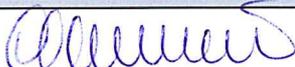


| | | |
|--|--|--|
|  SISTEMA SANITARIO REGIONALE ASL ROMA 1 | REGIONE LAZIO ASLROMA I AREA DI DIREZIONE OSPEDALIERA DIRETTORE: DR.SSA P. CHIERCHINI |  REGIONE LAZIO |
| | | Rev.0 del 25.06.2021 |
| PERCORSO DIAGNOSTICO PER LA STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO DEI PAZIENTI CON GAMMOPATIA MONOCLONALE | | 0 ADO PRO 16 |

INDICE

| | |
|--------------------------------------|---|
| 1. INTRODUZIONE..... | 2 |
| 2. OBIETTIVO E SCOPO..... | 4 |
| 3. CAMPO DI APPLICAZIONE..... | 4 |
| 4. MATRICE DELLE RESPONSABILITÀ..... | 5 |
| 5. MODALITÀ OPERATIVE..... | 5 |
| 6. INDICATORI..... | 6 |
| 7. REVISIONE..... | 6 |
| 8. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI..... | 7 |
| 9. DIAGRAMMA DI FLUSSO..... | 8 |
| 10. ALLEGATI..... | 8 |
| 11. RINTRACCIABILITÀ E CUSTODIA..... | 8 |

| REVISIONE | DATA | REDATTO | VERIFICATO | APPROVATO |
|----------------------|------------|---------|---|---|
| Rev.0 (Emissione) | 25.06.2021 | GdL |  Dr.ssa M. QUINTILI Direttore UOC SQRM |  Dr.ssa P. CHIERCHINI Direttore Area direzione Ospedaliera Data: 15/04/2021 15.07.2021 |

Gruppo di Lavoro:

Coordinatori

UOC PATOLOGIA CLINICA

Dr.ssa Marina Vitillo

Dr.ssa Francesca Gabriela Martino

UOSD EMATOLOGIA

Dr Tommaso Caravita di Toritto

Componenti per UOC Patologia clinica

Dr.ssa Francesca Gabriela Martino

Dr Giampaolo Raccosta

Dr Daniele Frattolillo

Componenti per UOSD Ematologia

Dr.ssa Angela Rago

Dr.ssa Agostina Siniscalchi

Dr.ssa Selenia Campagna

I. INTRODUZIONE

Le Gammopatie monoclonali sono un gruppo eterogeneo di entità di significato biologico e/o clinico che hanno in comune una proliferazione clonale di plasmacellule o di linfociti B secernenti immunoglobuline monoclonali intere o loro frammenti (catene leggere, catene pesanti) che vengono evidenziate come componenti monoclonali (CM) nel siero e/o nelle urine dei pazienti.

Le Gammopatie monoclonali comprendono:

- **Gammopatie monoclonali primitive**, neoplastiche e non neoplastiche, in cui la CM svolge un ruolo importante nella patogenesi e nella presentazione clinica;
- **Gammopatie monoclonali secondarie** ad una condizione di disreattività o iperattività del sistema immunitario in cui la CM è presente, di solito in piccole quantità, solo come epifenomeno.

Le Gammopatie monoclonali di significato indeterminato (MGUS) e il mieloma multiplo sono quelle che presentano una incidenza maggiore nella popolazione e che accedono ai nostri ambulatori con maggiore frequenza. La maggior parte delle Gammopatie (oltre il 50% dei casi) viene classificata come MGUS, termine coniato 43 anni fa da Kyle (1978) per definire una condizione clinica nella quale il rilevamento della CM non è associato alla presenza di mieloma multiplo (MM) o di altre patologie correlate. La MGUS si distingue dalle altre Gammopatie neoplastiche, in particolare dal MM, per la presenza di:

- una componente monoclonale (C.M.) inferiore a 3 g/dL;
- una plasmocitosi midollare inferiore al 10%;
- l'assenza di Myeloma-Defining Events (MDE), che includono i sintomi CRAB (ipercalcemia, insufficienza renale, anemia e lesioni ossee) o slim-CRAB (percentuale di plasmacellule midollari superiore al 60%, free light chain ratio >100, una lesione ossea superiore a 5mm evidenziata con risonanza magnetica).

