia associata o meno a terapia chirurgica o radioterapia; trattare l'AID associato	Per pazienti asintomatici senza evidenza di linfoma solo osservazione; per malattia sintomatica chemioterapia ad agente singolo o in combinazione
Prognosi	5 anni di aspettativa di sopravvivenza ≈ 67%	Aspettativa media di sopravvivenza: 7,4 anni (da 1 mese a 20 anni)	Aspettativa media di sopravvivenza: 2 anni (da 1 mese a 10 anni)

AID = malattia autoimmune; BCL = linfoma a cellule-B; CLL = leucemia linfocitica cronica; HCD = malattia della catena pesante; IFE = elettroforesi per immunofissazione; IgG = immunoglobulina G; IPSID = malattia immunoproliferativa dell'intestino tenue; LPL = linfoma linfoplasmatico; MALT = tessuto linfoide associato a mucosa; OS = sopravvivenza globale; SPEP = elettroforesi delle sieroproteine

***Tabella 1** - Riassunto delle caratteristiche delle MCP.*

Bibliografia

1. Munshi NC, Digumarthy S, Rahemtullah A. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 13-2008. A 46-year-old man with rheumatoid arthritis and lymphadenopathy. N Engl J Med. 358(17):1838-48.
2. Harris NL, Isaacson PG, Grogan TM, et al. Heavy chain diseases. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, editors. WHO classification of tumours of the haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC; 2008;196-9.
3. Khojasteh A, Haghighi P. Immunoproliferative small intestinal disease: portrait of a potentially preventable cancer from the Third World. Am J Med. 1990;89(4):483-90.
4. Cook JR, Harris NL, Isaacson PG, et al.Heavy chain diseases. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. editors. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (revised 4th edition). Lyon: IARC Press; 2017.
5. Hassane DC, Lee RB, Pickett CL. Campylobacter jejuni cytolethal distending toxin promotes DNA repair responses in normal human cells. Infection and immunity. 2003;71(1):541-5.
6. Peterson MC. Immunoproliferative small intestinal disease associated with Campylobacter jejuni. N Engl J Med. 2004;350(16):1685-6.

7. Al-Saleem T, Al-Mondhiry H. Immunoproliferative small intestinal disease (IPSID): a model for mature B-cell neoplasms. Blood. 2005;105(6):2274-80.
8. Nikbin B, Banisadre M, Ala F, et al. HLA AW19, B12 in immunoproliferative small intestinal disease. Gut. 1979;20(3):226-228.
9. Pervez S, Mumtaz K, Ullah SS, et al. Immunoproliferative small intestinal disease (IPSID). J Coll Physicians Surg Pak. 2011;21(1):57-8.
10. Stoop JW, Ballieux RE, Hijmans W, et al. Alpha-chain disease with involvement of the respiratory tract in a Dutch child. Clin Exp Immunol. 1971;9(5):625-35.
11. Bianchi G, Anderson KC, Harris NL, et al. The heavy chain diseases: clinical and pathologic features. Oncology. 2014;28(1):45-53.
12. Seligmann M. Alpha Chain disease: immunoglobulin abnormalities, pathogenesis and current concepts. Br J Cancer Suppl. 1975;2:356-61.
13. Rambaud JC, Halphen M, Galian A et al. Immunoproliferative small intestinal disease (IPSID): relationships with alpha-chain disease and 'Mediterranean' lymphomas. Springer Semin Immunopathol. 1990;12(2-3):239-50.
14. Wahner-Roedler DL, Kyle RA. Heavy chain diseases. Best Pract Res Clin Haematol. 2005;18(4):729-46.
15. Halphen M, Najjar T, Jaafoura H, et al. Diagnostic value of upper intestinal fiber endoscopy in primary small intestinal lymphoma. A prospective study by the Tunisian-French Intestinal Lymphoma Group. Cancer. 1986;58(9):2140-5.
16. Isaacson PG, Dogan A, Price SK, et al. Immunoproliferative small-intestinal disease. An immunohistochemical study. Am J Surg Pathol. 1989;13(12):1023-33.
17. Isaacson PG. Extranodal marginal zone lymphoma: MALT lymphoma. In: Jaffe ES, Harris NL, Vardiman JW, et al, editors. Hematopathology. St. Louis: Elsevier; 2011.p. 291-305
18. Fine KD, Stone MJ. Alpha-heavy chain disease, Mediterranean lymphoma, and immunoproliferative small intestinal disease: a review of clinicopathological features, pathogenesis, and differential diagnosis. Am J Gastroenterol. 1999; 94(5):1139-52.
19. Zamir A, Parasher G, Moukarzel AA, et al. Immunoproliferative small intestinal disease in a 16-year-old boy presenting as severe malabsorption with excellent response to tetracycline treatment. J Clin Gastroenterol. 1998;27(1):85-9.
20. Khojasteh A, Saalabian MJ, Haghshenass M. Randomized comparison of abdominal irradiation (AI) vs CHOP vs C-MOPP for the treatment of immunoproliferative small intestinal disease (IPSID) associated lymphoma (AL). Am Soc Clin Oncology Annual Meeting. Abstracts 1983;2:207.
21. Salem PA, Estephan FF. Immunoproliferative small intestinal disease: current concepts. Cancer J. 2005;11(5):374-82.
22. Ben-Ayed F, Halphen M, Najjar T, et al. Treatment of alpha chain disease. Results of a prospective study in 21 Tunisian patients by the Tunisian-French intestinal Lymphoma Study Group. Cancer. 1989; 63(7):1251-6.
23. Akbulut H, Soykan I, Yakaryilmaz F, et al. Five-year results of the treatment of 23 patients with immunoproliferative small intestinal disease: a Turkish experience. Cancer. 1997;80(1):8-14.
24. Bianchi G, Sohani AR. Heavy chain disease of the small bowel. Curr Gastroenterol Rep. 2018;20(1):3.
25. Franklin EC, Lowenstein J, Bigelow B, et al. Heavy chain disease—a new disorder of serum gamma-globulins: report of the first case. Am J Med. 1964;37(3):332-50.
26. Wahner-Roedler DL, Witzig TE, Loehrer LL, et al. Gamma-heavy chain disease: review of 23 cases. Medicine. 2003;82(4):236-50.
27. Bieliauskas S, Tubbs RR, Bacon CM, et al. Gamma heavy-chain disease: defining the spectrum of associated lymphoproliferative disorders through analysis of 13 cases. Am J Surg Pathol. 2012;36(4):534-43.
28. Fermand JP, Brouet JC, Danon F, et al. Gamma heavy chain "disease": heterogeneity of the clinicopathologic features. Report of 16 cases and review of the literature. Medicine. 1989;68(6):321-35.
29. Wester SM, Banks PM, Li CY. The histopathology of gamma heavy-chain disease. Am J Clin Pathol. 1982;78(4):427-36.
30. Fermand JP, Brouet JC. Heavy-chain diseases. Hematol Oncol Clin North Am. 1999;13(6):1281-94.
31. Presti BC, Sciotto CG, Marsh SG. Lymphocytic lymphoma with associated gamma heavy chain and IgM-lambda paraproteins. An unusual biclonal gammopathy. Am J Clin Pathol. 1990;93(1):137-41.
32. Hamadeh F, MacNamara S, Bacon CM, et al. Gamma heavy chain disease lacks the MYD88 L265P mutation associated with lymphoplasmacytic lymphoma. Hematologica. 2014;99(9):e154-5.
33. Forte FA, Prelli F, Yount WJ, et al. Heavy chain disease of the gamma (gamma M) type: report of the first case. Blood. 1970;6(2):137-44.
34. Ballard HS, Hamilton LM, Marcus AJ, et al. A new variant of heavy-chain disease (mu-chain disease). N Engl J Med. 1970;282(19):1060-2.
35. Wahner-Roedler DL, Kyle RA. Mu-heavy chain disease: presentation as a benign monoclonal gammopathy. Am J Hematol. 1992;40(1):56-60.
36. Witzens M, Egerer G, Stahl D, et al. A case of mu heavy-chain disease associated with hyperglobulinemia, anemia, and a positive Coombs test. Ann Hematol. 1998;77(5):231-4.
37. Iwasaki T, Hamano T, Kobayashi K, et al. A case of mu-heavy chain disease: combined features of mu-chain disease and macroglobulinemia. Int J Hematol. 1997;66(3):359-65.
38. Kinoshita K, Yamagata T, Nozaki Y, et al. Mu-heavy chain disease associated with systemic amyloidosis. Hematology. 2004;9(2):135-7.
39. Preud'homme JL, Bauwens M, Dumont G, et al. Cast nephropathy in mu heavy chain disease. Clin Nephrol. 1997;48(2):118-21.
40. Yanai M, Maeda A, Watanabe N, et al. Successful treatment of mu-heavy chain disease with fludarabine monophosphate: a case report. Int J Hematol. 2004;79(2):174-7.

Parole Chiave

Malattie catene pesanti, linfoma intestinale, gammopatie monoclonali.

Indirizzi per la corrispondenza

Alessandro Corso
Divisione di Ematologia; ASST Ovest Milanese;
Ospedale di Legnano, Milano
Via Papa Giovanni Paolo II - Legnano (MI), Italy
Tel: 0331 449306
Fax: 0331 449185
e-mail: alessandro.corso@asst-ovestmi.it

Sindrome di POEMS



Andrea Nozza

Unità Operativa Complessa (UOC) di Medicina Interna ad Indirizzo Oncologico - Ospedale Civile di Vigevano - ASST Pavia

Introduzione

Il termine POEMS è l'acronimo derivato da alcune caratteristiche di questa rara patologia (neuropatia periferica (P), organomegalia (O), endocrinopatia (E) discrasia plasmacellulare (M) ed alterazioni cutanee (S); non tutte queste caratteristiche sono necessarie per la diagnosi e altre non sono incluse nell'acronimo, tra cui papilledema, ascite e versamenti, lesioni ossee, trombocitosi/eritrocitosi, elevati livelli di *vascular endothelial growth factor* (VEGF), malattia di Castleman (CD), alterazioni della funzione polmonare [1,2]. Per le numerose segnalazioni e pubblicazioni, si riteneva che la sindrome di POEMS fosse più frequente in Giappone, ma ultimamente molti casi provengono dall'Europa, Stati Uniti, Cina ed India. [3-6]. La POEMS è una patologia cronica a decorso invalidante: anche se sono riportate sopravvivenze prolungate (oltre 14 anni), la patologia è caratterizzata da disabilità progressive con esito spesso fatale.
Attualmente non sono disponibili linee guida diagnostiche e terapeutiche standardizzate. Lo scopo di questo articolo è di fornire un aggiornamento su questa rara patologia, sia per facilitarne la diagnosi che per impostare tempestivamente il miglior trattamento possibile.

Diagnosi

La POEMS ha un incidenza di circa 3 casi su 100.000 abitanti, più frequente nell'uomo nella quinta-sesta decade di vita. Peraltro, la diagnosi risulta spesso difficoltosa con presumibile sottostima della reale incidenza con conseguente ritardo diagnostico/terapeutico: il tempo tra l'insorgenza dei primi sintomi e la diagnosi di POEMS è mediamente superiore ai 12-18 mesi [5]. La diagnosi precoce (ed il precoce avvio di una terapia) è quindi fondamentale per ridurre la morbilità e la cronicizzazione di alcuni sintomi altrimenti invalidanti.
Frequentemente il paziente viene valutato da diversi specialisti, interpellati per un singolo aspetto clinico, mentre è fondamentale la diagnosi differenziale, in quanto alcune delle caratteristiche clinico-strumentali di presentazione della POEMS possono erroneamente indirizzare il clinico verso altre patologie. I criteri diagnostici sono stati definiti nel 2003 [7], rivisti nel 2007 - con la conferma della rilevanza dei livelli sierici del VEGF [8]- e classificati in criteri mandatori, criteri maggiori e criteri minori. Per la diagnosi di POEMS sono necessari entrambi i criteri mandatori, almeno uno dei criteri maggiori e almeno uno dei criteri minori [9] (Tabella 1).

Criteri mandatori	Polineuropatia
	Discrasia plasmacellulare
Criteri maggiori	Lesioni ossee (osteosclerotiche/miste)
	Malattia di Castleman
	Livelli elevati di VEGF
Criteri minori	Organomegalia (splenomegalia, epatomegalia o linfoadenopatie)
	Extravascular volume overload (edemi declivi, ascite, versamento pleurico, versamento pericardico)
	Endocrinopatie (escluso diabete e ipotiroidismo)
	Alterazioni cutanee (iperpigmentazione, ipertricosi, emangiomi, acrocianosi, ispessimento cutaneo, lipoatrofia facciale)
	Papilloedema
	Trombocitosi, policitemia
Altri segni o sintomi	Calo ponderale, sudorazione, ipertensione polmonare e *clubbing*, diatesi trombotica, diarrea, bassi valori di vitamina B12

***Tabella 1** - Sindrome di POEMS - Criteri diagnostici.*

Criteri mandatori

Polineuropatia periferica

La comparsa di una polineuropatia periferica (PN) demielinizzante, simmetrica sensitivo-motoria, ascendente, è il sintomo di esordio della POEMS [10]. L'insorgenza è spesso subacuta, con formicolio, parestesie, dolore, iperestesia ed estremità fredde. I sintomi interessano inizialmente gli arti inferiori e, solo in seguito, possono estendersi agli arti superiori. Il coinvolgimento motorio compare successivamente, con debolezza muscolare ingravescente e compromissione dei movimenti, quali difficoltà a mantenere la stazione

eretta e compromissione nella deambulazione. Nel corso della patologia, i sintomi motori e la debolezza prevalgono sul deficit sensoriale. Il sistema nervoso centrale normalmente non viene interessato, ma un recente studio documenta, utilizzando la RMN, un ispessimento asintomatico delle meningi, associato ad iperplasia delle cellule endoteliali con elevata espressione di recettori per VEGF sulla loro superficie [11]. Nella diagnosi differenziale con altre neuropatie è utile lo studio elettromiografico [12,13]. Un'azione diretta ed indiretta del VEGF sulle cellule endoteliali nervose sembra sia determinante per l'insorgenza della neuropatia [14].

Discrasia plasmacellulare monoclonale

In tutti i pazienti con POEMS si riscontra una componente monoclonale (CM) tipo IgG o IgA, nel siero o (raramente) nelle urine, prevalentemente con restrizione per le catene leggere lambda [15]. La CM è solitamente di modesta entità (mediamente 1,0 mg/dl), tanto che nel 25% dei pazienti l'elettroforesi delle proteine sieriche risulta normale e la CM risulta documentabile solo tramite immunofissazione. Sebbene il dosaggio delle catene leggere libere sieriche risulti lievemente superiore alla norma nel 90% dei casi, il rapporto delle catene leggere libere sieriche (FLC ratio) è normale nel 72% dei casi [16]. Raramente si riscontra positività della proteinuria di Bence Jones (BJ), mentre è sempre assente immunoparesi [17].

Criteri Maggiori

Lesioni ossee

Si riscontano approssimativamente nel 95% dei pazienti [8], anche se la minor incidenza riportata nelle casistiche asiatiche (27-41%) suggerisce una possibile differenza etnica [5,17]. Le lesioni ossee nella POEMS sono generalmente osteosclerotiche, anche se possono riscontrarsi lesioni litiche ma con evidenti orletti sclerotici o lesioni miste sclerotiche/litiche con aspetto a bolle di sapone. Frequentemente si riscontrano lesioni multiple, soprattutto a carico di pelvi, colonna vertebrale, costole ed estremità prossimali. Le lesioni ossee nella POEMS sono asintomatiche, generalmente senza rischio fratturativo o ipercalcemia. Per lo studio delle lesioni ossee si utilizza sia la radiologia standard che la tomografia assiale computerizzata (TC) ossea (Figura 1); l'utilizzo della PET nella POEMS, sebbene siano segnalati possibili falsi negativi [18-20], mantiene un ruolo fondamentale nella valutazione della risposta dopo terapia e nel successivo follow up [21,22].

Malattia di Castleman

La malattia di Castleman (CD) è una rara patologia linfoproliferativa eterogenea, che può presentarsi come singola adenopatia asintomatica (solitamente ad istologia ialino-vascolare) o come multiple adenopatie associate a diversi sintomi sistemici (istologia plasmacellulare), e si caratterizza per elevati livelli sierici di interleuchina 6 (IL-6) [23]. CD e POEMS sono frequentemente associati: in uno studio su 113 pazienti con CD, il 18% presentava criteri diagnostici per POEMS [24]. Al contrario, su 87 POEMS, una concomitante CD è stata istologicamente confermata in 10 casi [25]. Nella CD multicentrica, la presenza di PN e CM, edemi ed ascite, compromissione del circolo, trombocitosi, bassi livelli di IL-6 ed incremento del VEGF, identificano pazienti ad alto rischio [26].

VEGF

Il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) è una citochina coinvolta nella neoangio-

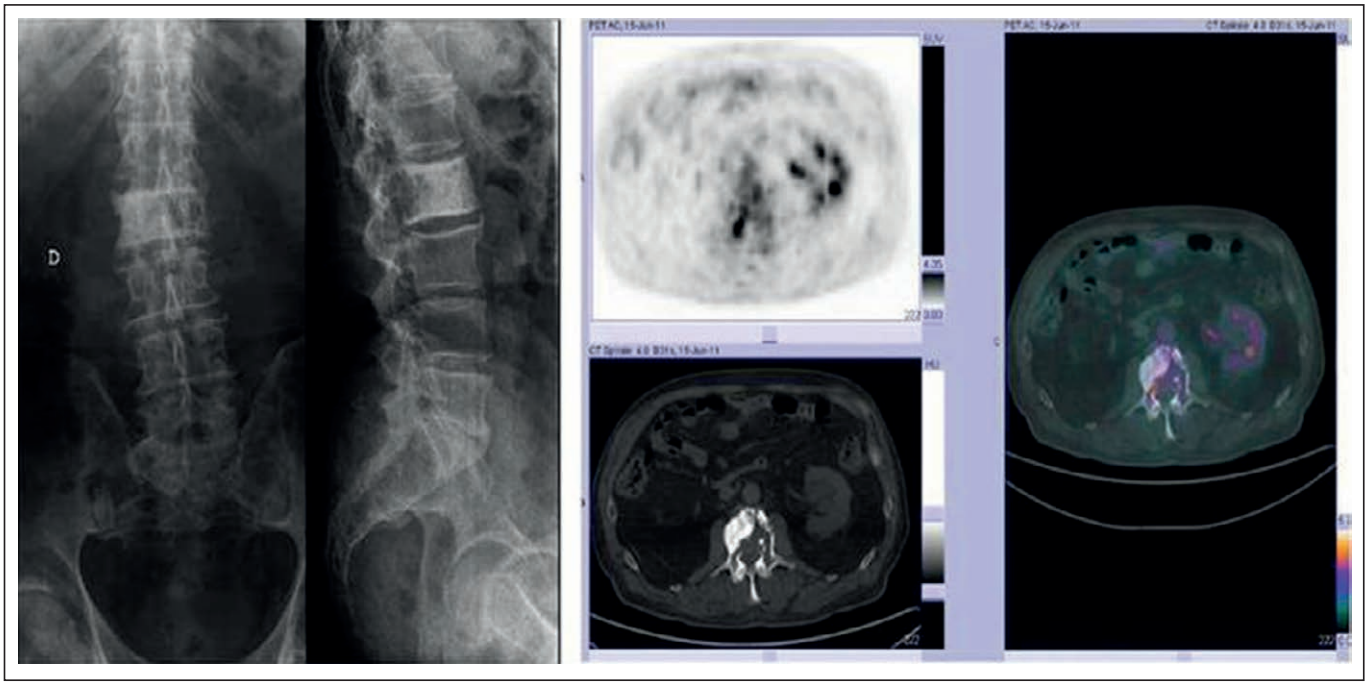


***Figura 1** - Alterazioni ossee nella POEMS: valutazione radiologica (Rx standard), TC scan, PET.*

genesi, è elevato nella POEMS (criterio maggiore), ma anche in altre patologie ematologiche (linfomi, leucemie acute e croniche, mieloma multiplo), in neoplasie mesenchimali, ed in situazioni quali stati infiammatori, infezioni, anemia sideropenica, sindrome delle apnee notturne, se pur con valori assoluti inferiori [27]. Infatti, nella POEMS i livelli sierici di VEGF tendono ad essere 5-10 volte più alti rispetto alla popolazione sana, nei pazienti con altre neuropatie [28] o con altre discrasie plasmacellulari [29-31]. Il VEGF è altamente specifico per la POEMS (sebbene non patognomonico) e si ritiene sia coinvolto nella fisiopatologia dei sintomi/segni clinici. I livelli sierici di VEGF correlano con l'attività della malattia, diminuiscono con il trattamento e aumentano in caso di progressione o ricaduta, spesso anticipandola. Il monitoraggio dei livelli di VEGF può essere utile come marker prognostico [32]. Non è ancora chiaramente definito quale sia il metodo migliore per la determinazione del VEGF (sierico o plasmatico). Attualmente si preferisce la determinazione sierica, anche se può essere influenzata dal rilascio del VEGF da parte delle piastrine, in seguito alla loro attivazione ex vivo durante il processo di coagulazione, oppure dalla presenza di trombocitosi [33].