Tabella 1. Caratteristiche cliniche e di laboratorio di MGUS e mieloma

| | MGUS | SMM | MM |
|--------------------------------|---|---|-----------|
| BMPC (%) | <10 | 10-60 | >=10 |
| C.M. | <3g/dL (siero) e <500 mg/24 ore (urine) | >=3g/dL (siero) o >=500 mg/24 ore (urine) | Qualsiasi |
| Myeloma Defining Events | Assenti | Assenti | Presenti |

La prevalenza delle Gammopatie è più elevata negli uomini che nelle donne ed aumenta con l'età.

Le osservazioni disponibili in letteratura concordano sul fatto che la grande maggioranza delle CM è di entità medio piccola (< 1,0 g/dL) e che oltre il 50% è di classe IgG. Meno frequenti in ordine decrescente sono le forme di componente di isotipo IgM (20%), IgA (15%), biconali (6%), a catene leggere (5,5%). Le CM IgD ed IgE sono rare (<1%).

È stato ormai dimostrato che l'MGUS è una discrasia plasmacellulare di natura 'benigna' poiché decorre asintomatica e non impone specifici trattamenti. Essa è contraddistinta tuttavia da un rischio basso ma continuo di progressione a patologie evolutive (rischio di circa 1% l'anno), quindi è considerata una condizione pre-morbosa, implicando come tale una obbligatoria osservazione clinico-laboratoristica nel tempo. La valutazione di laboratorio dei pazienti con gammopatia monoclonale richiede la combinazione di diverse indagini di diagnostica proteica a seconda del quesito clinico, sintetizzate in Tabella 2:

Tabella 2. Tavola sinottica degli esami di diagnostica proteica

| Quesito clinico | Esami | | | | | | Note |
|--|-------|-------|-----------|-------|------|----|---|
| | S-EF | S-IFE | Misura CM | S-FLC | PBJ | Ig | |
| Primo riscontro in assenza di sospetto clinico | SI | - | - | - | - | - | Se S-EF è negativa non si procede con le indagini; se positiva o sospetta si procede come nel caso successivo |
| Primo riscontro in presenza di sospetto clinico di discrasia plasmacellulare | SI | SI* | SI | SI** | SI** | SI | *Anche se il tracciato S-EF non presenta alterazioni riferibili a CM **Solo uno dei due esami, con la sola eccezione dell'amiloidosi AL |
| Inquadramento diagnostico | SI | SI | SI | SI | SI | SI | |
| Diagnostica differenziale | - | - | SI | - | - | - | Unitamente a valutazione del danno d'organo e percentuale delle plasmacellule midollari |
| Stratificazione del rischio | - | SI | SI | SI | - | - | S-FLC solo in caso di MGUS e mieloma indolente |
| Monitoraggio MGUS e mieloma indolente | SI | SI | SI | - | SI | - | S-IFE solo in caso di variazioni qualitative della morfologia del tracciato |
| Monitoraggio e risposta alla terapia nel mieloma multiplo | SI | SI | SI | SI | SI | - | S-IFE solo in caso di variazioni qualitative della morfologia del tracciato e per la definizione della risposta completa S-FLC solo per la definizione della risposta stringente completa e in caso di malattia non misurabile |

S-EF, elettroforesi sieroproteica; S-IFE, tipizzazione della CM; S-FLC, catene leggere libere κ e λ del siero; PBJ, proteina di Bence Jones; Ig, immunoglobuline non coinvolte nella monoclonalità; MGUS, gammopatia monoclonale di significato indeterminato.

Il laboratorio interviene nella gestione del paziente con CM anche con altri esami al di fuori dalla diagnostica proteica, con determinazioni mirate alla verifica di un eventuale danno d'organo causato dal clone plasmacellulare. Tra queste rientrano la misurazione della **creatinina sierica**, della stima della **velocità di filtrazione glomerulare (eGFR)**, delle **proteine totali urinarie** e della **albumina urinaria** relative al danno renale, la determinazione della **emoglobina** per la rilevazione della anemia, la misura del **calcio sierico** per la valutazione del metabolismo osseo del mieloma multiplo e la misura del **frammento aminotermine del pro-peptide natriuretico di tipo B (NT-proBNP)** e delle **troponine cardiache** per la messa in evidenza e il monitoraggio del danno cardiaco nella amiloidosi AL.