Criteri Minori

Organomegalie

Nella POEMS è frequente il riscontro di organomegalie (epatomegalia, splenomegalia) venendo segnalata nel 50-78% dei pazienti all'esordio [3,7]. La presenza di adenopatie spesso si associa a concomitante CD, sebbene un accertamento bioptico di conferma sia eseguito raramente [17].

Extravascular volume overload

Con *extravascular volume overload* si identifica una condizione caratterizzata da accumulo di liquidi in spazi extravascolari con conseguente edema periferico, ascite, versamento pleurico e/o pericardico, imputabili a incremento della permeabilità vascolare causata dall'azione del VEGF [34]. Tale condizione è molto frequente nella POEMS (80% dei casi alla diagnosi) [35], si correla ad elevata morbidità ed a prognosi infausta [36]. Una rapida regressione degli edemi e dell'ascite si documenta nei pazienti responsivi al trattamento [37].

Endocrinopatie

In una valutazione retrospettiva su 170 casi di POEMS, l'84% dei pazienti presentava almeno un'alterazione endocrinologica alla diagnosi, tra cui ipogonadismo, diabete mellito, ipotiroidismo, iperprolattinemia, insufficienza surrenalica, ginecomastia ed ipoparatiroidismo [38,39]. L'ipogonadismo è l'anormalità più comune nei maschi, con bassi livelli di testosterone e disfunzione erettile. Data l'alta prevalenza nella popolazione generale di diabete mellito e ipotiroidismo, queste condizioni non sono considerate criteri minori per la diagnosi di POEMS se presenti come singola alterazione endocrinologica.

Alterazioni cutanee

Nel 75% dei pazienti alla diagnosi si riscontrano una o più alterazioni cutanee [3,7]. Le alterazioni più frequenti sono l'iperpigmentazione e la comparsa di emangiomi, solitamente multipli, di media taglia, rosso-porpora, evidenti soprattutto a livello del tronco e degli arti superiori (Figura 2). A queste possono associarsi ipertricosi (in particolare delle estremità e del viso, presente in circa 25% dei casi), acrocianosi, pelle sclerodermica, unghie bianche e dita a bacchetta

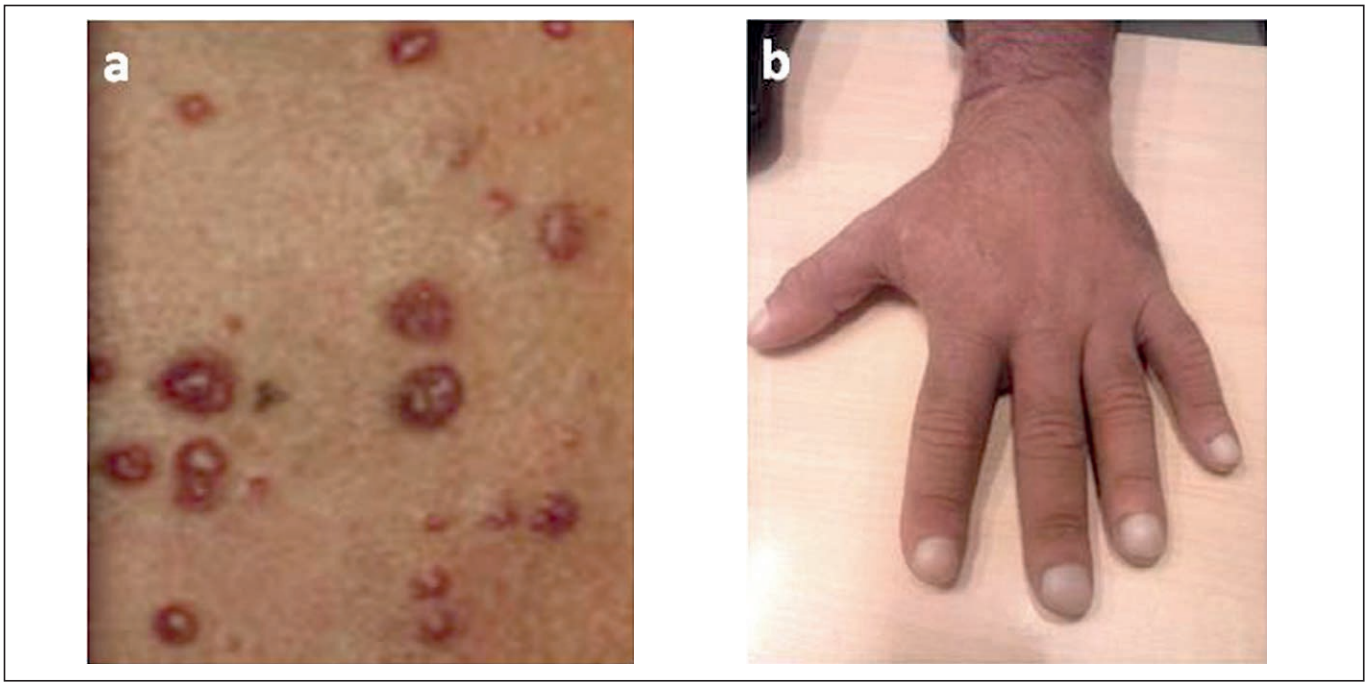


***Figura 2** - POEMS syndrome - Alterazioni cutanee.*
a) emangiomi; b) acrocianosi, unghie bianche, dita a bacchetta di tamburo.

di tamburo [40]. Recentemente, la lipoatrofia facciale è stata riconosciuta come ulteriore segno distintivo della POEMS [41]. Da rilevare come alcune alterazioni cutanee (emangiomi ed acrocianosi) sono tra i primi segni clinici a regredire durante il trattamento [42].

Papilledema

Un papilledema di solito bilaterale, spesso asintomatico, è segnalato nel 30-64% dei pazienti a seconda delle casistiche. Il papilledema è un sintomo precoce della POEMS, si correla con i livelli sierici di VEGF [43] ed è a prognosi infausta [44].

Alterazioni ematologiche

Nella POEMS è frequente il riscontro di piastrinosi (50% dei casi) e/o eritrocitosi (15% dei casi): in questi casi la negatività della mutazione JAK2V617F è fondamentale per diagnosi differenziale con patologie mieloproliferative croniche. Raro il riscontro di anemia, frequente invece in caso di CD [8].

Altri segni e sintomi

Alterazioni polmonari

Alterazioni della funzionalità polmonare tipiche della POEMS comprendono ipertensione polmonare, malattia polmonare ostruttiva, alterazione della diffusione alveolo-capillare (DLCO). L'ipertensione polmonare, riportata nel 27-48% dei pazienti [45], è reversibile dopo il trattamento specifico per la POEMS, ma resta un fattore prognostico negativo [46].

Infiltrato midollare

In una recente pubblicazione, sono state identificate le caratteristiche istopatologiche midollari peculiari nella POEMS [47]. Nella POEMS l'infiltrato plasmacellulare midollare è di modesta entità, pari al 5-10% della cellularità totale. Nel 40% circa dei casi si evidenziano aggregati linfoidi (costituiti da linfociti B e T), circondati da plasmacellule monoclonali (λ nel 95% dei casi). Inoltre, nella metà circa dei casi si documenta iperplasia dei megacariociti, spesso riuniti in cluster con evidenti atipie morfologiche. Nella POEMS vengono riportate alterazioni citogenetiche simili ad altre discrasie plasmacellulari (t(4;14), t(11;14), delezione 13q14, amplificazione 1q21) ma con una diversa incidenza. Sono state inoltre identificate 20 mutazioni a carico di 7 geni (KLHL6, LTB, EHD1, EML4, HEPHL1, HIPK1 e PCDH10), con profili trascrizionali distinti rispetto al MM e MGUS, postulandone quindi un ruolo patogenetico nella POEMS [49].

Rischio trombotico-ischemico

È stato rilevato come i pazienti affetti da POEMS abbiano un incremento del rischio cardio e cerebrovascolare. Dupont et al.[50] riportano una probabilità di sviluppare eventi ischemici cerebrali del 13% a 5 anni, evidenziando come fattori di rischio la trombocitosi e la plasmocitosi midollare. Rare le segnalazioni di eventi ischemici durante il trattamento per la POEMS, suggerendo una correlazione tra rischio ischemico e l'attività della patologia e/o il corredo di alterazioni citochiniche [50].

Diagnosi differenziale

Mediamente, tra l'inizio dei sintomi e la diagnosi di POEMS passano da 13 a 18 mesi; in effetti, molti pazienti sono erroneamente diagnosticati e trattati come Polineuropatia cronica infiammatoria (CIDP) o come patologie mieloproliferative croniche o altre discrasie plasmacellulari. Numerosi studi confermano l'utilità del VEGF nella diagnosi differenziale, anche se il solo incremento del VEGF non è criterio patognomonico per la POEMS, poiché si riscontrano valori elevati anche in altre situazioni cliniche [27,28,31]. Le caratteristiche che contribuiscono alla diagnosi differenziale sono riportate di seguito.

Gammopatia monoclonale (MGUS)

La MGUS è caratterizzata dalla presenza di una CM sierica (K o λ), in assenza di ulteriori sintomi o segni clinici. Tuttavia non è raro il riscontro di una PN in pazienti con MGUS [51].

Mieloma multiplo (MM)

Raro il riscontro di PN nel MM che, se presente, si correla ad una concomitante amiloidosi. Le lesioni ossee nel MM sono osteolitiche e sintomatiche. Alcune delle caratteristiche peculiari del MM quali anemia, ipercalcemia, insufficienza renale e elevato infiltrato plasmacellulare midollare, sono assenti nella POEMS.

Plasmocitoma osseo

I pazienti con plasmocitoma osseo presentano una singola lesione ossea solitamente osteolitica. Come nella POEMS, anche nel plasmocitoma sono assenti anemia, ipercalcemia e insufficienza renale, ma in questi pazienti non si riscontra una PN o altri aspetti clinici peculiari della POEMS.

Amiloidosi

L'amiloidosi è spesso associata a CM, lesioni cutanee e PN. La diagnosi differenziale in alcuni casi necessita di biopsia dei tessuti coinvolti (grasso periombelicale, midollo osseo, rene, cuore, nervo surale) ed un attento esame clinico.

Polineuropatia cronica infiammatoria demielinizzante

La polineuropatia cronica infiammatoria (CIPD) è una poliradicoloneuropatia demielinizzante subacuta, sensitivo-motoria, simmetrica con caratteristiche clinico-sintomatiche molto simili alla POEMS: infatti, all'esordio, molti pazienti affetti da POEMS vengono erroneamente trattati (senza beneficio) come una CIDP. Oltre ad una valutazione clinica, lo studio elettromiografico [13, 52] e il dosaggio del VEGF [28] consentono una corretta diagnosi differenziale.

Patogenesi

Sebbene in questi ultimi anni siano stati fatti notevoli progressi nella diagnosi, nella gestione e nel trattamento della POEMS, la sua fisiopatologia rimane tuttora sconosciuta. È assodato che la POEMS si caratterizza per la presenza di un piccolo clone plasmacellulare midollare (solitamente λ) e da una notevole up-regolazione di varie citochine proinfiammatorie (TNF-α, interleuchina-1 (IL-1),

interleuchina-6 (IL-6) e soprattutto VEGF), in grado di determinare i segni/sintomi di questa patologia [14,52,53]. Sfortunatamente l'inibizione diretta del VEGF con anticorpo monoclonale bevacizumab non ha portato ai risultati sperati, suggerendo quindi che il VEGF non sia l'interruttore iniziale della patologia. Recentemente è stato postulato che il VEGF non sia prodotto dal piccolo clone patologico ma dalle normali plasmacellule midollari: infatti, il clone patologico produrrebbe un eccesso di IL-6 che stimolerebbe le plasmacellule midollari alla produzione di VEGF ed altre citochine pro infiammatorie, determinando l'insorgenza dei segni e sintomi tipici della patologia [54].

Terapia

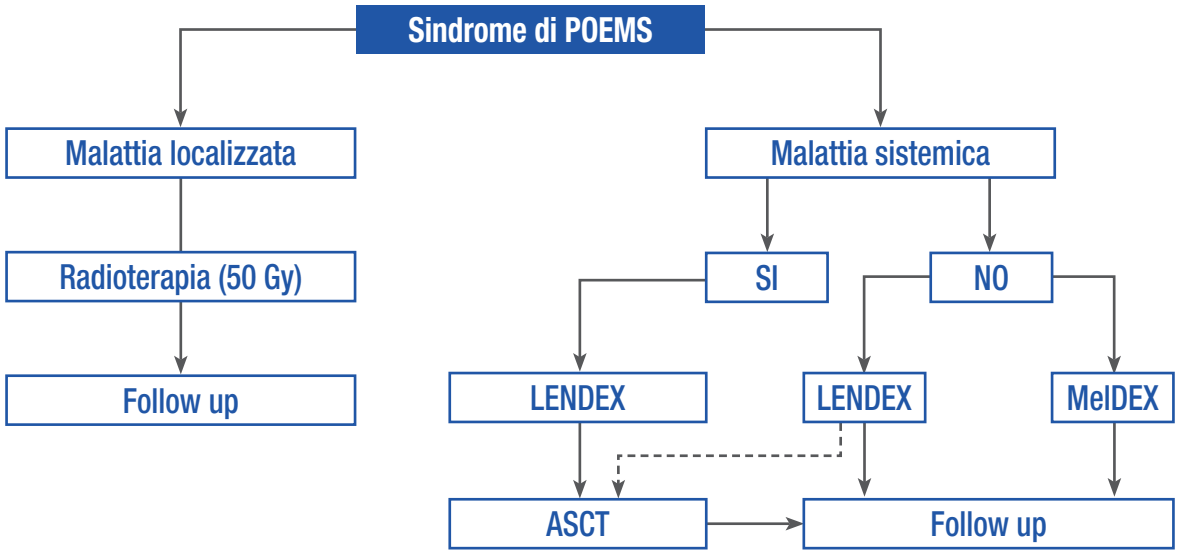
La sopravvivenza mediana di questi pazienti è di circa 14 anni, con un decorso clinico caratterizzato da un progressivo peggioramento delle condizioni cliniche e della qualità della vita. [7]. A causa della rarità della patologia stessa e delle difficoltà che spesso accompagnano una corretta diagnosi, fino ad ora sono stati condotti un solo studio randomizzato controllato [54] e tre studi prospettici [37,55,56]. Ad oggi pertanto, i dati disponibili sulla terapia nella POEMS derivano da studi retrospettivi su pochi pazienti o *case-report*. Il trattamento dipende dall'estensione della malattia (Figura 3). Nei pazienti con malattia localizzata (meno di 3 lesioni ossee in assenza di infiltrato plasmacellulare midollare), la radioterapia (RT) sulle lesioni ossee è la terapia raccomandata. Nei pazienti con malattia sistemica (ovvero con più lesioni ossee e/o interessamento midollare), si raccomanda invece terapia sistemica [57].

Malattia localizzata: trattamento radioterapico

Circa il 25% dei pazienti all'esordio presenta malattia localizzata. In questi pazienti, RT a dosi elevate (40-50 Gy) determina un miglioramento clinico sostanziale, definitivo nella maggior parte dei casi [58]. In una serie di 35 pazienti trattati con RT è riportata una sopravvivenza globale (OS) a 4 anni del 97% ed una PFS di 4 anni del 52% [59]. Dopo RT, si documenta un miglioramento clinico rapido con regressione di ascite ed edemi, papilledema, ipertensione polmonare, trombocitosi e di alcune delle alterazioni cutanee [60]. La risposta neurologica invece, inizia solo dopo alcuni mesi dal trattamento, con miglioramento dei parametri clinici ed elettromiografici, che continuano costantemente anche nei mesi successivi, fino alla massima risposta che solitamente si documenta entro 2 anni dal termine della RT [7]. La risposta neurologica si accompagna alla risposta metabolica a livello delle lesioni ossee radiotrattate (PET); in questi pazienti, la PET può rimanere positiva anche tempo dopo la fine del trattamento, senza che questo correli con una mancata risposta alla terapia. Pertanto si raccomanda di attendere almeno 6-12 mesi prima di considerare inefficace il trattamento radioterapico, anche in assenza di remissione metabolica.
Anche nel paziente recidivato con malattia ossea limitata, sono riportate PFS a lungo termine dopo solo RT [58].

Trattamenti sistemici

Un trattamento sistemico è raccomandato nei pazienti con una malattia disseminata (ovvero con più lesioni ossee e/o interessamento



Malattia localizzata: meno di 3 lesioni ossee, assenza di localizzazione midollare
Malattia sistemica: più di 3 lesioni ossee e/o localizzazione midollare
Mobilizzazione PBSC: EDX+G-CSF (o solo G-CSF)
Non eleggibilità per ASCT: Età (>70 anni), comorbilità
ACT: Melphalan 140-200 mg/m^2

Le condizioni cliniche dell'esordio correlabili alla malattia di base (versamento pleurico e pericardico, ipertensione polmonare, ecc) non sono controindicazione assoluta ad ASCT: in caso di miglioramento clinico dopo terapia di induzione il paziente potrà essere rivalutato ed eventualmente avviato ad ASCT

Figura 3 - POEMS syndrome - Algoritmo terapeutico.

midollare) [57]. I trattamenti solitamente utilizzati nelle neuropatie immunomediate (plasmaferesi, immunoglobuline endovena) sono inefficaci nella POEMS. I corticosteroidi attenuano i sintomi solo per un breve periodo, senza modificare l'evoluzione della malattia [36]. Le terapie per la POEMS sono essenzialmente le stesse utilizzate per la cura di altre discrasie plasmacellulari, ovvero trapianto autologo di cellule staminali (ASCT), agenti alchilanti come melfalan o ciclofosfamide, o i cosiddetti nuovi farmaci (talidomide, lenalidomide, bortezomib).

Trapianto antologo di cellule staminali

Il trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) (melphalan 140-200 mg/m^2 con re-infusione di cellule staminali periferiche, PBSC) è la terapia d'elezione per i pazienti giovani, con elevate percentuali di risposte di lunga durata, anche se si registrano ancora recidive a distanza [22]. Un'analisi retrospettiva multicentrica in pazienti sottoposti ad ASCT riporta una percentuale di risposta complessiva (ORR, remissione completa e parziale) pari al 70%, con una mortalità peritrapiantologica (TRM) a 1 anno del 3,3%. La PFS era dell' 84% a 3 anni e del 74% a 5 anni, mentre l'OS del 94% e 89% a 3 e 5 anni rispettivamente. Questi dati sono stati confermati da un recente studio retrospettivo unicentrico. In questo studio, inoltre non avevano registrato alcun decesso per TRM nel primo anno [62]. Il doppio trapianto (tandem ASCT) non è lo standard per la POEMS: solo due casi in letteratura, che ne confermano la fattibilità e l'efficacia senza peraltro ulteriori informazioni a riguardo [62,63]. Le condizioni cliniche dovute alla malattia attiva (tra cui edemi declivi, versamenti ed ascite, ipertensione polmonare) spesso controindicano l'esecuzione di ASCT *up-front*. In questi pazienti è quindi indicata una terapia di induzione che determini un miglioramento clinico tale da renderli suscettibili ad ASCT. Una terapia di induzione efficace determinerebbe miglioramento clinico e riduzione delle complicanze peritrapiantologiche agendo tramite la riduzione della produzione di alcune citochine sieriche, soprattutto VEGF ed IL-12 [64-66]. Nella POEMS le PBSC vengono mobilizzate e raccolte con ciclofosfamide (2-4 g/m^2) associato a fattore di crescita emopoietico (G-CSF) oppure utilizzando solo G-CSF [67], anche se non sono rari i casi di *poor-mobilizer* [68]. I fattori associati alla scarsa mobilizzazione sono l'epatomegalia, la splenomegalia, l'ascite e l'insufficienza renale pre-mobilizzazione, variabili essenzialmente correlate allo stato della malattia stessa [66,68]: pertanto, ottenere una risposta clinica influenza anche la mobilizzazione di PBCS. Recentemente è stato dimostrato che la lenalidomide in induzione pre-ASCT, oltre ad essere uno dei farmaci più efficaci nell'ottenere una rapida risposta clinica, non ha alcun impatto negativo sulla mobilizzazione di PBSC [69]. Nei casi di *poor-mobilizer*, l'efficacia di plerixafor con G-CSF è stata documentata anche nella POEMS [70]. Sebbene sia attualmente il gold standard nella POEMS, ASCT rimane una procedura potenzialmente tossica associata ad una morbilità significativa, soprattutto per la sindrome da attecchimento. Questa complicanza, riportata nel 23-47% dei pazienti sottoposti ad ASCT, è caratterizzata da febbre, eruzione cutanea, diarrea, aumento di peso, nonché sintomi e segni respiratori che compaiono 7-15 giorni dopo l'infusione di PBSC [71]. In una recente revisione retrospettiva condotta su 350 pazienti, affetti da POEMS trattati con melfalan e desametasone (MD), ASCT o lenalidomide e desametasone (LD), la migliore ORR si otteneva con ASCT, seguita da LD e infine da MD, senza peraltro riportare differenze nella sopravvivenza globale tra i diversi trattamenti [72].