Per la stratificazione del rischio di evoluzione da MGUS a MM lo schema più usato è quello proposto dalla Mayo Clinic basato su tre parametri laboratoristici:

- Entità CM (maggiore di 1,5 g/dL)
- Isotipo (non IgG)
- FLC ratio (alterata)

Questo modello consente di identificare 4 classi di rischio di progressione (probabilità calcolata a 20 anni) in funzione di 3 fattori considerati che variano dal 5% (score 0) al 58% (score 3) (Tabella 3):

an

| | RR | Rischio assoluto di progressione a 20 aa (%) | Rischio di progressione a 20 aa considerando la morte come rischio competitivo (%) |
|------------------------------------|------|--|--|
| Low-risk (0 fattori) | 1 | 5 | 2 |
| Low-intermediate risk (1 fattore) | 5.4 | 21 | 10 |
| High-intermediate-risk (2 fattori) | 10.1 | 37 | 18 |
| High risk (tutti e 3 fattori) | 20.8 | 58 | 27 |

Rajkumar et al. Blood 2005

Tabella 3. Modello predittivo di evoluzione delle MGUS

La stratificazione di rischio nei pazienti con MGUS non solo ha un valore potenzialmente prognostico, ma ci guida anche negli esami da eseguire. Infatti, i pazienti inquadrati come a basso rischio evolutivo eseguono esclusivamente uno screening su siero ed urine di primo livello e vengono avviati ad un follow-up periodico con esami di laboratorio presso gli ambulatori di Ematologia o in collaborazione con i medici di medicina generale. I pazienti con MGUS a rischio evolutivo intermedio-alto, oltre allo screening su siero e urine di primo livello, vengono sottoposti ad agoaspirato midollare e biopsia ossea. La percentuale di plasmacellule presenti nel midollo permetterà di confermare la diagnosi di MGUS (plasmocitosi <10%) o fare diagnosi di mieloma (plasmocitosi >=10%).

2. OBIETTIVO E SCOPO

L'obiettivo principale del presente documento è quello di fornire indicazioni sul corretto percorso diagnostico sia al momento del primo riscontro di una componente, quando è necessario operare un primo inquadramento diagnostico e prognostico (rischio di progressione), sia durante il monitoraggio clinico-laboratoristico del caso, poiché è la classe di rischio che stabilisce la tempistica ottimale del monitoraggio. Un ulteriore obiettivo di questo documento è quello di contribuire alla costruzione di un migliorato contesto culturale ed operativo che comporti la riduzione del numero di visite specialistiche ematologiche per i pazienti con MGUS a basso rischio di progressione e la facilitazione dell'accesso alle visite ematologiche per i pazienti con MGUS associate a fattori di rischio di progressione (rischio intermedio-alto).

Pertanto, ci si propone di:

- Stabilire una collaborazione tra i medici della UOC di Patologia Clinica e della UOSD Ematologia che permetta di creare dei percorsi facilitati per il paziente con diagnosi di MGUS
- Uniformare la diagnostica di laboratorio di primo livello delle MGUS
- Stabilire le analisi e le tempistiche ottimali per il monitoraggio delle MGUS
- Definire i flussi di pazienti con MGUS a basso rischio e con MGUS a rischio intermedio-alto
- Dare continuità assistenziale ai pazienti con MGUS a basso rischio che preferiscono continuare ad essere seguiti in un Centro specialistico o non possono essere affidati al MMG

3. CAMPO DI APPLICAZIONE

La Procedura si applica ai pazienti con MGUS che afferiscono alle varie strutture ed ambulatori della UOSD di Ematologia della ASL Roma I e all'Ambulatorio delle Gammopatie monoclonali di pertinenza della UOC Patologia Clinica.

4. MATRICE DELLE RESPONSABILITÀ

Responsabilità: le responsabilità per le attività e gli operatori previsti nella presente procedura sono indicati dalla seguente tabella secondo la priorità:

R= responsabile

R*= responsabile per ambito di competenza

C= collabora

I = Informato

v

| Fasi | Dirigenti UOC Patologia Clinica | Dirigenti UOSD Ematologia | Infermieri Ambulatorio Gammopatie | Infermieri Ambulatorio Ematologia |
|--|---------------------------------|---------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Accoglienza e registrazione del Paziente | | | R* | R* |
| Visita con eventuale prescrizione di esami diagnostici | R* | R* | | |
| Programmazione appuntamenti successivi | R* | R* | C | C |
| Invio Paziente ad altra U.O. | R*/I | R*/I | C | C |

5. MODALITÀ OPERATIVE

Caso 1: primo accesso del Paziente all'Ambulatorio di Ematologia. I pazienti con sospetta CM o CM già confermata accedono all'ambulatorio dell'UOSD di Ematologia mediante una prima visita ambulatoriale prescritta dal MMG e/o consulenza interna/esterna.