Terapia con alchilanti

Per i pazienti non candidabili ad ASCT (per età o patologie associate), il trattamento di scelta prevede l'associazione di melfalan o ciclofosfamide e terapia steroidea, che consente di ottenere una risposta clinica e neurologica in circa il 40-50% dei pazienti, con OS a 2 anni del 78% [7]. Nel primo studio clinico prospettico condotto nella POEMS, 31 pazienti di nuova diagnosi venivano trattati con 12 cicli di melfalan e desametasone (MD) [55]. Dopo un follow up mediano di 21 mesi, tutti i pazienti avevano ottenuto una risposta neurologica con normalizzazione del VEGF, con RC ematologica (assenza di CM) nel 81%. Tuttavia, non sono disponibili dati sulla durata delle risposta a lungo termine, visto il breve follow up e la mancanza di aggiornamento dei dati.

Talidomide

Date le sue proprietà antiangiogeniche, antinfiammatorie e immunomodulanti, la talidomide è stata testata anche nella POEMS. Uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco che confrontava talidomide e desametasone (Tal-Dex) versus desametasone (Dex) in monoterapia, con Tal-Dex ha documentato una riduzione del VEGF senza remissione ematologica, ma anche un aumento degli effetti collaterali (soprattutto bradicardia) con necessità di interruzione del trattamento [54]. Pertanto, pur riconoscendone l'efficacia clinica, tenuto contro del potenziale peggioramento della preesistente neuropatia e del profilo di tossicità evidenziato, ad oggi la talidomide non è un trattamento consigliato nella POEMS [73-75].

Lenalidomide

La lenalidomide, analogo immunomodulatore derivato dalla talidomide senza peraltro tossicità neurologica, è in grado di interferire con la produzione di diverse citochine: stimola la proliferazione delle cellule T e la produzione di IL-2, IL-10 e IFN-γ, mentre inibisce IL-1β e IL-6, modulando la produzione di IL-12.

L'efficacia di lenalidomide nella POEMS è stata documentata in numerosi casi clinici e in piccole serie di pazienti pretrattati, con risposte di lunga durata e buona tollerabilità a lungo termine [76-80].

In un'analisi retrospettiva aggregata di 51 soggetti, i 12 pazienti di nuova diagnosi trattati con lenalidomide hanno mostrato un tasso di PFS a 12 e 24 mesi del 93% e del 47% rispettivamente [81]. Più recentemente, l'efficacia della lenalidomide è stata confermata anche in studi prospettici, con PFS e OS a 3 anni del 75% e 90% rispettivamente [37,56,82]. Nel complesso, l'efficacia della lenalidomide è stata documentata già dopo i primi mesi di terapia, con stabilizzazione o miglioramento dei sintomi, rapida regressione degli edemi e dell'ascite, di alcune manifestazioni cutanee e dell'ipertensione polmo-

nare, anche se viene spesso documentata una recidiva di malattia alla sospensione del trattamento [77,80]. Tuttavia, questo dato sembra avere una correlazione con la durata del trattamento stesso, con la risposta e con lo stato di malattia al momento della sospensione [37]. L'assunzione di lenalidomide potrebbe aumentare il rischio cardiovascolare già presente nella POEMS [83], pertanto in questi pazienti si raccomanda profilassi con acido acetilsalicilico.

Bortezomib

L'efficacia del bortezomib, inibitore del proteosoma con attività anti-TNF e anti-VEGF, da solo o in combinazione, è documentata in circa 50 pazienti affetti da POEMS con nuova diagnosi o recidiva, con una rapida regressione dell'ascite/versamenti, e miglioramento della neuropatia [84-87]. In una recente serie di 20 pazienti all'esordio trattati con bortezomib, ciclofosfamide e desamentasone si è ottenuta una risposta ematologica completa nel 76% dei casi, una risposta neurologica nel 95% con normalizzazione del VEGF nell'88% [88].

Bevacizumab

L'utilizzo di un anticorpo-monoclonare anti-VEGF avrebbe un forte razionale in una patologia come la POEMS, caratterizzata da un incremento del VEGF sierico, ma i risultati clinici pubblicati purtroppo sono molto discordanti. Sekiguchi et al. riportano i risultati ottenuti in 17 pazienti trattati con bevacizumab prevalentemente in associazione: il trattamento, a fronte di una rapida normalizzazione del VEGF sierico, non ha determinato un equivalente miglioramento clinico nei pazienti trattati [89]. Inoltre, l'autore non esclude che il beneficio ottenuto nei pazienti responsivi fosse attribuibile più alla terapia associata (alchilanti, ASCT, radioterapia) che a bevacizumab stesso. Infine, sono segnalati tre decessi dopo trattamento con bevacizumab [90-92]. I risultati contrastanti ottenuti possono correlarsi al fatto che ci sono altre citochine coinvolte nella POEMS (IL-6, IL-12, TNF-α) e che l'inibizione del solo VEGF non sia sufficiente a sopprimere l'attività della malattia. Anzi, l'improvvisa rimozione dal circolo del VEGF dopo bevacizumab, potrebbe spiegarne la tossicità: i neovasi privati del sostegno/stimolo angiogenetico del VEGF, collasserebbero causando l'insorgenza di una *capillary leak-syndrome*, anche fatale [90].

Terapia future

In letteratura sono riportati *case report* di pazienti trattati con nuove molecole, in monoterapia o in combinazione, quali daratumumab o inibitori del proteosoma (carfilzomib, ixazomib) in cui si documentano preliminarmente l'efficacia e la tollerabilità [93-94]. È stato inoltre pubblicato un caso di un paziente in remissione dopo 10 mesi dopo trattamento con CAR-T [95].

Attualmente è in corso uno studio prospettico in pazienti di nuova diagnosi candidati ad ASCT o recidivati, che utilizza ixazomib in combinazione con lenalidomide e desametasone, i cui risultati preliminari appaiono molto promettenti (11 pazienti arruolati ad oggi) [96].

Valutazione della risposta

L'importanza della standardizzazione e della necessità di creare un linguaggio comune per la valutazione della risposta nei pazienti affetti da POEMS è un requisito fondamentale [84]. La valutazione della risposta in una patologia altamente complessa come la POEMS deve tenere contro delle molteplici caratteristiche cliniche, utilizzando delle valutazioni facilmente applicabili e riproducibili, con lo scopo di eliminare la soggettività dalla valutazione stessa. Attualmente, non ci sono linee guida o criteri standard per la valutazione della risposta: vengono utilizzate: la risposta ematologica (valutata come riduzione e/o scomparsa della CM), la modificazione dei valori del VEGF e la risposta clinico/neurologica. Questo tipo di valutazione presenta peraltro delle criticità: nella POEMS, la CM è normalmente di modesta entità e il FLC ratio è normale, rendendo quindi inapplicabili i criteri attualmente utilizzati per valutare la risposta ematologica nel MM [9,16]; inoltre, è stato segnalato come la risposta clinica possa essere indipendente dall'ottenimento di una remissione ematologica [55]. Per quanto riguarda il VEGF, non c'è standardizzazione dei valori di riferimento, con sostanziali variazioni tra i diversi studi pubblicati, né un *consensus* definitivo su quale sia il metodo migliore per valutarlo (su siero o plasma).

Infine non abbiamo dei reali parametri per definire la risposta clinica nella POEMS: spesso il paziente è definito responsivo se presenta un non meglio definito miglioramento clinico. Per la valutazione del sintomo più importante nei pazienti con POEMS (neuropatia periferica), viene utilizzata spesso solo la scala ONLS, uno strumento semplice che tuttavia non distingue tra le forme sensoriali, motorie o dolorose della neuropatia stessa. Come esperienza personale, nell'ambito di uno studio prospettico per valutare l'efficacia della lenalidomide, erano utilizzate tre scale neurologiche (ONLS: per valutare i limiti e la disabilità causati dalla neuropatia periferica, MRC per valutare la forza muscolare, INCAT per valutare la sensibilità degli arti) associandole ad EMG. Per valutare la risposta clinica, veniva utilizzata una scala specificatamente sviluppata, che valutava le modificazioni durante il trattamento di dieci caratteristiche cliniche facilmente riproducibili e obiettivabili [37]. La variazione del punteggio globale ottenuto applicando queste scale, veniva utilizzata per stimare l'entità della risposta clinica rendendolo strumento utile anche nel follow up.

Prognosi e recidiva

Il decorso della POEMS è cronico e progressivo, ma ASCT e l'utilizzo delle nuove molecole possono prolungare la sopravvivenza [5,8,68]. Whang et al.[98] hanno analizzato retrospettivamente 362 pazienti con POEMS di nuova diagnosi, identificando quattro variabili cliniche associate a una ridotta sopravvivenza (età> 50 anni, ipertensione polmonare, versamento pleurico, eGFR <30 ml/min). Queste variabili sono state incluse in un normogramma, che stima la sopravvivenza dei pazienti a 5 e 10 anni [98]. Un'altra analisi retrospettiva, in questo caso su 262 pazienti recidivati, riporta che

il solo 4% risulta refrattario alla terapia di I linea, che il 20% evidenzia progressione entro 5 anni e un ulteriore 10% dopo 10 anni. Nel paziente recidivato, bassi valori di albumina e il non ottenere la risposta completa ematologica dopo la I linea risultano fattori di rischio indipendenti per la PFS [99].

In caso di recidiva clinica/sintomatica, il paziente deve essere avviato a terapia di II linea, mentre l'osservazione clinico/strumentale è l'approccio attualmente consigliato nei pazienti asintomatici con recidiva ematologica o con incremento del VEGF sierico. La maggior parte dei pazienti recidivati viene recuperata con terapie di seconda linea, evidenziando PFS prolungata in oltre il 90% dei casi [79]. Al momento non è possibile definire quale sia la migliore terapia di salvataggio nella POEMS, a causa della mancanza di studi randomizzati e della piccola dimensione del campione e dei limiti metodologici e di valutazione della risposta degli studi disponibili. Complessivamente, la lenalidomide, da sola o in combinazione con desametasone ad alte dosi, sembra la molecola più promettente in questo contesto, con ottimi risultati e un buon profilo di tollerabilità e tossicità a lungo termine [79,81]. Da rilevare che la RT permette discreto controllo a lungo termine anche nei pazienti con recidiva localizzata [58]. Nuovi trattamenti (quali ixazomib e daratumumab, da soli o in combinazione) sembrano molto promettenti anche in questa rara patologia.

Conclusioni

La POEMS è una malattia rara, spesso non diagnosticata o riconosciuta tardivamente. È importante che l'ematologo consideri anche la POEMS nella diagnosi differenziale delle discrasie plasmacellulari, ricercando segni e sintomi della patologia stessa. D'altra parte, va ricordato che riscontrare incremento del VEGF sierico non è di per sé aver fatto diagnosi di POEMS: valori elevati di VEGF si possono riscontrare in diverse situazioni, tra cui anche una semplice carenza marziale.

Se la RT nella malattia localizzata e ASCT nella malattia diffusa sono ad oggi le terapie di riferimento nella POEMS alla diagnosi, altri trattamenti come la lenalidomide (eventualmente in associazione) hanno dimostrato efficacia e buona tollerabilità anche in caso di pazienti recidivati. Da non dimenticare nel trattamento della POEMS la concomitante terapia di supporto, quale la riabilitazione neuromotoria che, in associazione ad un trattamento efficace, consente di migliorare i risultati clinici che si ottengono in questi pazienti.

Bibliografia

1. Bardwick PA, Zvaifler NJ, Gill GN, et al. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, and skin changes: the POEMS syndrome. Report on two cases and a review of the literature. Medicine. 1980;59(4):311-22.
2. Takatsuki K, Sanada I. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy and endocrine disorder: clinical and laboratory features of 109 reported cases. Jpn J Clin Oncol. 1983;13(3):543-55.
3. Soubrier MJ, Dubost JJ, Sauvezie BJ. POEMS syndrome: a study of 25 cases and a review of the literature. French Study Group on POEMS Syndrome. Am J Med. 1994;97(6):543-53.
4. Singh D, Wadhwa J, Kumar L, et al. POEMS syndrome: experience with fourteen cases. Leuk Lymphoma. 2003;44(10):1749-52.
5. Li Li J, Zhou DB, Huang Z, et al. Clinical characteristics and long-term outcome of patients with POEMS syndrome in China. Ann Hematol. 2011;90(7):819-26.
6. Kulkarni GB, Mahadevan A, Taly AB, et al. Clinicopathological profile of polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein and skin changes (POEMS) syndrome. J Clin Neurosci. 2011;18(3):356-60.
7. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, et al. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. Blood. 2003;101(7):2496-506.
8. Dispenzieri A. POEMS syndrome. Blood Rev. 2007;21(6):285-99.
9. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 2014;15(12):e538-48.
10. Saperstein DS, Katz JS, Amato AA, et al. Clinical spectrum of chronic acquired demyelinating polyneurophaly. Muscle Nerve. 2001;24(3):311-2.
11. Briani C, Fedrigo M, Manara R, et al. Pachymeningeal involvement in POEMS syndrome: MRI and histopathological study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2012;83(1):33-7.
12. Guo X, Qin X, Zhang Y. Electrophysiological features of POEMS syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. J Clin Neurosci. 2014;21(4):587-90.
13. Nasu S, Misawa S, Sekiguchi Y, et al. Different neurological and physiological profiles in POEMS syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2012;83(5):476-99.
14. Scarlato M, Previtali SC, Carpo M, et al. Polyneuropathy in POEMS syndrome: role of angiogenic factors in the pathogenesis. Brain. 2005;128(Pt 8):1911-20.
15. Abe D, Nakaseko C, Takeuchi M, et al. Restrictive usage of monoclonal immunoglobulin lambda light chain germline in POEMS syndrome. Blood. 2008;112(3):836-9.
16. Stankowski-Drengler T, Gertz MA, Katzmann JA, et al. Serum immunoglobulin free light chain measurements and heavy chain isotype usage provide insight into disease biology in patients with POEMS syndrome. Am J Hematol. 2010;85(6):431-4.
17. Shibuya K, Misawa S, Horikoshi T, et al. Detection of bone lesions by CT in POEMS syndrome. Intern Med. 2011;50(13):1393-6.
18. Shi X, Hu S, Luo X, et al. CT characteristics in 24 patients with POEMS syndrome. Acta Radiol. 2016;57(1):51-7.
19. Narváez JA, Majós C, Narváez J, et al. POEMS syndrome: unusual radiographic, scintigraphic and CT features. Eur Radiol. 1998;8(1):134-6.
20. Albertí MA, Martinez-Yélamos S, Fernandez A, et al. 18F-FDG PET/CT in the evaluation of POEMS syndrome. Eur J Radiol. 2010;76(2):180-2.
21. Pan Q, Li J, Li F, et al. Characterizing POEMS Syndrome with 18F-FDG PET/CT. J Nucl Med. 2015;56(9):1334-7.
22. D'Souza A, Lacy M, Gertz M, et al. Long-term outcomes after autologous stem cell transplantation for patients with POEMS syndrome (osteosclerotic myeloma): a single-center experience. Blood. 2012;120(1):56-62.
23. Haap M, Wiefels J, Horger M, et al. Clinical, laboratory and imaging findings in Castleman's disease—the subtype decides. Blood Rev. 2018;32(3):225-234.
24. Dispenzieri A, Armitage JO, Loe MJ, et al. The clinical spectrum of Castleman's disease. Am J Hematol. 2012;87(11):997-1002.