L'ematologo prescrive gli esami di laboratorio di primo livello e inquadra la MGUS in una delle 4 classi di rischio secondo le modalità precedentemente illustrate.

Le MGUS a basso rischio evolutivo potranno essere affidate per il successivo follow-up all'ambulatorio Gammopatie monoclonali della UOC Patologia Clinica attraverso un percorso interno.

Le MGUS a rischio intermedio/alto continueranno il percorso diagnostico/follow-up presso l'ambulatorio di Ematologia.

Le MGUS a basso rischio evolutivo seguite presso l'ambulatorio Gammopatie monoclonali della UOC Patologia Clinica proseguiranno il successivo follow-up presso lo stesso ambulatorio finché il Paziente presenta caratteristiche di stabilità. Nel momento in cui il Paziente è inquadrato come MGUS a rischio intermedio o elevato, o se compaiono "red flags" con sospetto di progressione, viene inviato all'Ambulatorio di Ematologia attraverso un percorso interno.

Caso 2: primo accesso del Paziente all'Ambulatorio Gammopatie monoclonali della UOC Patologia Clinica San Filippo Neri.

I pazienti con sospetta CM o CM già confermata accedono all'ambulatorio Gammopatie monoclonali della UOC Patologia Clinica mediante una prima visita ambulatoriale prescritta dal MMG.

| | | | |
|---|--------------|----------------------|-------------|
| PERCORSO DIAGNOSTICO PER LA STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO DEI PAZIENTI CON GAMMOPATIA MONOCLONALE | 0 ADO PRO 16 | Rev.0 del 25.06.2021 | Pag. 5 di 9 |
|---|--------------|----------------------|-------------|

Il patologo prescrive gli esami di laboratorio di primo livello e inquadra la MGUS in una delle 4 classi di rischio secondo le modalità precedentemente illustrate.

Le MGUS a rischio intermedio/alto saranno inviate direttamente a proseguire il percorso diagnostico/follow-up presso l'Ambulatorio di Ematologia.

Le MGUS a basso rischio evolutivo continueranno il follow-up presso l'Ambulatorio Gammopatie monoclonali della UOC Patologia Clinica finché il Paziente presenta caratteristiche di stabilità. Qualora durante il follow-up dovessero comparire "red flags" con sospetto di progressione o il rischio del Paziente dovesse essere rimodulato (intermedio o alto), viene inviato all'Ambulatorio di Ematologia attraverso un percorso interno.

Sia la UOSD Ematologia che l'Ambulatorio Gammopatie Monoclonali della UOC Patologia Clinica hanno a disposizione delle cartelle cliniche ambulatoriali elettroniche (AREAS-SAN), accessibili per entrambi gli ambulatori da Intranet aziendale, che permettono la visualizzazione reciproca delle informazioni dei pazienti.

- **Modalità di presa in carico del Paziente da parte della UOSD Ematologia**

1. **Ospedale Santo Spirito:** "Visita ematologica percorso interno-consulenza ematologica" ogni Martedì ore 8.30. Per appuntamenti telefonare con impegnativa al numero 06.68352131.
2. **Ospedale San Filippo Neri:** il Paziente può contattare direttamente l'ambulatorio di ematologia al numero 0633062252 con impegnativa di Visita ematologica di controllo per presa in carico MGUS
3. **PTP Nuovo Regina Margherita:** il Paziente può contattare l'ambulatorio di ematologia al numero 0658443825/26 con impegnativa di Visita ematologica prima visita per presa in carico MGUS

- **Modalità di presa in carico del Paziente da parte della UOC Patologia Clinica**

1. **Ospedale San Filippo Neri:** il Paziente può contattare il Centro Emostasi/Ambulatorio Gammopatie al numero 0633062629 -2977 con prescrizione di "Visita internistica con la nota Gammopatie monoclonali - LB407" dal lunedì al sabato dalle 8 alle 12:30.

L'ambulatorio Gammopatie monoclonali si effettua il primo e il terzo martedì del mese dalle ore 15 alle ore 17.