25. Dao LN, Hanson CA, Dispenzieri A, et al. Bone marrow histopathology in POEMS syndrome: a distinctive combination of plasma cell, lymphoid, and myeloid findings in 87 patients. Blood. 2011;117(24):6438-44.
26. Li J, Zhou DB. New advances in the diagnosis and treatment of POEMS SYNDROME. Br J Haematol. 2013;161(3):303-15.
27. Pihan M, Keddie S, D'Sa S, et al. Raised VEGF: High sensitivity and specificity in the diagnosis of POEMS syndrome. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2018;15;5(5):e486
28. Nobile-Orazio E, Terenghi F, Giannotta C, et al. Serum VEGF levels in POEMS syndrome and in immune mediated neuropaties. Neurology. 2009;72(11):1024-6.
29. Watanabe O, Maruyama I, Arimura K, et al. Overproduction of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is causative in Crow-Fukase (POEMS) syndrome. Muscle Nerve. 1998;21(11):1390-7.
30. Arimura K. Increased vascular endothelial growth factor (VEGF) is causative in Crow-Fukase syndrome Rinsho Shinkeigaku. 1999;39(1):84-5.
31. Briani C, Fabrizi GM, Ruggero S, et al. Vascular endothelial growth factor helps differentiate neuropathies in rare plasma cell dyscrasias. Muscle Nerve. 2011;43(2):164-7.
32. Misawa S, Sato Y, Katayama K, et al. Vascular endothelial growth factor as a predictive marker for POEMS syndrome treatment response: retrospective cohort study. BMJ Open. 2015;5:e009157.
33. Webb NJ, Bottomley MJ, Watson CJ, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) is released from platelets during blood clotting: implications for measurement of circulating VEGF levels in clinical disease. Clin Sci. 1998;94(4):395-404.
34. Higuchi M, Kamijo H, Koyama T, et al. POEMS syndrome caused refractory ascites in a polycystic disease patient undergoing hemodialysis. Clin Exp Nephrol. 2003;7(4):301-5.
35. Cui RT, Yu SY, Huang XS, et al. The characteristics of ascites in patients with POEMS syndrome. Ann Hematol. 2013;92(12):1661-4.
36. Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2019 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2019;94(7):812-827.
37. Nozza A, Terenghi F, Gallia F, et al. Lenalidomide and dexamethasone in patients with POEMS syndrome: results of a prospective, open-label trial. Br J Haematol. 2017;179(5):748-755.
38. Gandhi GY, Basu R, Dispenzieri A. Endocrinopathy in POEMS syndrome: the Mayo Clinic experience. Mayo Clin Proc. 2007;82(7):836-42.
39. Caimari F, Keddie S, Lunn MP, et al. Prevalence and course of endocrinophaty in POEMS Syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104(6):2140-2146.
40. Miest RY, Comfere NI, Dispenzieri A, et al. Cutaneous manifestations in patients with POEMS syndrome. Int J Dermatol. 2013;52(11):1349-56.
41. Bachmeyer C. Acquired facial atrophy: a neglected clinical sign of POEMS syndrome. Am J Hematol. 2012;87(1):131.
42. Barete S, Mouawad R, Choquet S, et al. Skin manifestations and vascular endothelial growth factor levels in POEMS syndrome: impact of autologous hematopoietic stem cell transplantation. Arch Dermatol. 2010;146(6):615-23.
43. Kaushik M, Pulido JS, Abreu R, et al. Ocular findings in patients with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, and skin changes syndrome. Ophthalmology. 2011;118:18(4):778-82.
44. Cui R, Yu S, Huang X. Papilloedema is an independent prognostic factor for POEMS syndrome J Neurol. 2014;261(1):60-5.
45. Li J, Tian Z, Zheng HY, et al. Pulmonary hypertension in POEMS syndrome. Haematologica. 2013;98(3):393-8.
46. Chandrashekaran S, Dispenzieri A, Cha SS, et al. Pulmonary morbidity improves after autologous stem cell transplantation in POEMS syndrome. Respir Med. 2015;109(1):122-30.
47. Dao LN, Hanson CA, Dispenzieri A, et al. Bone marrow histopathology in POEMS syndrome: a distinctive combination of plasma cell, lymphoid and myeloid findings in 87 patients. Blood. 2011;117:117(24):6438-44.
48. Kang WY, Shen KN, Duan MH, et al. 14q32 translocations and 13q14 deletions are common cytogenetic abnormalities in POEMS syndrome. Eur J Haematol. 2013;91(6):490-6.
49. Nagao Y, Mimura N, Takeda J, et al. Genetic and transcriptional landscape of plasma cells in POEMS syndrome. Leukemia. 2019;33(7):1723-1735.
50. Dupont SA, Dispenzieri A, Mauermann ML, et al. Cerebral infarction in POEMS syndrome: incidence, risk factors, and imaging characteristics. Neurology. 2009;73(16):1308-12.
51. Nobile-Orazio E. Neuropathy and monoclonal gammopathy. Handb Clin Neurol. 2013;115:443-59.
52. Gherardi RK, Bélec L, Soubrier M, et al. Overproduction of proinflammatory cytokines imbalanced by their antagonists in POEMS syndrome. Blood. 1996;87(4):1458-65.
53. Lesprit P, Godeau B, Authier FJ, et al. Pulmonary hypertension in POEMS syndrome: a new feature mediated by cytokines. Am J Respir Crit Care Med. 1998;157(3):907-11.
54. Misawa S, Sato Y, Katayama K, et al. Safety and efficacy of thalidomide in patients with POEMS syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol. 2016;15(11):1129-37.
55. Li J, Zhang W, Jiao L, et al. Combination of melphalan and dexamethasone for patients with newly diagnosed POEMS syndrome. Blood. 2011;117(24):6445-9.
56. Li J, Huang XF, Cai QQ, et al. A prospective phase II study of low dose lenalidomide plus dexamethasone in patients with newly diagnosed polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, and skin changes (POEMS) syndrome. Am J Hematol. 2018;93(6):803-809.
57. Dispenzieri A. How I treat POEMS syndrome. Blood. 2012;119(24):5650-8.
58. Suh YG, Kim YS, Suh CO, et al. The role of radiotherapy in the management of POEMS syndrome Radiat Oncol. 2014;9(1):265-274.
59. Humeniuk MS, Gertz MA, Lacy MQ, et al. Outcomes of patients with POEMS syndrome treated initially with radiation. Blood. 2013:122(1):68-73.
60. Brewis MJ, Church AC, Peacock AJ, et al. Pulmonary hypetension in POEMS syndrome: resolution following radiotherapy. Pulm Circ. 2014;4(4):732-5.
61. Cook G, Iacobelli S, van Biezen A, et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation in patients with POEMS syndrome: a retrospective study of the Plasma Cell Disorder subcommittee of the Chronic Malignancy Working Party of the European Society for Blood & Marrow Transplantation. Haematologica. 2017;102(1):160-7.
62. Saini NY, Patel RD, Varma A, et al. Long-term durable efficacy of autologous stem cell transplantation in POEMS syndrome. Am J Hematol. 2019;94(3):E72-E74.
63. Kojima H, Katsuoka Y, Katsura Y, et al. Successful treatment of a patient with POEMS syndrome by tandem high-dose chemotherapy with autologous CD34+ purged stem cell rescue. Int J Hematol. 2006;84(2):182-5.
64. Kanai K, Sawai S, Sogawa K, et al. Markedly upregulated serum interleukin-12 as a novel biomarker in POEMS syndrome. Neurology. 2012;79(6):575-82.
65. Jimenez-Zepeda VH, Trudel S, Reece DE. Cyclophosphamide and prednisone induction followed by cyclophosphamide mobilization effectively decreases the incidence of engraftment syndrome in patients with POEMS syndrome who undergo stem cell transplantation. Am J Hematol. 2011;86(10):873-5.
66. Li J, Zhang W, Duan MH. PBSC mobilization in newly diagnosed patients with POEMS syndrome: outcomes and prognostic factors. Bone Marrow Transplant. 2013;48(2):233-7.
67. Muto T, Ohwada C, Takaishi K, et al. Safety and Efficacy of Granulocyte Colony-Stimulating Factor Monotherapy for Peripheral Blood Stem Cell Collection in POEMS Syndrome. Biol Blood Marrow Transplant. 2017;23(2):361-3.

68. Shimizu N, Nakaseko C, Sakaida E, et al. Factors associated with the efficiency of PBSC collection in POEMS syndrome patients undergoing autologous PBSC transplantation. Bone Marrow Transplant. 2012;47(7):1010-2.

69. Cai H, Bai J, Li J, et al. Impact of lenalidomide exposure on blood cell collection for autotransplants in persons with POEMS syndrome. Arch Med Sci. 2018;14(5):1048-54.

70. Shimizu N, Sakaida E, Ohwada C, et al. Mobilization of PBSCs in poor mobilizers with POEMS syndrome using G-CSF with plerixafor. Bone Marrow Transplant. 2012;47(12):1587-8.

71. Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, et al. Peripheral blood stem cell transplant for POEMS syndrome is associated with high rates of engraftment syndrome. Eur J Haematol. 2008;80(5):397-406.

72. Zhao H, Huang XF, Gao XM, et al. What is the best first-line treatment for POEMS syndrome: autologous transplantation, melphalan and dexamethasone, or lenalidomide and dexamethasone? Leukemia. 2019;33(4):1023-9.

73. Sinisalo M, Hietaharju A, Sauranen J, et al. Thalidomide in POEMS syndrome: case report. Am J Hematol. 2004;76(1):66-8.

74. Kim SY, Lee SA, Ryoo HM, et al. Thalidomide for POEMS syndrome. Ann Hematol. 2006;85(8):545-6.

75. Kuwabara S, Misawa S, Kanai K, et al. Thalidomide reduces serum VEGF levels and improves peripheral neuropathy in POEMS syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008;79(11):1255-7.

76. Dispenzieri A, Klein CJ, Mauermann ML. Lenalidomide therapy in a patient with POEMS Syndrome. Blood. 2007;110(3):1075-6.

77. Vannata B, Laurenti L, Chiusolo P, et al. Efficacy of lenalidomide plus dexamethasone for POEMS syndrome relapsed after autologous peripheral stem-cell transplantation. Am J Hematol. 2012;87(6):641-2.

78. Suyan E, Yağcı M, Sucak GT. Complete remission with a combination of lenalidomide, cyclophosphamide and prednisolone in a patient with incomplete POEMS syndrome. Acta Haematol. 2011;126(4):199-201.

79. Cai QQ, Wang C, Cao XX, et al. Efficacy and safety of low-dose lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory POEMS syndrome. Eur J Haematol. 2015;95(4):325-30.

80. Royer B, Merlusca L, Abraham J, et al. Efficacy of lenalidomide in POEMS syndrome: a retrospective study of 20 patients. Am J Hematol. 2013;88(3):207-12.

81. Zagouri F, Kastritis E, Gavriatopoulou M, et al. Lenalidomide in patients with POEMS syndrome: a systematic review and pooled analysis. Leuk Lymphoma. 2014;55(9):2018-23.

82. Jaccard A, Lazareth A, Karlin L, et al. A Prospective Phase II Trial of Lenalidomide and Dexamethasone (LEN-DEX) in POEMS Syndrome. ASH Annual Meeting. Abstracts 2014;124(21):36.

83. Mitsutake A, Matsumoto H, Hatano K, et al. Lenalidomide-Induced Ischemic Cerebrovascular Disease in Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal Gammopathy, and Skin Changes Syndrome. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2018;27(6):e102-e103.

84. Tang X, Shi X, Sun A, et al. Successful bortezomib-based treatment in POEMS syndrome. Eur J Haematol. 2009;83(6):609-10.

85. Kaygusuz I, Tezcan H, Cetiner M, et al. Bortezomib: a new therapeutic option for POEMS syndrome. Eur J Haematol. 2010;84(2):175-7.

86. Ohguchi H, Ohba R, Onishi Y, et al. Successful treatment with bortezomib and thalidomide for POEMS syndrome. Ann Hematol. 2011;90(9):1113-4.

87. Warsame R, Kohut IE, Dispenzieri A. Successful use of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone to treat a case of relapsed POEMS. Eur J Haematol. 2012;88(6):549-50.

88. He H, Fu W, Du J, et al. Successful treatment of newly diagnosed POEMS syndrome with reduced-dose bortezomib based regimen. Br J Haematol. 2018;181(1):126-128.

89. Sekiguchi Y, Misawa S, Shibuya K, et al. Ambiguous effects of anti-VEGF monoclonal antibody (bevacizumab) for POEMS syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013;84(12):1346-8.

90. Straume O, Bergheim J, Ernst P. Bevacizumab therapy for POEMS syndrome. Blood. 2006;107(12):4972-3.

91. Kanai K, Kuwabara S, Misawa S, et al. Failure of treatment with anti-VEGF monoclonal antibody for long-standing POEMS syndrome. Intern Med. 2007;46(6):311-313.

92. Samaras P, Bauer S, Stenner-Liewen F, et al. Treatment of POEMS syndrome with bevacizumab. Haematologica. 2007;92(10):1438-1439.

93. Khan M, Stone K, van Rhee F. Daratumumab for POEMS Syndrome. Mayo Clin Proc. 2018;93(4):542-544.

94. Kourelis T, Kapoor P, Dingli D, et al. The use of proteasome inhibitors among patients with POEMS syndrome. JCO. 2017:35(15)e19530.

95. Xu J, Wang Q, Xu H, et al. Anti-BCMA CAR-T cells for treatment of plasma cell dyscrasia: case report on POEMS syndrome and multiple myeloma. J Hematol Oncol. 2018;11(1):128.

96. Dispenzieri A, Lacy M, Mauermann M, et al. Ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for patients with POEMS syndrome. J Clin Oncol. 2019;37(15):suppl. 8019-8019.

97. Dispenzieri A. Ushering in a new era for POEMS. Blood. 2011;117(24):6405-6.

98. Wang C, Huang XF, Cai QQ, et al. Prognostic study for overall survival in patients with newly diagnosed POEMS syndrome. Leukemia. 2017;31(1):100-6.

99. Kourelis TV, Buadi FK, Gertz MA, et al. Risk factors for and outcomes of patients with POEMS syndrome who experience progression after first-line treatment. Leukemia. 2016;30(5):1079-85.

Parole Chiave

Sindrome di POEMS, VEGF, lenalidomide.

Indirizzi per la corrispondenza

Andrea Nozza
UO di Medicina Interna; Ospedale Civile
Corso Milano, 19 - Vigevano (PV)
Tel: 0381 333294
e-mail: andrea_nozza@asst-pavia.it

Amiloidosi



Marco Basset, Margherita Bozzola, Giovanni Palladini

Centro per lo Studio e la Cura delle Amiloidosi Sistemiche, Dipartimento di Medicina Molecolare, IRCCS Policlinico San Matteo, Università di Pavia, Pavia, Italia

Introduzione

Con il termine di amiloidosi si fa riferimento a un gruppo di malattie causate dall'alterato ripiegamento di una proteina che, aggregandosi, si deposita negli organi e nei tessuti sotto forma di fibrille, causando un progressivo danno d'organo [1]. Al momento sono state descritte 36 diverse proteine in grado di formare amiloide nell'uomo [2]. Alcune di queste, come il precursore β dell'amiloide nella malattia di Alzheimer, sono responsabili di forme di amiloidosi localizzata, mentre altre possono dare origine a forme di amiloidosi sistemica, con deposizione di amiloide in tutti gli organi e tessuti. Le amiloidosi sistemiche possono essere acquisite o ereditarie. Le forme più comuni di amiloidosi sistemica acquisita sono l'amiloidosi da catene leggere libere immunoglobuliniche (amiloidosi AL), l'amiloidosi da transtiretina *wild-type* (amiloidosi ATTRwt) e l'amiloidosi associata a flogosi cronica (amiloidosi AA). Per quanto riguarda le amiloidosi sistemiche ereditarie, le più comuni sono causate da mutazioni puntiformi nel gene della transtiretina, responsabili di amiloidosi a coinvolgimento del sistema nervoso periferico e del cuore. Tuttavia, sono note anche amiloidosi ereditarie meno comuni, causate da variazioni genetiche nei geni dell'apolipoproteina AI, dell'apolipoproteina AII, dell'apolipoproteina CII, del fibrinogeno e del lisozima.

Nonostante esistano diversi tipi di amiloidosi sistemica, i sintomi e le manifestazioni cliniche sono nella maggior parte dei casi aspecifici e dipendono principalmente dal tipo di coinvolgimento d'organo. Di solito, le manifestazioni cliniche non permettono di differenziare i vari tipi di amiloidosi. Per questo motivo, è fondamentale una corretta diagnosi differenziale, che nella maggior parte dei casi si ottiene mediante tipizzazione dei depositi di amiloide nei tessuti con tecniche affidabili.

In questo capitolo, parleremo dell'amiloidosi AL, che è causata da un piccolo clone plasmacellulare che produce una catena leggera libera amiloidogenica [3].

Epidemiologia

Sfortunatamente, la mancanza di studi su vaste popolazioni di pazienti non consente di avere dati sufficienti per avere una corretta stima dell'incidenza dell'amiloidosi AL. Tuttavia, è noto che la prevalenza di questa malattia aumenta con l'età e raddoppia nei pazienti con più di 65 anni di età rispetto a quelli con età compresa tra i 35 e i 54 anni. L'età mediana di diagnosi è di 63 anni e il 55% sono di sesso maschile [4]. Il principale fattore di rischio per lo sviluppo di questa malattia è la presenza di una componente monoclonale. È stato descritto, infatti, che pazienti affetti da gammopatia monoclonale di significato indeterminato (MGUS) hanno un rischio relativo di sviluppare amiloidosi AL di 8,8 rispetto ai pazienti che non hanno un MGUS [5]. In uno studio eseguito su 1.384 pazienti affetti da MGUS, seguiti fino a 50 anni dalla diagnosi, 14 hanno sviluppato un'amiloidosi AL. Circa il 10-15% dei pazienti con mieloma multiplo hanno una coesistente amiloidosi AL clinicamente manifesta, mentre nel 38% dei casi il mieloma multiplo è accompagnato da un'amiloidosi AL la cui sintomatologia può essere clinicamente non evidente [6]. Inoltre, tra i pazienti con mieloma multiplo in cui alla diagnosi non è presente una coesistente amiloidosi AL, circa l'1% svilupperà questa forma di amiloidosi [7].

Il primo studio che ha valutato l'incidenza dell'amiloidosi AL è stato condotto in Minnesota (USA), all'interno del *Olmsted County Project*, ed ha riportato un tasso di 8,9 milioni di persone l'anno tra il 1950 e il 1989 e di 10,5 milioni di persone l'anno affette da amiloidosi AL sistemica tra il 1970 e il 1989 [8]. Un aggiornamento di questo studio ha mostrato un'incidenza di 12 milioni di pazienti l'anno nella stessa regione tra il 1990 e il 2015. In Europa, uno studio simile è stato condotto in Francia tra il 2012 e il 2016, riportando un'incidenza di 12,5 milioni di persone affette per anno [9]. Nel Regno Unito e in Svezia, degli studi condotti a partire dai certificati di decesso e dalle diagnosi di dimissione estrapolate dalle cartelle cliniche ospedaliere, è emersa un'incidenza di amiloidosi sistemica intorno a 3 milioni di nuove diagnosi l'anno, in entrambi questi stati [10,11].

Fisiopatologia

L'amiloidosi AL è causata dalla presenza di un piccolo clone plasmacellulare (nel 50% dei casi l'infiltrato plasmacellulare mediano è inferiore al 10%) che produce una catena leggera libera λ nel

75-80% dei casi (Figura 1). Il clone amiloidogenico ha caratteristiche fenotipiche e un numero di alterazioni cromosomiche simili a quello del mieloma multiplo. Tuttavia, il suo profilo di espressione genetica è maggiormente simile a quello delle plasmacellule normali [12]. In ogni caso, le plasmacellule amiloidogeniche presentano alcuni aspetti biologici peculiari che sono in grado di influenzare la strategia terapeutica e la risposta ai farmaci. Una caratteristica singolare del clone dell'amiloidosi AL è la sua stretta dipendenza dall'efficienza del proteasoma per poter far fronte alla proteotossicità esercitata dalle catene leggere libere amiloidogeniche sulla stessa plasmacellula [13,14]. Questo spiega l'efficacia degli inibitori del proteasoma, tra cui principalmente il bortezomib, nell'amiloidosi AL. Tuttavia, l'efficacia di questo farmaco sembra ridotta in presenza dell'alterazione cromosomica più frequente nell'amiloidosi AL. Si tratta della traslocazione t(11;14), presente in circa il 50% dei casi [15], che si associa ad una prognosi peggiore in pazienti trattati con schemi contenenti il bortezomib e immunomodulatori (IMiDs) [16,17] ma che migliora con l'esposizione al melphalan, sia per os che ad alte dosi con il trapianto autologo di cellule staminali [18,19]. D'altra parte, la terapia con i soli melphalan e desametasone (MDex) per os, senza l'aggiunta del bortezomib, è associata ad una prognosi peggiore in presenza dell'amplificazione 1q21 [20]. Questa alterazione cromosomica è meno frequente ed è presente in meno del 20% dei pazienti [15]. Nel tentativo di trovare una correlazione tra le caratteristiche del clone e il tropismo d'organo presentato dalle catene leggere libere amiloidogeniche, sono stati condotti degli studi sui geni che codificano per la regione variabile delle catene leggere. È stato quindi osservato che tre geni Vλ, IGVL2-14, IGVL6-45 e IGVL3-1 codificano la maggior parte delle catene leggere libere λ amiloidogeniche [21-23]. Inoltre è stata rilevata un'associazione tra i geni germinali LV6-57, LV1-44 e KV1-33 e, rispettivamente, il coinvolgimento renale, cardiaco ed epatico [24,25]. Poiché il coinvolgimento cardiaco è il principale determinante della prognosi, sono stati eseguiti numerosi studi per cercare di capire

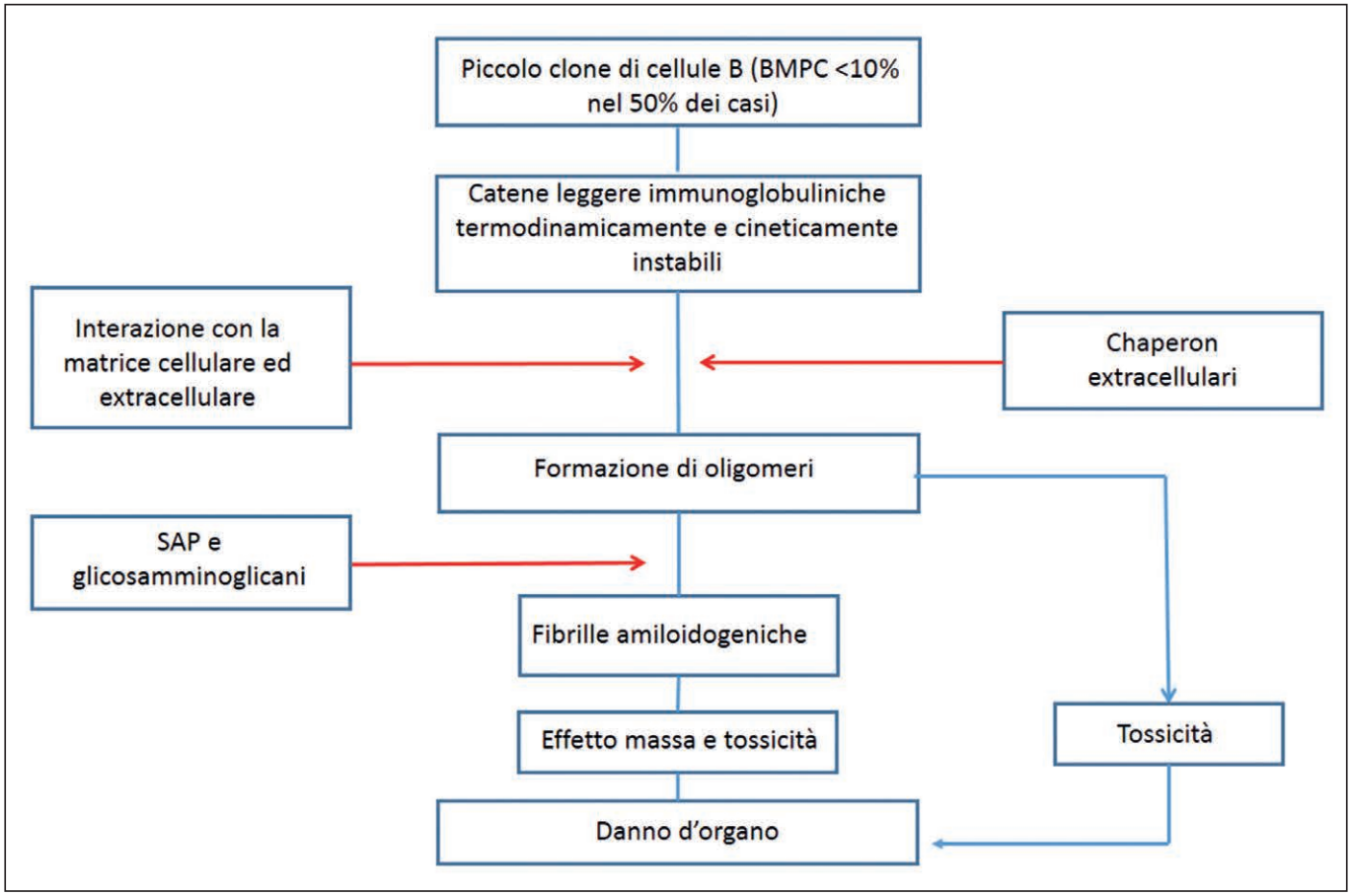


***Figura 1** - Meccanismi fisiopatologici dell'amiloidosi AL.*
Nel 70% dei pazienti con amiloidosi AL, la malattia è causata da un piccolo clone plasmacellulare, producente catene leggere libere λ, che sono termodinamicamente instabili e propense al misfolding per mutazioni nel gene della regione variabile delle catene leggere (IGLV). Le interazioni tra la proteina e componenti della matrice extracellulare, proteasi, ioni metallici, favoriscono la formazione di oligomeri e si possono costituire interazioni tra oligomeri e proteine di membrana cellulare. Gli oligomeri si depositano negli organi e nei tessuti come fibrille con struttura a foglietto β ripiegato. Nella formazione dei depositi di amiloide, le fibrille interagiscono con proteine della matrice extracellulare come la siero amiloide P (SAP), principale costituente dei depositi di amiloide e che li protegge dalla degradazione, e altri glicosamminoglicani che fungono da struttura per facilitare la formazione di nuove fibrille. Sia gli oligomeri che le fibrille di amiloide sono responsabili del danno d'organo: i primi per meccanismi di tossicità che riducono la vitalità cellulare; le seconde sovvertendo l'architettura dell'organo interessato, inducendone la disfunzione, e catalizzando la formazione di oligomeri e, quindi, promuovendo meccanismi di tossicità. BMPC, infiltrato plasmacellulare midollare; SAP, proteina siero amiloide P.

i meccanismi fisiopatologici con cui l'amiloidosi AL è in grado di danneggiare questo organo. Per molto tempo, l'ipotesi più accreditata era che la disfunzione cardiaca fosse causata dai depositi di amiloide che sovvertivano in modo irreversibile l'architettura del muscolo cardiaco. Nell'amiloidosi AL, la severità del danno cardiaco è accuratamente definita dalla concentrazione di NT-proBNP, un marcatore cardiaco che ha una sensibilità del 100% nei pazienti con amiloidosi AL cardiaca [26]. Le variazioni di questo marcatore, durante il corso della malattia, forniscono importanti informazioni prognostiche ed è noto che una sua riduzione può essere osservata in concomitanza ad una profonda diminuzione delle catene leggere libere amiloidogeniche dopo la terapia e si traduce in un recupero del danno cardiaco e un miglioramento della sopravvivenza [27]. Queste osservazioni hanno fatto sorgere l'ipotesi di un possibile nesso eziologico tra la concentrazione delle catene leggere libere circolanti e la disfunzione cardiaca da amiloidosi AL. A sostegno di questa ipotesi, sono stati raccolti dati da esperimenti su modelli animali e su colture cellulari. L'infusione di catene leggere libere amiloidogeniche purificate dall'urina di pazienti con amiloidosi AL cardiaca causa in pochi minuti un aumento della pressione telediastolica in cuori di topo isolati [28]. Nel *Caenorhabditis elegans*, un nematode la cui faringe pulsa ritmicamente ed è considerata un analogo del cuore dei vertebrati, l'esposizione del verme a catene leggere libere amiloidogeniche cardiotossiche causa una riduzione della frequenza faringea [29]. In ultimo, l'infusione di catene leggere libere di pazienti con amiloidosi AL cardiaca nel cuore di zebrafish porta ad una rapida riduzione della gittata cardiaca e della sopravvivenza del modello animale, prima che possa osservarsi la formazione di depositi di amiloide [30]. In tutti e tre questi esperimenti, i risultati osservati con le catene leggere amiloidogeniche e cardiotossiche non sono stati replicati con catene leggere di controllo, provenienti da pazienti con amiloidosi AL non cardiaca e da pazienti con mieloma multiplo. È stato inoltre osservato che l'esposizione di cellule cardiache in coltura a catene leggere di pazienti con amiloidosi cardiaca porta ad un aumento delle specie reattive dell'ossigeno (ROS) mediante un meccanismo che coinvolge la protein chinasi attivata dal mitogeno p38 (MAPK), traducendosi in disfunzione e morte cellulare [31]. Il fatto che MAPK regoli anche la trascrizione del peptide natriuretico di tipo B (BNP), costituisce il legame fisiopatologico tra le catene leggere amiloidgeniche e il NT-proBNP, chiarendo la basi molecolari che rendono questo marcatore così affidabile nella diagnosi, prognosi e valutazione della risposta dei pazienti con amiloidosi AL cardiaca.

Manifestazioni cliniche

Le manifestazioni cliniche dell'amiloidosi AL dipendono in gran parte dal tipo di coinvolgimento d'organo (Figura 2) e sono nella maggior parte dei casi aspecifiche. Infatti, le manifestazioni cliniche considerate patognomoniche, come la macroglossia, la porpora periorbitaria, la tumefazione dei tessuti molli sottomandibolari e la sindrome del tunnel carpale, che sono tipici di un coinvolgimento dei tessuti molli, non sono comuni. Pertanto, nella gran parte dei casi, l'amiloidosi AL si presenta con caratteristiche cliniche molto simili ad altre patologie tipiche del paziente anziano. I sintomi più comuni sono legati al coinvolgimento cardiaco e renale e sono, pertanto, quelli dello scompenso cardiaco e della sindrome nefrosica. Il coinvolgimento renale, se non riconosciuto e trattato prontamente, può portare ad un progressivo peggioramento della funzionalità renale, fino all'insufficienza renale terminale. L'amiloidosi AL epatica è caratterizzata da epatomegalia, in assenza di lesioni focali all'ecografia, e innalzamento degli indici di colestasi, principalmente della fosfatasi alcalina. La presenza di neuropatia periferica assonale, principalmente sensitiva, simmetrica e ad andamento centripeto è un sintomo di interessamento del sistema nervoso periferico. Il coinvolgimento del sistema nervoso autonomo generalmente si presenta con ipotensione ortostatica, che può essere preceduta da una "riso-

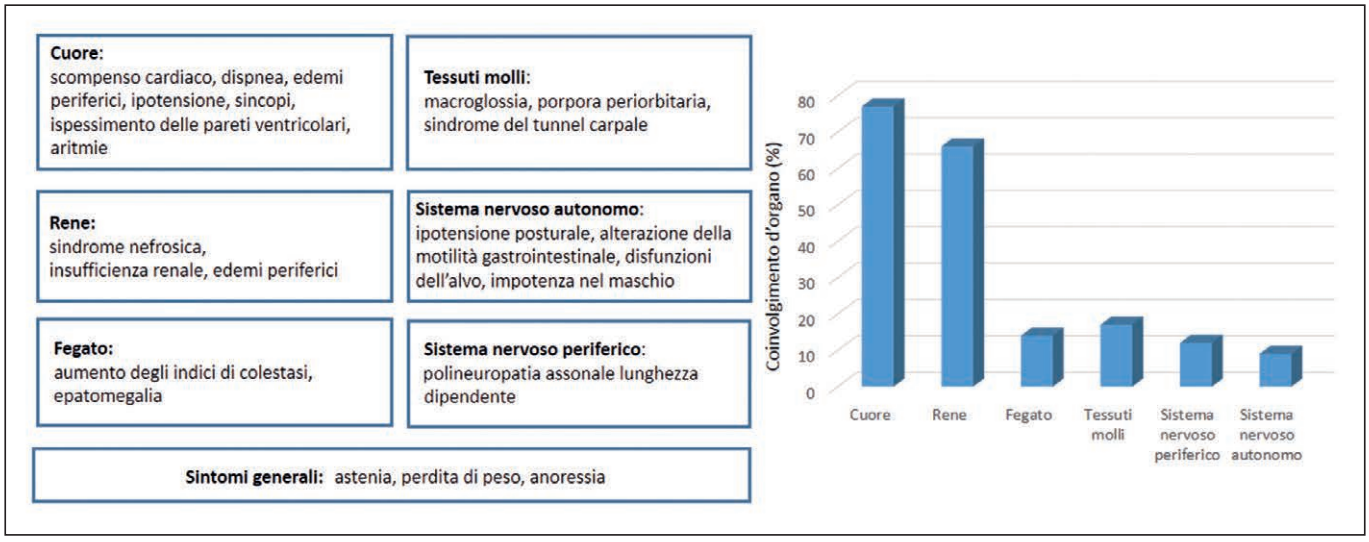


***Figura 2** - Interessamento d'organo nell'amiloidosi AL sistemica.*
Dati osservati in 1.065 pazienti con nuova diagnosi di amiloidosi AL presso il Centro per la Cura e lo Studio delle Amiloidosi Sistemiche di Pavia.

luzione" di una pregressa ipertensione arteriosa, disturbi della motilità intestinale e, nel maschio, disfunzione erettile. Questi sintomi "organo-specifici" possono essere accompagnati da manifestazioni sistemiche della malattia quali astenia profonda, disgeusia, anoressia con malnutrizione fino alla cachessia e manifestazioni emorragiche, dovute sia ad una maggiore fragilità vascolare che ad un possibile deficit acquisito del fattore X.

Poiché i sintomi e i segni dell'amiloidosi sono aspecifici e ricalcano quelli di patologie più comuni, l'amiloidosi AL è diagnosticata spesso tardivamente e quando ormai la malattia è in uno stadio avanzato. Recentemente, un'indagine ha mostrato come il 40% dei pazienti sia giunto ad una diagnosi dopo un anno o più dalla comparsa dei sintomi [32]. Questo potrebbe spiegare perché circa il 30% dei pazienti giunge alla diagnosi quando oramai il danno d'organo è molto avanzato e irreversibile e continuano ad avere una prognosi molto severa (inferiore ai 12 mesi) nonostante le nuove strategie terapeutiche disponibili [33,34].

La disponibilità di biomarcatori di danno d'organo presintomatico rappresenta una risorsa per giungere alla diagnosi precoce nei pazienti in cui è già nota la presenza di un clone plasmacellulare, come quelli affetti da MGUS. In questi pazienti, infatti, la misurazione del NT-proBNP e dell'albuminuria, che hanno una sensibilità diagnostica del 100% rispettivamente nel coinvolgimento cardiaco e renale da amiloidosi AL, consente di porre il sospetto di un'amiloidosi AL cardiaca o renale in una fase presintomatica, garantendo una migliore prognosi [33,35].

Diagnosi

Una volta posto il sospetto di amiloidosi AL, sulla base delle manifestazioni cliniche del paziente, è necessario procedere con una serie di accertamenti, che comprendono esami di laboratorio, diagnostica per immagini, analisi genetica e identificazione di proteine su tessuto, in modo da giungere rapidamente ad una diagnosi corretta (Figura 3).

Una volta posto il sospetto, la diagnosi di amiloidosi richiede la dimostrazione istologica su tessuto mediante colorazione con rosso Congo, che legandosi alle fibrille di amiloide, conferisce loro la caratteristica birifrangenza verde mela alla microscopia ottica con luce

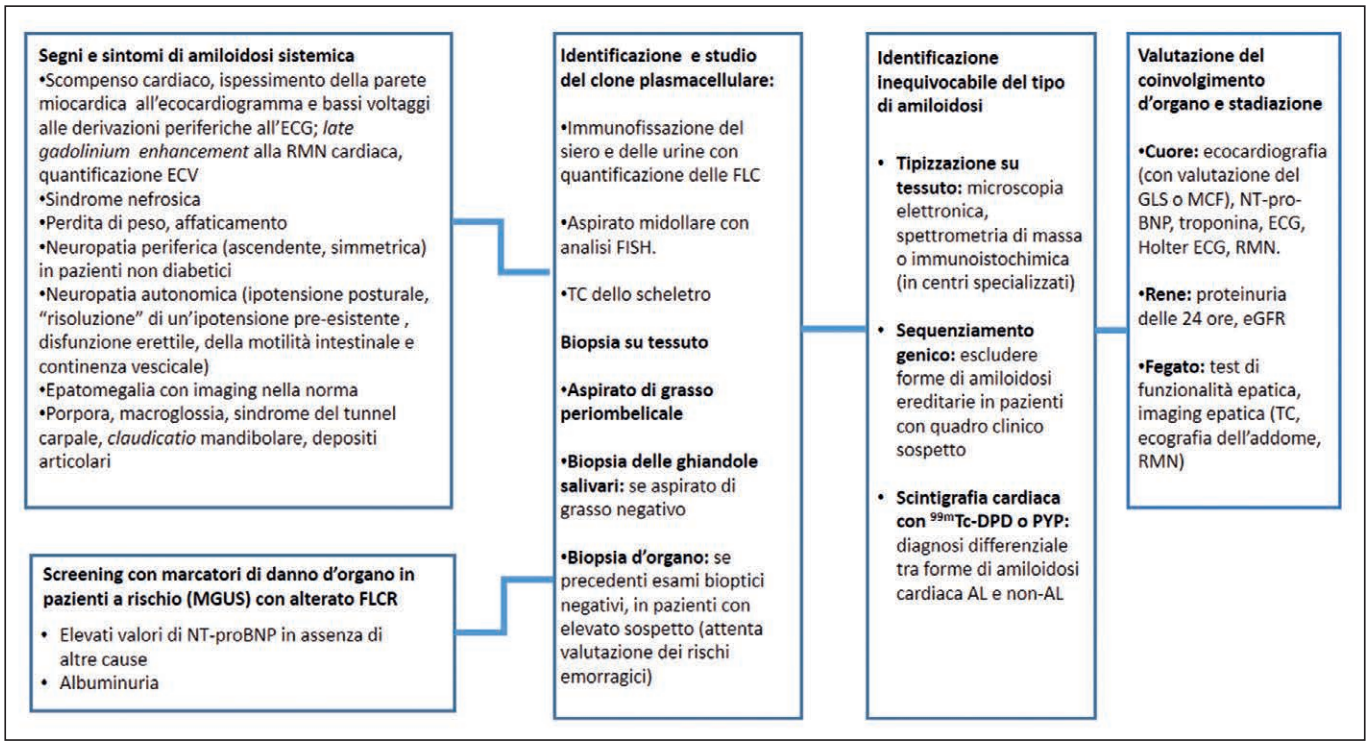


***Figura 3** - Percorso diagnostico nell'amiloidosi AL.*

Il sospetto di amiloidosi AL può basarsi sui sintomi di coinvolgimento d'organo o sull'alterazione dei biomarcatori nel corso dei controlli di pazienti con gammopatia monoclonale. Le indagini di diagnostica per immagini sono fondamentali per la diagnosi di amiloidosi cardiaca. Le caratteristiche ecocardiografiche dell'amiloidosi cardiaca avanzata sono presenza di ventricoli non dilatati con ispessimento delle pareti ventricolari, del setto interventricolare e interatriale e aspetto granular sparkling. La RMN cardiaca mostra un'alterata cinetica del mezzo di contrasto a livello miocardico con late enhancement subendocardico del gadolinio. Inoltre, la possibilità di misurare il volume extracellulare consente di eseguire una stima dell'entità dei depositi di amiloide. La diagnosi si basa sulla dimostrazione istologica dei depositi di amiloide. È possibile ricorrere a siti bioptici poco invasivi (grasso periombelicale e ghiandola salivare minore labiale) e, in casi selezionati, alla biopsia d'organo. La tipizzazione dei depositi di amiloide, la stadiazione del danno d'organo e la caratterizzazione del clone plasmacellulare sono fondamentali per la definizione del corretto approccio terapeutico.

DPD, acido 3,3-difosfono-1,2-propanedicarbossilico; ECG, elettrocardiogramma, ECV, volume extracellulare, GLS, global longitudinal strain; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; FLC, catene leggere libere; FISH, ibridazione in situ fluorescente; MCF, myocardial contraction fraction; MGUS, gammopatia monoclonale di significato indeterminato, NT-proBNP, frammento N-terminale del peptide natriuretico atriale di tipo B; RMN, risonanza magnetica nucleare; SNP, sistema nervoso periferico; TC, tomografia computerizzata; TTR, transtiretina.

polarizzata [1]. L'aspirato di grasso periombelicale è il sito bioptico più facilmente accessibile con pochi rischi per il paziente ed ha una sensibilità diagnostica dell'81% nell'amiloidosi AL. Nei pazienti in cui questo esame dà esito negativo, ma in cui permane un forte sospetto di amiloidosi, si possono prendere in considerazione altri siti bioptici [36]. Se si vuole evitare una procedura più invasiva, una possibilità è la biopsia della ghiandola salivare minore labiale. Questo esame, di facile esecuzione, ha una sensibilità diagnostica del 60% nei pazienti con amiloidosi AL con aspirato di grasso periombelicale negativo [37]. La biopsia dell'organo coinvolto è un'opzione da prendere con molta cautela nei pazienti con amiloidosi AL, per il rischio di emorragia, specialmente nel caso del fegato. Per questo motivo, l'approccio raccomandato per la biopsia epatica è quello transgiugulare rispetto a quello percutaneo.

Poiché le forme più comuni di amiloidosi sistemica hanno delle manifestazioni cliniche molto simili, la tipizzazione dei depositi di amiloide è necessaria per evitare una diagnosi errata (Tabella 1). Poiché la comune analisi immunoistochimica in microscopia ottica con anticorpi in commercio non è una tecnica affidabile nella caratterizzazione dei depositi di amiloide [38,39], le indagini di tipizzazione andrebbero eseguite sempre presso centri di riferimento. In centri specializzati, infatti, l'utilizzo di anticorpi realizzati appositamente rende più attendibile l'immunoistochimica in microscopia ottica [40]. L'analisi immunoistochimica in microscopia elettronica con anticorpi commerciali consente di identificare correttamente il tipo di amiloidosi nel 100% dei casi [36]. In alternativa si possono usare tecniche di analisi proteomica con spettrometria di massa, eseguite su tutto il tessuto o dopo tecnica *laser capture microdissection* delle aree contenenti depositi, a partire da un comune vetrino [41,42]. L'analisi genetica è necessaria per confermare o escludere le forme di amiloidosi sistemica ereditaria. La scintigrafia del cuore con traccianti ossei, come il tecnezio (^{99m}Tc) acido 3,3-difosfono-1,2-propanedicarbossilico (^{99m}Tc-DPD) è utile per distinguere forme di amiloidosi cardiaca AL e non-AL. Infatti, nell'amiloidosi AL, la captazione di questo tracciante a livello cardiaco è assente o moderata, a differenza dei pazienti con amiloidosi cardiaca da transtiretina, in cui si osserva una captazione miocardica molto intensa [43]. Questa indagine può permettere una diagnosi senza biopsia in pazienti con captazione cardiaca che non hanno componenti monoclonali all'immunofissazione del siero e delle urine [43]. Invece, anche se la captazione cardiaca alla scintigrafia miocardica con bifosfonati è intensa, in presenza di una componente monoclonale è necessario comunque sempre avere una conferma della tipizzazione su tessuto, perché, in alcuni casi, ci può essere una captazione di bifosfonati anche nell'amiloidosi AL. Nei pazienti con un sospetto di amiloidosi AL, un aspetto fondamentale del processo diagnostico è l'identificazione e la caratterizzazione del clone amiloidogenico. Date le piccole dimensioni del clone plasmacellulare, la corretta identificazione della catena leggera libera amiloidogenica richiede la combinazione di diverse tecniche ad alta sensibilità: l'elettroforesi capillare del siero e delle urine e la quantificazione delle catene leggere libere circolanti nel siero [44,45]. Negli ultimi anni, sono in corso di valutazione nuove metodiche ad alta sensibilità per l'identificazione della catena leggera libera amiloidogenica, basate su tecniche di spettrometria di massa [46]. Lo studio del clone amiloidogenico deve essere completato mediante aspirato di sangue midollare o biopsia osteomidollare. Il prelievo del midollo osseo consente di ottenere un campione per l'analisi FISH, per valutare la presenza di alterazioni citogenetiche che possano orientare la strategia terapeutica, come la traslocazione t(11;14) e l'amplificazione 1q21.