6. INDICATORI

- Numero di Pazienti inviati dalla UOSD Ematologia all'Ambulatorio Gammopatie Monoclonali della UOC Patologia Clinica
- Numero di Pazienti inviati dall'Ambulatorio Gammopatie Monoclonali della UOC Patologia Clinica all'Ambulatorio della UOSD Ematologia

7. REVISIONE

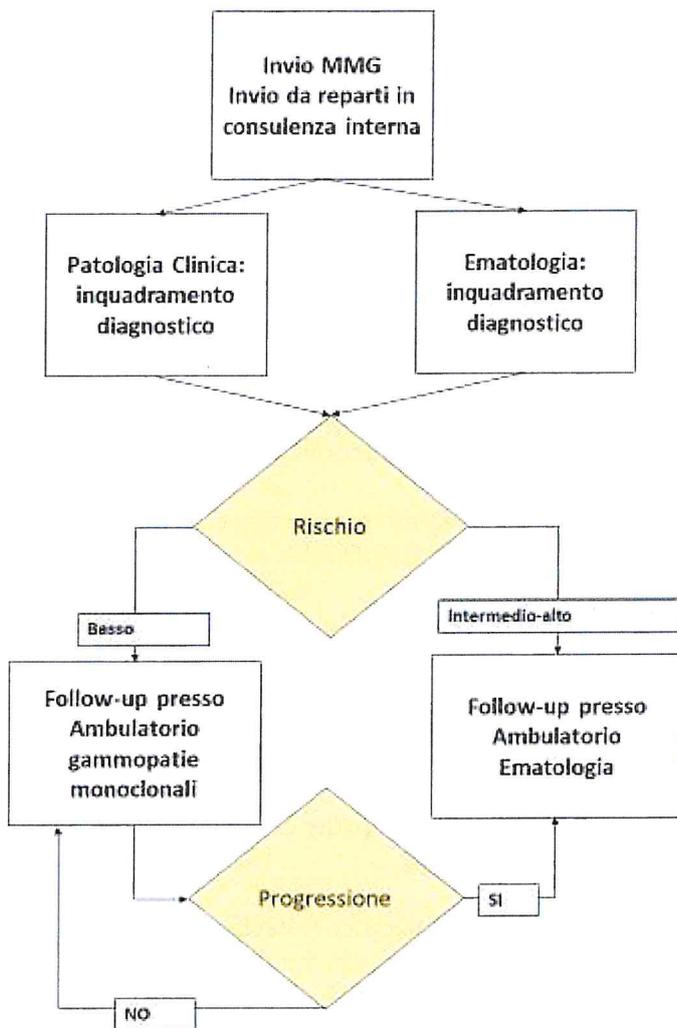
La revisione del documento verrà attuata in concomitanza all'emissione di nuove indicazioni istituzionali, nazionali e/o regionali e a cambiamenti organizzativi e gestionali nell'ambito dell'azienda.

| | | | |
|---|--------------|----------------------|-------------|
| PERCORSO DIAGNOSTICO PER LA STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO DEI PAZIENTI CON GAMMOPATIA MONOCLONALE | 0 ADO PRO 16 | Rev.0 del 25.06.2021 | Pag. 6 di 9 |
|---|--------------|----------------------|-------------|

8. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014.
2. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Eng J Med* 2006
3. Go RS and Rajkumar SV. How I manage monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood.* 2018
4. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2007
5. 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
6. Tate J, Caldwell G, Daly J, et al. Recommendations for standardized reporting of protein electrophoresis in Australia and New Zealand. *Ann Clin Biochem* 2012;49:242-56.
7. Graziani MS, Dolci A, Greco C, et al. per il Gruppo di Studio Proteine di SIBioC. Indicazioni per la richiesta di elettroforesi proteica. *Biochim Clin* 2008;32:48-51.
8. Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS, et al. on behalf of the International Myeloma Working Group. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006;20:1467-73.
9. Merlini G, Palladini G. Differential diagnosis of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012:595-603.
10. Kyle RA 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 June ; 24(6): 1121-1127.

9. DIAGRAMMA DI FLUSSO



10. ALLEGATI

Allegato I. Metodologie di laboratorio

11. RINTRACCIABILITÀ E CUSTODIA

La presente Procedura è presente in forma cartacea nelle UU.OO. coinvolte e disponibile in formato elettronico sull'Intranet aziendale.

| | | | |
|---|--------------|----------------------|-------------|
| PERCORSO DIAGNOSTICO PER LA STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO DEI PAZIENTI CON GAMMOPATIA MONOCLONALE | 0 ADO PRO 16 | Rev.0 del 25.06.2021 | Pag. 8 di 9 |
|---|--------------|----------------------|-------------|