Una volta posta diagnosi di amiloidosi AL è importante definire il tipo di coinvolgimento d'organo e la sua severità. Nel 2010 sono stati approvati dalla Società Internazionale per l'Amiloidosi i criteri diagnostici per l'interessamento d'organo da amiloidosi, basati sull'uso di biomarcatori di danno d'organo, tecniche di imaging e manifestazioni cliniche (Tabella 2) [47]. La valutazione dell'interessamento cardiaco può avvalersi di numerose tecniche strumentali. Tra questi l'ecocardiografia si conferma essenziale per lo studio della cardiomiopatia da amiloidosi, mostrando un ispessimento delle pareti del ventricolo sinistro e un aspetto a vetro smerigliato. Mentre la frazione di eiezione è solitamente conservata fino agli stadi più avanzati della malattia, altri indici di funzione sistolica come il *global longitudinal strain* e il *midwall fraction shortening* sono spesso alterati ed hanno un valore prognostico [48,49]. L'elettrocardiogramma,

Tipo di amiloidosi	Precursore amiloidogenico	Acquisita/ereditaria	Coinvolgimento d'organo
AL sistemica	CL monoclonali	Acquisita	Tutti tranne SNC
ATTRwt	Transtiretina *wild-type*	Acquisita	Cuore, tessuti molli, polmone
ATTRm	Transtiretina mutata	Ereditaria	Cuore, SNP, SNA
AA	Siero amiloide A	Acquisita	Rene, cuore, fegato, polmoni
ApoAI	Apolipoproteina AI	Ereditaria	Fegato, testicoli, cuore, SNP
ALECT2	Fattore chemotattico leucocitario 2	Acquisita	Rene, principalmente

I tipi di amiloidosi sono identificati da acronimi dove la lettera "A", che sta per amiloidosi, è seguita dall'abbreviazione del precursore amiloidogenico.
CL, catene leggere immunoglobuliniche; SNA, sistema nervoso autonomo; SNC, sistema nervoso centrale; SNP, sistema nervoso periferico

***Tabella 1** - Tipi comuni di amiloidosi sistemica.*

Organo	Criteri diagnostici
Cuore	NT-proBNP >332 ng/l o mLVW >12 mm, in assenza di altre cause
Rene	Proteinuria >0,5 g/24 ore, principalmente albuminuria
Fegato	Fosfatasi alcalina 1,5 volte superiore al limite di riferimento Epatomegalia all'imaging (ecografia, TC o RMN)
Sistema nervoso periferico	Neuropatia periferica sensitivo-motoria distale simmetrica
Sistema nervoso autonomo	Disturbi della motilità intestinale, della continenza vescicale, ipotensione ortostatica e disfunzione erettile
Gastrointestinale	Biopsia positiva in presenza di sintomi
Polmonare	Biopsia positiva in presenza di sintomi
Tessuti molli	Macroglossia, porpora periorbitaria, artropatia, STC
mLVW, spessore medio della parete del ventricolo sinistro all'ecocardiografia; NT-proBNP, frammento N-terminale del peptide natriuretico atriale di tipo B; RMN, risonanza magnetica nucleare; STC, sindrome del tunnel carpale; TC, tomografia computerizzata.	

Tabella 2 *- Criteri diagnostici per interessamento d'organo.*

invece, può mostrare la presenza di bassi voltaggi nelle derivazioni periferiche nei pazienti con amiloidosi AL cardiaca. Anche la RMN cardiaca si è dimostrato uno strumento utile per la diagnosi e lo studio dell'amiloidosi cardiaca. La presenza di *late enhancement* del gadolinio è molto suggestiva per un coinvolgimento cardiaco da amiloidosi. Inoltre, la RMN cardiaca consente di quantificare il volume extracellulare che potrebbe rappresentare una stima dei depositi di amiloide [50]. Per quanto riguarda le indagini di medicina nucleare, è stato già discusso dell'utilità della scintigrafia con traccianti ossei per la diagnosi differenziale tra amiloidosi cardiaca AL e transtiretina. Tuttavia, alcuni studi hanno suggerito che anche i traccianti utilizzati per lo studio della malattia di Alzheimer, una forma di amiloidosi localizzata nel cervello, sono in grado di identificare l'amiloidosi cardiaca e potrebbero essere utili come strumenti per la quantificazione dei depositi di amiloide [51].

Prognosi e stadiazione

La sopravvivenza dei pazienti con amiloidosi AL è molto eterogenea ed è fortemente influenzata dal grado di severità del coinvolgimento cardiaco al momento della diagnosi. Ai due estremi abbiamo i pazienti con un coinvolgimento cardiaco estremamente avanzato, la cui prognosi è di alcune settimane nonostante le nuove terapie disponibili, e quelli che non hanno un'amiloidosi cardiaca, che possono sopravvivere anche per anni dalla diagnosi, anche in caso di mancata risposta alla terapia di prima linea. Questa particolare eterogenetità della prognosi ha reso necessario lo studio e la validazione di sistemi di stadiazione in grado di stratificare i pazienti con amiloidosi AL in base alla severità del danno cardiaco, in modo da definire la strategia terapeutica migliore. Questo è particolarmente vero per i pazienti con coinvolgimento cardiaco avanzato, la cui fragilità richiede l'impiego di regimi terapeutici a bassa intensità, ma che possano, allo stesso tempo, garantire una risposta ematologica rapida che possa tradursi in un miglioramento della sopravvivenza. Il primo sistema di stadiazione è stato proposto dai ricercatori della Mayo Clinic nel 2004, ed è basato sulla misurazione del NT-proBNP e delle troponine cardiache (Tabella 3) [52]. Questo sistema di stadiazione è stato in seguito modificato dai ricercatori europei, che hanno dimostrato come tra i pazienti in stadio III, avere una concentrazione di NT-proBNP >8500 ng/l identificava un gruppo con una prognosi significativamente peggiore a breve termine (Tabella 3) [53]. Questo è il sistema di stadiazione attualmente utilizzato nella pratica clinica e nelle sperimentazioni di nuovi farmaci. È altamente probabile che la ragione per cui il NT-proBNP sia così efficace nel discriminare la prognosi nell'amiloidosi AL cardiaca sia da ricercare nei meccanismi fisiopatologici della tossicità della catena leggera libera amiloidogenica, già discussi in precedenza. Recentemente, è stato proposto un sistema di stadiazione basato sul BNP [54]. L'utilità di questo marcatore nella definizione della prognosi dell'amiloidosi AL era già stata definita nei pazienti con insufficienza renale, condizione che influenza la concentrazione del NT-proBNP, limitandone l'efficacia nella determinazione della sopravvivenza [55].

Sebbene la severità del coinvolgimento cardiaco sia la principale responsabile delle morti precoci, le caratteristiche del clone amiloidogenico sono in grado di determinare la prognosi a lungo termine. I pazienti con amiloidosi AL e un infiltrato plasmacellulare midollare (BMPC) >10% hanno una prognosi peggiore, al pari dei pazienti che hanno una diagnosi concomitante di mieloma multiplo [56]. Inoltre, la presenza di alterazioni cromosomiche, come la traslocazione t(11;14) e l'amplificazione 1q21, si associano ad una peggiore prognosi nei pazienti esposti, rispettivamente, al bortezomib e al melphalan per os [16,18-20]. D'altra parte, alcuni studi hanno

Sistema di stadiazione	Cardiaco	Mayo Stage modificato	Renale
Marcatori	NT-proBNP >332 ng/l cTnT >0,035 ng/ml (o cTnI >0,01 ng/ml)	NT-proBNP >1800 ng/l cTnT >0,025 ng/ml dFLC >180 mg/l	Proteinuria >5 g/24h eGFR <50 ml/min per 1,73 m^2
Stadi	I. 0 marcatori alterati II. 1 marcatore alterato IIIa. 2 marcatori alterati e NT-proBNP <8500 ng/l IIIb. 2 marcatori alterati e NT-proBNP ≥8500 ng/l	I. 0 marcatori alterati II. 1 marcatore alterato III. 2 marcatori alterati IV. 3 marcatori alterati	I. 0 marcatori alterati II. 1 marcatore alterato III. 2 marcatori alterati
Sopravvivenza e rischio di dialisi*	I. mediana non raggiunta II. mediana 49 mesi IIIa. mediana 14 mesi IIIb. mediana 5 mesi	I. mediana non raggiunta II. mediana 57 mesi III. mediana 18 mesi IV. mediana 6 mesi	I. 1% dialisi a 2 anni II. 12% dialisi a 2 anni III. 48% dialisi a 2 anni

dFLC, differenza tra catene leggere libere amiloidogeniche e non amiloidogeniche; cTn, troponina cardiaca; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; NT-proBNP, frammento N-terminale del peptide natriuretico atriale di tipo B. *Dati osservati in 1.065 pazienti con nuova diagnosi di amiloidosi AL presso il Centro per la Cura e lo Studio delle Amiloidosi Sistemiche di Pavia.

***Tabella 3** - Sistemi di stadiazione cardiaca e renale nell'amiloidosi AL.*

dimostrato che pazienti con una dFLC (differenza tra catene leggere libere circolanti amiloidogeniche e non amiloidogeniche) molto bassa (<50 mg/l) hanno una prognosi migliore, indipendentemente dal grado di disfunzione cardiaca. [57,58].

La severità del danno renale, per quanto non sia un determinante della sopravvivenza, limita la qualità della vita e l'accesso ad alcune linee di terapia. Una diagnosi precoce, agli stadi iniziali di malattia renale, rende minimo il rischio di progressione verso l'insufficienza renale terminale. Invece, l'inizio della terapia specifica quando il danno renale è ormai avanzato, si associa ad un rischio più elevato di progressione verso la dialisi. Anche per il coinvolgimento renale è stato proposto e validato un sistema di stadiazione, basato sulla proteinuria delle 24 ore e l'eGFR (Tabella 3) [59].

Terapia

La coesistenza di un disordine clonale plasmacellulare e di un danno d'organo, che può essere esteso anche a più organi vitali, rende l'amiloidosi AL una malattia complessa per la gestione terapeutica e rappresenta una vera e propria sfida per gli ematologi che si occupano di mieloma multiplo. A dimostrazione di ciò, la sopravvivenza dei pazienti con amiloidosi AL dipende anche dall'esperienza del clinico nel trattamento di questa patologia [60]. Per questo motivo, i pazienti con amiloidosi AL dovrebbero essere sempre riferiti a centri specializzati per l'inizio della terapia. Nell'amiloidosi AL la terapia è diretta contro il clone plasmacellulare e ha come obiettivo la rapida riduzione della concentrazione delle catene leggere libere circolanti, nel tentativo di evitare una progressione del danno d'organo e migliorare così la sopravvivenza. Per questo motivo, la maggior parte degli schemi terapeutici sono gli stessi utilizzati nel trattamento del mieloma multiplo. Tuttavia, a differenza dei pazienti con mieloma multiplo, quelli affetti da amiloidosi AL sono più fragili, a causa del danno d'organo, hanno un elevato rischio di mortalità e sono maggiormente esposti ad un rischio di tossicità correlata alla terapia, specialmente nei primi mesi di trattamento. D'altra parte, se riescono a sopravvivere a questo primo periodo molto difficile e pericoloso, i pazienti con amiloidosi AL possono beneficiare di una sopravvivenza a lungo termine migliore rispetto a quelli affetti da mieloma multiplo [61]. Per queste ragioni, il trattamento dell'amiloidosi AL, oltre ad essere adattato al rischio, è generalmente eseguito con schemi a dosaggio attenuato, specialmente nei primi cicli. Inoltre, poiché l'obiettivo è la rapida riduzione delle catene leggere libere tossiche, la strategia terapeutica e la durata del trattamento dovrebbero essere guidate da un continuo monitoraggio dell'efficacia e non stabilite a priori. La risposta al trattamento dovrebbe essere valutata frequentemente, almeno ogni due cicli, in modo da poter ricorrere rapidamente ad una terapia di salvataggio in quei pazienti in cui non è stata raggiunta una risposta ematologica soddisfacente. Uno studio internazionale multicentrico ha permesso di stabilire e validare i criteri di risposta ematologica nell'amiloidosi AL (Tabella 4) [62]. Sono state identificate quattro categorie di risposta: remissione completa (CR), risposta parziale molto buona (VGPR), risposta parziale (PR) e non risposta (NR). Maggiore è la profondità della risposta, migliore è la sopravvivenza. Recentemente sono stati proposti i criteri di risposta anche per i pazienti con dFLC <50 mg/l, che non risultavano valutabili secondo i precedenti criteri (Tabella 4) [57,58]. Accanto ai criteri di risposta ematologica, sono stati proposti e validati i criteri di risposta cardiaca e renale, basati, rispettivamente, sul NT-proBNP e la proteinuria delle 24 ore (Tabella 4) [59,62]. Come il raggiungimento della risposta cardiaca si accompagna ad un miglioramento della sopravvivenza, così l'ottenimento della risposta renale si traduce in una riduzione del rischio di progressione del danno d'organo verso la dialisi. I criteri di risposta ematologica e di risposta

Tipo di risposta	Definizione
Risposta ematologica	
Risposta completa	Immunofissazione siero e urine negativa e FLCR nella norma
Risposta parziale molto buona	dFLC <40 mg/l
Risposta parziale	Riduzione della dFLC >50% dell'esordio
Low-dFLC response	dFLC <10 mg/l (dFLC >20 mg/l e <50 mg/l all'esordio)
Risposta cardiaca	Riduzione del NT-proBNP >30% e >300 ng/l dall'esordio
Risposta renale	Riduzione della proteinuria delle 24 ore >30% in assenza di una riduzione dell'eGFR >25%.
dFLC, differenza tra catene leggere libere amiloidogeniche e non amiloidogeniche; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; FLCR, rapporto delle catene leggere libere circolanti; NT-proBNP, frammento N-terminale del peptide natriuretico atriale di tipo B.	

Tabella 4 - Criteri di risposta ematologica e di risposta d'organo.

d'organo sono oggi gli strumenti che vengono utilizzati nella pratica clinica per orientare la strategia terapeutica e come endpoint surrogati nelle sperimentazioni cliniche.

Chemioterapia contro il clone plasmacellulare amiloidogenico

La chemioterapia contro le plasmacellule responsabili della produzione delle catene leggere libere amiloidogeniche è la pietra angolare del trattamento dell'amiloidosi AL e la disponibilità di nuovi farmaci ha permesso di migliorare la sopravvivenza di questi pazienti nelle ultime decadi [63]. Come già accennato, la scelta della terapia deve tener conto della severità del danno d'organo, che influenza la tollerabilità della terapia e il rischio di tossicità e mortalità. Per questo motivo, la strategia terapeutica deve essere guidata da valutazioni cliniche, laboratoristiche e strumentali in grado di identificare pazienti a rischio basso, intermedio ed elevato. I pazienti a basso rischio possono beneficiare di un trattamento ad alte dosi, mentre quelli a rischio elevato presentano una condizione di fragilità tale da dover ricorrere a schemi a posologia attenuata (Figura 4).

I pazienti a basso rischio rappresentano circa il 15% dei soggetti

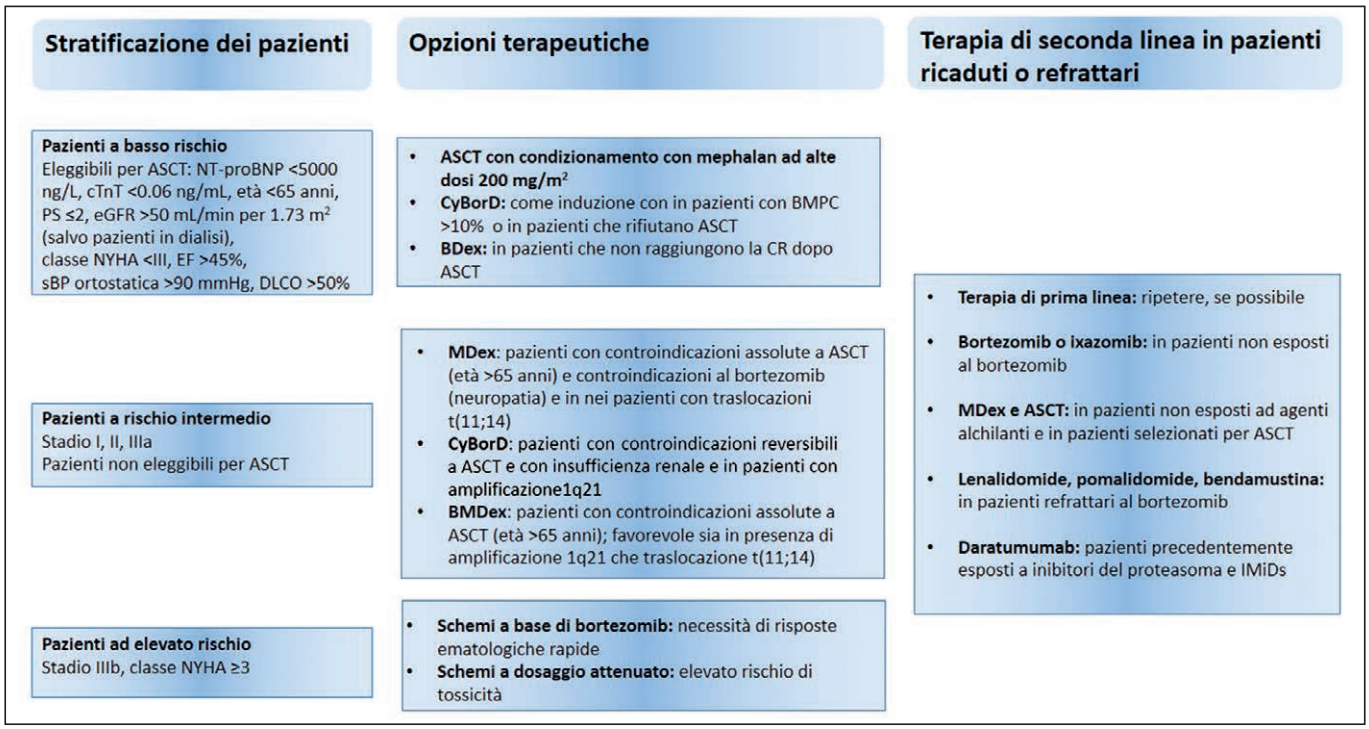


Figura 4 - Strategia terapeutica nell'amiloidosi AL.
La strategia terapeutica dell'amiloidosi AL deve essere sempre adattata al rischio e alla severità del coinvolgimento d'organo. ASCT, trapianto autologo di cellule staminali emopoietiche, BDex, bortezomib e desametasone; BMDex, bortezomib, melphalan e desametasone; BMPC, infiltrato plasmacellulare midollare; CR, remissione ematologica completa; cTn, troponina cardiaca; CyBorD, ciclofosfamide, bortezomib e desametasone; DLCO, diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio; EF, frazione di eiezione; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; IMiDs, farmaci immunomodulatori; MDex; melphalan e desametasone; NYHA, New York Heart Association; PS, performance status secondo l'Eastern Cooperative Oncology Group; sBP, pressione arteriosa sistolica.

affetti da amiloidosi AL. Sono pazienti in cui il cuore non è interessato dalla malattia oppure in cui il coinvolgimento cardiaco è modesto e caratterizzato da una situazione di buon compenso. Per questo motivo, questi pazienti possono essere i canditati ideali per il trapianto autologo di cellule staminali emopoietiche (ASCT). Questa procedura è caratterizzata da un tasso di mortalità più elevato nell'amiloidosi AL, rispetto al mieloma multiplo. Tuttavia, la mortalità correlata ad ASCT è notevolmente diminuita nell'amiloidosi AL negli ultimi anni, grazie al perfezionamento dei criteri di selezione dei pazienti per questa terapia [60]. Anche l'esperienza gioca un ruolo fondamentale, dato che la sopravvivenza di questi pazienti sottoposti ad ASCT è peggiore in quei centri dove vengono eseguiti meno di quattro ASCT l'anno in soggetti con amiloidosi AL [60]. Attualmente, sono considerati candidati ideali per l'ASCT i pazienti con una concentrazione di NT-proBNP ≤5.000 ng/l e/o di troponina T ≤0,06 ng/ml, frazione di eiezione >45% all'ecocardiogramma, una classe NYHA <III, pressione ortostatica sistolica >90 mmHg, età <65 anni, performance status (Eastern Cooperative Oncology Group) ≤2, eGFR >50 ml/min per 1,73 m^2, a meno che il paziente non sia in dialisi, e con una capacità di diffusione alveolare del CO >50% [64-66]. Quando questa procedura viene eseguita in centri specializzati, e in pazienti accuratamente selezionati, l'ASCT è caratterizzato da risultati eccellenti, con una risposta ematologica nel 71% dei casi (CR nel 35-37%), che si traduce in una sopravvivenza mediana di 7,6 mesi [60,67]. Al fine di mantenere la sua efficacia, questa procedura deve essere eseguita ricorrendo ad una terapia di condizionamento con melphalan 200 mg/m^2. Infatti, è stato osservato come l'impiego di melphalan a posologia attenuata si associ a dei tassi di risposta per l'ASCT simili a quelli ottenuti con terapie caratterizzate da una minore tossicità, in assenza di una significativa riduzione della mortalità correlata al trapianto [66]. I pazienti che non raggiungono una CR dopo ASCT possono beneficiare di un trattamento a base di bortezomib. Difatti, la strategia terapeutica basata su ASCT seguito da una terapia con bortezomib consente di ottenere un tasso molto elevato di CR, fino al 60% [68]. Il bortezomib può essere utilizzato in associazione anche per la terapia di induzione prima dell'ASCT. Questo approccio sequenziale è particolarmente utile nei pazienti con BMPC >10% [69].

I pazienti a rischio intermedio rappresentano circa il 70% delle diagnosi di amiloidosi AL. Questi pazienti non soddisfano i criteri di selezione per un ASCT e, pertanto, ricevono un altro tipo di chemioterapia. Per molti anni, la terapia considerata standard per questo tipo di pazienti era un trattamento a base di melphalan e desametasone (MDex) [70,71]. Questo schema terapeutico è molto ben tollerato ed efficace, mostrando dei tassi di risposta simili a quelli dell'ASCT. Infatti, il trattamento con MDex si associa ad una risposta ematologica nel 76% dei casi, con un tasso di CR pari al 31% [72]. Uno studio clinico randomizzato ha fallito nel dimostrare la superiorità dell'ASCT su MDex in termini di tassi di risposta e sopravvivenza [73]. Bisogna tener presente che questo studio è stato condotto prima che fossero disponibili i criteri di selezione dei pazienti basati sui biomarcatori di danno cardiaco. Per questo motivo, i risultati sono stati considerati influenzati da un'elevata mortalità correlata al trapianto. Tuttavia, questi risultati sono stati confermati da un'analisi landmark che ha escluso le morti precoci. Il ruolo del MDex nei pazienti non eleggibili al trapianto è lentamente cambiato con l'introduzione del bortezomib, un inibitore del proteasoma che ha dimostrato la sua efficacia nei pazienti con amiloidosi AL recidivati o refrattari alle precedenti linee di terapia [74-76]. Due studi retrospettivi hanno mostrato una maggiore efficacia del bortezomib associato ad agenti alchilanti e desametasone, rispetto al MDex o a schemi a base di talidomide [77,78]. Gli agenti alchilanti che possono essere associati al bortezomib sono la ciclofosfamide e il melphalan. Una terapia di prima linea con ciclofosfamide, bortezomib e desametasone (CyBorD) è in grado di raggiungere un tasso di risposta ematologica del 60%, con CR nel 23% dei casi. L'efficacia dell'aggiunta del bortezomib al MDex è stata valutata all'interno di uno studio clinico randomizzato internazionale di fase III. I pazienti trattati con bortezomib, melphalan e desametasone (BMDex) hanno ottenuto dei tassi di risposta ematologica significativamente più alti rispetto a quelli che hanno ricevuto MDex (81% vs. 57%; p=0,005) [79]. Sulla base di questi dati, gli schemi a base di bortezomib sono oggi considerati la terapia di prima linea standard nei pazienti con amiloidosi AL a rischio intermedio, che non presentano potenziali controindicazioni all'esposizione a questo farmaco, quali neuropatia periferica e disautonomia con ipotensione ortostatica sintomatica. La scelta di uno schema contenente la ciclofosfamide o il melphalan deve tener conto di alcuni aspetti clinici e delle caratteristiche del clone amiloidogenico. In pazienti giovani (età <65 anni) e che presentano delle controindicazioni potenzialmente reversibili all'ASCT, è preferibile ricorrere al CyBorD poiché questo schema risparmia le cellule staminali emopoeitiche e rende più facile una loro futura mobilizzazione e raccolta, rispetto ad uno schema che contenga melphalan per os. Inoltre, CyBorD è uno schema preferibile nei pazienti con insufficienza renale, poiché questa condizione rende il melphalan meno maneggevole e meno tollerato. Il BMDex ha il vantaggio di superare gli effetti delle due alterazioni cromosomiche più studiate nel clone amiloidogenico: l'amplificazione 1q21 e la traslocazione t(11;14).

Il rimanente 15-20% dei pazienti con nuova diagnosi di amiloidosi sono considerati ad alto rischio per il coinvolgimento cardiaco già molto avanzato (stadio cardiaco IIIb e/o classe NYHA III-IV). Al momento non sono disponibili delle strategie terapeutiche, nemmeno quelle che prevedono l'impiego del bortezomib, che siano in grado di modificare la prognosi molto severa di questi pazienti, la cui sopravvivenza mediana è di 3-7 mesi [80]. Tuttavia, i pazienti che sopravvivono abbastanza da raggiungere una risposta ematologica al trattamento, beneficiano di una miglior sopravvivenza [81]. La sfida nella gestione clinica di questi pazienti, particolarmente fragili, è disporre di una terapia che possa consentire una rapida risposta ematologica, ma sia praticabile in pazienti così fragili. Pertanto, i pazienti ad alto rischio sono trattati con schemi

attenuati, modificando la posologia dei farmaci impiegati di settimana in settimana a seconda della tollerabilità e mantenendo uno stretto monitoraggio [82].

I pazienti che hanno una ricaduta di malattia hanno una prognosi ed una sopravvivenza migliore rispetto a quelli refrattari [83]. La difficoltà principale nel trattare questi pazienti è costituita nell'individuare la ricaduta, poiché non esiste al momento un consenso sui criteri per riprendere la terapia [84]. Tuttavia, è ben chiaro che l'obiettivo è riprendere la terapia prima che possa osservarsi un nuovo peggioramento del danno d'organo, specialmente cardiaco [83]. Di fronte ad una ricaduta, una possibilità terapeutica è costituita dalla ripresa dell'ultima linea di terapia impiegata. Tuttavia, questa strategia è caratterizzata da un periodo libero da progressione più breve, senza però che questo si traduca in un peggioramento della sopravvivenza [85]. In pazienti selezionati, inizialmente non candidabili al trapianto ma che abbiano beneficiato di una risposta d'organo dopo la terapia di prima linea, divenendo eleggibili ad una terapia ad alte dosi, una valida opzione terapeutica può essere rappresentata dall'ASCT [86]. Fatte queste considerazioni, i farmaci che sono più utilizzati come terapia di salvataggio nei pazienti ricaduti sono i farmaci immunomodulatori (IMiDs). La lenalidomide, un IMiDs di seconda generazione derivato dalla talidomide, si è dimostrato in grado di superare la resistenza del clone amiloidogenico ad agenti alchilanti, inibitori del proteasoma e alla talidomide [87,88]. Tuttavia, la lenalidomide deve essere impiegata con estrema attenzione nei pazienti con amiloidosi AL e proteinuria, poiché vi è un rischio di nefrotossicità con peggioramento della funzionalità renale [89]. La lenalidomide, inoltre, può essere usata in combinazione con la ciclofosfamide e il desametasone in prima linea nei pazienti che presentano controindicazioni al bortezomib e al melphalan [90]. La pomalidomide, un IMiDs di terza generazione, consente di ottenere una risposta ematologica in pazienti precedentemente esposti ad agenti alchilanti, inibitori del proteasoma di prima e seconda generazione e alla lenalidomide [91-93]. La risposta ematologica alla pomalidomide può essere molto rapida ed è osservata nel 60% dei pazienti [93]. Bisogna tener presente che è molto raro l'ottenimento della CR con IMiDs in pazienti che abbiano ricevuto almeno un'altra linea di terapia. Tuttavia, l'uso di questi farmaci può tradursi in un lungo periodo liberi da progressione e in un miglioramento della prognosi [94]. Un'altra risorsa terapeutica per i pazienti con amiloidosi AL ricaduti è la bendamustina, che si è dimostrata particolarmente efficace nei pazienti con un clone IgM, in associazione al rituximab [95]. Sono al momento in corso di valutazione nuovi farmaci per i pazienti con amiloidosi AL ricaduti o refrattari. Il carfilzomib è un inibitore del proteasoma di seconda generazione che ha mostrato dei risultati promettenti, con un tasso di risposta ematologica del 63%, di cui CR nel 12% [96]. Tuttavia, il riscontro di un aumento del NT-proBNP nel 30% dei pazienti, che risulta clinicamente significativo nel 18% dei casi, sembra mettere in luce una tossicità cardiaca correlata a questo farmaco che rende il carfilzomib un'alternativa terapeutica da valutare con estrema cautela nell'amiloidoisi AL. L'ixazomib è un inibitore del proteasoma in formulazione orale che si è dimostrato particolarmente attivo nei pazienti che non sono stati esposti al bortezomib [97]. In ultimo, il daratumumab, un anticorpo monoclonale anti-CD38 già impiegato da qualche anno nella terapia del mieloma multiplo, ha mostrato dei dati molto interessanti nei pazienti con amiloidosi AL ricaduti o refrattari. Ciò che rende molto promettente questo farmaco sono la risposta ematologica molto rapida (nel 50% dei casi in 30 giorni) e i tassi di risposta ematologica del 76%, con 36% di CR [98]. Per questo motivo, è probabile che il daratumumab diventi uno dei farmaci di prima linea nell'amiloidosi AL, all'interno di regimi terapeutici contenenti inibitori del proteasoma.

Terapia di supporto

La terapia di supporto è parte fondamentale della gestione clinica dei pazienti con amiloidosi AL ed è indispensabile per mantenere un buon compenso del danno d'organo in corso di terapia e per migliorare la qualità della vita. Poiché gli organi più colpiti sono il cuore e il rene, la terapia di supporto nell'amiloidosi AL è principalmente quella dello scompenso cardiaco e della sindrome nefrosica. La presenza di edemi declivi può essere gestita con la terapia diuretica e la restrizione di sale nella dieta. La posologia del diuretico deve essere modulata in base al peso corporeo che deve essere monitorato quotidianamente. È importante, infatti, evitare un'eccessiva deplezione del volume intravascolare che potrebbe, riducendo il precarico, peggiorare il quadro di scompenso cardiaco. La fragilità di questi pazienti può rendere, in alcuni casi, la gestione della terapia cardiologica e nefrologica molto complessa. Ad esempio, nei pazienti con coinvolgimento del sistema nervoso autonomo, anche asintomatico, la terapia con ace-inibitori può associarsi a marcata ipotensione. Pertanto, l'impiego di questa classe di farmaci deve essere valutato con cautela, impiegandoli a basso dosaggio per migliorarne la tollerabilità [99]. Nei pazienti che presentano sincopi ricorrenti su base aritmica, può essere preso in considerazione l'impianto di un pace-maker, mentre è controversa l'utilità di un ICD. Al di là della terapia cardiologica e nefrologica, il gabapentin può essere utilizzato per la gestione della neuropatia nei pazienti con coinvolgimento del sistema nervoso periferico e l'octreotide può essere impiegato per la diarrea cronica secondaria ad un interessamento del sistema nervoso autonomo. Nella gestione dell'amiloidosi AL, anche il mantenimento di un buono stato nutrizionale, spesso compromesso, è importante per il mantenimento della qualità della vita [100-102]. La gestione di uno stato di malnutrizione può essere gestita in maniera efficace con consulenza nutrizionistica [103]. Nei casi di insufficienza renale terminale, con paziente in dialisi, e di scompenso cardiaco estremamente severo la possibilità di un trapianto d'organo può essere presa nei pazienti che abbiano raggiunto una CR. In alcuni casi selezionati, in pazienti giovani con interessamento cardiaco isolato e molto avanzato, una possibile strategia terapeutica è l'esecuzione del trapianto cardiaco per poi ricorrere immediatamente ad una chemioterapia efficace per raggiungere rapidamente la CR.

Conclusioni

L'amiloidosi AL è una malattia complessa che, ancora oggi, costituisce una sfida per gli ematologi e i medici specialisti. Numerosi dati sperimentali indicano che alla base di questa malattia vi sono meccanismi di proteotossicità della catena leggera libera amiloidogenica. Queste osservazioni rafforzano l'utilizzo nella pratica clinica dei biomarcatori clonali e di danno d'organo per la diagnosi, la stratificazione del rischio e la valutazione della risposta nell'amiloidosi AL. I punti cardine per la corretta gestione dei pazienti sono la diagnosi precoce, la corretta tipizzazione dei depositi di amiloide e una strategia terapeutica guidata dalla severità del danno d'organo e da un'attenta e frequente valutazione della risposta. La valutazione periodica del NT-proBNP e dell'albuminuria nei pazienti con MGUS ed elevato rapporto delle catene leggere libere circolanti consente agli ematologi di eseguire una diagnosi precoce di amiloidosi AL, in uno stadio in cui il coinvolgimento d'organo è ancora asintomatico. La tipizzazione dei depositi di amiloide è necessaria per la corretta scelta terapeutica nella quasi totalità dei pazienti e deve essere eseguita con tecniche affidabili in centri di riferimento. La scelta della terapia deve tener conto della fragilità del paziente e la sua efficacia deve essere valutata frequentemente mediante quantificazione delle catene leggere libere circolanti. L'obiettivo è una profonda riduzione della concentrazione della catena leggera libera amiloidogenica, che si traduce in un miglioramento della prognosi e può associarsi ad un miglioramento del danno d'organo, misurabile con i biomarcatori. Sono in corso di valutazione nuove risorse terapeutiche contro il clone plasmacellulare amiloidogenico in grado di ottenere delle rapide risposte ematologiche. Questo potrebbe tradursi in un miglioramento della prognosi dei pazienti con amiloidosi AL, specialmente per quelli con un coinvolgimento cardiaco avanzato, per i quali, al momento, non è disponibile una terapia in grado di modificare la storia della malattia. Solamente proseguendo questo cammino, in cui le osservazioni della pratica clinica e la ricerca si integrano e si arricchiscono vicendevolmente, saremo in grado di gettare nuova luce sui meccanismi fisiopatologici dell'amiloidosi AL che possano essere la base per nuove risorse terapeutiche che permettano ai pazienti di fronteggiare questa terribile malattia.

Bibliografia

1. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. N Engl J Med. 2003;349(6):583-596.
2. Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, et al. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. Amyloid. 2018;25(4):215-219.
3. Merlini G, Stone MJ. Dangerous small B-cell clones. Blood. 2006;108(8):2520-2530.
4. Quock TP, Yan T, Chang E, et al. Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data. Blood Adv. 2018;2(10):1046-1053.
5. Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, et al. Long-Term Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. N Engl J Med. 2018;378(3):241-249.
6. Desikan KR, Dhodapkar MV, Hough A, et al. Incidence and impact of light chain associated (AL) amyloidosis on the prognosis of patients with multiple myeloma treated with autologous transplantation. Leuk Lymphoma. 1997;27(3-4):315-319.
7. Madan S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Clinical features and treatment response of light chain (AL) amyloidosis diagnosed in patients with previous diagnosis of multiple myeloma. Mayo Clin Proc. 2010;85(3):232-238.
8. Kyle RA, Linos A, Beard CM, et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. Blood. 1992;79(7):1817-1822.
9. Duhamel S, Mohty D, Magne J, et al. Incidence and Prevalence of Light Chain Amyloidosis: A Population-Based Study. Blood; 2017:130(S1):5577.
10. Pinney JH, Smith CJ, Taube JB, et al. Systemic amyloidosis in England: an epidemiological study. Br J Haematol. 2013;161(4):525-532.
11. Hemminki K, Li X, Försti A, et al. Incidence and survival in non-hereditary amyloidosis in Sweden. BMC Public Health. 2012;12:974.
12. Paiva B, Martinez-Lopez J, Corchete LA, et al. Phenotypic, transcriptomic, and genomic features of clonal plasma cells in light-chain amyloidosis. Blood. 2016;127(24):3035-3039.
13. Sitia R, Palladini G, Merlini G. Bortezomib in the treatment of AL amyloidosis: targeted therapy? Haematologica. 2007;92(10):1302-1307.
14. Oliva L, Orfanelli U, Resnati M, et al. The amyloidogenic light chain is a stressor that sensitizes plasma cells to proteasome inhibitor toxicity. Blood. 2017;129(15):2132-2142.
15. Bochtler T, Hegenbart U, Cremer FW, et al. Evaluation of the cytogenetic aberration pattern in amyloid light chain amyloidosis as compared with monoclonal gammopathy of undetermined significance reveals common pathways of karyotypic instability. Blood. 2008;111(9):4700-4705.
16. Bochtler T, Hegenbart U, Kunz C, et al. Translocation t(11;14) is associated with adverse outcome in patients with newly diagnosed AL amyloidosis when treated with bortezomib-based regimens. J Clin Oncol. 2015;33(12):1371-1378.
17. Muchtar E, Dispenzieri A, Kumar SK, et al. Interphase fluorescence in situ hybridization in untreated AL amyloidosis has an independent prognostic impact by abnormality type and treatment category. Leukemia. 2017;31(7):1562-1569.
18. Bochtler T, Hegenbart U, Kunz C, et al. Prognostic impact of cytogenetic aberrations in AL amyloidosis patients after high-dose melphalan: a long-term follow-up study. Blood. 2016;128(4):594-602.
19. Muchtar E, Dispenzieri A, Kumar SK, et al. Immunoparesis status in immunoglobulin light chain amyloidosis at diagnosis affects response and survival by regimen type. Haematologica. 2016;101(9):1102-1109.
20. Bochtler T, Hegenbart U, Kunz C, et al. Gain of chromosome 1q21 is an independent adverse prognostic factor in light chain amyloidosis patients treated with melphalan/dexamethasone. Amyloid. 2014;21(1):9-17.
21. Comenzo RL, Zhang Y, Martinez C, et al. The tropism of organ involvement in primary systemic amyloidosis: contributions of Ig V(L) germ line gene use and clonal plasma cell burden. Blood. 2001;98(3):714-720.
22. Perfetti V, Casarini S, Palladini G, et al. Analysis of V(lambda)-J(lambda) expression in plasma cells from primary (AL) amyloidosis and normal bone marrow identifies 3r (lambdaIII) as a new amyloid-associated germline gene segment. Blood. 2002;100(3):948-953.
23. Abraham RS, Geyer SM, Price-Troska TL, et al. Immunoglobulin light chain variable (V) region genes influence clinical presentation and outcome in light chain-associated amyloidosis (AL). Blood. 2003;101(10):3801-3808.

24. Kourelis TV, Dasari S, Theis JD, et al. Clarifying immunoglobulin gene usage in systemic and localized immunoglobulin light-chain amyloidosis by mass spectrometry. Blood. 2017;129(3):299-306.

25. Perfetti V, Palladini G, Casarini S, et al. The repertoire of λ light chains causing predominant amyloid heart involvement and identification of a preferentially involved germline gene, IGLV1-44. Blood. 2012;119(1):144-150.

26. Palladini G, Campana C, Klersy C, et al. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a sensitive marker of myocardial dysfunction in AL amyloidosis. Circulation. 2003;107(19):2440-2445.

27. Palladini G, Lavatelli F, Russo P, et al. Circulating amyloidogenic free light chains and serum N-terminal natriuretic peptide type B decrease simultaneously in association with improvement of survival in AL. Blood. 2006;107(10):3854-3858.

28. Liao R, Jain M, Teller P, et al. Infusion of light chains from patients with cardiac amyloidosis causes diastolic dysfunction in isolated mouse hearts. Circulation. 2001;104(14):1594-1597.

29. Diomede L, Rognoni P, Lavatelli F, et al. A Caenorhabditis elegans-based assay recognizes immuno-globulin light chains causing heart amyloidosis. Blood. 2014;123(23):3543-3552.