Handwritten signature

Il sostanziale contributo del laboratorio nei diversi contesti clinici presuppone una specifica competenza volta ad una attenta ricerca, tipizzazione e misurazione delle CM anche più piccole e alla costante collaborazione tra clinico e laboratorista per una appropriata gestione di questi pazienti. Nella diagnostica di laboratorio per la definizione e caratterizzazione delle gammopatie monoclonali gli accertamenti eseguibili per studiare le proteine su siero ed urine sono i seguenti:

L'elettroforesi delle sieroproteine (S-EF) è la tecnica che consente di rilevare l'omogeneità chimico-fisica della proteina secreta dal clone plasmacellulare ed è quindi, al momento, l'esame di elezione per la rilevazione delle CM sieriche e per la loro quantificazione. La S-EF viene eseguita sia a scopo di screening per la ricerca di una eventuale CM, sia per il monitoraggio del paziente con CM.

La caratterizzazione immunologica delle CM viene effettuata con **immunofissazione su gel di agarosio (S-IF)** o con immunosottrazione con tecnica capillare (S-IS) ed è necessaria per la conferma della natura immunoglobulinica della CM evidenziata al tracciato elettroforetico e per identificare l'isotipo della catena pesante e la classe della catena leggera della immunoglobulina secreta dal clone. La S-IF consente inoltre di evidenziare CM non rilevabili al tracciato elettroforetico o perché presenti in scarsa quantità (cloni oligosecernenti o secernenti IgD o IgE o catene leggere) o perché nascoste da altre proteine presenti fisiologicamente e migranti nella stessa zona elettroforetica. Il tipo di Immunoglobulina coinvolta fornisce informazioni essenziali non solo diagnostiche ma anche prognostiche.

La ricerca della proteina di Bence Jones (PBJ) nelle urine viene eseguita in primo luogo qualitativamente con una **immunofissazione urinaria (U-IF)** che consente di evidenziare la caratteristica di monoclonalità della catena leggera identificata. La quantificazione della PBJ dei campioni risultati positivi alla ricerca qualitativa, viene successivamente eseguita su un campione temporizzato tramite determinazione indiretta con scansione densitometrica del picco evidenziato misurato in rapporto alle proteine totali urinarie. La determinazione della PBJ è ad oggi un esame di laboratorio di rilevante importanza clinica nella gestione di alcune DP, come l'amiloidosi AL, la malattia da deposito di catene leggere e il mieloma non secernente, e nella fase di inquadramento clinico delle MGUS e MGCS, nonché nella valutazione della risposta al trattamento terapeutico del mieloma multiplo.

La quantificazione nefelometrica delle catene leggere libere nel siero kappa (κ) e lambda (λ) (**serum Free Light Chain, sFLC**), sviluppata nei primi anni 2000 ha segnato un rilevantissimo avanzamento nella diagnostica e nel monitoraggio laboratoristico dei pazienti con GM. Per la determinazione delle sFLC nel siero nel nostro Centro è utilizzata metodica nefelometrica con anticorpi monoclonali (Siemens). Uno sbilanciamento quantitativo delle concentrazioni delle catene leggere libere kappa e lambda (rappresentato dal rapporto κ/λ , rFLC) viene ritenuto (sia pure con alcune riserve e cautele) una prova indiretta di clonalità. Questo esame fa oramai indiscutibilmente parte del pannello iniziale della valutazione di un paziente con CM (provata o sospetta) ed è in grado di rilevare e misurare una CM a catene leggere in quasi tutti i pazienti con malattia non secernente o oligosecernente e con amiloidosi AL. La misura delle sFLC può sostituire in alcuni casi la determinazione della PBJ; tuttavia nella amiloidosi AL ed in altre situazioni caratterizzate da CM esigue o comunque elusive, la misura delle sFLC deve comunque essere associata ad S-IF ed U-IF per garantire la massima sensibilità diagnostica. Non essendo disponibile un cut-off specifico per metodica in letteratura (presente per la metodica policlonale Binding Site), utilizziamo l'incremento/decremento del FLC ratio solo per valutare una eventuale progressione.

La quantificazione turbidimetrica delle immunoglobuline (Ig) nel siero (IgG, IgA, IgM), permette di rilevare soppressione della immunoglobulina non coinvolta. Il dosaggio delle Ig non deve essere utilizzato per il monitoraggio della CM in quanto misura anche le Ig policlonale e il calibratore, policlonale, può dare una risposta non lineare in presenza di una C.M.