30. Mishra S, Guan J, Plovie E, et al. Human amyloidogenic light chain proteins result in cardiac dysfunction, cell death, and early mortality in zebrafish. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2013;305(1):H95-103.

31. Shi J, Guan J, Jiang B, et al. Amyloidogenic light chains induce cardiomyocyte contractile dysfunction and apoptosis via a non-canonical p38alpha MAPK pathway. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107(9):4188-4193.

32. Lousada I, Comenzo RL, Landau H, et al. Light Chain Amyloidosis: Patient Experience Survey from the Amyloidosis Research Consortium. Adv Ther. 2015;32(10):920-928.

33. Merlini G, Wechalekar AD, Palladini G. Systemic light chain amyloidosis: an update for treating physicians. Blood. 2013;121(26):5124-5130.

34. Merlini G, Palladini G. Light chain amyloidosis: the heart of the problem. Haematologica. 2013;98(10):1492-1495.

35. Merlini G, Palladini G. Differential diagnosis of monoclonal gammopathy of undetermined significance. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2012;2012:595-603.

36. Fernández de Larrea C, Verga L, Morbini P, et al. A practical approach to the diagnosis of systemic amyloidoses. Blood. 2015;125(14):2239-2244.

37. Foli A, Palladini G, Caporali R, et al. The role of minor salivary gland biopsy in the diagnosis of systemic amyloidosis: results of a prospective study in 62 patients. Amyloid. 2011;18 Suppl 1:80-82.

38. Satoskar AA, Burdge K, Cowden DJ, et al. Typing of amyloidosis in renal biopsies: diagnostic pitfalls. Arch Pathol Lab Med. 2007;131(6):917-922.

39. Satoskar AA, Efebera Y, Hasan A, et al. Strong transthyretin immunostaining: potential pitfall in cardiac amyloid typing. Am J Surg Pathol. 2011;35(11):1685-1690.

40. Schönland SO, Hegenbart U, Bochtler T, et al. Immunohistochemistry in the classification of systemic forms of amyloidosis: a systematic investigation of 117 patients. Blood. 2012;119(2):488-493.

41. Brambilla F, Lavatelli F, Di Silvestre D, et al. Reliable typing of systemic amyloidoses through proteomic analysis of subcutaneous adipose tissue. Blood. 2012;119(8):1844-1847.

42. Vrana JA, Gamez JD, Madden BJ, et al. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. Blood. 2009;114(24):4957-4959.

43. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. Circulation. 2016;133(24):2404-2412.

44. Palladini G, Russo P, Bosoni T, et al. Identification of amyloidogenic light chains requires the combination of serum-free light chain assay with immunofixation of serum and urine. Clin Chem. 2009;55(3):499-504.

45. Katzmann JA, Kyle RA, Benson J, et al. Screening panels for detection of monoclonal gammopathies. Clin Chem. 2009;55(8):1517-1522.

46. Milani P, Murray DL, Barnidge DR, et al. The utility of MASS-FIX to detect and monitor monoclonal proteins in the clinic. Am J Hematol. 2017;92(8):772-779.

47. Gertz MA, Merlini G. Definition of organ involvement and response to treatment in AL amyloidosis: an updated consensus opinion. Amyloid. 2010;17:48-49.

48. Perlini S, Salinaro F, Musca F, et al. Prognostic value of depressed midwall systolic function in cardiac light-chain amyloidosis. J Hypertens. 2014;32(5):1121-1131; discussion 1131.

49. Buss SJ, Emami M, Mereles D, et al. Longitudinal left ventricular function for prediction of survival in systemic light-chain amyloidosis: incremental value compared with clinical and biochemical markers. J Am Coll Cardiol. 2012;60(12):1067-1076.

50. Fontana M, Chung R, Hawkins PN, et al. Cardiovascular magnetic resonance for amyloidosis. Heart Fail Rev. 2015;20(2):133-144.

51. Park MA, Padera RF, Belanger A, et al. 18F-Florbetapir Binds Specifically to Myocardial Light Chain and Transthyretin Amyloid Deposits: Autoradiography Study. Circ Cardiovasc Imag. 2015;8(8).

52. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. J Clin Oncol. 2004;22(18):3751-3757.

53. Wechalekar AD, Schonland SO, Kastritis E, et al. A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage III AL amyloidosis. Blood. 2013;121(17):3420-3427.

54. Lilleness B, Ruberg FL, Mussinelli R, et al. Development and validation of a survival staging system incorporating BNP in patients with light chain amyloidosis. Blood. 2019;133(3):215-223.

55. Palladini G, Foli A, Milani P, et al. Best use of cardiac biomarkers in patients with AL amyloidosis and renal failure. Am J Hematol. 2012;87(5):465-471.

56. Kourelis TV, Kumar SK, Gertz MA, et al. Coexistent multiple myeloma or increased bone marrow plasma cells define equally high-risk populations in patients with immunoglobulin light chain amyloidosis. J Clin Oncol. 2013;31(34):4319-4324.

57. Milani P, Basset M, Russo F, et al. Patients with light-chain amyloidosis and low free light-chain burden have distinct clinical features and outcome. Blood. 2017;130(5):625-631.

58. Dittrich T, Bochtler T, Kimmich C, et al. AL amyloidosis patients with low amyloidogenic free light chain levels at first diagnosis have an excellent prognosis. Blood. 2017;130(5):632-642.

59. Palladini G, Hegenbart U, Milani P, et al. A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. Blood. 2014;124(15):2325-2332.

60. D'Souza A, Dispenzieri A, Wirk B, et al. Improved Outcomes After Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Light Chain Amyloidosis: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Study. J Clin Oncol. 2015;33(32):3741-3749.

61. Dispenzieri A, Seenithamby K, Lacy MQ, et al. Patients with immunoglobulin light chain amyloidosis undergoing autologous stem cell transplantation have superior outcomes compared with patients with multiple myeloma: a retrospective review from a tertiary referral center. Bone Marrow Transplant. 2013;48(10):1302-1307.

62. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. J Clin Oncol. 2012;30(36):4541-4549.

63. Muchtar E, Gertz MA, Kumar SK, et al. Improved outcomes for newly diagnosed AL amyloidosis between 2000 and 2014: cracking the glass ceiling of early death. Blood. 2017;129(15):2111-2119.

64. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Refinement in patient selection to reduce treatment-related mortality from autologous stem cell transplantation in amyloidosis. Bone Marrow Transplant. 2013;48(4):557-561.

65. Dispenzieri A, Buadi F, Kumar SK, et al. Treatment of Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis: Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Statement. Mayo Clin Proc. 2015;90(8):1054-1081.

66. Cibeira MT, Sanchorawala V, Seldin DC, et al. Outcome of AL amyloidosis after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation: long-term results in a series of 421 patients. Blood. 2011;118(16):4346-4352.

67. Sanchorawala V, Sun F, Quillen K, et al. Long-term outcome of patients with AL amyloidosis treated with high-dose melphalan and stem cell transplantation: 20-year experience. Blood. 2015;126(20):2345-2347.

68. Landau H, Smith M, Landry C, et al. Long-term event-free and overall survival after risk-adapted melphalan and SCT for systemic light chain amyloidosis. Leukemia. 2017;31(1):136-142.

69. Hwa YL, Kumar SK, Gertz MA, et al. Induction therapy pre-autologous stem cell transplantation in immunoglobulin light chain amyloidosis: a retrospective evaluation. Am J Hematol. 2016;91(10):984-988.

70. Palladini G, Perfetti V, Obici L, et al. Association of melphalan and high-dose dexamethasone is effective and well tolerated in patients with AL (primary) amyloidosis who are ineligible for stem cell transplantation. Blood. 2004;103(8):2936-2938.

71. Palladini G, Russo P, Nuvolone M, et al. Treatment with oral melphalan plus dexamethasone produces long-term remissions in AL amyloidosis. Blood. 2007;110(2):787-788.

72. Palladini G, Milani P, Foli A, et al. Oral melphalan and dexamethasone grants extended survival with minimal toxicity in AL amyloidosis: long-term results of a risk-adapted approach. Haematologica. 2014;99(4):743-750.

73. Jaccard A, Moreau P, Leblond V, et al. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. N Engl J Med. 2007;357(11):1083-1093.

74. Reece DE, Sanchorawala V, Hegenbart U, et al. Weekly and twice-weekly bortezomib in patients with systemic AL amyloidosis: results of a phase 1 dose-escalation study. Blood. 2009;114(8):1489-1497.

75. Reece DE, Hegenbart U, Sanchorawala V, et al. Efficacy and safety of once-weekly and twice-weekly bortezomib in patients with relapsed systemic AL amyloidosis: results of a phase 1/2 study. Blood. 2011;118(4):865-873.

76. Reece DE, Hegenbart U, Sanchorawala V, et al. Long-term follow-up from a phase 1/2 study of single-agent bortezomib in relapsed systemic AL amyloidosis. Blood. 2014;124(16):2498-2506.

77. Palladini G, Milani P, Foli A, et al. Melphalan and dexamethasone with or without bortezomib in newly diagnosed AL amyloidosis: a matched case-control study on 174 patients. Leukemia. 2014;28(12):2311-2316.

78. Venner CP, Gillmore JD, Sachchithanantham S, et al. A matched comparison of cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone (CVD) versus risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone (CTD) in AL amyloidosis. Leukemia. 2014;28(12):2304-2310.

79. Kastritis E, Leleu X, Arnulf B, et al. A Randomized Phase III Trial of Melphalan and Dexamethasone (MDex) Versus Bortezomib, Melphalan and Dexamethasone (BMDex) for Untreated Patients with AL Amyloidosis. ASH Annual Meeting. Abstracts 2016;128(22):646.

80. Palladini G, Milani P, Merlini G. Novel strategies for the diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2015;13(11):1195-1211.

81. Manwani R, Foard D, Mahmood S, et al. Rapid hematologic responses improve outcomes in patients with very advanced (stage IIIb) cardiac immunoglobulin light chain amyloidosis. Haematologica. 2018;103(4):e165-e168.

82. Palladini G, Merlini G. What is new in diagnosis and management of light chain amyloidosis? Blood. 2016;128(2):159-168.

83. Palladini G, Milani P, Foli A, et al. Presentation and outcome with second line treatment in AL amyloidosis previously sensitive to non-transplant therapies. Blood. 2018;131(5):525-232.

84. Milani P, Gertz MA, Merlini G, et al. Attitudes about when and how to treat patients with AL amyloidosis: an international survey. Amyloid. 2017;24(4):213-216.

85. Tandon N, Sidana S, Gertz MA, et al. Treatment patterns and outcome following initial relapse or refractory disease in patients with systemic light chain amyloidosis. Am J Hematol. 2017;92(6):549-554.

86. Manwani R, Hegenbart U, Foard D, et al. Safety and Efficacy of Deferred Autologous Stem Cell Transplantation in Patients with Systemic AL Amyloidosis with Significant Heart Involvement at Presentation. ASH Annual Meeting. Abstracts 2017;130(1):1815.

87. Dispenzieri A, Lacy MQ, Zeldenrust SR, et al. The activity of lenalidomide with or without dexamethasone in patients with primary systemic amyloidosis. Blood. 2007;109(2):465-470.

88. Palladini G, Russo P, Foli A, et al. Salvage therapy with lenalidomide and dexamethasone in patients with advanced AL amyloidosis refractory to melphalan, bortezomib, and thalidomide. Ann Hematol. 2012;91(1):89-92.

89. Specter R, Sanchorawala V, Seldin DC, et al. Kidney dysfunction during lenalidomide treatment for AL amyloidosis. Nephrol Dial Transplant. 2011;26(3):881-886.

90. Kastritis E, Terpos E, Roussou M, et al. A phase 1/2 study of lenalidomide with low-dose oral cyclophosphamide and low-dose dexamethasone (RdC) in AL amyloidosis. Blood. 2012;119(23):5384-5390.

91. Dispenzieri A, Buadi F, Laumann K, et al. Activity of pomalidomide in patients with immunoglobulin light-chain amyloidosis. Blood. 2012;119(23):5397-5404.

92. Sanchorawala V, Shelton AC, Lo S, et al. Pomalidomide and dexamethasone in the treatment of AL amyloidosis: results of a phase 1 and 2 trial. Blood. 2016;128(8):1059-1062.

93. Palladini G, Milani P, Foli A, et al. A phase 2 trial of pomalidomide and dexamethasone rescue treatment in patients with AL amyloidosis. Blood. 2017;129(15):2120-2123.

94. Warsame R, Laplant B, Laumann K, et al. Long-Term Outcomes of IMiD Based Trials in Patients with Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis (AL): A Pooled Analysis. ASH Annual Meeting. Abstracts 2017;130(1):1833

95. Milani P, Schönland S, Merlini G, et al. Treatment of AL amyloidosis with bendamustine: a study of 122 patients. Blood. 2018;132(18):1988-1991.

96. Cohen A, Landau H, Scott E, et al. Safety and Efficacy of Carfilzomib (CFZ) in Previously-Treated Systemic Light-Chain (AL) Amyloidosis. ASH Annual Meeting. Abstracts 2016;128(22):645.

97. Sanchorawala V, Palladini G, Kukreti V, et al. A phase 1/2 study of the oral proteasome inhibitor ixazomib in relapsed or refractory AL amyloidosis. Blood. 2017;130(5):597-605.

98. Kaufman GP, Schrier SL, Lafayette RA, et al. Daratumumab yields rapid and deep hematologic responses in patients with heavily pretreated AL amyloidosis. Blood. 2017;130(7):900-902.

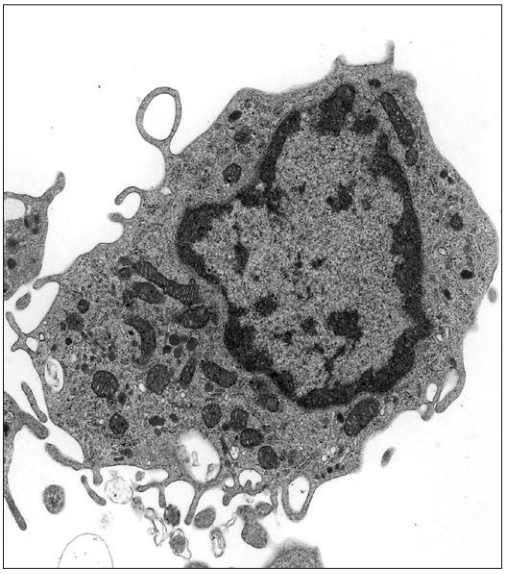
99. Bernardi L, Passino C, Porta C, et al. Widespread cardiovascular autonomic dysfunction in primary amyloidosis: does spontaneous hyperventilation have a compensatory role against postural hypotension? Heart. 2002;88(6):615-621.

100. Caccialanza R, Palladini G, Klersy C, et al. Nutritional status of outpatients with systemic immunoglobulin light-chain amyloidosis 1. Am J Clin Nutr. 2006;83(2):350-354.

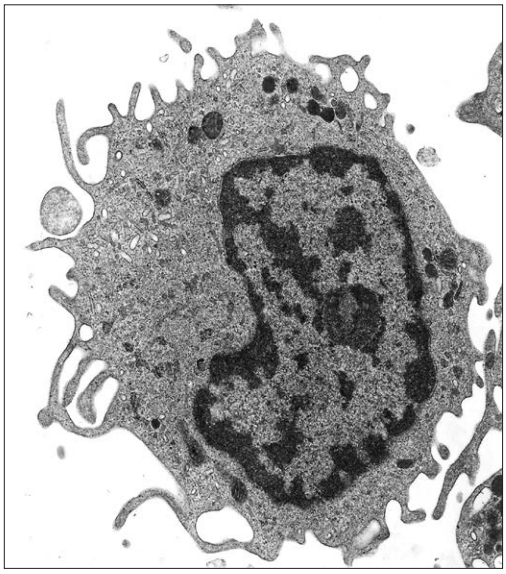
101. Caccialanza R, Palladini G, Klersy C, et al. Nutritional status independently affects quality of life of patients with systemic immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis. Ann Hematol. 2012;91(3):399-406.

102. Caccialanza R, Palladini G, Klersy C, et al. Malnutrition at diagnosis predicts mortality in patients with systemic immunoglobulin light-chain amyloidosis independently of cardiac stage and response to treatment. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2014;38(7):891-894.

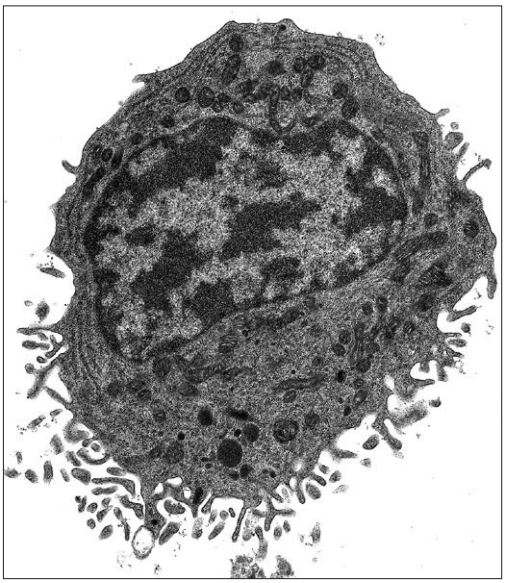
103. Caccialanza R, Palladini G, Cereda E, et al. Nutritional counseling improves quality of life and preserves body weight in systemic immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis. Nutrition. 2015;31(10):1228-1234.



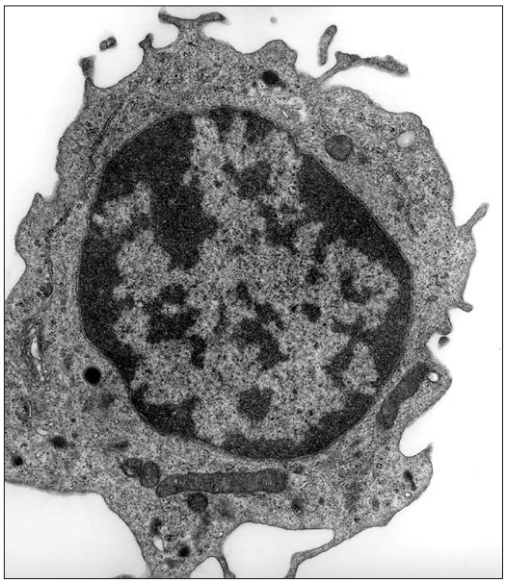
Linfoma splenico: linfocita B al ME a trasmissione (Archivio di G. Lambertenghi Deliliers)



Linfoma splenico: linfocita B al ME a trasmissione (Archivio di G. Lambertenghi Deliliers)



Sindrome linfoproliferativa: linfoplasmocita al ME a trasmissione (Archivio di G. Lambertenghi Deliliers)



Leucemia linfatica cronica: linfocita B al ME a trasmissione (Archivio di G. Lambertenghi Deliliers)

Parole Chiave

Amiloidosi AL, diagnosi, stadiazione, terapia.

Indirizzi per la corrispondenza

Giovanni Palladini
Telefono: 0382-502994
Fax: 0382-502990
E-mail: giovanni.palladini@unipv.it

Ematologia Oncologica

Titoli pubblicati e disponibili

2014
Sindromi mielodisplastiche
Emergenze in ematologia
Diagnosi difficili e rare

2015
Il mieloma multiplo nell'era dei nuovi farmaci
Farmaci bersaglio (I)
Linfoma follicolare

2016
Farmaci bersaglio (II)
Trapianto Allogenico
Terapia di supporto in oncoematologia

2017
Sindromi rare
Lesioni genetiche ed evoluzione clonale
Nuove strategie di immunoterapia

2018
Linfomi a grandi cellule
Mielofibrosi
Controversie nel Mieloma Multiplo

2019
Anemie: recenti acquisizioni
Malattia Minima Residua nelle Leucemie
Disordini linfoplasmacellulari

La rivista è scaricabile dai siti web:

Ematologia oncologica
www.ematologiaoncologica.it

Fondazione Matarelli
www.fondazionematarelli.it

Società Italiana di Ematologia (SIE)
www.siematologia.it

Società Italiana di Ematologia Sperimentale (SIES)
www.siesonline.it

Fondazione Beat Leukemia Dr Alessandro Cevenini
www.beat-leukemia.com

Nel prossimo numero: Anno 7 - Numero 1 - 2020

Neoplasie dell'anziano

Leucemia linfatica cronica

Mieloma multiplo

Linfomi maligni

Leucemia mieloide acuta

Leucemia linfoblastica acuta

Con il supporto non condizionante di

Celgene